ANNALES DE PARASITOLOGIE

HUMAINE ET COMPARÉE

Tome XLI

1966

N° 1

Annales de Parasitologie (Paris), t. 41, 1966, n° 1, pp. 5 à 18

MÉMOIRES ORIGINAUX

Infections en série par le *Plasmodium berghei* de Souris blanches traitées

Par J. SAUTET, R. DUPOUX, J. FONDARAI, J. ALDIGHERI, A. BLANCARD
et N. BOIZIS

La régression dite spontanée du paludisme a toujours semblé mystérieuse ; toutes les hypothèses émises pour tenter de l'expliquer sont invérifiables et probablement les raisons sont multiples.

C'est ainsi, en particulier, que lors des Journées de Strasbourg en 1953, cette question fut-elle débattue par de nombreux auteurs : J. Callot, F. Coutelen, H. Harant, J.-A. Rioux, J. Biguet, J.-M. Doby-Sigalas, R. Pautrizel, H. Sansarricq, H. Helluy, Wanson, Laigret, J. Ranque, R. Despieds, J. Moignou, J. Deniaud, Ph. Chédid, Crosnier et l'un de nous.

Pour la plupart des auteurs, le rôle de la quinine était un des facteurs capitaux, pour d'autres le mieux-être, pour d'autres la disparition de l'anophélisme, ou ses modifications biologiques ; pour l'un de nous, cette régression aurait pour cause une moins grande aptitude du parasite à former des gamètes, que cela soit dû à l'usage des médicaments ou à toute autre cause. Tout cela en réalité ne fait que reprendre les anciennes constatations de Laveran : « Si les conditions d'existence s'améliorent, l'hygiène générale s'améliore aussi, le nombre des malades diminue d'année en année ; le médecin est consulté dès qu'un cas de fièvre se produit, la quinine est distribuée largement et les Anophèles ne peuvent plus s'infecter en piquant l'homme. » Certes, nous savons que la quinine n'agit pas sur les gamétocytes et ne peut directement empêcher les Anophèles de s'infecter, mais il n'en est pas moins vrai, et en 1933 nous

l'avons vu en Corse, que l'usage de la quinine finit par avoir une action indirecte, qui arrive à des résultats satisfaisants.

En 1956, rappelant des expériences antérieures, nous constatons qu'il n'y avait pas de survie chez les souris inoculées de *P. berghei*, nourries pauvrement, malgré un traitement unique de cinq jours, alors que l'on obtient des guérisons de 5 à 20 % si, traitées de la même manière, on ajoute simplement au régime des souris du lait, du beurre ou du phosphate bicalcique + vitamine D ; nous nous demandions alors si la multiplication des traitements courts ne serait pas capable de finir par stériliser une population totale.

Or, la présente expérience répond partiellement à cette question, avec cette seule différence que le régime de nos souris fut simplement celui normal de notre élevage : pain dur, biscuit extra-labo M 25 (composition = matières protéiques : 24 %, matières grasses : 4,5 %, matières minérales : 9 %, matières celluloseuses : 6,5 %, humidité : 12 %, vitamine A enrobée : 10 000 U.I. au kilo, vitamine D3 enrobée : 4 000 U.I. au kilo), carotte, eau ; afin de nous replacer, autant que possible, dans des conditions habituelles, tant les éléments capables de faire varier le pouvoir pathogène de *P. berghei* chez la souris blanche nous semblent nombreux, bien qu'infiniment moins variables que pour le rat blanc, que nous avons écarté pour cette raison.

Certes, il est impossible d'identifier le paludisme humain à celui de la souris, mais comme l'expérimentation humaine est difficile (hors de la malarithérapie) et celle sur les singes interdite à nous, faute de locaux et d'argent, nous pensons que nous pouvons cependant relater notre expérimentation et tenter d'en tirer certaines conclusions, assorties de toutes les réserves voulues, bien entendu.

Expérimentation

P. Ramakrishnan, L. J. Bruce-Chwatt, Satya Prakash, D. S. Chowdhury, S. Patanayak, Dalip Snigh et S. K. Dhar, dans une publication de l'O.M.S. intitulée : « Sélection d'une souche de souris blanches réfractaires à l'infection à *P. berghei* », font état d'expériences faites au Nigéria en 1957 sur quatre générations de souris et puis aux Indes sur sept générations en vue de créer une race réfractaire au *P. berghei*. Ils ont obtenu des résultats qui, toutes proportions gardées, le but et la technique n'étant pas les mêmes, offrent une certaine similitude avec les nôtres : réponse tardive à l'hypothèse à la sixième génération seulement, nécessité d'opérer sur beaucoup d'individus (274), nécessité d'avoir une souche de souris non primitivement plus ou moins réfractaire à l'infection, emploi de doses antimalariques destinées, non à stériliser, mais à rendre l'infection subpatente.

Voyons d'abord le protocole, puis ensuite la marche de l'expérience.

1° Technique employée :

Les diverses expériences ont été faites avec des souris adultes de race Swiss, sauf exception que nous signalons, et avec une souche de *Plasmodium berghei* provenant

originellement de l'Institut de Parasitologie de Paris (entretenu depuis plusieurs années dans notre Laboratoire). Ces souris avaient un régime bien équilibré et parfaitement normal, que nous avons signalé précédemment ; il y avait trois à cinq souris par cage (n° de 400 à 490).

Les souris ont toutes été inoculées par voie intra-péritonéale avec 0,15 cm³ d'un mélange de sang impaludé et d'eau citratée à 2 % à parties égales, pour les premiers passages ; sang prélevé lorsque la parasitémie semblait *avoir atteint son niveau le plus bas* sous l'influence du traitement ; puis, par la suite, et suivant l'évolution, des inoculations furent faites en partant de souris en *rechute* ou *devenues négatives* ou encore *restées toujours négatives*.

Bien entendu, toutes les souris inoculées et devenues positives recevaient un traitement oral par sonde pendant cinq jours avec 0,2 mg de nivaquine par souris, *dès que la parasitémie était décelée* ; à partir du huitième passage, nous avons ajouté 0,8 mg de saponine de lierre (aimablement fournie par le Professeur Balansard), dans la pensée de favoriser l'absorption du médicament : ce qui semble s'être révélé exact.

Par conséquent, nous avons fait passer d'une souris à l'autre un plasmodium déjà touché par un antimalarique en un unique traitement, généralement insuffisant pour stériliser, *sans jamais traiter les rechutes parasitaires*, asymptomatiques généralement. N'est-ce pas un peu ce que faisaient autrefois les individus des régions palustres, qui prenaient juste de la quinine pour faire passer « l'accès » et dont le sang infectait ou non les Anophèles au hasard des périodes de parasitémie positives ou négatives ?

Dans ces conditions, notre souche a fini par presque disparaître, avec de profondes modifications évolutives.

2° Marche de l'expérience :

Voici déjà les résultats bruts :

PREMIER AU DIXIÈME PASSAGE :

- Ex. 400, premier passage : toutes les souris meurent positives.
- Ex. 404, deuxième passage : toutes les souris meurent positives.
- Ex. 407, troisième passage : toutes les souris meurent positives.
- Ex. 410, quatrième passage : toutes les souris meurent positives.
- Ex. 413, cinquième passage : toutes les souris meurent positives.
- Ex. 415, septième passage : toutes les souris meurent positives.
- Ex. 417, septième passage : toutes les souris meurent positives.
- Ex. 420, huitième passage : toutes les souris meurent positives.

Ex. 421, neuvième passage : deux souris meurent positives ; deux des souris après une phase de parasitémie ont présenté une négativation, dix-huit jours l'une (bleue), trois mois l'autre (rouge). C'est cette souris rouge qui fut le point de départ de la véritable expérimentation : à la première faille, nous avons voulu voir si elle irait en s'amplifiant.

Ex. 422, dixième passage (à partir de la 421^e, bleue) : toutes les souris meurent positives.

Nous poursuivons alors avec les souris des cages du dixième passage (426 et 432) provenant de l'inoculation avec du sang de la souris rouge cage 421.

Ex. 426, dixième passage : inoculation après 40 jours ; deux souris après s'être positivées, se négativent et le restent pendant huit mois presque constamment, sauf réapparition de très rares schizontes à des intervalles très éloignés.

Ex. 432, dixième passage : inoculation après quinze jours ; deux souris positives se négativent et le restent habituellement pendant huit mois avec réapparition de schizontes à intervalles éloignés. Une autre souris mourut après deux mois cependant.

Ex. 436, dixième passage : inoculation après 100 jours (en partant toujours de la souris rouge 421), mais n'ayant pas présenté de parasites dans le sang depuis trois mois ; aucune souris ne devient positive, donc, *première perte possible de la souche*.

ONZIÈME PASSAGE :

Ex. 423 : inoculation à partir de 422 ; toutes les souris pour la cage 423 meurent positives.

Ex. 433 : inoculation à partir de la cage 426 après 19 jours négatifs.

Ex. 434 : inoculation à partir de la cage 426 quatre jours après une positivation passagère.

Ex. 437 : inoculation à partir de la cage 426 après 30 jours négatifs.

Ex. 443 : inoculation à partir de la cage 426 sept jours après une positivation passagère.

Ex. 477 : inoculation à partir de la cage 426 après huit mois.

Pour la cage 433 : toutes les souris deviennent positives ; deux meurent rapidement, deux souris se positivent, puis se négativent avec apparition rare de quelques schizontes.

Pour la cage 434 : deux souris restent négatives (*perte de la souche*), une souris se positive puis se négative avec apparition de quelques schizontes, une souris se positive et meurt en 24 jours.

Pour la cage 453 : toutes les souris deviennent positives, une meurt, trois se négativent. dont deux avec rare apparition de quelques schizontes.

Pour la cage 477 : toutes les souris restent négatives (*perte de la souche*).

Ex. 435 : inoculation à partir de la cage 432 après 25 jours.

Ex. 439 : inoculation à partir de la cage 432 après 53 jours.

Ex. 440 : inoculation à partir de la cage 432 après 25 jours.

Ex. 441 : inoculation à partir de la cage 432 après 25 jours.

Ex. 471 : inoculation à partir de la cage 432 après 9 mois.

Pour la cage 435 : une souris se positive et meurt en 26 jours (*perte de la souche*), deux souris sont totalement négatives, une souris présente de rares schizontes le sixième jour et reste négative.

Pour la cage 439 : toutes les souris restent négatives (*perte de la souche*).

Pour la cage 440 : deux souris se positivent et meurent.

Pour la cage 440 : deux souris se positivent puis se négativent, sans rechute.

Pour la cage 441 : trois souris restent négatives (*perte de la souche*), une souris présente un ou deux schizontes le 17^e jour et redevient négative.

Pour la cage 471 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

DOUZIÈME PASSAGE :

Inoculation à partir des cages 433, 434, 443, 477, 440 et 471 en partant de souris qui se sont négativées après traitement.

Ex. 438 : inoculation à partir de la cage 433 après 1 mois et 20 jours.

Ex. 442 : inoculation à partir de la cage 433 après 1 mois et 28 jours.

Ex. 444 : inoculation à partir de la cage 433 après 2 mois et 6 jours.

Ex. 446 : inoculation à partir de la cage 433 après 2 mois et 14 jours.

Ex. 447 : inoculation à partir de la cage 433 après 2 mois et 14 jours.

Pour la cage 438 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Pour la cage 442 : toutes les souris sont positives et meurent.

Pour la cage 444 : toutes les souris sont positives et meurent en un mois.

Pour la cage 446 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Pour la cage 447 : toutes les souris sont positives et meurent en trois semaines.

Ex. 445 : inoculation à partir de la cage 434 après 42 jours.

Ex. 448 : inoculation à partir de la cage 434 après 55 jours.

Ex. 472 : inoculation à partir de la cage 433 après 8 mois.

Pour la cage 445 : trois souris se positivent et meurent entre 17 et 27 jours, une souris se positive puis se négative, une souris présente un ou deux schizontes le 20^e jour et reste négative.

Pour la cage 448 : trois souris se positivent et meurent, une souris se positive puis se négative.

Pour la cage 472 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Ex. 474 : inoculation à partir de la cage 443 après sept mois ; pour cette cage, toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Ex. 492 : inoculation à partir de la cage 477 ; pour cette cage, toutes les souris sont négatives après 23 jours (*perte de la souche*).

Ex. 449 : inoculation à partir de la cage 440 après 25 jours.

Ex. 450 : inoculation à partir de la cage 440 après 36 jours.

Ex. 451 : inoculation à partir de la cage 440 après 42 jours.

Ex. 473 : inoculation à partir de la cage 440 après 7 mois.

Pour la cage 449 : toutes les souris se positivent puis se négativent avec de rares résurgences à parasites très rares.

Pour la cage 450 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Pour la cage 451 : deux souris se positivent puis se négativent, une souris reste négative (*perte de la souche*).

Pour la cage 473 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

TREIZIÈME PASSAGE :

Ex. 452 : inoculation à partir de la cage 445 après un mois.

Ex. 475 : inoculation à partir de la cage 445 après six mois.

Pour la cage 452 : toutes les souris sont négatives.

Pour la cage 475 : toutes les souris sont négatives.

Ex. 453 : inoculation à partir de la cage 448 après 1 mois.

Ex. 456 : inoculation à partir de la cage 448 après 50 jours.

Ex. 459 : inoculation à partir de la cage 448 après 95 jours.

Ex. 462 : inoculation à partir de la cage 448 après 107 jours.

Ex. 463 : inoculation à partir de la cage 448 après 107 jours.

Ex. 464 : inoculation à partir de la cage 448 après 107 jours.

Pour la cage 453 : toutes les souris se positivent et meurent.

Pour la cage 456 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Pour la cage 459 : toutes les souris se positivent et meurent en un mois.

Pour les cages 462-463-464 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Ex. 454 : inoculation avec la cage 449 après 42 jours.

Ex. 460 : inoculation avec la cage 449 après 93 jours.

Ex. 461 : inoculation avec la cage 449 après 100 jours.

Ex. 465 : inoculation avec la cage 449 après 105 jours.

Ex. 478 : inoculation avec la cage 449 après 6 mois, 5 jours.

Ex. 485 : inoculation avec la cage 449 9 mois après.

Pour la cage 454 : toutes les souris se positivent et meurent.

Pour la cage 460 : quatre souris se positivent et meurent, une souris se positive et puis se négative.

Pour la cage 461 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Pour la cage 465 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Pour la cage 478 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Pour la cage 485 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Ex. 457 : inoculation avec la cage 451 après 49 jours.

Ex. 476 : inoculation avec la cage 451 après 5 mois et demi.

Pour la cage 457 : toutes les souris se positivent et meurent.

Pour la cage 476 : toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

QUATORZIÈME PASSAGE :

Ex. 496 : inoculation avec la cage 475 après trois mois ; pour cette cage, toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Ex. 468 : inoculation à partir des cages 462, 463, 464 (mélange des sangs) après un mois et demi.

Ex. 469 : inoculation à partir des cages 462, 463, 464, après un mois et demi ; pour ces deux cages, toutes les souris sont négatives (*confirmation de la perte de la souche*).

Ex. 466 : inoculation à partir de la cage 460 après 45 jours.

Ex. 467 : inoculation à partir de la cage 460 après 53 jours.

Ex. 470 : inoculation à partir de la cage 460 après 67 jours.

Ex. 486 : inoculation à partir de la cage 460 après 6 mois.

Pour la cage 466 : toutes les souris se positivent et meurent.

Pour la cage 467 : toutes les souris se positivent et meurent.

Pour la cage 470 : les souris se positivent, puis se négativent (une meurt au bout de deux mois et demi sans présenter de parasitémie, affection intercurrente probable).

Pour la cage 486 : les souris sont négatives (*perte de la souche*).

Ex. 491 : inoculation à partir de la cage 478 après trois mois ; pour cette cage, les souris sont négatives (*confirmation de la perte de la souche*).

Ex. 495 : inoculation à partir de la cage 476 après trois mois ; Pour cette cage, les souris sont négatives (*confirmation de la perte de la souche*).

QUINZIÈME PASSAGE :

Ex. 470 : inoculation à partir de la cage 479 après 40 jours ; pour cette cage, toutes les souris sont négatives (*perte de la souche*).

SEIZIÈME PASSAGE :

Ex. 490 : inoculation à partir de la cage 479 après deux mois et demi ; pour cette cage, les souris sont négatives (*confirmation de la perte de la souche*).

*
**

Le tableau n° 1 et le schéma n° 2 permettront de saisir plus facilement l'essentiel de la marche de l'expérimentation.

3° Résultats.

Les principaux faits observés sont les suivants :

1° Jusqu'au huitième passage, l'infection s'est produite et a évolué selon les normes classiques bien étudiées en France par Sergent et Poncet, Fabiani et Orfila, Schneider et ses collaborateurs, etc... et cela en fonction du traitement ; nous n'y insisterons donc pas (au quatrième passage, une souris ne s'est pas infectée par suite d'une erreur technique).

2° Au neuvième passage, alors que deux souris ont évolué normalement vers la mort, deux ont présenté une négativation de leur sang, à l'examen microscopique.

3° A partir du dixième passage, les inoculations, faites depuis le sang de souris rescapées de ce neuvième passage, vont présenter après inoculation de sang (ou négatif microscopiquement ou positif microscopiquement) soit des infections devenant mortelles plus ou moins rapidement, soit des infections positives microscopiquement pendant un temps variable, puis devenant négatives, définitivement ou avec des réapparitions parasitaires très variables, mais toujours très courtes et très pauvres, semblables aux formes asymptomatiques du paludisme humain.

4° Nous constatons chez les souris infectées ayant guéri, mais ayant présenté des rechutes parasitaires décelées au microscope, que leur sang, entre les rechutes, est fréquemment négatif, puisque les souris neuves de contrôle, inoculées pendant ces périodes, sont le plus souvent restées totalement négatives.

5° La réapparition de parasites très rares dans le sang peut-être très lointaine. Exemple : souris 432 jaune, dont le sang est positif fugacement le 20 octobre 1963, alors qu'inoculée le 19 avril 1963 son dernier examen positif avant ce dernier remontrait au 31 mai 1963.

Les réapparitions microscopiques sont essentiellement *fugaces, discrètes, imprévisibles* ; remarquons que pour cette souris, à quatre reprises, les lots, neufs inoculés avec son sang, ont été négatifs et à une reprise un lot fut moitié négatif, moitié positif, témoignant ainsi de la rareté de parasites dans le sang. *La négativité de souris infectées avec du sang d'autres animaux ne signifie donc pas la guérison forcément* ; il faut, pensons-nous, au moins deux générations pour, peut-être, pouvoir l'affirmer.

6° A partir des onzièmes passages, nous avons constaté que la période prépatente semblait s'allonger parfois d'une façon assez sensible par rapport à celle des premiers

passages (un à sept jours avec surtout des prédominances de deux à quatre, chiffres concordant avec ceux donnés par J. Orfila); en effet, nous avons trouvé des chiffres de 18 à 10 jours surtout; cependant, ce n'est pas une règle, car nous avons eu parfois aussi des périodes prépatentes courtes avec du sang provenant de souris ayant eu une période prépatente particulièrement longue.

7° L'enchevêtrement de résultats positifs, négatifs ou négatifs après le huitième passage est tout à fait typique et indique que si certains *Plasmodium* de la souche, déterminant des infections atténuées, bénignes et traînantes, évoluent vers la guérison, d'autres donnent des infections mortelles typiques. Il faut aussi remarquer que plusieurs souris inoculées avec le même mélange de sang peuvent donner les trois modes (ex. cage : 445 : positif, négatif, guérison). Rappelons que les souris sont toutes aussi identiques que possible et à la même alimentation.

8° L'inoculation de la souche en employant cette même technique de traitement dès l'apparition de la parasitémie rend difficile son entretien, les négativations devenant nombreuses, bien qu'on ne puisse pas dire que la souche perde son pouvoir pathogène, puisqu'il y a certaines souris qui font encore des infections typiques, comme nous venons de le dire.

Discussion

L'interprétation de tels résultats n'est certes pas facile.

Il ne peut s'agir, pensons-nous, de phénomènes d'immunité, puisqu'en aucun cas, un sérum immun n'a été inoculé. Tout au plus pourrait-on dire que certaines souris traitées ont fait des phénomènes d'immunité passagère à la suite de l'inoculation d'un *Plasmodium*, rendu « moins pathogène » par le traitement ?

Du reste, la constatation d'une atténuation possible du *Plasmodium berghei*, chez des souris déterminées par des médicaments et des régimes, est bien connue, entre autres, avec les travaux de Lapierre, de Fabiani et Orfila, de Raffaële et Carrescia, de Carrescia et Arcoles, de Schneider, de Galliard et Lapierre, des nôtres, etc... De même Sergent et Poncet, sur 81 souris, ont eu onze infections latentes avec trois guérisons après traitement par la nivaquine, mais 70 cas mortels; par contre, en maintenant une lignée de *Plasmodium berghei* en contact avec de petites quantités de nivaquine, ils ont constaté une résistance à l'action du médicament; nous avons vu, nous aussi, une résistance se manifester avec une dose massive du même produit. Nous sommes bien loin alors des résultats obtenus aujourd'hui dans notre expérience.

Il ne semble pas, en tout cas, que nos observations puissent être superposées à celles de E. Sergent ou à celles de Cox (1957) qui constatèrent que les *Plasmodium* prélevés sur des animaux où ils avaient végété au stade latent métacritique, obtenu par l'action de médicaments, étaient plus virulents que ceux provenant de souches originales.

Certes, nous le répétons, nous avons vu de temps à autre des souris inoculées avec du sang d'animaux en période latente, depuis longtemps, présenter des infections

typiques, sans plus, mais beaucoup plus souvent nous obtenons, soit des inoculations sans suite, ou positives se négativant : par exemple, pour les passages 11°, 12°, 13° et 14°, nous avons, à la suite d'inoculations à des souris neuves de sang provenant de souris en période latente, constaté que :

COURBE 1

SCHÉMA 2

Nous avons représenté les résultats en traçant trois courbes en fonction du numéro du passage :

- 1) Courbe de pourcentage des décès.
- 2) Courbe de pourcentage de contaminés.
- 3) Courbe de pourcentage d'indemnes.

Ces courbes se présentent de la façon suivante :

- 90 sur 164 restent négatives ;
- 52 sur 164 deviennent positives, puis passent en phase latente après traitement court ;
- 36 sur 164 deviennent positives et meurent malgré le traitement court.

Notre souche, ainsi entretenue et traitée une seule fois par souris, a donc bel et bien une tendance à disparaître ou à donner des infections latentes, à côté d'un nombre plus réduit de réactions normales positives et mortelles.

Par ailleurs, nous ne croyons pas qu'il soit possible de mettre en parallèle les faits observés chez les rats et les souris, l'évolution normale étant irrégulière et trop différente chez ces premiers.

Comme ce phénomène que nous observons se passe sur des animaux sains et bien nourris, sans régime spécial, mis dans les mêmes conditions, on ne peut pas penser non plus à une résistance du terrain, telle celle vue par Orfila, revue par nous, par K. Jacobi et Kretschmar, etc... (mais non par Schneider), chez des souris au régime lacté, qui présentaient une plus grande aptitude à bien répondre au traitement.

Il convient peut-être plutôt de penser *qu'une certaine sélection des parasites* de la souche se fait sous l'influence du traitement ; ce n'est là, bien sûr, qu'une hypothèse.

Cette hypothèse s'appuie tout de même sur un certain nombre de faits que nous avons essayé d'analyser.

COURBE DE POURCENTAGE DE DÉCÈS : Après s'être maintenue à 100 % pendant les huit premiers passages, elle décroît au cours du 9^e, 10^e et 11^e, pour venir se fixer à une valeur sensiblement constante de l'ordre de 25 à 30 %.

COURBE DE POURCENTAGE DE CONTAMINÉS : Naturellement, pendant les huit premiers passages, la valeur est 0 %. Elle croît ensuite pour passer par un maximum de 40 % pour le 10^e passage, puis décroît pour s'annuler entre le 13^e et le 15^e passage.

COURBE DE POURCENTAGE D'INDEMNES : Elle est évidemment constituée par la différence à 100 % des deux courbes précédentes. Elle demeure à 0 jusqu'au 9^e passage, puis croît pour finir vers le 13^e passage à une valeur de l'ordre de 65 %.

Nous avons également porté sur le graphique les intervalles de confiance des pourcentages en question.

Les intervalles de confiance ont été extraits de la table classique de Fisher.

Cependant, en ce qui concerne les huit premiers passages comptant quatre à cinq animaux chacun, il n'était pas du point de vue biologique satisfaisant de conserver des intervalles de confiance aussi larges que ceux correspondant aux décès de quatre souris sur quatre. Intuitivement, on est amené à penser qu'ils doivent pour les premiers passages être plus étroits.

Nous pensons qu'il est possible de raisonner de la façon suivante : si nous prenons le dernier passage ayant amené la mort de tous les animaux mis en expérience (le huitième en l'occurrence), l'intervalle de confiance est évidemment celui, large, donné par les tables.

Mais si nous considérons le septième passage, nous pouvons légitimement penser que la probabilité de décès doit être plus grande ou du moins égale à celle du huitième passage.

Si nous nous plaçons dans le cas le plus défavorable (probabilités égales), il s'ensuit que nous pouvons considérer que nous avons eu non plus quatre, mais huit animaux sur huit qui sont morts ; pour le cas de cette probabilité réelle, Po inconnue.

L'intervalle de confiance peut donc être légitimement calculé en partant de huit morts sur huit et non quatre sur quatre.

D'une façon semblable pour le sixième passage, on peut considérer que l'on a, pour Po, douze morts sur douze.

C'est ainsi que nous avons calculé les intervalles de confiance jusqu'au premier passage.

Avec ces réserves, il est certain que l'étude de la courbe obtenue ainsi que le schéma (fig. 2) représentant les filiations *sont plutôt en faveur d'une explication génétique avec sélection.*

En tout cas, le fait manifeste c'est que partant d'une souche typique très virulente, tuant la souris normalement en quelques jours, un traitement unique, court et reproduit pour chaque animal, dès qu'il y avait apparition de la parasitémie, a amené, dans le cas qui nous occupe, l'apparition d'infections plus bénignes, avec souvent rechutes inapparentes et dont la souris guérissait avec, de temps à autre, réapparition de la pathogénicité normale chez certaines souris. Il n'y a pas obtention d'une souche atténuée vraie et héréditairement transmissible à tout coup avec ce caractère, mais d'une souche où le caractère atténué semble prédominer et en tout cas qui, par le fait des nombreuses négativations, a une tendance à disparaître, que nous pourrions penser naturelle, si nous ne savions pas que de brefs traitements ont été administrés en début.

Ne nous trouvons-nous pas alors un peu dans les mêmes conditions que celles de l'homme des pays en régression palustre, où le *Plasmodium* attaqué souvent par des médications insuffisantes, mais à tout coup, tend à disparaître, comme nous venons de le voir chez nos souris, tout en laissant subsister longtemps un paludisme asymptomatique, pouvant là encore, de temps à autre, donner naissance à des atteintes typiques chez certains individus non prémunis ; mais de moins en moins, car peut-être une souche atténuée, que l'organisme combat facilement, a-t-elle tendance à s'individualiser ?

Les gamétocytes ont-ils également tendance à devenir de plus en plus rares chez la souris, comme nous en avons émis l'hypothèse dans la régression du paludisme ? C'est possible, mais nous ne pouvons le dire avec le *Plasmodium* d'inoculation intrapéritonéale, puisqu'elle entraîne déjà automatiquement la diminution de nombre ou même la disparition totale de ces formes sexuées.

Résumé

Les auteurs rapportent les résultats d'une série d'expériences effectuées sur des souris blanches infectées par le *P. berghei* et traitées avec 0,2 mg de nivaquine par animal en une seule série de cinq jours, dès apparition de la parasitémie ; puis ces souris

servaient à inoculer des animaux neufs, soit dès qu'on pensait observer la parasitémie la plus faible, soit à date plus ou moins lointaine chez les souris négatives ou après des rechutes parasitaires rares, asymptomatiques.

Dans ces conditions, au bout du huitième passage, on obtint une proportion importante de formes latentes, puis de négativations, sans que, dans d'autres cas, le pouvoir pathogène eût diminué. Une certaine sélection de souche de *Plasmodium* semble s'être produite. Après un an et demi d'expérience, on va en pratique vers une extinction de la souche avec des formes bénignes ou négatives se multipliant.

Les auteurs, sans vouloir donner une explication précise, rapprochent ces faits d'observation de ce qui s'est sans doute passé dans la régression « dite spontanée » du paludisme humain, où des traitements, entrés dans les mœurs des populations, ont mis les parasites en contact fréquent avec la quinine et probablement déterminé, par sélection, une augmentation identique du nombre des formes latentes ou négatives, telles qu'elles ont pu être observées dans cette expérimentation.

Bibliographie

- CARRESCIA (P. M.) et ARCOLÉO (G.), 1957. — Infezione da *P. berghei*. Fenomeni immunitari in infezioni cronizzate con clorochina. *Riv. Malario.*, 36, p. 51.
- COX (H. W.), 1959. — A study of relaps *P. berghei* infections isolated from white mice. *J. Immunol.*, 82, p. 209.
- FABIANI (G.), 1954. — Le paludisme expérimental des Rongeurs. Son intérêt en immunologie et en pathologie générale. *Bull. As. Dipl. Micro. Fac. Pharmacie, Nancy*, p. 3.
- GALLIARD (H.) et LAPIERRE (J.), 1957. — Facteurs d'exaltation et d'atténuation de la virulence de *P. berghei* chez la souris et le rat blanc. *Congrès Na. Roumain. Sciences Med. Bucarest*, p. 363.
- KRESTSCHMAR (W.), 1962. — Resistenz und Immunität bei mit *P. berghei* infizierten Mäusen. *Z. Tropen, Paras.*, 13, p. 159.
- LAPIERRE (J.), 1954. — *P. berghei* chez la souris. Apparition d'un état d'immunité à la suite de traitements répétés par la nivaquine au cours des rechutes. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 48, p. 380.
- ORFILA (J.), 1955. — Le paludisme expérimental de la souris blanche. *Thèse Médecine, Alger*.
- RAFFAËLE (G.), 1959. — Commento alle ricerche sulla fase esoeritrocitica dei parassiti malarici. *Riv. Mal.*, 38, p. 159.
- SAUTET (J.), 1932. — Régression du paludisme et moins grande aptitude du parasite à former des gamètes. *1^{er} Congrès Hygiène méditerranéenne, Marseille*, p. 242.
- SAUTET (J.), 1956. — Le rôle du terrain dans la régression dite « spontanée » du paludisme en France. *Press Méd.*, 64, p. 1091.
- SCHNEIDER (J.) et MONTÉZIN (G.), 1950. — Technique d'utilisation au Laboratoire de la nouvelle souche de *Plasmodium berghei* par l'étude et la recherche des médicaments antipaludiques. *Bull. Soc. Path. Exo.*, 43, p. 144.

- SERGENT (E.), 1959. — Réflexions sur l'épidémiologie et l'immunologie du paludisme. *Mémoires, Arch. Inst. Pasteur, Alger.*
- SERGENT (E.) et PONCET (A.), 1959. — Des variations expérimentales de la virulence de *P. berghei*, exaltation, atténuation, mithridatisme. *Arch. Inst. Pasteur Alger.*, 37, p. 227.
- , —, 1964. — La recherche en immunologie. *Rapport de cinq groupes scientifiques*, n° 286, O.M.S.
- , —, 1964. — Cultivation of Plasmodia and Immunology of Malaria. *Amer. Y. Trop. Med. and Hygiene*, 13, p. 145-241.

(Travail de l'Institut d'Hygiène Tropicale et de Médecine Sociale.

Faculté de Médecine de Marseille, Boulevard J.-Moulin)