

L'action de la Spiramycine sur la toxoplasmose expérimentale chez la Souris

Par Milan MILOVANOVIC et Mihailo SRETENOVIC

A partir de 1941 de nombreux auteurs se sont préoccupés de trouver un remède qui serait efficace contre le toxoplasme. On avait expérimenté avec diverses thérapeutiques et antibiotiques chez les animaux, et certains ont été employés aussi chez l'homme atteint de toxoplasmose aiguë et chronique. La spiramycine, antibiotique extrait de *Streptomyces ambofaciens*, a suscité notamment un grand intérêt. Pinnert-Sindico [cité par Garin et Eyles (3)] a isolé en 1951 cet organisme de la terre dans la France du Nord. Bogacz (1) a rapporté en 1954 des résultats sur l'efficacité de cet antibiotique dans la toxoplasmose du lapin et de la souris, tandis que Garin et Eyles (3) en 1958 ont pu confirmer dans leurs travaux individuels que la spiramycine possède une action protectrice qui est capable de protéger les souris inoculées par une dose léthale de *T. gondii*. Ces auteurs ont inoculé les souris par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée avec 5.000, 10.000 et 20.000 parasites, de souche RH et les ont traitées par 8 mg de spiramycine par jour, avec un résultat de 80 % de guérison.

Chodos et Habegger-Chodos (2) en 1961 ont traité 67 malades atteints d'uvéite postérieure par la spiramycine et obtenu de très bons résultats. Ils pensent que cet antibiotique peut remplacer la pyriméthamine et la sulfadiazine. Giles, Jacobs et Melton [1964 (4)], par six expérimentations chez les lapins, avec uvéite antérieure, provoquée par *T. gondii*, ont appliqué la spiramycine avec une dose de 125 et 250 mg/kg par jour et obtenu un bon effet thérapeutique. L'effet était meilleur quand le traitement était combiné avec la pyriméthamine.

Résultats

L'intention de ce rapport est d'examiner l'action de la spiramycine sur la toxoplasmose expérimentale chez les souris par incubation d'un grand nombre différent de parasites par voie intra-péritonéale, pour avoir un juste aspect de l'étendue du spectre thérapeutique de cet antibiotique. On a constaté dans les expérimentations de Garin et Eyles que la spiramycine était efficace quand les souris recevaient jusqu'à 20.000 para-

(*) Ce travail a été présenté au 1^{er} Congrès international de Parasitologie, 1964, à Rome.

sites. Dans notre travail, nous avons augmenté les doses de toxoplasmes de 50.000 à 250.000, afin de préciser l'importance du rôle de la spiramycine dans la toxoplasmose expérimentale.

Les expérimentations ont été effectuées chez les souris blanches, de 20-30 g, avec la souche de toxoplasmes RH-Sabin, et la spiramycine a été employée en solution de 1 % dans l'eau distillée, à la dose de 250-320 mg/kg par jour.

a) La première série a reçu 60.000 toxoplasmes par voie intrapéritonéale et le traitement a commencé le même jour par une dose de 8 mg de spiramycine, appliquée par voie sous-cutanée en deux doses régulières de 4 mg pendant dix jours. Ensuite le traitement fut continué avec 4 mg pendant vingt jours, les premiers dix jours quotidiennement, et les suivants dix jours, tous les deux jours. Sur un lot de huit souris, le pourcentage fut de 75 %.

Les souris survivantes étaient encore en vie six mois après, sans aucun signe de maladie. Quelques-unes furent alors sacrifiées et dans les frottis du foie, de la rate, du poumon et du cerveau, colorés par Giemsa, aucun toxoplasme ne fut découvert. Ensuite, nous avons inoculé des organes macérés (foie et cerveau) de ces souris, par voie intrapéritonéale, à des souris saines, mais les animaux ne s'infectèrent pas, ce qui prouve que les toxoplasmes n'étaient pas présents dans les organes examinés. Au reste des animaux on avait inoculé, de nouveau, la souche RH et tous étaient morts, après cinq jours, de toxoplasmose aiguë.

b) Pour la seconde série, dix souris furent inoculées avec 100.000 toxoplasmes intrapéritonéalement. La spiramycine a été appliquée de la même manière que précédemment et la guérison fut obtenue dans 40 %. Chez les trois souris qui n'avaient pas survécu à l'infection, on avait observé, entre le treizième et le quinzième jour du traitement, certains signes de paralysie unilatérale. L'une des souris était morte deux jours après l'apparition des signes paralytiques, tandis que les deux autres étaient sacrifiées. A l'autopsie, chez l'une on avait trouvé dans les frottis du foie des toxoplasmes ; cependant, dans la cavité péritonéale et dans les autres organes, les parasites n'étaient pas présents. Les souris saines, inoculées intrapéritonéalement avec des organes macérés, moururent cinq jours plus tard avec des signes de toxoplasmose aiguë et avec une grande quantité de parasites dans l'ascite et autres organes. Ceci confirme que la spiramycine n'a pas été capable d'empêcher le développement de l'infection, quoique le cours de la maladie fut plus long. Chez les souris guéries on n'a pas observé de signes de toxoplasmose, même après un plus long délai.

c) Pour la troisième série d'expériences, cinq souris ont reçu 160.000 toxoplasmes par voie intrapéritonéale. Le même jour on commença la spiramycine (4 mg par voie intrapéritonéale et 4 mg par voie sous-cutanée). Une seule souris a été guérie (20 %), tandis que les quatre autres mouraient dans un délai de quinze à dix-huit jours. Chez deux souris on a remarqué des symptômes de paralysie. Dans cette expérience la spiramycine avait prolongé le cours expérimental de l'infection pour un certain temps, mais n'avait pas réussi à empêcher l'issue fatale. Des sub-inoculations avec les organes des souris mortes déterminèrent chez toutes les souris saines l'infection, et les animaux moururent cinq à six jours après l'inoculation.

d) Pour cette expérience on a employé douze souris qui avaient reçu 250.000 toxoplasmes par voie intrapéritonéale. Le traitement consista en 8 mg de spiramycine deux fois par jour. Chez quatre, le traitement fut commencé le jour même de l'inoculation, chez deux, un jour après l'infection, chez deux, deux jours après l'infection et chez les quatre dernières souris le troisième et le quatrième jour de l'inoculation. La létalité fut de 100 %, les souris succombant déjà avant le sixième jour. A l'autopsie, les toxoplasmes vivants étaient présents partout : dans l'ascite, le foie et la rate. On peut constater par ces expériences que la spiramycine ne possède pas la capacité de pouvoir protéger les souris, si l'inoculation s'effectue avec un très grand nombre de toxoplasmes.

e) Dans les expériences citées, à part la dernière, on commençait le traitement par la spiramycine en même temps que l'inoculation par les toxoplasmes, ce qui veut dire que l'action de cet antibiotique était active sur les parasites dès le début de l'infection. Le problème qui se pose maintenant est de savoir si la spiramycine est capable d'agir activement au cours de la toxoplasmose expérimentale, alors que l'infection s'est développée déjà dans les autres organes. Pour cette raison on a effectué encore une expérience supplémentaire chez dix souris. Après inoculation de 50.000 toxoplasmes par voie intrapéritonéale, la spiramycine a été appliquée de la même manière que dans l'expérience précédente. En prenant ce nombre de parasites on a voulu voir si, dans ce cas, la spiramycine serait aussi efficace, ou si elle menait à la guérison seulement si on commence le traitement aussitôt après l'inoculation, le même jour. Dans ce cas la guérison fut de 75 %. Mais si on applique la spiramycine à partir du deuxième, troisième ou quatrième jour, elle n'a aucune influence sur le développement de l'infection et ne peut pas empêcher l'issue fatale du cinquième ou sixième jour (tableau).

On constate, par cette série d'inoculations, que l'effet de la spiramycine sur la toxoplasmose expérimentale est important et que cet antibiotique peut protéger les souris et empêcher l'apparition de la maladie, même après l'inoculation par un bon nombre de parasites. Dans les infections massives, la spiramycine prolonge le cours de la toxoplasmose expérimentale jusqu'à quinze à dix-huit jours, où elle reste sans effet. Le mécanisme de l'action n'est pas clair, mais on suppose que son pouvoir antitoxoplasmique est basé sur certains processus métaboliques.

Les souris qui ont survécu à l'infection doivent être considérées comme guéries définitivement, car les subinoculations effectuées après six mois n'ont pas produit l'infection chez les souris saines, tandis que l'inoculation répétée par la souche RH menait rapidement à l'issue fatale, ce qui veut dire que les animaux étaient stérilisés. Dans le cas d'une infection latente, en prenant en considération la prémunition, qui a été décrite dans la toxoplasmose expérimentale par certains auteurs, on pouvait s'attendre à ce que les souris soient protégées par les réinoculations de toxoplasmes.

Même si nous n'avons pas réussi à obtenir un grand nombre de guérisons, notre opinion est que la spiramycine, en général, possède une vive action antitoxoplasmique, surtout dans les infections plus ou moins sévères. Dans ces cas, par son effet sélectif, elle aide l'organisme à arrêter et à maîtriser l'infection, qui est toujours fatale sans son application.

Tableau I

ACTION DE LA SPIRAMYCINE
SUR L'ÉVOLUTION DE LA TOXOPLASMOSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LES SOURIS

Séries	Nombre de souris	Nombre de toxoplasmes inoculés	Posologie mg/kg/jr	Guérisons
a	8	60.000	250-320	75 %
b	10	100.000	250-320	40 %
c	5	160.000	250-320	20 %
d	12	250.000	250-320	0 %
e	10	50.000	250-320	75 %

Conclusions

En examinant l'action de la spiramycine sur la toxoplasmose expérimentale chez les souris, nous avons pu constater que cet antibiotique permet d'obtenir 75 % de guérisons, quand les souris sont inoculées par 50.000 et 60.000 toxoplasmes de souche RH-Sabin par voie intrapéritonéale. Dans les infections massives par 100.000, 160.000 et 250.000 parasites, la spiramycine n'est pas efficace, ou très peu. Le pourcentage de guérisons est de 40 %, 20 % ou nul. La spiramycine a été appliquée, dans nos expériences, par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale à la dose de 8 mg par jour pour les premiers dix jours et ensuite de 4 mg un jour sur deux pendant vingt jours. L'effet positif existe seulement si on commence le traitement aussitôt après l'inoculation, le même jour. Chez un certain nombre de souris, qui n'ont pas survécu à l'infection, la spiramycine a néanmoins prolongé le cours de l'infection pendant quinze à dix-huit jours, tandis que les témoins mouraient toujours après cinq à six jours. La plupart des souris guéries ont été sacrifiées après six mois et les sub-inoculations par leurs organes aux souris saines n'ont pas provoqué la toxoplasmose aiguë.

Bibliographie

1. BOGACZ J., 1954. — *Bull. Soc. Path. exot.*, 47, 903-913.
2. CHODOS J. and HABEGGER-CHODOS H., 1961. — *Arch. of Ophthalmology*, 65, 401-409.
3. GARIN J. et EYLES D., 1958. — *Presse médicale*, 66, 42, 957-958.
4. GILES C., JACOBS L. and MELTON M., 1964. — *Arch. of Ophthalmology*, 71, 119-127.
5. FRANÇOIS J., 1963. — *La toxoplasmose et ses manifestations oculaires*, Masson et C^{ie}, Paris.

Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Médecine de Beograd
(Chef : Prof. D^r M. MILOVANOVIC)