

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA FILARIOSE
DU RAT DU COTON
(*SIGMODON HISPIDUS*) A *LITOMOSOIDES CARINII*

Par G. J. STEFANOPOULO et M. OVAZZA (*)

INTRODUCTION

Bien que de nombreuses Filarioses animales soient connues et que pour un certain nombre d'entre elles, on ait pu trouver l'agent transmetteur, on ne disposait pas, jusqu'à ces dernières années, d'un matériel véritablement commode pour les recherches de thérapeutique expérimentale.

En effet, parmi celles à vecteur connu, seules les deux filarioses du chien, cardiaque à *Dirofilaria immitis* et sous-cutanée à *Dirofilaria repens*, nous offraient un mammifère qui, au contraire des ruminants et de singes, est peu coûteux et facile à obtenir en grand nombre. Malheureusement la reproduction expérimentale des filarioses canines présente certaines difficultés : l'indice de transmissibilité du vecteur, par piqûres, qu'il s'agisse d'Anophèle, de Culex ou d'Aêdes, est en effet assez bas et la période d'évolution chez le chien, avant apparition des microfilaires dans le sang, très longue (**).

Heureusement un nouveau matériel est à notre disposition depuis quelques années. Un auteur américain, R. W. WILLIAMS (1948), utilisant vers 1940 le rat du coton (*Sigmodon hispidus*) en vue de recherches sur les rickettsioses, s'aperçut que ses animaux, capturés dans la nature, en Floride et au Texas, présentaient avec une très grande fréquence une filariose de la plèvre et du péricarde dont les microfilaires sont sanguicoles. Il s'agissait de la Filaire *Litomosoides carinii*, Travassos, 1919, déjà rencontrée chez plusieurs rongeurs. Plus récemment, après de nombreux essais portant sur toutes sortes de parasites de ce rat, R. W. WILLIAMS et H. W. BROWN (1946) purent démontrer que le vecteur est un petit acarien (« mite » des auteurs anglo-saxons), Dermanysside, parasite normal de nombreux rongeurs, le *Liponyssus bacoti*, Hirst, 1913.

L'étude de cette filariose fut entreprise par différents auteurs.

(*) Séance du 12 octobre 1949.

(**) Rappelons que, pour obvier à cette difficulté, HAWKING emploie la transmission par subinoculation.

Sa transmission expérimentale, après de nombreux essais, fut obtenue grâce à une mise au point de l'élevage des rats du coton et de celui des acariens en question. En appliquant les notions récemment acquises, nous avons entrepris à notre tour, sur cette parasitose animale, une série d'expériences (*).

Après avoir passé en revue l'étude de la Filaire et de son cycle, l'acarien vecteur et la maladie du rat, nous décrirons les méthodes d'entretien de cette filariose chez le rat du coton, par transmission expérimentale.

I. — LA FILAIRE, SES CARACTÈRES, SON CYCLE

Ce parasite fut décrit pour la première fois par TRAVASSOS, à Sao Paulo, en 1919, chez un écureuil (*Sciurus* sp.) ; il la nomma *Filaria carinii*. MAZZA en 1928, décrit la *Filaria patersoni* dans le péritoine du rongeur *Holochinus vulpinus* ; CHANDLER, en 1931, trouve dans le thorax des rats du coton (*Sigmodon hispidus*) pris à Houston, Texas, des parasites qu'il nomme *Litomosoides sigmodontis*. En 1932, au Mexique, OCHOTERENA et CABALLERO signalent dans le péricarde du rat du coton, un ver filariidé : *Micropleura sigmodon*. La même année, VOGEL et GABALDON, ayant trouvé un parasite dans le péricarde et la plèvre de *Rattus norvegicus* et s'étant reporté à la description de MAZZA en 1928, établissent le nouveau genre *Vestibuloseitaria* et donnent à l'espèce la dénomination de : *V. patersoni* Mazza, 1928. Cependant CHITWOOD en 1933, reprenant la classification générique établit comme nom correct de genre : *Litomosoides*. En 1934, le même auteur, ayant trouvé cette filaire dans les séreuses thoraciques du rongeur *Nectomys squamipes*, démontre l'identité de toutes ces filaires et fait ainsi remonter la priorité à la description de TRAVASSOS, en donnant le nom de : *Litomosoides carinii*, Travassos, 1919.

La Filaire adulte. — La filaire adulte est assez longue et fine. J. A. SCOTT (1946) donne comme longueur 80 mm. pour la femelle et 20 mm. pour le mâle. La plupart des auteurs indiquent des tailles plus importantes : 115 mm. à 130 mm. pour la femelle et 25 mm. pour le mâle, d'après S. P. BELL et H. W. BROWN (1945) ; 116,5 mm. à 120 mm. pour la femelle et 42 à 90 mm. pour le mâle, selon R. W. WILLIAMS et H. W. BROWN (1946) ; 100 à 320 mm. pour la femelle, selon F. HAWKING et ANN. M. BURROUGHS (1946).

(*) Grâce à l'obligeance du docteur F. HAWKING, du Medical Research Council, Hampstead, nous avons pu avoir des souches de *L. bacoti* et de *Sigmodon hispidus* infectés et normaux. Une autre souche de *Liponyssus* nous a été aimablement cédée par le docteur LAGRANGE, de Bruxelles, qui a bien voulu nous faire profiter de son expérience.

D'après nos mensurations, la moyenne établie sur des filaires adultes conservées dans le formol a été de 125 mm. pour les femelles et 55 mm. pour les mâles ; la plus longue femelle mesurait 160 mm.

La croissance de cette filaire chez le rat est assez lente. La taille que WILLIAMS et BROWN lui ont trouvée 42 jours après la transmission expérimentale était de 1,125 mm. Or les adultes commencent à pondre après 60 jours environ. D'après les mêmes auteurs, la femelle commence à pondre alors qu'elle n'a encore atteint que la moitié de sa taille définitive.

L'embryon. — W. E. KERSHAW (1949) a publié des microphotographies montrant les premiers stades de l'embryon, depuis l'abandon de la membrane vitelline dans l'utérus maternel jusqu'à la migration à travers les culs-de-sac pleuraux vers la circulation générale de l'hôte. Pendant toute cette période, il y a une multiplication importante des noyaux, mais l'accroissement de longueur est très faible. Le même auteur a publié en 1948 et 1949 deux travaux très complets sur le développement de la larve de premier stade et ses migrations vers le sang périphérique. Il souligne particulièrement le contraste entre la rapidité de cette migration (souvent un jour) et la longue durée de la persistance des microfilaires dans le sang pendant « des jours, des semaines, ou même des mois ».

Dans la circulation générale, la microfilarie de *L. carinii* présente un aspect beaucoup moins allongé que celui des filaires humaines ou canines. En examinant cette microfilarie au microscope à contraste de phase et par la méthode de l'ombrage, nous avons toujours rencontré la gaine sur la microfilarie vivante. Cette gaine est d'une longueur double environ de celle du corps qu'elle dépasse en avant et en arrière. Sa partie antérieure est animée de mouvements hélicoïdaux qui la montrent tantôt de face, tantôt de profil, ce qui lui donne parfois un faux aspect de flagelle.

La cuticule de l'embryon du *L. carinii* possède une striation très fine, entrevue par L. FOSHAY (1947), sur des préparations nitratées. L'examen au microscope à contraste de phase ne laisse aucun doute. A l'ombrage à l'or, contrairement à ce qui se passe chez d'autres microfilaires, cette striation ne peut être mise en évidence. Il semblerait que la gaine ne moule pas la surface du corps de l'embryon dont les striations sont particulièrement fines. En mesurant le corps sans la gaine WILLIAMS et BROWN (1945) trouvent 69 μ de long. Le corps est effilé à l'arrière, on y voit de gros noyaux épais irrégulièrement groupés ; le pore postérieur se trouve aux $3/4$ de la longueur, l'antérieur à 18 à 20 μ de l'avant. L'extrémité postérieure semble libre de noyaux sur 3 à 4 μ .

L'évolution chez l'acarien vecteur. — Dans leur étude sur le développement chez *L. bacoti*, WILLIAMS et BROWN (1945) ont vu que la microfilaire commence à s'accroître jusqu'à mesurer 105 à 109 \times 5,5 à 7 μ . A ce moment, elle prend la forme en saucisson, caractéristique de l'évolution extrinsèque des filaires et sa largeur atteint alors 13,5 μ très rapidement sans augmenter de longueur. L'accroissement général reprend alors et on a des filaires de 500 \times 15 à 20 μ . Dans le dernier stade, la largeur se fixe à 15,6 μ et la longueur augmente jusqu'à la taille des filaires métacycliques infectantes qui, d'après R. W. WILLIAMS et H. W. BROWN (1946), est de 800 à 1.000 μ .

II. — L'AGENT VECTEUR : *L. bacoti* ET SON ÉLEVAGE

Après avoir essayé de nombreux arthropodes hémophages, WILLIAMS et BROWN montrèrent en 1945 que, seul parmi les parasites du coton-rat, *L. bacoti* permettait une évolution complète de la filaire dans sa cavité générale. L'année suivante (1946) ces deux auteurs réussirent la transmission de rat à rat par piqûre de cet acarien. On connaît donc le cycle complet de cette filaire ; jusqu'à présent, aucun vecteur vicariant n'a été trouvé.

L'évolution complète du filariidé parasite chez cet arthropode demande 15 jours, à 25° C et 75 o/o d'hygrométrie, condition exigée par cet acarien.

D. S. BERTRAM, K. UNSWORTH et R. M. GORDON (1946) étudiant la transmission du rat blanc montrèrent que celle-ci est réalisable au moment de la piqûre de l'acarien sans ingestion de celui-ci par le rat. Pour cela, ils enfermèrent le rat blanc dans une boîte percée, sa queue sortant par un orifice. La queue ayant été scarifiée, ils l'introduisirent dans un tube contenant des *Lyponyssus*, tube qu'ils avaient clos vers la base de la queue par un diaphragme de caoutchouc enserrant celle-ci. Le rat blanc contracta la filariose dans les délais normaux, après avoir été en contact avec l'acarien pendant 1 heure. Les auteurs soulignent dans leurs conclusions que ceci prouve que la transmission est en relation avec les mœurs hémophages du vecteur et n'est certainement pas due à son ingestion par le rat ; mais aussi, bien que cela soit vraisemblable, il n'est pas prouvé par cette expérience que la transmission dans la nature soit obligatoirement et uniquement par piqûres.

Liponyssus bacoti fut décrit pour la première fois par S. HIRST en 1913. Cet auteur l'avait trouvé sur des *Rattus norvegicus*. L'année suivante et en 1921, cet auteur complète sa description et signale qu'il l'a aussi trouvé sur l'homme dans des locaux commerciaux.

En 1923, H. E. EWING le signale en Amérique du Nord. A. G. OUDEMANS (1931) le trouve à Hambourg où il semble avoir été amené par des navires de commerce. F. DA FONSECA (1932) le trouve au Brésil sur *Cavia aperea* et sur l'homme, et publie un dessin un peu différent de celui de HIRST; selon lui, cette différence serait due au changement d'hôte. Le même auteur, dans sa révision des Liponyssides (1942), en fait le type du nouveau genre *Bdellonyssus*. Cette classification ne semble pas avoir été adoptée jusqu'à présent par les auteurs.

L'attaque de l'homme par cet acarien a été fréquemment signalée. HIRST l'avait déjà vue en Egypte. Depuis, F. C. BISHOP le signale en 1923, RILEY en 1940; W. H. DOVE et B. SHELMIRE, dans trois articles (1931, 1931 et 1932) décrivent l'invasion de locaux commerciaux de San Francisco par le *Liponyssus* qui transmet ainsi aux habitants le typhus murin et causa une dermatite. Un peu plus tard, C. R. ANDERSON étudia cette dermatite et WEI-T'UNG-LIU (1947) isola à Pékin la rickettsie du typhus murin chez ce même acarien.

L'élevage de L. bacoti. Sa biologie. — Dans la transmission expérimentale de la filariose du rat du coton, l'élevage du vecteur est le seul point un peu délicat. En premier lieu, toutes les précautions doivent être prises pour éviter sa contamination par d'autres arthropodes qui détruiraient rapidement la colonie. En outre, *L. bacoti* se multiplie rapidement, mais de l'avis de plusieurs auteurs, est assez exigeant sur la stabilité des conditions micro-climatiques. Il demande en effet, une température de 25° à 30° C et une hygrométrie de 80 o/o environ. Ceci représente l'optimum des conditions; maintenu dans une telle atmosphère, le cycle complet d'adulte à adulte s'effectue en une dizaine de jours.

La femelle, pour la plupart des auteurs (EWING, HIRST), pondrait après s'être gorgée 8 œufs en moyenne; récemment HAWKING (*loc. cit.*) confirme ces vues. Cependant HOLDAWAY (1926), bien qu'ayant obtenu un résultat analogue dans ses élevages, soupçonnait une ponte plus importante après des repas de sang supplémentaires. DA FONSECA, lui, a vu des pontes de 30 à 50 œufs en une seule fois.

Pour tous ces auteurs la larve hexapode, qui éclot au bout de 2 à 3 jours, ne vit que 4 à 5 heures, ne se nourrit pas et mue au bout de ce délai, donnant une première nymphe. Il y aurait en tout 2 nymphes avant le stade adulte.

Les observations de l'un de nous ont donné des résultats un peu différents. A la température et l'hygrométrie optima (26° C et 80 o/o d'hygrométrie) la ponte des femelles s'effectue en plusieurs

fois, séparées par des repas de sang, le total des œufs dépassant alors la trentaine; la première ponte est la plus importante.

La larve hexapode vit 9 à 10 heures avant de muer et ne semble pas se nourrir. La même méthode, en variant température et hygrométrie nous a montré que le *Liponyssus* était en réalité moins exigeant qu'on ne le croyait. A 18° et environ 60 o/o d'hygrométrie, il réussit à se multiplier, mais son cycle est alors de 28 à 30 jours, et la multiplication moins abondante. Ceci ne semble pas dû à une diminution de la fécondité des femelles, mais à la fragilité du stade larvaire à cette température. Par contre, une température plus élevée (jusqu'à 30°) et une hygrométrie s'approchant de la saturation, ne semblent pas gêner l'acarien, à condition qu'il n'y ait pas de gouttelettes de condensation.

III. — LA MALADIE DU RAT DU COTON

Le rat du coton, *S. hispidus*. — L'habitat normal du rat du coton *Sigmodon hispidus*, dont on connaît deux variétés : *S. hispidus hispidus* et *S. hispidus littoralis*, est le Texas et la Floride où il est fréquent. On le trouve aussi en Amérique du Sud et en Amérique Centrale. Il est relativement facile à élever mais d'un maniement délicat, car assez sauvage et agressif, et pouvant faire des sauts de près de 50 cm. de haut; sa queue est fragile et la peau s'en détache facilement. Il porte pendant 19 jours et met bas des portées pouvant atteindre au maximum 7 à 8 petits, mais la moyenne est à peine supérieure à 4. Les petits naissent poilus, courent dès la naissance et peuvent reproduire à partir de 2 mois 1/2 à 3 mois. La femelle peut avoir une portée tous les 2 mois sans se fatiguer et reproduit dans la nature toute l'année, sauf l'hiver; au laboratoire, on peut obtenir des nichées d'hiver, en maintenant une bonne température de 20° à 24°.

La maladie naturelle du rat du coton. — A l'état sauvage, le rat du coton est infecté de filaires dans une proportion allant du tiers à la moitié des rats capturés (WILLIAMS R. W., 1948). En général les rats filariens se reconnaissent à ce qu'ils sont moins gros et moins agiles, et plus faciles à capturer que les rats sains. En captivité, on discerne difficilement les rats sains des rats infectés. D'ailleurs la reproduction, chez ces derniers, n'est pas atteinte et la mortalité est comparable dans les deux cas.

La maladie expérimentale du rat du coton. — BELL et BROWN (1945), WILLIAMS et BROWN (1946), J. A. SCOTT (1946) ont montré qu'entre l'infestation et l'arrivée des filaires dans la cage thoracique, le délai est très court. Nous avons trouvé, sur 3 rats sacri-

fiés 19, 35 et 38 jours après leur infestation expérimentale, des filaires dans la cage thoracique mesurant du quart à la moitié de la longueur normale. Par contre, pour arriver à la taille maximum et à l'aptitude à se reproduire, le ver demande un temps assez long, 50 à 80 jours, suivant les auteurs, ce qui fait une moyenne de 60 jours. Ce délai coïncide avec nos observations.

S. D. BELL et H. W. BROWN ont vu que le nombre des microfilaires dans le sang périphérique varie journallement et au cours de la journée, sans qu'il y ait une vraie périodicité.

D. S. BERTRAM, W. E. KERSHAW et J. WILLIAMSON (1946) ont étudié l'évolution de la filaire chez le rat du coton expérimentalement infecté par piqûre d'insecte et non traité. Ils ont constaté que les microfilaires apparaissent 7 semaines après leur infestation et que le nombre augmente régulièrement dans le sang du rat jusqu'au 2^e mois, puis se maintient à un niveau, à peu près constant pendant les 3 à 4 mois ultérieurs, et décroît par la suite pour disparaître vers la 50^e semaine. La disparition des microfilaires dans la périphérie se produit soit par enkystement des filaires adultes, soit que celles-ci survivent quelque temps sans pouvoir se reproduire. Toutefois, d'après R. W. WILLIAMS (1948), la filaire adulte vit 60 semaines mais les embryons peuvent persister encore dans le sang périphérique pendant 2 mois après la mort de l'adulte.

Au point de vue de l'existence d'une « immunité » ou d'une « prémunition » possible, S. A. SCOTT, N. M. SISLEY et V. A. STEMBRIDGE (1946) ont montré que la présence de filaires adultes, dans l'organisme du rat (infecté par leur méthode de subinoculation à la seringue) n'empêchait pas la surinfection de celui-ci par piqûres de *Liponyssus*.

Localisation de la filaire. — Le lieu d'élection de la filaire adulte est le thorax (plèvre et péricarde), de nombreux auteurs les signalent dans l'abdomen. Nous avons, nous aussi, trouvé cette localisation mais uniquement dans les cas de grosses infestations. D'autre part, comme l'avaient déjà montré WILLIAMS et BROWN (1946), chez 3 rats sacrifiés précocement après leur infestation, nous n'avons trouvé de jeunes filaires que dans la plèvre. Il semble donc raisonnable de supposer que le lieu d'élection est le thorax et principalement la plèvre avec possibilité de passage à travers le diaphragme en cas de forte infestation. Ceci semble confirmé par le fait que W. E. KERSHAW (1949) a trouvé les premiers stades de microfilaires dans les culs-de-sac pleuraux.

Anatomie pathologique. — Macroscopiquement on note une hypertrophie de la rate, des ganglions mésentériques et parfois inguinaux, le foie est très rarement augmenté de volume (J. R. A. WHARTON, 1946). Là où sont les filaires adultes, le même

auteur signale parfois un exsudat inflammatoire et des nodules, donnant au poumon un aspect laineux. J. A. SCOTT et J. B. CROSS (1945) avaient déjà signalé ces formations (nodules ou kystes).

Au microscope, comme l'a constaté WHARTON (1947), on rencontre des microfilaires dans les capillaires des organes (poumon, foie), nous les avons également notées dans les capillaires cérébraux, mais jamais extravasculaires. Pour WILLIAMS (1948), les embryons peuvent être trouvés dans le tissu hépatique, le tissu alvéolaire et les fibres élastiques du poumon, entre les fibres musculaires du myocarde et du diaphragme, dans les glomérules rénaux.

En ce qui concerne les modifications histologiques, celles-ci, selon WHARTON (1947), consistent presque uniquement en une forte réaction leucocytaire locale, nodulaire, avec infiltration prédominante sur la plèvre, le poumon, la rate, les ganglions, et existant à un moindre degré dans le cœur, le foie, les reins et les glomérules rénaux. Cette infiltration est surtout composée de lymphocytes neutrophiles et éosinophiles et dans les cas plus anciens, de plasmocytes et de fibrocytes. L'auteur note aussi que la formule leucocytaire du sang périphérique est inchangée, alors qu'il y a une nette éosinophilie tissulaire, en particulier du tissu pulmonaire. Enfin, il souligne le fait que ces modifications semblent dues à la présence des filaires adultes et non à celles des microfilaires ou à la mort de ces dernières. Est parfois visible une hypertrophie des lymphatiques pleuraux dans les fortes infestations.

IV. — TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE. TECHNIQUE

D. R. A. WHARTON (1946) a réussi la transplantation de filaires adultes dans la cage thoracique des rats sains à condition soit de splénectomiser ceux-ci, soit de leur injecter un mélange d'extrait de *Dirôfilaria immitis*, de farba, d'huile minérale et de bacilles tuberculeux tués, soit encore en les irradiant aux rayons X. Les filaires ont survécu suffisamment pour migrer à travers la cage thoracique et même traverser le diaphragme, les mâles résistant mieux que les femelles. Cependant les vers finirent toujours par être enkystés et l'auteur trouva des microfilaires dans la cage thoracique, mais non dans le sang périphérique.

S. A. SCOTT (1946) proposa une méthode permettant de produire des infestations de rats (rat du coton ou rat blanc) par un nombre connu de filaires ; pour cela, les *Liponyssus* infectés sur un rat filarien, sont capturés à l'aspirateur ; on laisse les filaires évoluer chez eux pendant au moins deux semaines, puis on dissèque les acariens dans une goutte d'eau physiologique et on injecte les

filaires infectantes qui s'en échappent, à des rats du coton ou des rats blancs.

Afin de préciser le mode d'infection naturel du rat et de mesurer le mode de transmission et la durée de l'évolution chez ce rongeur, D. S. BERTRAM (1947) laisse le rat du coton à infecter 24 heures seulement en présence des acariens; pour le rat blanc, il met les *Liponyssus* pendant une heure sur la queue scarifiée; entre les repas, les parasites sont maintenus dans des tubes de 24° à 25° C.

La première méthode pratique de maintien de la souche des filariens fut celle de S. A. SCOTT (1947). Elle consistait à élever l'acarien dans une grande boîte à fond de sciure où l'on mettait une cage en grillage contenant un rat blanc; lorsque l'élevage était assez abondant, le rat blanc était remplacé par un rat du coton filarien que l'on laissait 15 jours; puis on mettait, pendant le même temps, le rat à infecter. Malheureusement, il y avait de nombreuses difficultés tenant tant à l'hygrométrie qu'aux risques d'infestations de l'élevage par d'autres acariens ou des mouches.

C'est à F. HAWKING (1948) que nous devons une méthode permettant un maintien aisé de la souche: il y a trois ordres d'opérations différents:

a) Un élevage normal de rats du coton, relativement facile à obtenir.

b) Un élevage de *Liponyssus*. Celui-ci est réalisé en bocal à sciure stériles, clos par une toile maintenue par un élastique. La bordure du bocal peut être enduite de vaseline ou d'un répulsif. Les acariens se gorgent sur des ratons ou souriceaux de quelques jours passés auparavant à l'éther. Ceux-ci sont remplacés quand ils meurent; les bocal sont maintenus dans une étuve à l'hygrométrie et la température *optima* des acariens.

c) La transmission des filaires de rat à rat. Elle se fait dans de grandes boîtes métalliques au fond desquelles on place une dalle de plâtre et un fond de sciure, permettant l'absorption des liquides et un nettoyage facile. Pour éviter toute pénétration d'autres insectes, le couvercle grillagé de la boîte est recouvert d'une gaze fine (soie à bluter). Dans la boîte, on met une colonie de *Liponyssus* et on y fait passer alternativement des rats filariens infectés (pendant 7 jours), puis des rats sains (pendant 15 jours) maintenus, dans les deux cas, dans de petites cages à claire-voie. Ces boîtes sont conservées dans un local à température et hygrométrie *optima* (*). Pour obtenir une infestation massive, nous avons maintenu les rats infectés dans la

(*) Pour F. HAWKING cette température et cette hygrométrie ambiante doivent toujours être plus basses que celles de l'élevage pur de *Liponyssus*. Ceci afin de tenir compte de la respiration des rats.

cage 15 jours, en rajoutant chaque matin des acariens. Nous avons obtenu ainsi une infestation très forte de chaque rat neuf, dans tous les cas. Il est indispensable de procéder à une désinsectisation soignée de tout animal avant et après son passage dans la cage. Nous procédons en général par pulvérisation au DTT à 4 o/o dans du talc. Puis l'animal est laissé isolé pendant 4 jours. Cette technique permet de disposer constamment des souches pures de *Liponyssus*.

A côté du rat du coton, on a utilisé le rat blanc qui s'infecte (SCOTT, SISLEY et STEMBRIDGE, *loc. cit.*), mais moins facilement; d'autre part, selon BERTRAM, KERSHAW et WILLIAMSON (*loc. cit.*), ce rat enkyste la filaire adulte au bout de 100 jours. La souris blanche et le hamster (*Cricetus auratus*), d'après F. HAWKING et A. M. BURROUGHS (1946), s'infectent difficilement. Le cobaye ne semble pas susceptible.

V. — UTILISATION DE LA MALADIE DU RAT A L'ÉTUDE DES FILARIOSES ET AUX ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Cette filariose sert déjà pour l'étude expérimentale des filarioses, l'étude biologique, l'évolution et le cycle des filaires, préparations d'antigènes spécifiques (CULBERSTON et coll. (1944 *a* et *b*), V. G. WARREN 1947).

La filariose du rat du coton a été utilisée dans de nombreux essais chimio prophylactiques et chimiothérapeutiques. Déjà en 1947, R. HEWITT, W. WALLACE, D. E. WHITE et Y. SUBBAROW, passant en revue les différents essais effectués aux Etats-Unis, dénombrèrent 517 corps étudiés comme filaricides possibles. D'autres études ont été conduites depuis, tant en Angleterre qu'en Amérique. Si l'on tient compte seulement des produits ayant donné des résultats au moins partiels, il faut isoler 3 groupes de corps.

a) les composés organiques de l'arsenic et de l'antimoine : J. T. CULBERSTON, E. PEARCE et H. M. ROSE ont, de 1944 à 1946 publié les résultats qu'ils ont obtenus au moyen du neostam, du neostibosan et du solustibosan : ces médicaments, à condition d'utiliser des doses suffisantes, tuent non seulement les microfaires mais les adultes de *L. carinii*, malheureusement leur toxicité est assez forte.

A. H. LAWTON, F. J. BRADY, A. T. NESS et W. T. HASKINS (1945) obtinrent des résultats analogues avec l'antimoniote de sodium.

G. F. OTTO et T. H. MAREN (1947) utilisèrent avec succès des dérivés du phényl arsénioxyde, obtenant la mort des adultes grâce à des doses assez prolongées; il ne semble pas, *in vivo*, y avoir d'action nette sur les microfaires.

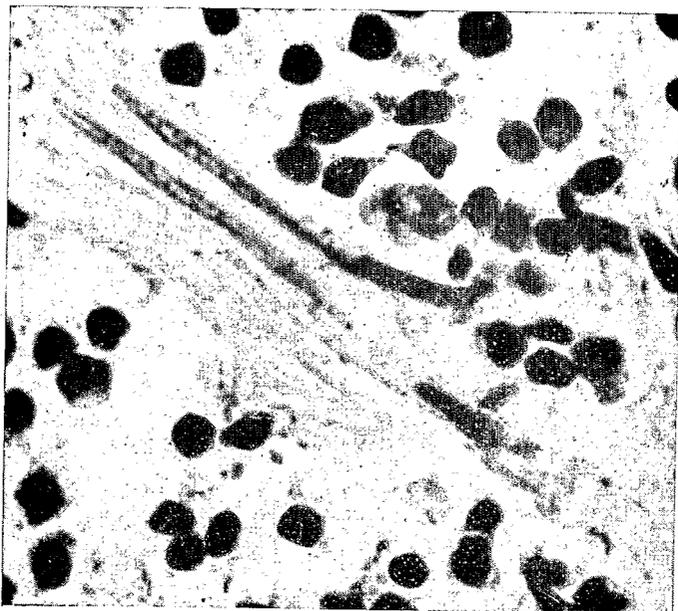


Fig. 1. — Rat du coton. Microfilaire dans un capillaire du poumon.

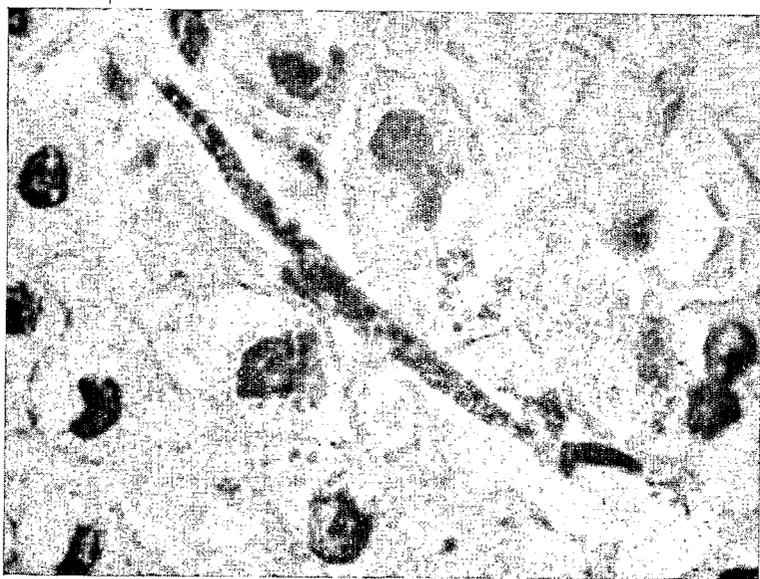


Fig. 2. — Rat du coton. Microfilaries dans un capillaire du foie.

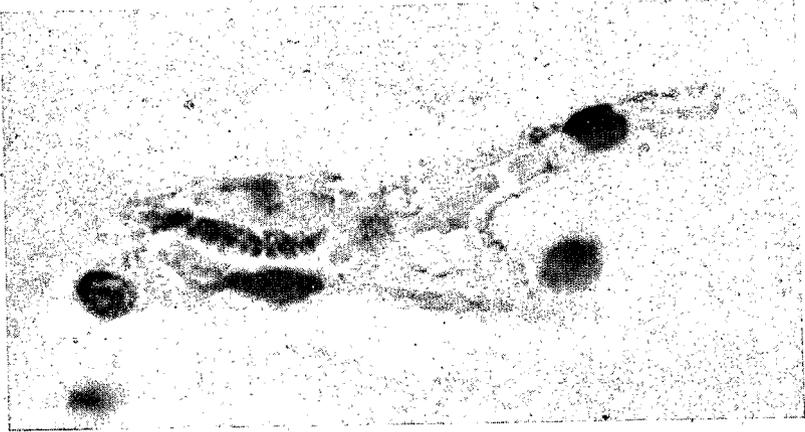


Fig. 3. — Rat du coton. Microfilaire dans un capillaire cérébral.

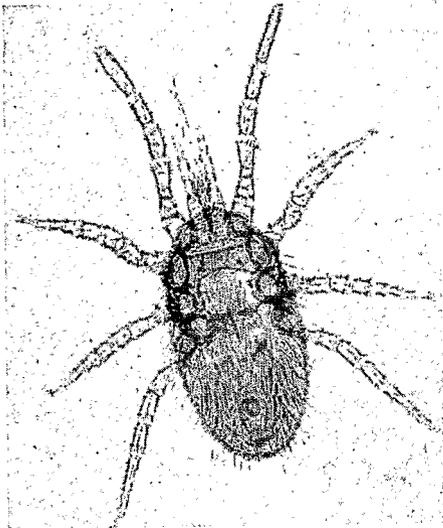


Fig. 4. — *Liponyssus bacoti*, Hirst 1913.
Femelle adulte.

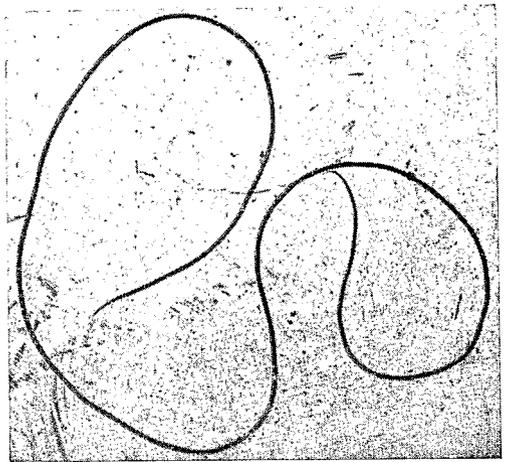


Fig. 5. — *Litomosoides carinii*.
Filaire adulte femelle.

b) les colorants cyaniques : A. D. WELCH, L. PETERS, E. BUE-DING, A. VALK JR et A. HIGASKI (1947) utilisèrent les colorants cyaniques qu'ils choisirent après avoir essayé toute une série de colorants par voie intrapéritonéale. Des essais *in vivo* et *in vitro* montrèrent l'action certaine sur les vers adultes. Ces mêmes auteurs conduisirent en outre, une série d'expériences *in vitro* pour préciser l'action des cyaniques sur le métabolisme de la filaire.

c) les dérivés de la pipérazine : c'est encore sur la maladie du rat du coton qu'ont été mis au point les dérivés de la pipérazine qui sont jusqu'à présent les agents thérapeutiques qui se sont montrés les plus actifs contre plusieurs filarioses humaines et animales. Il faut à ce sujet citer les travaux de R. HEWITT et de ses collaborateurs en 1947 et 1948, ainsi que ceux de HAWKING et coll. en 1948, et de E. LAGRANGE (1949).

CONCLUSION

A l'heure actuelle, grâce aux méthodes d'élevage des *Liponyssus bacoti* au laboratoire, et la mise au point récente, par WILLIAMS et HAWKING, d'une technique pratique d'entretien des souches de *L. carinii*, nous possédons un moyen de travail relativement commode et d'un maniement facile. En tenant compte de la durée de la maladie et de sa guérison spontanée, cette filariose expérimentale rend déjà des services dans les essais de chimiothérapie préventive ou curative, et constitue en outre, une méthode d'investigation des plus intéressantes sur les filaires et les filarioses en général.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON (C. R.). — Rat-Mite dermatitis : acariasis caused by the tropical rat-mite : *Liponyssus bacoti* (Hirst, 1914). *Arch. Derm. and Syph.*, 1944, 50, p. 90-95.
- BELL (S. D.) JR and BROWN (H. W.). — Studies on the microfilarial periodicity of *Litomosoides carinii*, filariid parasite of the cotton-rat. *Amer. J. Trop. Med.*, 1945, 25, p. 137-140.
- BERNARD (P. N.) and BAUCHE (J.). — Conditions de propagation de la filariose sous-cutanée du chien. *Stegomyia fasciata* hôte intermédiaire du *Dirofilaria repens*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1913, 6, p. 89-99.
- BERTRAM (D. S.). — An apparatus for collecting blood-sucking Mites. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1946, 40, p. 209-214.
- BERTRAM (D. S.). — The period required by *Litomosoides carinii* to reach the infective stage in *Liponyssus bacoti* and the duration of mite's activity. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1947, 41, p. 253-261.
- BERTRAM (D. S.), KERSHAW (W. E.) et WILLIAMSON (J.). — The course of untreated infection of *Litomosoides carinii* in the cotton-

- rat and the application of the observations made to chemotherapy. *Tr. Ry. Sc. Tr. Med. Hyg.*, 1949, 42, p. 319-320.
- BERTRAM (D. S.), UNSWORTH (K.) et GORDON (R. M.). — Transmission of *L. carinii* to laboratory animals. *Nature*, 1946, p. 418.
- BERTRAM (D. S.), UNSWORTH (K.) et GORDON (R. M.). — The biology and maintenance of *Liponyssus bacoti* Hirst 1913, and an investigation into its role as a vector of *Litomosoides carinii* to cotton rats and white rats, together with some observations on the infection in the white rats. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1946, 40, p. 228-254.
- BISHOP (F. C.). — The rat mite attacking Man. *U. S. Dept. Agr. Dep. Circ.*, 1923, p. 294.
- BRADY (F. J.) et LAWTON (A. H.). — A new Method for the quantitative estimation of Microfilariae in blood-samples. *Jl. Parasit.*, 1944, 30, p. 34.
- BROWN (H. W.) et WILLIAMS (R. W.). — A method for counting the microfilariae of *Litomosoides carinii* of the cotton rat. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1945, 25, p. 67-69.
- CHANDLER (A. C.). — New genera and species of nematode worms. *Proc. U. S. Nat. Mus.*, 1931, 78 (23), p. 1-11.
- CHITWOOD (B. C.). — A note on the Status of « Vestibulosestaria », Vogel-land Gabaldon, 1932. *Proc. Helminth. Soc. Wash. in Jl. Parasit.*, 1933, 19, p. 253.
- CROSS (J. B.) et SCOTT (J. A.). — Anatomical studies on the fourth stage larvæ and adults of *Litomosoides carinii*, a filariid of the cotton rat. *J. Parasit.*, 1945, 31 (suppl.), p. 16-17.
- CULBERTSON (J. T.) et PEARCE (E.). — Chemotherapy of filariasis (*Litomosoides carinii*) in the cotton-rat by administration of stibamose (solustibosan). *Jl. Pharm.*, 1946, 87, p. 181-184.
- CULBERTSON (J. T.) et ROSE (H. M.). — Chemotherapy of filariasis in the cotton-rat by administration of neostam and of neostibosan. *Jl. Pharm. and Exp. Therap.*, 1944, 81, p. 189-196.
- CULBERTSON (J. T.) et ROSE (H. M.). — Chemotherapy of filariasis in the cotton-rat by administration of neostam. *Science*, 1944, 99, p. 245.
- CULBERTSON (J. T.), ROSE (H. M.) et DEMAREST (C. R.). — Loaïasis and onchocerciasis : a new antigen for their diagnosis by skin test. *Amer. Jl. Hyg.*, 1944, 39, p. 152-155.
- CULBERTSON (J. T.), ROSE (H. M.) et DEMAREST (C. R.). — Filariasis bancrofti : its diagnosis by immunological tests with antigen derived from *Litomosoides carinii*. *Amer. Jl. Hyg.*, 1944, 39, p. 156-162.
- DOVE (W. H.) et SHELMIRE (B.). — Tropical rat-mites : *Liponyssus bacoti*, vectors of endemic typhus. *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1931, 97, p. 1506-1510.
- DOVE (W. E.) et SHELMIRE (B.). — Some observations on tropical rat-mite and endemic typhus. *Jl. Parasit.*, 1932, 18, p. 159-168.
- EWING (H. E.). — The dermanyssid mites of North America. *Proc. U. S. Nat. Mus.*, 1923, 62 (13), p. 1-26.
- FONSECA DA (F.). — Notas de Acareologia. III : Parasitismo do homem e *Cavia aperea* por *Liponyssus bacoti* (Hirst, 1913) (*Acarina, Dermanyssidae*). *Mem. Inst. Butantan*, 1932, 7, p. 139-144.
- FONSECA DA (F.). — Notas de Acareologia. XXXIV : Posição do gênero

- Liponissus Kolenati* em face das espécies tropicis ; seu desdobramento em novos gêneros (Acari, Liponissidæ). *Mem. Inst. Butantan*, 1942, 46, p. 149-156.
- FOSHAY (L.). — The cuticular Morphology of some common microfilariae. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1947, 27, p. 233-243.
- HARWOOD (P. D.). — A Note on tissue-penetrating Abilities of sheathed microfilariae. *Trans. Amer. Micro. Soc.*, 1932, 51, p. 153-154.
- HAWKING (F.). — Chemotherapy of filariasis *in vivo et in vitro*. *Jl. Trop. Med. Hyg.*, 1940, 43, p. 204-207.
- HAWKING (F.) et BURROUGHS (Ann. M.). — Transmission of *Litomosoides carinii* to mice and hamsters. *Nature*, 1946, 158, p. 98.
- HAWKING (F.) et SEWELL (B.). — The maintenance of a filarial infection (*Litomosoides carinii*) for chemotherapeutic investigations. *Brit. Jl. Pharmac.*, 1948, 3, p. 285-296.
- HEWITT (R.), WALLACE (W.), WHITE (D. E.) et SUBBAROW (Y.). — Experimental chemotherapy of Filariasis : I. Experimental methods for testing drugs against naturally acquired filarial infection in cotton-rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, 32, p. 1293-1303.
- HEWITT (R.) et WHITE (D. E.). — Experimental chemotherapy of filariasis. II Effect of Piperazin derivatives against naturally acquired filarial infections in cotton-rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, 32, p. 1304-1313.
- HEWITT (R.), KUSHNER (S.), STEWART (H.), WHITE (D. E.), WALLACE (W.) et SUBBAROW (Y.). — Experimental chemotherapy of filariasis. III Effect of 1-Diethyl-carbamyl 4-Methyl-Piperazin Hydrochloride against naturally acquired filarial infections in cotton-rats and dogs. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, 32, p. 1314-1329.
- HIRST (S.). — On three new species of gamasid mites found on rats. *Bull. Entom. Res.*, 1913, 4, p. 119-124.
- HIRST (S.). — On the parasitic Acaria found on the species of rodents frequenting human habitation in Egypt. *Bull. Entom. Res.*, 1914-1915, 5, p. 215-229.
- HIRST (S.). — On some new parasitic Mites. *Prog. Zool. Soc. London*, 1921, p. 769-802.
- HOLDAWAY (F. G.). — A note on the occurrence of the rat-mite, *Liponysus bacoli*, in South Australia, together with descriptions or certain stages. *Trans. Proc. Roy. Soc. S. Austral.*, 1926, 50, p. 85.
- KERSHAW (W. E.). — Observations on *L. carinii* (Travassos 1919), Chandler 1931. I The development of the first stage larva, with a statistical analysis by R. L. Plackett. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1948, 42, p. 377.
- KERSHAW (W. E.). — Some observations on *Litomosoides carinii* (Travassos 1919) Chandler 1931. I. Development of the first stage larva. *Tr. Roy. Sc. Tr. Med. Hyg.*, 1949, 42, p. 318.
- KERSHAW (W. E.). — Observations on *Litomosoides carinii* (Travassos 1919) Chandler 1931. II. The migration on the first stage larva. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, 1949, 43, p. 96-115.
- KERSHAW (W. E.) et BERTRAM (D. S.). — Course of untreated infections of *Litomosoides carinii* in the cotton rat (Correspondence). *Nature*, 1948, p. 149-150.

- KERSHAW (W. E.), BERTRAM (D. S.) et WILLIAMSON (J.). — The chemio-prophylaxis of filariasis in the cotton-rat. *Tr. Roy. Soc. Tr. Med. Hyg.*, 1949, 42, p. 319.
- LAGRANGE (E.). — Essais de traitement des filarioses à *Loa loa* et *O. volvulus* par le diéthylcarbazine Chl. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, 1949, 29, p. 19-22.
- LAWTON (A. H.), BRADY (F. J.), NESS (A. T.) et HASKINS (W. T.). — Tests of mercury and antimony compounds in *Dirofilaria immitis* and *Litomosoides carinii* infections. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1945, 25, p. 263-269.
- MANIGAULT (P.) et TCHAN (Y. T.). — Intérêt de l'observation par contraste de phase pour la micromanipulation. *Ann. I. P.*, 1949, 76, p. 471.
- MAXCY (K. F.). — Typhus fever in the United States. *Publ. Hlth. repts.*, 1926, 41, p. 2967.
- MEYER (B. J.) et MYER (R. K.). — Growth and reproduction of the cotton-rat, *Sigmodon hispidus hispidus*, under laboratory conditions. *J. Mammal.*, 1944, 25, p. 107-129.
- OLIVER-GONZALES (P.) et MORALES (F. H.). — Common antigens among filarial and other nematode parasites of Man. *J. Inf. Disease*, 1945, 77, p. 92-95.
- OLSON (T. A.) et DAHMS (R. G.). — Observations on the tropical rat-mite *Liponyssus bacoti*, as an ecto-parasite of Laboratory animals, and suggestions for its control. *Jl. Parasit.*, 1946, 32, p. 56-60.
- OTTO (G. F.) et MARREN (T. H.). — Filaricidal activity of substituted Phenyl arsenoxides. *Science*, 1947, 106, p. 105-107.
- OUDEMANS (A. C.). — Acarologische Aanteekeningen CXI. *Entomol. Berichten. Deel.*, 1931, 8, p. 312-331.
- PHILLIPS (J. H.). — Studies on the transmission of *Dirofilaria immitis* in Massachusetts. *Amer. J. Hyg.*, 1939, 29 (Sec. D), p. 121-129.
- RILEY. — The Tropical rat-mites, *Liponyssus bacoti*, in Minnesota. *Jl. Paras. Urbana*, 1940, 26, p. 423.
- SCOTT (J. A.). — A box-trap for cotton rats. *Science*, 1945, 102, p. 567.
- SCOTT (J. A.). — Observations on the rate of growth and maturity of *Litomosoides carinii*, a filarial worm of the cotton rat. *Jl. Parasit.*, 1946, 42 (suppl.), p. 570-573.
- SCOTT (J. A.). — Production of quantitative infections with the filariæ of the cotton rat. *Science*, 1947, 105, p. 437.
- SCOTT (J. A.) et CROSS (J. B.). — Tumor formation as a reaction to *Litomosoides carinii*, a filariid of the cotton rat. *J. Parasit.*, 1945, 31 (suppl.), p. 15-16.
- SCOTT (J. A.) et CROSS (J. B.). — A laboratory infection of the rat with filarial worms. *Amer. Jl. Trop. Med.*, 1946, 26, p. 849-855.
- SCOTT (J. A.), SISLEY (N. M.) et STEMBRIDGE (V. A.). — The susceptibility of cotton rats and white rats to *Litomosoides carinii* in relation to the presence of previous infection. *J. Parasit.*, 1946, 32, (suppl.), p. 15-16.
- SCOTT (J. A.), STEMBRIDGE (V. A.) et SISLEY (N. M.). — A method for providing a constant supply of tropical rat-mites : *Liponyssus bacoti*, infected with the cotton-rat filaria : *Litomosoides carinii*. *Jl. Parasit.*, 1947, 33, p. 138-143.
- SHELMIRE (B.) et DOVE (W. H.). — The tropical rat-mite, *Liponyssus*

- bacoti* (Hirst, 1914) the cause of a skin eruption of Man and a possible vector of endemic typhus fever. *Jl. Amer. Med. Ass.*, 1931, 96, p. 579-584.
- SVIHLA (A.). — Life history notes on *Sigmodon hispidus hispidus*. *J. Mammal.*, 1929, 10, p. 352.
- VAZ (Q.). — *Ackertia* gen. nov. For *Litomosa burgosi* de la Barrera, 1926, with notes on variations of *Litomosoides carinii* (Travassos 1919). *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1934, 28, p. 143-149.
- VOGEL (H.) et GABALDON (A.). — « Vestibuloseitaria » eine neue Filariengattung aus Rattenarten. *Zentralbl. f. Bakt. Orig.*, 1932, 126, p. 119.
- WARREN (V. G.). — Studies on filariasis: V serological relationships between antigenic extracts of four nematodes. *Amer. Jl. Hyg.*, 1947, 45, p. 299-301.
- WEI-T'UNG LUI. — Isolation of typhus rickettsiæ from rat mites, *Liponyssus bacoti* in Peiping. *Amer. J. Hyg.*, 1947, 45, p. 58-66.
- WELCH (A. D.), PETERS (L.), BULDING (E.), VALK (A. Jr) et HIGASKI (A.). — A new class of antifilarial compounds. *Science, N. Y.*, 1947, 105, p. 486-488.
- WHARTON (D. R. A.). — Transplantation of adult filarial worms *Litomosoides carinii* in cotton-rats. *Science*, 1946, 12, p. 30-31.
- WHARTON (D. R. A.). — Further evaluation of the skin test for filariasis in Man, based on results obtained in the British Guiana. *Jl. Inf. Dis.*, 1947, 80, p. 117-120.
- WHARTON (D. R. A.). — Pathological changes in natural and experimental filariasis in the cotton-rat. *Jl. Inf. Dis.*, 1947, 80, p. 307-318.
- WILLIAMS (R. W.). — The laboratory rearing of the tropical rat-mite, *Liponyssus bacoti* (Hirst). *J. Parasit.*, 1946, 32, p. 252-256.
- WILLIAMS (R. W.). — Studies on the life cycle of *Litomosoides carinii*, filariid parasite of the cotton-rat *Sigmodon hispidus littoralis*. *Jl. Parasit.*, 1948, 34, p. 24-43.
- WILLIAMS (R. W.) et BROWN (H. W.). — The development of *Litomosoides carinii*, filariid parasite of the cotton-rat in the tropical ratmite. *Science*, 1945, 102, p. 482-483.
- WILLIAMS (R. W.) et BROWN (H. W.). — The transmission of *Litomosoides carinii*, filariid parasite of the cotton-rat, by the tropical rat-mite, *Liponyssus bacoti*. *Science*, 1946, 103, p. 224.

OFFICE DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE OUTRE-MER
20, rue Monsieur
PARIS VII°

COTE DE CLASSEMENT N° 437

ENTOMOLOGIE MEDICALE & VETERINAIRE

L'ETUDE EXPERIMENTALE DE LA FILARIOSE DU RAT DU COTON
(SIGMODON HISPIDUS) A LITOMOSOIDES CARINII

par

G.J. STEFANOPOULO et M. OVAZZA