

DE QUELQUES CAUSES INFLUANT SUR L'ÉVOLUTION DE L'INFECTION MIXTE A TRYPANOSOMES ET A TRÉPONÈMES

Par H. GALLIARD

Les divers auteurs qui ont étudié l'infection mixte à trypanosomes et à tréponèmes ont cherché à interpréter les résultats obtenus et à expliquer comment pouvait s'exercer l'action inhibitrice de ces tréponèmes. Trautmann (1) admet que le trypanosome se vaccine progressivement contre l'action de son antagoniste et Doëls (2), se basant sur l'évolution beaucoup plus longue obtenue par passages successifs du virus mixte, pense que le trypanosome se sensibilise au contraire. Plus satisfaisante paraît être l'interprétation de Vinzent (3), à savoir que l'animal, inoculé avec un virus mixte, présente au cours de l'évolution de la maladie une certaine résistance qui se traduit par une mononucléose très nette. Au bout d'un certain temps, qui correspondrait à la disparition des spirochètes, la résistance cesse et la mononucléose faisant place à la lymphocytose, la multiplication finale des trypanosomes se produit. Cette interprétation est cependant insuffisante pour expliquer certaines particularités de l'infection mixte (4).

I. — Trautmann a montré que des trypanosomes recueillis au cours de la pullulation finale étaient en quelque sorte vaccinés contre l'action des spirochètes et que l'on ne pouvait pas reproduire avec eux une infection mixte. Ce fait, nié par Vinzent, semble cependant constant. De plus, nous avons observé que lorsque l'on inocule des trypanosomes à une souris guérie depuis quelque temps d'une infection à spirochètes, le réveil de cette infection est exceptionnel. Cependant les trypanosomes recueillis chez ces souris ont perdu le pouvoir de donner une infection mixte de longue durée. Enfin, si on les inocule à un animal à la période chronique de l'in-

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XXI, 1907, p. 808.

(2) *Archiv für Hyg.*, 1910, p. 257.

(3) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XLI, 1927, p. 131.

(4) Nous entendons par « virus mixte » le virus obtenu après au moins un ou deux passages et renfermant les deux parasites. Nous avons utilisé *Trypanosoma brucei* (souche du Prof. Mesnil) et divers spirochètes : *Treponema duttoni*, *T. hispanicum* et surtout *T. crociduræ* qui donne des infections mixtes de très longue durée, ainsi que nous avons eu l'occasion de le montrer. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, XXI, 1928, p. 315.

fection mixte, il meurt en deux jours alors que des trypanosomes normaux, comme l'a montré Vinzent, ne modifient pas l'évolution.

Il est certain que les trypanosomes subissent ainsi une modification profonde. Leur pullulation à la période terminale n'est pas uniquement due au déclin de l'infection spirillaire puisque l'animal meurt souvent avec des spirilles dans le sang. De plus, si on inocule avec du sang prélevé la veille de la mort, un animal neuf, on constate, par des examens de sang en goutte épaisse, la présence des spirochètes chez le nouvel hôte, tout au moins les 2 premiers jours. Il n'en meurt pas moins en deux jours et demi, durée normale de l'infection pure à trypanosomes. Il est difficile d'admettre dans ce cas que l'animal neuf a perdu d'emblée sa résistance, mais faut-il en conclure que le trypanosome est vacciné ou que le tréponème a perdu son action inhibitrice ?

Si on inocule à une souris ayant terminé sa spirochétose du virus mixte, on constate, comme l'a montré Vinzent, la réapparition des spirochètes, mais l'animal meurt rapidement. Ce fait serait dû au réveil de l'infection primitive, Schreus (1) ayant montré que l'inoculation de trypanosomes provoque presque toujours une récurrence de la spirochétose. Or, malgré un grand nombre d'essais, nous n'avons réussi qu'une fois à provoquer une telle rechute par l'inoculation de trypanosomes, et dans ce cas l'infection devint chronique et dura 34 jours. Au contraire, l'inoculation de virus mixte détermine toujours l'apparition de tréponèmes. Nous admettons plus volontiers que le tréponème du virus mixte a perdu son individualité propre. En effet, on peut inoculer à une souris hyperimmunisée contre *Treponema crociduræ* du virus mixte *Trypanosoma brucei* + *T. crociduræ* par exemple ; on constate dès le surlendemain la présence de nombreux spirochètes dans le sang, et il en est de même, quel que soit le virus utilisé (*Treponema hispanicum*, *T. duttoni*). L'évolution est toujours rapide, la survie ne dépassant jamais 12 ou 14 jours.

II. — Trypanosomes et spirochètes forment, après avoir perdu leur individualité propre, une association en équilibre instable. Pourtant chez un animal à la période chronique de l'infection mixte, cet équilibre n'est pas troublé par l'inoculation de produits divers ni par une infection intercurrente. Les inoculations de trypanosomes neufs (Vinzent), de spirochètes, de sérum de rat, de chien, de bovidé ou d'homme n'a aucune action sur la marche de l'infection. Il faut faire exception pour les trypanosomes prélevés à la période terminale de l'infection mixte ; leur inoculation détermine aussitôt la mort.

(1) SCHREUS (H.-Th.). — Weitere Beobachtungen bei der kombinierten Nagana-Rekurrenzinfektion. *Klin. Woch.*, V, 1926, p. 2070.

Au contraire, l'équilibre est aussitôt rompu si l'on fait le passage chez un animal qui n'est pas absolument neuf. Si l'on injecte à une souris préventivement et à plusieurs reprises des sérums variés, et en particulier du sérum humain, elle meurt en quelque jours après l'inoculation de virus mixte. De plus, lorsqu'un animal est guéri de spirochétose depuis longtemps, sa formule leucocytaire étant redevenue normale, et les témoins inoculés à la même date ayant perdu l'immunité vis-à-vis du même spirochète, l'évolution est rapide. En inoculant du virus mixte *T. brucei* + *T. hispanicum* ou *T. crociduræ* à des animaux inoculés un à cinq mois et demi environ auparavant avec un spirochète quelconque, la survie est de 4 à 13 jours, en moyenne 10 jours. De l'ensemble des cas observés, il résulte que cette particularité ne s'atténue pas avec le temps et il est probable que la souris conserve toute sa vie la faculté d'empêcher l'infection mixte d'évoluer de façon chronique dans son organisme.

Dans certains cas, ces animaux transmettent même ce pouvoir à leurs descendants, mais de façon inconstante. Nous l'avons observé chez 3 souris âgées de 2 mois et nées 3 mois et demi après l'inoculation de *T. crociduræ* à la mère. Ces animaux succombaient en six à neuf jours à l'infection mixte, bien que la mère et deux témoins fussent sensibles à l'inoculation de *T. crociduræ* avec une faible dose.

De plus, si on inocule du virus mixte à un animal au début d'une spirochétose, alors qu'il présente de très nombreuses formes dans le sang (le troisième jour en général), il succombe rapidement et la survie ne dépasse pas six jours, ce qui prouve bien que le trypanosome tout au moins a bien perdu ses caractères propres.

Nous avons recherché également si l'évolution de l'infection mixte était modifiée chez des animaux atteints ou guéris de trypanosomose. Pour *T. lewisi*, les résultats sont particulièrement frappants. Chez le rat neuf, l'infection mixte présente sensiblement la même durée que chez la souris. Le rat récemment infecté avec *T. lewisi* succombe rapidement, en six jours au maximum, si on lui inocule le virus mixte. Même chez le rat guéri depuis plusieurs semaines, la mort survient en 8 jours. Pour *T. cruzi*, chez le rat et la souris, les résultats sont moins démonstratifs que dans le cas précédent. La durée de l'infection mixte varie entre 14 et 18 jours, elle est cependant plus courte que l'infection mixte ordinaire.

Ces différents faits montrent donc que l'infection mixte ne peut devenir chronique chez des animaux présentant une altération quelconque des réactions de leur organisme. Il ne s'agit pas d'une diminution de la résistance, du moins dans la plupart des cas, ni d'un affaiblissement de l'organisme chez l'hôte. On constate fré-

quemment en effet que, au cours de la période chronique de l'infection mixte, les animaux meurent soit de cachexie, soit d'une poussée aiguë de spirochétose ou d'une infection intercurrente quelconque sans que les trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique. On peut également inoculer le virus à des animaux cachectiques ou affaiblis, par exemple à la suite d'hémorragies répétées, sans que jamais la mort survienne du fait des trypanosomes.

RÉSUMÉ

Nous étudions quelques causes pouvant influencer sur l'évolution de l'infection mixte chez la souris et le rat. L'inoculation, à la période chronique de l'infection, de spirochètes ou de sérums divers, n'a aucune influence sur la marche de la maladie, exception faite cependant pour les trypanosomes prélevés à la période terminale d'une infection mixte et dont l'inoculation entraîne aussitôt la mort.

Au contraire, l'évolution est précipitée et la mort survient rapidement si le virus mixte est inoculé à des animaux non absolument neufs. Tels sont les souris et les rats préparés par des injections de sérum (surtout sérum humain) ou guéris depuis longtemps de spirochétose et n'ayant même plus l'immunité. Les animaux, au début d'une spirochétose, succombent rapidement à l'inoculation du virus (six jours). De même pour les rats et souris présentant une infection à *Trypanosoma cruzi* (18 jours au maximum), et surtout dans le cas de *T. lewisi* chez des rats guéris ou en cours d'infection.

Il n'est pas possible d'expliquer dans tous les cas la rapidité de l'évolution par une diminution de la résistance de l'hôte ou par un affaiblissement de l'organisme, puisqu'on voit fréquemment les animaux mourir de cachexie, de spirochétose aiguë, ou à la suite d'hémorragies répétées, sans que jamais dans ces cas la mort survienne du fait des trypanosomes.

Tout ce qu'on peut dire, c'est que trypanosomes et spirochètes, au cours de l'infection mixte, ont perdu leur individualité propre, ont acquis certaines propriétés particulières, et forment une association à l'état d'équilibre instable. L'équilibre est rompu si le virus est inoculé à un individu présentant une modification quelconque des réactions de l'organisme, modifications ne se traduisant pas par une altération de la formule leucocytaire, sans que l'on puisse mettre en cause un affaiblissement de sa résistance.