

SOCIETE DES NATIONS.

C.H./Malaria/237.

Genève, le 8 mai 1936.

ORGANISATION D'HYGIENE.

COMMISSION DU PALUDISME

Le Secrétaire de la Commission du Paludisme a l'honneur de communiquer ci-dessous une note du Dr. G.T. BADENSKI de Bucarest, décrivant les techniques utilisées en malariathérapie dans les Centres de Rome et de Horton (Angleterre).

Dans l'exposé ci-dessous, on suivra un plan identique pour la description des techniques utilisées à Rome et à Horton. On examinera successivement les questions suivantes :

- 1°) Organisation des Services de malariathérapie,
- 2°) Souches utilisées.
- 3°) Inoculations au moyen de sang virulent.
- 4°) Inoculations par piqûres de moustiques infectés expérimentalement.
- 5°) Malades susceptibles d'être soumis à la malariathérapie et utilisation de ce mode de traitement pour les paludéens d'ancienne date.
- 6°) Surveillance des malades après la guérison clinique et le départ de l'hôpital.

CENTRE DE MALARIATHERAPIE DE ROME.

a) Organisation du Service.

Le Centre de malariathérapie de Rome se trouve à l'hôpital des maladies mentales "Santa Maria della Pietà", dans la localité de Monte Mario, banlieue de Rome. Il est constitué par un laboratoire que dirige un médecin malariologiste (Chef du laboratoire, le Dr. E. Mosna). Les travaux concernant les questions de malariologie sont exécutés sous la direction et le contrôle de la Section de Malariologie expérimentale (Directeur : M. le Professeur Missiroli) de l'Institut de Santé publique d'Italie, suivant les indications des médecins en chef des divers services de l'hôpital relatives au choix des malades, au moment de l'impaludation, etc.

Le laboratoire est aménagé dans un pavillon particulier où se trouve également le service anatomc-pathologique; il est assez éloigné des pavillons des malades. Le laboratoire ne dispose que d'une seule chambre, mais elle est spacieuse et peut contenir à la fois l'outillage nécessaire à l'élevage et à la surveillance des anophèles infectés et les tables pour les travaux : examens du sang et des anophèles.

Toutes les issues sont protégées mécaniquement.

L'inoculation est toujours faite après accord préalable avec la famille du malade, et le parent le plus proche doit signer d'avance un bulletin à cet effet.

Le laboratoire reçoit chaque jour, des différents services de l'hôpital, les listes des malades auxquels des inoculations doivent être faites. Le chef du laboratoire peut, suivant les besoins du moment, retarder de quelques jours l'inoculation.

Enfin le laboratoire procède à des inoculations à l'hôpital et, sur demande expresse des divers médecins traitants, dans les autres hôpitaux de Rome, ainsi que sur de nombreux malades dans les cliniques privées.

b) Souches utilisées.

Les souches utilisées pour la thérapeutique sont toujours des souches de tierce bénigne et de quarte. Les médecins de l'hôpital refusent de faire encourir à leurs malades le risque d'une fièvre hémoglobinurique, comme conséquence d'une inoculation de tierce maligne.

Actuellement on emploie trois souches de T.B. : deux indigènes et une de Madagascar. On utilise également une souche indigène de quarte.

Le nombre des souches a subi au cours des années quelques variations qui proviennent quelquefois des expériences, d'autres fois du nombre restreint de malades destinés à l'impaludation ou du pourcentage élevé de ceux-ci jouissant d'une immunité insoupçonnée.

La pureté des souches est obtenue : 1°) en inoculant toujours si possible plusieurs malades à la fois avec la même souche, 2°) en inoculant la T.B. à un malade qui a fait antérieurement une infection de quarte et vice-versa, 3°) en employant des anophèles pour la transmission de la maladie.

c) Inoculation avec du sang virulent.

L'inoculation avec du sang virulent est naturellement de règle pour la quarte. En ce qui concerne la T.B., la même voie est utilisée dans les circonstances suivantes : 1°) dans le cas d'une inoculation d'urgence, 2°) lorsque les lots d'anophèles infectés sont épuisés, 3°) pour certaines expériences telles que la comparaison du degré de virulence d'une même souche inoculée par injection de sang virulent ou par piqûre de moustiques.

La quantité inoculée est de 10 cc. et la voie intramusculaire est utilisée. On choisit pour l'injection la région fessière. Le sang est répandu en couronne autour du point d'inoculation par le retrait et la réintroduction à plusieurs reprises de l'aiguille, en évitant soigneusement de la retirer complètement de la peau. L'inoculation est suivie d'un léger massage de 2-3 minutes.

d) Inoculation par piqûres d'anophèles.

Faite seulement pour la T.B., elle présente sur les inoculations de sang virulent les avantages suivants :

1°) Elle donne souvent des résultats positifs avec la même souche là où l'inoculation du sang virulent n'a pas donné ou ne donnerait qu'un résultat négatif.

2°) Elle peut parer à la transmission éventuelle de l'infection syphilitique;

3°) Elle peut produire une infection en tous points comparable à l'infection naturelle - ce qui présente de grands avantages pour les recherches malarologiques.

4°) Elle peut fournir ainsi des résultats comparables sur l'action des divers médicaments antipaludiques, etc.

5°) Elle peut aisément maintenir la pureté des souches utilisées.

Les anophèles employés pour l'infection proviennent ou de régions à population anophélienne dense, mais exemptes de paludisme, ou des élevages faits dans le laboratoire.

Les captures ont toujours lieu, de préférence, dans des localités infestées par une des variétés de l'A. maculipennis. Pour l'élevage on choisit également les diverses variétés de cet anophèle. Mais, dans le premier cas, les variétés doivent forcément être mélangées.

L'utilisation des anophèles élevés au laboratoire est à peu près exclusive pour toute l'année. Ce n'est que pendant le mois de novembre, alors que l'élevage est impossible, que les lots infectés proviennent tous des captures.

Le taux de mortalité des anophèles capturés est toujours très élevé - 70, 80% et même davantage. Par contre, ce taux oscille aux alentours de 40% pour les lots élevés au laboratoire.

On utilise pour l'élevage un grand thermostat à eau d'une température constante de 27°C. Ce thermostat, dont le couvercle est en verre, est placé vers la fenêtre la plus ensoleillée. Sa capacité est telle qu'il peut aisément contenir 12 grands bassins en terre dont l'ouverture a un diamètre de 35 cm. environ. Les bassins remplis d'eau de source servent à l'éclosion des oeufs. Les larves sont nourries artificiellement jusqu'à leur transformation en pupes.

Pendant les saisons chaudes, quand la température intérieure du laboratoire dépasse souvent dans la journée les 27°C. du thermostat, on utilise pour l'élevage trois grands bassins rectangulaires, aux parois de verre; les oeufs éclosent ainsi à la température du laboratoire.

Les pupes sont recueillies dans de petits bocaux en verre qui sont placés dans des cages en gaze.

Les anophèles ainsi obtenus sont transférés, au nombre de trente, dans de petites cages également en gaze qui permettent aux insectes de se nourrir facilement sur des cobayes ou des lapins. Les cages sont enfermées dans un thermostat à 25° dont les parois intérieures sont garnies de linges mouillés. Les mêmes cages sont utilisées pour l'infection des lots de moustiques et des malades.

L'infection des anophèles est précédée d'un examen de sang du donneur. L'examen pratiqué à l'état frais doit montrer l'exflagellation des gamétocytes mâles. Après le repas infectant, on enlève les anophèles qui n'ont pas piqué et les cages contenant les anophèles gorgés de sang sont remises dans le thermostat jusqu'à l'apparition des sporozoïtes dans les glandes salivaires. Pendant ce temps, les anophèles sont nourris tous les trois jours sur le même malade si ce dernier n'a pris aucun médicament.

Le pourcentage d'infection des lots est déterminé par la dissection journalière des anophèles morts, provenant aussi bien de l'extérieur que des lots d'élevage.

Une fois les sporozoïtes dans les glandes, on place les cages dans une glacière à + 4°C après un jour d'acclimatation à la température ambiante.

Les lots infectés sont gardés à la glacière pendant deux mois. Après ce délai, ils ne peuvent plus transmettre l'infection.

Pour les inoculations, les lots sont mis 16-18 heures avant l'infection du malade dans le thermostat à 25°C.

On enregistre soigneusement dans le laboratoire les diverses dates relatives à l'élevage et aux infections des différents lots.

e). Malades.

Le choix des malades qui doivent être infectés incombe aux médecins des divers services.

Le traitement par le paludisme est assez souvent demandé même pour d'autres affections que la paralysie générale progressive, aussi le maintien des souches est-il en général assez aisé.

Les principales difficultés qu'il faut toujours surmonter dans une contrée paludéenne sont les suivantes : soit la présence d'anciens paludéens qui possèdent une immunité assez prononcée pour résister à toute tentative d'infection ; - soit des individus avec une infection latente qu'une nouvelle inoculation peut très facilement réveiller. On essaie d'obvier à ces inconvénients : 1°) par une recherche très minutieuse des antécédents paludiques ; 2°) par l'utilisation d'une souche appropriée, c'est-à-dire soit d'une souche d'origine étrangère, soit, par exemple d'une quarte chez un malade qui a subi antérieurement des accès spontanés de T.B. ; 3°) en pratiquant toujours, quand cela est possible, les inoculations par piqûres d'anophèles.

Le traitement de l'infection est fixé de commun accord avec le médecin traitant en ce qui concerne le moment de l'intervention qui, toutefois, peut être rapproché si le besoin s'en fait sentir. Quant aux doses et au choix des médicaments, les directives sont données par le directeur de la Section de malariologie expérimentale.

L'examen du sang est effectué journallement et les résultats sont consignés en commençant par le jour de l'infection et en finissant après le 3ème ou le 4ème résultat négatif.

La température est prise toutes les 4 heures pendant la période des accès. Le laboratoire conserve toutes les courbes thermiques.

Après la disparition des parasites et si l'état général est satisfaisant, on se borne à la simple observation clinique.

Le médecin traitant signale les recrudescences et les récidives au chef du laboratoire.

f) Surveillance des malades après qu'ils ont quitté l'hôpital.

Après son départ le malade est signalé au médecin traitant ou au médecin officiel de la localité dans laquelle il se rend et il est suivi par correspondance.

II. CENTRE DE MALARIATHERAPIE DE HORTON.

a) Organisation du Service.

Le centre de malariathérapie de Horton se trouve à l'hôpital des maladies mentales portant le même nom, aux environs d'Epsom, ville du Surrey à une vingtaine de milles de Londres.

Le Centre est placé sous la direction du Colonel James, conseiller pour les maladies infectieuses et tropicales au Ministère de la Santé publique d'Angleterre; Mr.P.G. Shute est chef de laboratoire. La surveillance clinique des malades est assurée par le Dr. Nicol, directeur de l'hôpital, assisté de la Doctoresse Hutton.

Le Centre est aménagé dans un pavillon particulier, et dispose de trois salles: une pour femmes, une pour hommes, une troisième de réserve. Deux chambres sont destinées à l'élevage des anophèles et deux au laboratoire, sans compter les annexes indispensables.

La protection mécanique est appliquée aux salles des malades et aux chambres d'élevage.

Les malades sont dirigés sur le Centre, puis après établissement du diagnostic, sont transférés dans le pavillon d'observation. Les impaludations sont pratiquées seulement pour la paralysie générale progressive. De même qu'en Italie, la famille du malade doit donner son approbation préalable. Une fois le traitement terminé, les malades sont répartis dans les différents services de l'hôpital.

Le Centre de malariathérapie de Horton est le seul de ce genre qui existe en Angleterre. Si la malariathérapie est pratiquée dans d'autres hôpitaux du pays, ceux-ci travaillent en relation avec divers laboratoires de parasitologie ou de bactériologie dans les centres universitaires, ou se bornent à maintenir les souches qui y sont employées - pour la plupart envoyées par Horton - par la seule inoculation du sang virulent.

Pour cette raison le Centre de Horton est souvent appelé à effectuer des inoculations non seulement dans les hôpitaux de Londres et des environs, mais dans tous le pays et jusque dans l'Etat libre d'Irlande.

b) Souches utilisées.

Les souches utilisées actuellement, et cela depuis longtemps, sont au nombre de trois: une souche de T.B. et une souche de T.M. de provenance roumaine; une souche de quarte de provenance hollandaise. Les souches ont été sélectionnées au début quant à leur pouvoir infectant, de sorte que l'on n'a jamais observé de cas de décès après une impaludation ou de fièvre hémoglobinurique à la suite d'une impaludation par T.M.

On obtient assez aisément la pureté des souches car l'Angleterre est une contrée non impaludée. (50 cas de paludisme spontané en 1919 constituent le nombre le plus élevé observé depuis cette date à ce jour). Même s'il existe assez souvent parmi les malades destinés à l'impaludation un pourcentage d'anciens paludéens, celui-ci est assez bas et, d'autre part, ainsi qu'on le verra, l'utilisation des anophèles facilite considérablement la tâche.

c) Inoculation avec du sang virulent.

La voie sous-cutanée qui est de règle pour la quarte, a été complètement abandonnée pour les autres souches.

Ce n'est que si les lots d'anophèles infectés manquent que l'on fait des inoculations de sang virulent, mais ce fait ne s'est plus produit depuis deux ans passés.

Actuellement les inoculations par sang virulent sont réservées uniquement aux hôpitaux éloignés auxquels le sang défibriné est envoyé par poste.

La quantité de sang inoculée est de 5 cc. L'inoculation est faite dans la région sous-scapulaire, par voie sous-cutanée. Elle est effectuée en couronne autour du point d'introduction de l'aiguille. Un léger massage de la région suit l'inoculation.

d) Inoculation par piqûre d'anophèles.

L'inoculation par les anophèles est toujours effectuée à l'aide de l'A. maculipennis, variété atroparvus. Cette variété de provenance indigène est élevée au laboratoire depuis le mois d'août 1933 et compte maintenant de nombreuses générations successives et ininterrompues.

Le Centre dispose pour l'élevage de deux chambres spécialement aménagées. Elles sont maintenues à une température constante de 23,9° C. (75 F.) et dans une atmosphère d'humidité d'environ 80 degrés mesurés à l'hygromètre.

La première de ces chambres est destinée exclusivement à l'élevage des larves. De larges bassins en terre sont disposés tout autour de la chambre. Les bassins sont garnis sur les bords de touffes d'herbe fraîchement coupées et remplis d'eau de pluie de façon qu'elle recouvre les racines des touffes et le peu de terre qui les unit. La ponte a lieu ensuite. Les larves qui éclosent ne reçoivent aucune nourriture artificielle. La température environnante permet le développement d'une flore microbienne et d'infusoires très abondante qui assure la nourriture des larves. Lorsque cette flore est assez abondante pour donner lieu à la formation d'une pellicule, on aère l'eau des bassins à l'aide d'une pompe rotatoire. Quand les larves atteignent leur 3ème stade, leur voracité empêche la formation de pellicule et l'aération devient inutile.

Les pulpes sont recueillies dans de petits bocaux en verre qui sont mis dans des cages en gaze où l'éclosion a lieu.

Les cages destinées à cette éclosion, ainsi que celles qui contiennent les divers lots d'anophèles infectés, sont rangées dans la deuxième chambre d'élevage.

L'infection des anophèles est toujours précédée d'un examen de sang du donneur afin de déterminer le taux des gamétocytes mâles arrivés à maturité. La détermination de cette maturité (exflagellation) a lieu au moyen de frottis, dans une chambre humide, d'après la méthode de Shute.

Les lots ne sont pas considérés comme infectés si le pourcentage ne donne pas au moins 180-200 gamétocytes mûrs par mm³ et, même dans ce cas, on répète deux ou trois fois le repas infectant.

De cette manière on réussit à obtenir journellement une infection qui oscille entre 80 et 100% pour la T.B. et autour de 70 pour la T.M.

Le pourcentage de l'infection des anophèles est déterminé par des dissections journalières.

Une fois les sporozoïtes dans les glandes salivaires, et seulement pour les lots infectés avec de la T.B., les anophèles sont conservés à la glacière à une température de + 10 F. - 12,2° C. Les lots infectés avec la T.M. ne peuvent être conservés de la même manière, les moustiques ne pouvant pas supporter une température aussi basse quand ils ont été infectés avec de la tierce maligne. Ils meurent. Ces lots sont conservés à une température de - 9,40 à - 3,85° C (15 - 25° F.),

Les lots infectés d'une façon massive, donc avec un grand nombre de sporozoïtes dans les glandes, sont maintenus à

la glacière, c'est-à-dire sans avoir besoin d'un repas tous les 2 ou 3 jours et, par conséquent, sans perte de sporozoïtes, permettent de faire jusqu'à trente infections humaines pendant un laps de temps qui peut atteindre 3 ou 4 mois.

J'ai mentionné, dans la description des méthodes utilisées au Centre de Rome, les avantages d'une inoculation faite à l'aide des anophèles. J'ai indiqué également que dans le Centre de Horton, depuis plus de deux ans, on n'effectue les inoculations aussi bien pour la T.B. que pour la T.M. qu'au moyen des anophèles.

Je dois ajouter qu'on utilise la même méthode de plus en plus pour les inoculations faites dans les hôpitaux des environs et, assez souvent, pour les hôpitaux plus ou moins éloignés.

e) Malades.

Si l'Angleterre n'est pas une contrée paludéenne, nombreux sont ceux qui résident et voyagent dans les régions tropicales et autres, infestées par le paludisme. L'interrogatoire que subit chaque malade permet au médecin de savoir s'il doit craindre une immunité acquise ou le réveil d'une infection latente. Il faut tenir compte du fait que ce sont surtout les hommes qui voyagent.

Une fois l'impaludation par une certaine souche décidée et effectuée, on procède à l'examen journalier du sang, qui ne cesse qu'après trois examens successifs négatifs. La température est prise 5 fois par jour à intervalles de 4 heures. Dès qu'un accès commence, les montées sont suivies par la prise de la température toutes les 15 minutes; à l'apparition d'une baisse, le rythme des 4 heures est repris. Le relevé de la température a lieu pendant tout le séjour du malade dans le pavillon.

Aussitôt que l'état général permet le déplacement du malade, celui-ci est transféré dans un des services de l'hôpital où la surveillance reste purement clinique. Dès qu'une récurrence s'annonce, le malade est transporté au Centre où les observations reprènnent comme précédemment. Le Centre fait enregistrer journellement les résultats des examens du sang; les traitements antipaludéens appliqués, les suites des inoculations, le nombre des lots d'anophèles.

f) Surveillance des malades après leur départ de l'hôpital.

Une fois que les malades ont quitté l'hôpital, la surveillance est maintenue d'une double façon; les malades des régions voisines reviennent tous les deux mois à l'hôpital pour une visite médicale complète. Tous ceux qui viennent soit des régions voisines soit de celles plus éloignées sont priés de s'adresser à l'hôpital en cas de récurrences, afin de recevoir de la quinine gratuitement.