

Infectiosité de trypanosomes au cours de traitements chimiothérapiques

PAR

A. DUBOIS et I. KOHN

Dubois et Kohn (1) ont signalé que des trypanosomes (souche Madimba Tr. Brucei-Pecaudi) prélevés avec 2 à 3 gouttelettes de sang à des souris en cours de traitement par le 914 (*) sont fréquemment dépourvus d'infectiosité malgré que l'examen microscopique montre de nombreux trypanosomes et qu'une expérience de tous les jours apprend que le même procédé, avec des animaux non traités, aboutit infailliblement à des infections. L'interprétation de ce fait paraît être que, ou bien les parasites ont fixé une quantité suffisante d'As pour être voués à la mort (soit directement, soit par le fait des défenses du nouvel hôte) ou bien qu'ils ont subi des lésions irréversibles aboutissant au même sort. On peut se demander si les divers produits chimiothérapiques sont doués de cette propriété. Nous avons expérimenté successivement :

Bayer 205. — Ici cette propriété est indubitable et du reste reconnue dans la littérature. Pour dire la vérité nous n'avons plus fait d'essais avec ce produit. Il nous a suffi de consulter des protocoles d'essais faits dans un tout autre but pour constater que les trypanosomes prélevés 12-14 heures après un traitement à dose moyenne (0,3-0,5 mg. chez une souris) sont pratique-

(*) Ordinairement Arséhenyl Meurice.

ment toujours dépourvus d'aptitude à infecter même après deux lavages-centrifugation. La technique est en réalité un peu différente de notre technique usuelle (prise de gouttelettes à la queue) mais le résultat est encore plus net, l'épreuve étant plus sévère. Exceptionnellement il y a infection. Il semble que dans le seul cas observé le temps était un peu court (10 h.) ou peut-être l'infection trop intense pour la dose de produit.

On peut conclure que en général, dans un laps de temps qui représente le $1/3-1/2$ du temps de disparition, les trypanosomes soumis *in vivo* au Bayer 205 sont ininfectieux.

Arsénobenzène. — Nous avons déjà signalé (1) qu'ici les résultats ne sont pas réguliers et dépendent sans doute, pour une même souche de parasites, de l'intensité de l'infection et de la grandeur de la dose d'As, et bien entendu du temps écoulé : il est probable que le hasard intervient aussi en ce sens que tous les trypanosomes d'un animal ne sont pas également sensibles et cela peut modifier qualitativement le prélèvement. En fait il nous est arrivé d'avoir une souris neuve s'infectant et une autre ne s'infectant pas, ce qui nous paraît en concordance avec la supposition précédente.

Nous avons vu parfois ce phénomène après 5-10 minutes, mais il est plus sûr après 20-30 minutes. Les doses utilisées ont été fortes (2-4 mg). Concluons que les trypanosomes soumis *in vivo* au 914 sont après un laps de temps qui est de l'ordre de grandeur du $1/10$ au $1/4$ du temps de stérilisation (60-120 minutes) incapables d'infecter. Ce phénomène paraît cependant moins régulier qu'avec le Bayer 205. Rappelons que les passages sont toujours faits avec des trypanosomes nombreux et mobiles (le résidu dans la seringue est vérifié au microscope) et que s'agissant de trypanosomes normaux l'infection devrait fatalement s'ensuivre.

Tryparsamide (Tryponarsyl Meurice).

Deux souris fortement infectées sont traitées par 40 et 60 mg. de Tryponarsyl. Les passages après 3 h. (1 souris) et 7 h. (3 souris) sont tous devenus positifs.

Les souris se stérilisant avec le Tryponarsyl en environ 10 h., on peut donc dire que même à 60 p. c. du temps de disparition l'aptitude infectieuse reste intacte. L'incubation est cependant prolongée (5 à 8 jours au lieu de 3-5 en général).

Emétique de potassium. Une souris + + + reçoit 0,4 mg. d'Emétique. Les passages faits après 8-15 et 25 minutes deviennent positifs (5-7-8 jours respectivement). Le temps de disparition avec l'émétique étant 30-45 minutes, on peut dire que pratiquement jusqu'à la fin de l'action les trypanosomes sont inoculables. Cela correspond à l'assez faible action thérapeutique de cette drogue vis-à-vis de ce trypanosome : même la dose maxima tolérée ne guérit pas définitivement nos souris.

Novoflavine. — La novoflavine se rapproche à ce point de vue du 914. Les trypanosomes prélevés en cours de traitement sont dépourvus d'infectiosité assez fréquemment. A dire vrai la non-infectiosité n'apparaît qu'assez tardivement. Après traitement par des doses variant entre 0,5 et 1 mg. de Novoflavine B (*) (Dr Benda) les trypanosomes disparaissent en environ 24 heures. De 6 souris traitées, des passages ont été faits après 7 h. 1/2 (2 fois) après 17 heures (4 souris), après 21 à 24 heures (2 souris). Après 7 h. 1/2 il y a eu infection mais non après 17 à 24 heures. Par contre d'une souris fortement infectée, traitée avec 0,5 mg., des prélèvements faits après 16 heures se sont montrés infectieux (2 souris), mais la stérilisation ne s'est établie ici qu'en 32 heures. La non-infectiosité est donc constatée vers 70-80 p. c. du temps de disparition.

Sérum humain. — Cette substance a particulièrement retenu notre attention car le mécanisme d'action du sérum est peut-être moins connu que celui d'autres drogues, bien que les travaux récents de W. Yorke, Adams et Murgatroyd (2) ont montré qu'il est permis de lui attribuer une action directe puisqu'il agit *in vitro*.

(*) Produit non commercial, voisin de la Trypaflavine.

Dix souris plus ou moins fortement infectées ont reçu de 0,3 à 1 cc. de divers sérums humains.

La stérilisation a été obtenue dans des temps qui ont varié entre 4 h. 1/4 (1 fois), 16 à 20 h. (5 fois), 40 à 44 h. (3 fois) et 4 jours (stérilisation incomplète 1 fois). Des passages ont été faits à 14 souris dont 2 sont mortes prématurément et dont les 12 autres se sont toutes infectées. Les prélèvements ont été faits après 3, 4, 18, 23, 25, 44, 66 heures (ce dernier nul par mort prématurée).

Il semble donc qu'après l'action du sérum humain, aussi longtemps qu'il y a des trypanosomes visibles, ils soient inoculables. On sait que le sérum humain ne donne jamais de guérison définitive.

Discussion. — Notre hypothèse de départ était que peut-être cette méthode permettrait de distinguer les produits à action directe de produits à action indirecte (si tant est que ceux-ci existent). En réalité cela est insoutenable. En effet l'Émétique de Potassium est indubitablement un produit à action directe : son action rapide *in vivo*, son action nette *in vitro* (bien inférieure cependant à celle des arsenicaux trivalents cf. W. Yorke et Coll 3) le montrent nettement et cependant les trypanosomes restent infectieux quasi jusqu'à leur disparition. Il semble plutôt que lorsqu'on note le phénomène que nous signalons il s'agisse ou bien de corps se fixant fortement (As^{III}, Novoflavine) ou bien de corps produisant chez le parasite des lésions particulièrement graves et irréversibles (Bayer 205) (*). Lorsqu'on ne note pas ce fait il n'est pas permis de conclure que le corps en question n'agit pas directement mais simplement qu'il s'agit d'un toxique moins actif sur le flagellate (tryparsamide, émétique).

Le cas de la tryparsamide est peut-être lié à la transformation lente du produit pentavalent.

Pour ce qui concerne le sérum humain nos essais quoique

(*) Il a été démontré que les arsenicaux trivalents se fixent sur les trypanosomes (4), également la novoflavine (5-6), par contre le Bayer 205 paraît se fixer en très petites quantités : mais les trypanosomes sont non infectieux (Hawking 7).

ne corroborant pas l'opinion citée plus haut de W. Yorke, Adams et Murgatroyd (2), ne permettent en aucune manière de l'infirmier.

Conclusion. — Les trypanosomes soumis *in vivo* à l'action du Bayer 205, de l'arsenobenzène, de la Novoflavine perdent leur infectiosité avec une régularité décroissante pour les trois corps, malgré qu'ils soient encore mobiles et d'apparence normale. L'émétique de potassium, la tryparsamide, le sérum humain ne montrent pas cette action.

Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers.

Samenvatting. — De auteurs hebben aan getrypanoseerde witte muizen verscheidene trypanosomen doodende producten ingespoten. Daarna hebben zij, op verscheidene momenten, twee à drie druppels bloed van elk ingespoten diertje opgenomen en met de bloedstalen die nog zeer levendige parasieten bevatten, hebben ze nieuwe muizen geïnoculeerd.

Door arsenobenzene en Novoflavine, maar hoofdzakelijk bij middel van Bayer « 205 », worden de trypanosomen tamelijk langen tijd vooraleer ze uit het bloed verdwijnen, onschadelijk gemaakt.

Tryparsamide, kaliumemetiek en ook menschenserum bezitten deze eigenschap niet.

Het onschadelijk worden der trypanosomen onder den invloed van eerst vermelde producten schijnt wel veroorzaakt door de diepe letsels toe te schrijven aan de Bayer « 205 », en door de definitieve fixatie van arsenobenzene en novoflavine op de parasieten.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. Dubois et I. Kohn. — A propos du mode d'action de l'arsenobenzène sur les trypanosomes. *Ann. Soc. Belge Méd. Tropic.*, 1939, t. XIX, n° 4.
 - (2) W. Yorke, Adams and F. Murgatroyd. — Action in vitro of the normal human serum on the pathogenic trypanosomes. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1930, vol. 24, n° 1, p. 115.
 - (3) W. Yorke, F. Murgatroyd and Fr. Hawking. — The action in vitro of certain arsenical and antimonial compounds. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1930, vol. 24, n° 3.
 - (4) W. Yorke, F. Murgatroyd and Fr. Hawking. — Preliminary contribution on the nature of drug resistance. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1931, vol. 25, n° 2.
 - (5) Fr. Hawking. — The absorption of acriflavine by trypanosomes. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1934, vol. 28, n° 1.
 - (6) Fr. Hawking. — Analysis of the Trypanocidal action of As^{III} and Acriflavine. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1938, vol. 32, n° 3.
 - (7) Fr. Hawking. — Contribution on the mode of action of Germanin. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1939, vol. 33, n° 1.
-