

ACTION DE LA SOMATOTROPHINE HYPOPHYSAIRE
ET DE LA NUTRITION SUR L'ÉVOLUTION
DE *TRYPANOSOMA INOPINATUM* SERGENT, 1904
(SOUCHE ALGÉRIENNE) CHEZ LA GRENOUILLE VERTE

Par H. GALLIARD, A. BUTTNER et N. BOURCART

Introduction. Exposé des recherches

Dans une note antérieure (1953), nous avons signalé les effets neutralisants de la somatotrophine hypophysaire sur l'évolution d'un Protiste sanguicole, *Trypanosoma inopinatum* Sargent, 1904, parasite de la grenouille verte. Le traitement à l'hormone n'empêchait pas l'infestation, ainsi qu'en témoignait la présence de faisceaux de flagelles dans les reins et les poumons des animaux autopsiés ; mais on n'observait pas de Trypanosomes dans le sang, à l'exception de quelques rares formes géantes, atypiques.

Toutefois, à la dose utilisée, la S.T.H. se montra létale pour les batraciens traités qui succombèrent, plus ou moins rapidement, à des lésions organiques essentielles, non imputables aux Trypanosomes.

Pour compenser l'action sur le métabolisme de la S.T.H., facteur spécifique de l'anabolisme des protéines, nous avons donné aux animaux traités des repas de viande, et, afin que les conditions d'expériences soient comparables, nous en avons fait absorber aux témoins les mêmes quantités. Dans les conditions habituelles de nos expériences, les témoins ne sont jamais nourris. Nous avons ainsi pu constater un certain accroissement de la résistance de l'hôte et une tendance plus ou moins marquée vers la guérison spontanée chez les témoins alimentés.

Ces observations nous ont incités, dans les présentes recherches, à reprendre ces expériences ; nous avons tenté d'individualiser les effets particuliers dûs au facteur hormonal ou au facteur alimentaire, et avons recherché par ailleurs s'il existait une dose de S.T.H. susceptible de neutraliser l'infestation, tout en restant compatible avec la vie de l'animal.

Matériel et techniques

a) **Matériel** : Rappelons que l'on connaît actuellement deux races géographiques de *Trypanosoma inopinatum*, de virulence inégale : l'une, algérienne, découverte par Ed. et Et. Sergent en 1904, détermine chez les grenouilles vertes de France une maladie expérimentale toujours mortelle ; l'autre, portugaise, étudiée par E. Brumpt et C. França, ne produit dans les mêmes conditions que des infestations chroniques (E. Brumpt, 1910).

La souche que nous utilisons est originaire du Jardin d'Essai d'Alger (1) ; elle est entretenue au laboratoire depuis 1948 par passages sur *Rana esculenta* ou *R. temporaria*, et sur *Helobdella algira*, son hôte intermédiaire, dont nous possédons un élevage. Il s'agit donc du virus fort. Précisons qu'au cours des passages successifs, cette souche constamment contrôlée a conservé intact son pouvoir pathogène et s'est toujours montrée mortelle pour les grenouilles vertes.

Les batraciens infestés et traités sont des *Rana esculenta* L., var. *ridibunda*, ♂ ou ♀, originaires de Vendée, pesant entre 20 et 40 gr.

b) **Techniques** : L'infestation a toujours été pratiquée par inoculation dans le sac dorsal de 0 cc. 5 de sang infectieux citraté, contenant approximativement 500 Trypanosomes par mm³.

Les injections d'hormone ont été faites toutes les 48 heures, soit à raison de 5 U.-R. (2) par 40 gr. de poids (dose faible), soit de 10 U.-R. pour le même poids (dose forte). L'action de l'hormone n'étant pas immédiate, un certain nombre de spécimens ont été traités aux doses faibles, antérieurement à l'inoculation de sang infectieux (traitement préventif).

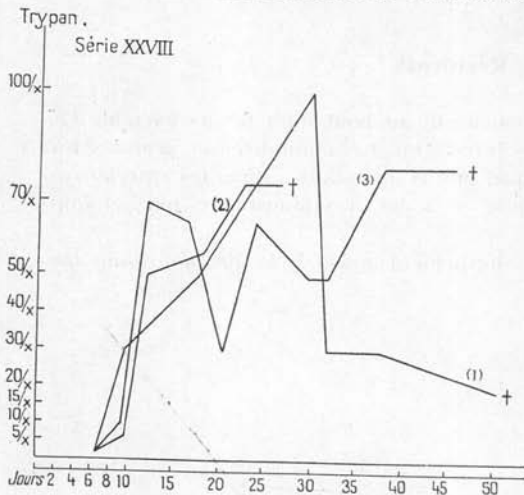
L'alimentation consistait en foie cru haché, introduit dans l'œsophage toutes les 48 heures. Cette alimentation a été poursuivie pendant 40 jours environ.

Ultérieurement, l'alimentation au foie a été remplacée par des repas bi-hebdomadaires, comportant alternativement de la viande hachée et des vers de vase (larves de *Chironomus plumosus*).

L'infestation a été contrôlée par des examens de sang frais, prélevé au niveau des doigts tous les 2 ou 3 jours, ainsi que sur frottis d'organes colorés au biéosinate de bleu de méthylène et sur coupes d'organes fixés au liquide de Bouin et colorés à l'hémalun-éosine.

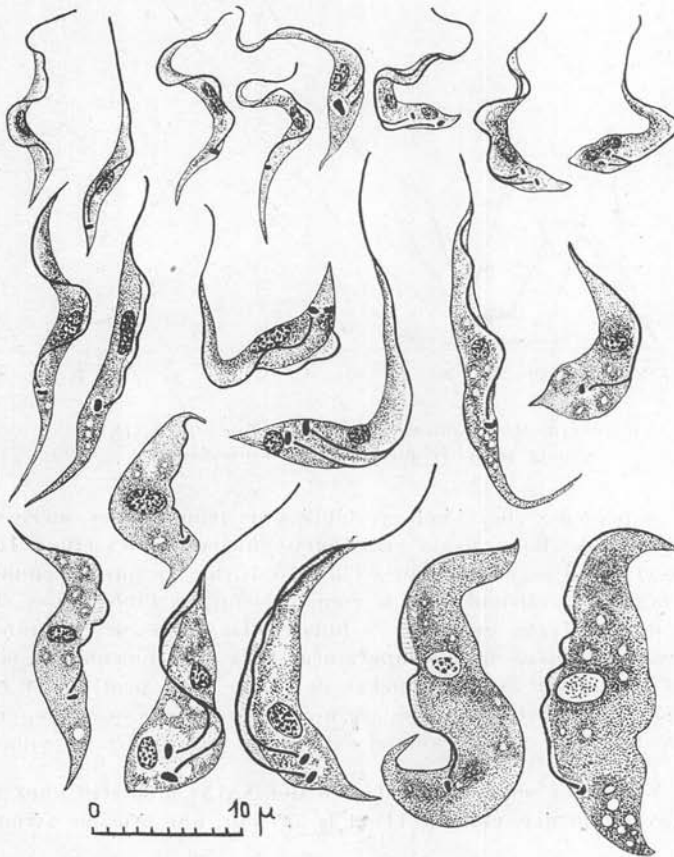
(1) Cette souche nous a été aimablement envoyée par le Professeur Edmond Sergent en 1948.

(2) Unité-Rat : activité de la plus petite quantité d'hormone provoquant une augmentation de poids d'un gramme par jour chez des rats hypophysectomisés (10 g. en 10 j.), selon Evans et coll.



Graphique I (ci-contre). — *Rana lémoinis* (lot XXVIII) : sang périphérique, courbes d'infestation.

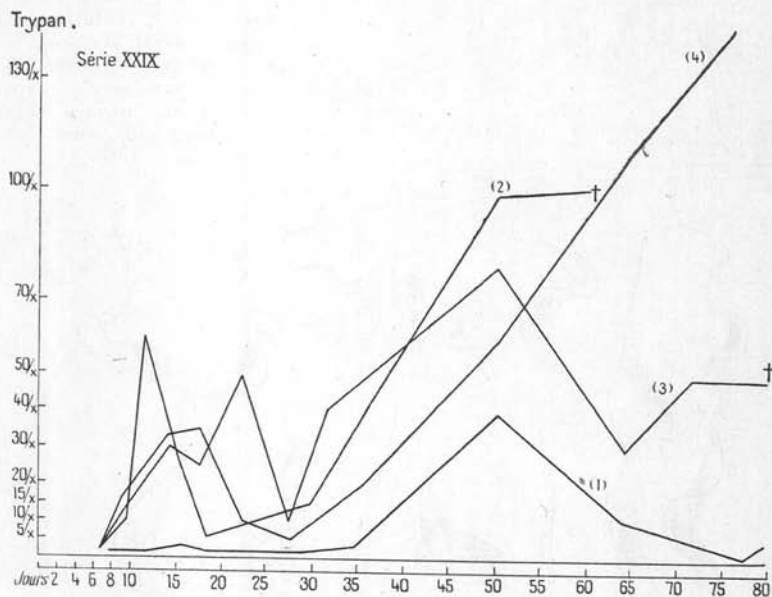
FIG. 1 (ci-dessous). — *Trypanosoma inopinatum* Sergent, 1904 : Formes évolutives dans le sang de *Rana esculenta* var. *ridibunda* : rangée supérieure, formes grêles ; rangée intermédiaire, formes moyennes ; rangée inférieure, début des formes géantes.



Résultats

1) Les *témoins* (lot XXVIII) meurent au bout d'un temps variable (27, 48 et 50 jours), avec une forte infestation (très nombreuses grandes formes dans le ventricule cardiaque, moins abondantes dans les autres organes ; dans le sang périphérique, 20 à 80 Trypanosomes par champ) (graphique I).

Rappelons que, dans le développement normal, le *Trypanosoma ino-*



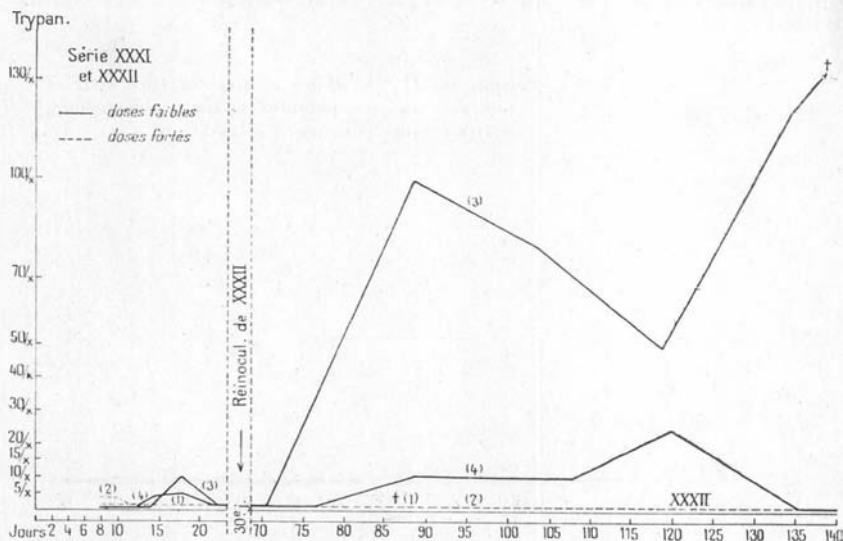
Graphique II. — *Rana* nourries au foie (lot XXIX) : sang périphérique, courbes d'infestation

pinatum se présente chez l'hôte vertébré sous trois formes successives qui marquent les étapes de la croissance : formes grêles (10 à 15 μ), moyennes (15 à 25 μ), enfin géantes (25 à 35 μ) (fig. 1), qui s'accumulent dans les organes et surtout dans le cœur à la fin de l'infestation. Leur division dans le sang est toujours binaire. La durée de l'infestation dépend essentiellement de la température, de la dose inoculée, et accessoirement des réactions individuelles de l'hôte ; elle peut varier entre 15 et 50 jours. Elle détermine une anémie plus ou moins marquée, considérablement accrue quand l'animal est infesté par piqûre de sangsues.

2) Les *batraciens nourris au foie cru* (lot XXIX) montrent chez trois d'entre eux sur quatre, entre le 11^e et le 22^e jour, une brusque ascension

du parasitisme dans le sang (30 à 60 Trypanosomes par champ) ; la courbe s'infléchit rapidement, puis accuse une nouvelle recrudescence, dont le maximum se situe entre le 49^e et le 77^e jour ; celle-ci s'avère beaucoup plus importante que la montée initiale. Elle entraîne la mort de trois spécimens. On note néanmoins une survie notable par rapport aux témoins (l'exemplaire 2 meurt après 62 jours ; 4 après 85 jours ; 3 après 99 jours) (graphique II).

L'exemplaire 1, seul survivant de ce lot, fait à l'origine une infestation faible dont le maximum (3 Trypanosomes par champ) est observé



Graphique III. — *Rana* traitées à la S.T.H. (non alimentées pendant le traitement) : sang périphérique, courbes d'infestation

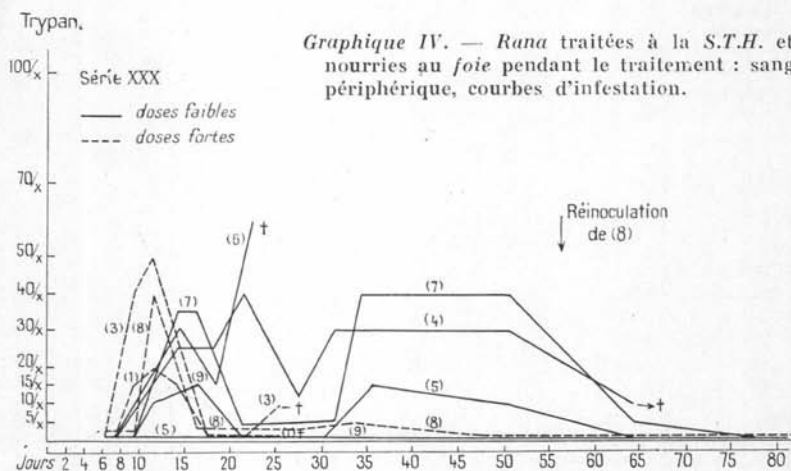
le 15^e jour. Une rechute assez grave se manifeste au bout d'un mois environ; elle atteint 40 Trypanosomes par champ le 49^e jour, puis s'atténue progressivement pour tomber pratiquement à zéro vers le 77^e jour. Une seconde rechute s'amorce aussitôt ; elle croît lentement et très progressivement. L'animal est toujours en vie après six mois d'infestation, mais s'épuise lentement.

3) Les *batraciens traités à la S.T.H. et non alimentés pendant le traitement* (lots XXXI et XXXII) font des infestations faibles ou nulles lors de l'interruption du traitement, à l'exception de XXXI₅, traité en cours d'infestation. Cet animal meurt au bout de 22 jours avec une infestation considérable (150 Trypanosomes par champ dans le sang périphérique) (graphique III).

Les trois spécimens traités aux doses fortes pendant une durée varia-

ble s'infestent à peine (1 à 5 Trypanosomes par champ) et, très rapidement, seuls quelques rares Trypanosomes s'observent parfois dans le sang périphérique. Ils sont encore vivants après six mois d'infestation, à l'exception de l'un d'eux (XXXI₁), qui succombe au bout de 77 jours, avec une très forte anémie. A l'autopsie, les organes (reins et foie surtout) présentent des lésions dues au traitement hormonal. L'infestation ne se trahit que par de nombreux flagelles nus dans les reins, plus rares dans le cœur. Il n'y a pas de formes vivantes.

L'exemplaire XXXII, réinoculé le 14 janvier, soit un mois après la première infestation, fait une très légère réinfestation (± 5 Trypanoso-



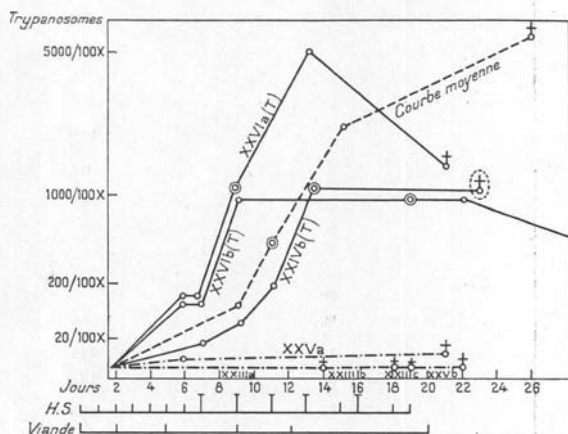
mes/lam. 22×22), qui se maintient pendant quatre mois à un taux extrêmement bas et finit par céder après six mois.

Les spécimens traités aux doses faibles font une courbe légèrement ascendante 15 à 20 jours après l'infestation ; puis les Trypanosomes disparaissent du sang périphérique pour reparaitre vers le 70^e et 77^e jour. Cette manifestation est l'amorce d'une rechute, qui atteint 40 à 250 Trypanosomes par champ et se maintient à un taux variable pendant près de deux mois. Le traitement à l'hormone n'est pas repris, car il semble inefficace en cours d'infestation (XXXI₅). La grenouille la plus infestée meurt après plus de quatre mois et demi (XXXI₃), tandis que la moins atteinte (XXXI₄) neutralise peu à peu son parasitisme et évolue à nouveau vers la guérison.

Peu après l'arrêt du traitement à l'hormone, l'alimentation est reprise (viande et vers de vase), à raison de deux repas par semaine.

4) Les batraciens traités à l'hormone et nourris au foie (lot XXX) font une poussée évolutive initiale relativement précoce, de l'ordre de 20 à 50 Trypanosomes par champ.

Sur 8 grenouilles de cette série, 3 meurent au bout de 21 et 28 jours (Exempl. 6, 3 et 1), avec des taux d'infestation variable (60, 10 et 2 Trypanosomes par champ). Les batraciens survivants font des rechutes au bout d'un mois environ ; mais le nombre de Trypanosomes par champ ne dépasse pas 10 dans les traitements forts et 40 dans les traitements faibles ; il régresse peu à peu pour tendre vers zéro au bout de 60 jours (graphique IV). Une neutralisation presque totale de l'infestation s'observe chez les exemplaires encore vivants de cette série, qu'ils aient été traités aux doses faibles ou aux doses fortes. Toutefois, ces animaux finis-



Graphique V. — Courbes d'infestation : sang périphérique :
 - - - - *Rana* témoins ; — *Rana* infestées et nourries ;
 - - - - *Rana* infestées, nourries et traitées à la S.T.H. ;
 ○ Apparition des formes moyennes de *T. inopinatum* ;
 † Animal sacrifié.

sent par succomber aux lésions organiques essentielles, surtout hépatiques et rénales, dues au traitement à l'hormone, tout en présentant par rapport aux témoins une survie importante (exempl. 4, 65 j. ; 5, 118 j. ; 9, 125 j. ; 8, 132 j. ; 7, 135 j.).

5) Rappel des résultats d'expériences antérieures (1953) : Au cours de nos premières expériences sur le même sujet (1953), nous avons obtenu les résultats suivants (graphique V) :

« Sur 5 grenouilles inoculées et traitées à l'hormone somatotrope (nourries à la viande de bœuf tous les trois ou quatre jours), 4 n'ont présenté aucun Trypanosome dans le sang périphérique ; la 5^e s'est montrée très faiblement positive à partir du 5^e jour (1-2 Trypanosomes/lam. 22 × 22). La ponction du foie était positive le 12^e jour, tandis qu'elle restait négative pour les autres grenouilles traitées. A l'autopsie, le cœur, le rein et le foie montraient quelques rares formes géantes atypiques chez la

TABLEAU III

<i>Rana ridibunda</i>		TRAITEMENT A LA S.T.H. (EN U.R.)			ALIMENTATION		DURÉE DE L'INFESTATION (en jours)	MORTS (Etat de l'infestation)	VIVANTS (Etat de l'infestation in sang périphér.)
N° des lots	Batr. infestés	d. faible (5 u./ 40 g.)	d. forte (10 u./ 40 g.)	d. totale U. 40 g.	Foie cru	Viande crue			
(Témoins)	Ex. 1						50	++	
	- 2						45	++	
	XXVIII.	- 3					27	++	
XXIX	Ex. 1				×		185*		+
	- 2				×		62	+++	
	- 3				×		99	++	
	- 4				×		85	+++	
XXXI..	Ex. 1		×	90			77	# 0	
	- 2		×	90			185*		# 0
	- 3	×		80			145	+++	# 0
XXXII..	- 4	×		80			185*		
	- 1	×	×	65			185*		0
XXX...	Ex. 1		×	90	×		28	# 0	
	- 2		×	40	×		8	méritpréc.	
	- 3		×	90	×		28	+	
	- 4	×		100	×		65	+	
	- 5	×		100	×		118	# 0	
	- 6	×		60	×		21	++	
	- 7	×		90	×		135	# 0	
	- 8		×	115	×		132	# 0	
	- 9	×		85	×		125	# 0	
XXII**.	Ex. a		×	165		×	14	0	
	- b		×	160		×	18	0	
	- c		×	130		×	19	0	
XXV**.	- a		×	110		×	21	0	
	- b		×	90		×	22	0	
XXIV**.	- b					×	23	+	
XXVI**.	- a					×	21***	+	
	- b					×	245*		0

* Batraciens encore actuellement vivants.

** Rappel d'expériences antérieures (Galliard, Buttner et Bourcart, 1953).

*** Grenouille sacrifiée.

Rana XXVa, la seule ayant eu quelques Trypanosomes dans le sang périphérique ; les frottis d'organes des autres grenouilles traitées ne présentaient pas de Trypanosomes, à l'exception d'un cœur (XXVb) et de deux reins (XXIIIc et XXVb). Des faisceaux de flagelles, vestiges de Trypanosomes disparus, étaient présents dans le rein et le poumon de toutes les grenouilles traitées. »

« Chez les témoins également nourris à la viande, l'infestation a, au contraire, débuté comme une infestation normale ; les premiers Trypanosomes apparaissent dans le sang périphérique du 4^e au 7^e jour ; l'accroissement est sensible jusqu'au 11^e jour ; puis les courbes s'infléchissent ou se stabilisent. L'autopsie révèle la présence de très nombreuses formes géantes dans le cœur et dans certains organes (reins, poumons) ; ces formes sont semblables à celles des infestations normales de *Rana* non alimentées. »

« Le témoin XXVIIb a présenté une survie inhabituelle avec diminution des Trypanosomes dans le sang à partir du 11^e jour, suivie de réapparition de petites formes flagellées vers le 60^e jour ; sans doute parce que l'animal n'avait été alimenté, au cours de cette période, que pendant 40 jours. La reprise régulière de l'alimentation a fait régresser l'infestation, qui est presque neutralisée à présent, au 82^e jour de la maladie. »

Ajoutons que ce témoin est toujours vivant et en bonne santé apparente. Après huit mois, il présentait encore de très rares Trypanosomes dans le sang (1 pour 100 \times) ; après neuf mois, les Trypanosomes ont disparu du sang périphérique ; l'infestation semble définitivement neutralisée.

Afin de mieux faire apparaître le bilan général de cette expérimentation, nous en donnons ci-contre un bref tableau synthétique (tabl. III).

Ainsi, sur 25 *Rana ridibunda* infestées, soumises au traitement à la S.T.H. ou à un régime alimentaire particulier, 5 sont encore vivantes et, à l'exception d'une seule (XXIX₁), pratiquement guéries après six et huit mois d'infestation ; 11 sont mortes guéries après avoir bénéficié parfois d'une survie importante ; 9 sont mortes infestées dont 5 avec un taux d'infestation élevé et 4 avec un parasitisme faible souvent en régression ; dans 50 p. 100 de ces derniers cas, la durée de l'infestation a été notablement accrue (62, 65, 85, 99 et 145 jours).

Interprétation des résultats. Discussion

Malgré l'apparente diversité des résultats obtenus, un certain nombre d'observations peuvent être dégagées de nos expériences.

Nous envisagerons les conséquences que l'on peut en tirer quant à l'action de l'hormone ou du régime alimentaire sur le parasitisme.

4) Effets dus à l'hormone

a) *Sur le parasite* : L'examen de nos résultats montre que la S.T.H. a un rôle inhibiteur sur le développement des Trypanosomes, sensiblement en rapport avec la dose utilisée.

A raison de 10 U.-R. par 40 gr. de poids toutes les 48 heures (dose

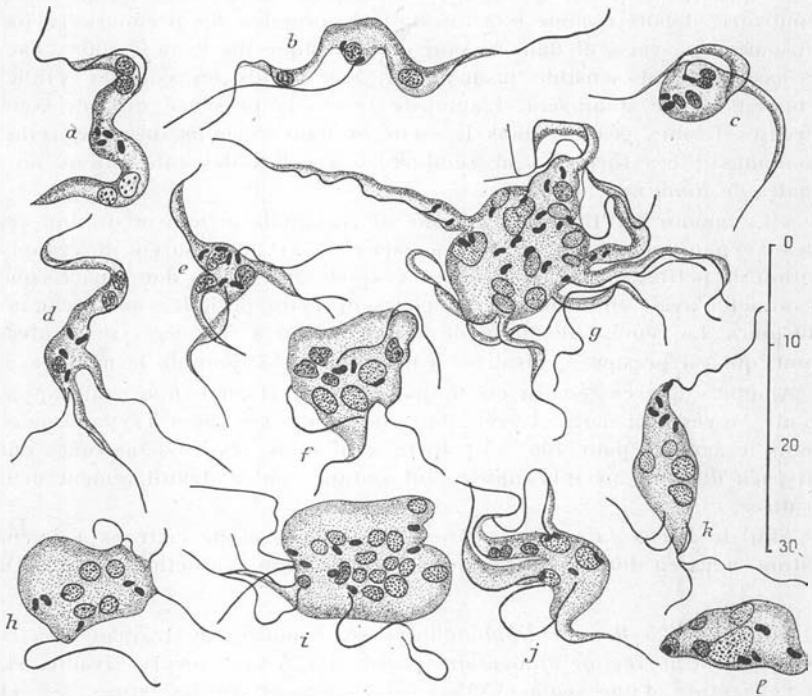


FIG. 2. — Modifications morphologiques du *T. inopinatum* dans le sang de *R. ridibunda*, sous l'action de la S.T.H. : Divisions atypiques des noyaux et des blépharoplastes (formes en pieuvre) ; observer en f, g, i, j, k, l, la présence de noyaux géants et de petits noyaux dans le même plasmode ; croissance anarchique des flagelles.

forte), et en l'absence de toute nourriture, l'effet neutralisant est à peu près total, malgré la persistance de très rares petites formes dans le sang chez les survivants.

Aux doses faibles, la S.T.H. a simplement une action retardante. Elle inhibe la poussée évolutive initiale, mais ne met pas à l'abri des rechutes. Celles-ci se manifestent au bout d'un temps assez long (70-77^e jour) et peuvent être le point de départ d'une multiplication des Trypanosomes qui déterminent parfois la mort de l'animal. Ces

rechutes ne s'observent pas chez les sujets traités aux doses fortes.

Cette action de l'hormone n'est jamais immédiate. Un traitement effectué en cours d'infestation s'est montré inopérant (XXXI₅). Ceci vient à l'appui des observations de Galliard et Lapierre (1953), selon lesquelles, pour le *Plasmodium berghei*, hémosporeidie à évolution rapide, un traitement préventif est nécessaire pour que la S.T.H.

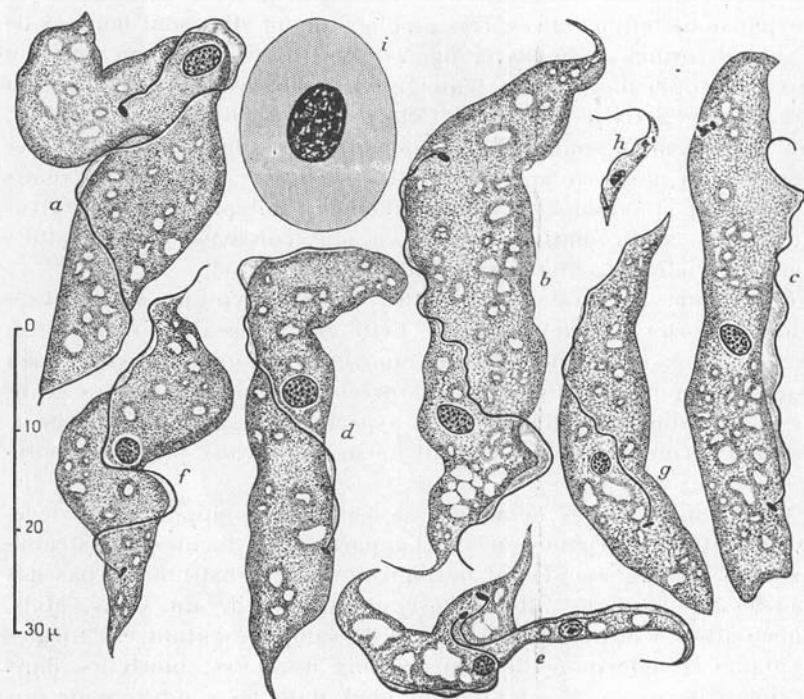


FIG. 3. — Effets de gigantisme observés parmi les grandes formes de *T. inopinatum* sous l'action de la S.T.H. chez *Rana ridibunda* ; a, b, c, d, e : formes géantes dans le sang d'une grenouille traitée ; f, g, grandes formes normales chez une grenouille témoin ; h, petite forme ; i, érythrocyte.

puisse agir efficacement chez la souris. Dans le cas du *Trypanosoma inopinatum*, le développement relativement lent des premières formes infestantes (en moyenne 5 à 8 jours) est d'une durée suffisante pour permettre à l'hormone d'exercer son action lorsqu'on commence le traitement au jour de l'inoculation de sang infectieux (lot XXX : 7, 8 et 9). Les divers traitements préparatoires réalisés ne semblent pas avoir renforcé l'action inhibitrice de l'hormone sur les Trypanosomes.

En dehors de cette activité inhibitrice, la S.T.H. exerce des modifications morphologiques et physiologiques sur les formes évolutives du *Trypanosoma inopinatum* du sang périphérique ou profond. Des formes aberrantes apparaissent dans le sang vers le 15^e jour, lorsque l'évolution des Trypanosomes atteint le stade des formes moyennes. On observe alors des masses plasmodiales à nombreux noyaux (nous en avons compté jusqu'à 14), pourvues d'expansions tentaculaires, très mobiles quand elles sont bordées de flagelles (formes en pieuvre, fig. 2). Ces divisions du noyau, non suivies de plasmodiérèse, témoignent, semble-t-il, d'une action directe sur l'activité mitotique. Cette action est difficile à analyser, car, dans le même plasmode, les noyaux sont souvent de taille très inégale ; les uns géants, à chromatine lâche, ne sont pas parvenus à se diviser et semblent vraisemblablement polyploïdes ; les autres petits, à chromatine de plus en plus condensée, sont visiblement le produit de divisions successives.

L'hormone détermine donc ici des mitoses atypiques qui font en général avorter le développement. Cette action paraît s'exercer électivement au stade des formes moyennes ; nous n'avons rien observé d'anormal dans les stades précoces ; chez les formes géantes, nous avons pu noter certains aspects de gigantisme dûs peut-être aux formes de division ayant hérité de noyaux présumés polyploïdes (fig. 3).

Nous nous sommes demandés si les troubles apportés au développement des Trypanosomes et l'apparition de formes monstrueuses dans le sang sous l'effet de l'hormone ne constituaient pas des manifestations d'une altération constitutionnelle du virus. Mais, l'inoculation à des batraciens neufs de sang présentant ces formes atypiques a déterminé des infestations normales, mortelles dans les délais normaux. Il semble donc bien, dans les conditions de nos expériences, que l'hormone n'ait pas altéré le pouvoir pathogène intrinsèque de la souche, puisqu'elle retrouve son intégrité dès qu'elle est replacée dans un milieu favorable.

b) *Sur l'hôte* : La S.T.H. est difficilement supportée par les batraciens infestés. Elle n'est relativement bien tolérée que lorsqu'elle est administrée seule, en l'absence de toute alimentation. Sur cinq sujets ainsi traités (lots XXXI et XXXII), trois sont encore en vie plus de six mois après l'inoculation de sang infectieux ; toutefois, observons que, malgré la reprise de l'alimentation lors de la cessation du traitement, l'animal reste parfois amaigri et parvient alors difficilement à reprendre son poids normal. C'est le cas des exemplaires ayant reçu une dose totale d'hormone ≥ 80 U.-R./40 gr. Il faut donc tenir compte également de la dose totale inoculée, dont

le maximum ne devrait pas dépasser 60 à 65 U.-R./40 gr. de poids.

Les deux grenouilles ayant succombé ont vécu respectivement 77 et 145 jours. La première, traitée aux doses fortes et dont l'infestation était neutralisée, est vraisemblablement morte d'une tubulonéphrite d'origine hormonale ; la seconde, traitée aux doses faibles, n'a pu surmonter une rechute sévère, mais elle a présenté néanmoins une résistance inusitée, puisqu'elle a supporté pendant 60 jours (fait sans précédent) un parasitisme atteignant parfois 100 Trypanosomes par champ dans le sang circulant.

L'hormone a un pouvoir protecteur qui se manifeste encore plus de trois semaines après l'arrêt du traitement aux doses fortes ; l'exemplaire XXXII, resté insensible à une réinoculation de sang infectieux 30 jours après la première infestation, en témoigne. A ce moment-là, en effet, cette résistance ne pouvait être imputée qu'à l'hormone, car elle ne s'est pas manifestée, ou avec beaucoup moins d'efficacité, chez les grenouilles traitées aux doses faibles, qui n'ont pu échapper à de graves rechutes deux mois et demi après leur primo-infestation.

Chez les animaux alimentés, le traitement à la S.T.H. se montre beaucoup plus toxique. Tous les batraciens de ce lot ont succombé, qu'ils aient ou non neutralisé leur infestation. Cette toxicité particulière de l'hormone sous l'influence de l'alimentation apparaît de façon significative chez les animaux traités aux doses fortes dont la longévité a rarement dépassé 20 à 22 jours. Il est possible qu'en présence de l'hormone, l'alimentation détermine la formation d'un catabolite toxique qui serait à l'origine des néphrites ou hépatites aiguës faisant succomber les animaux traités.

c) *Sur l'infestation* : Les doses fortes d'hormone ont pratiquement toujours neutralisé l'infestation, bien que de très rares parasites s'observent encore parfois dans le sang plus de six mois après l'inoculation de sang infectieux. Les doses faibles ont surtout considérablement augmenté la durée de la maladie qui passe ainsi du type aigu ou type chronique.

La chronicité ne provient pas d'un affaiblissement du virus (bien que ce caractère le rapproche du virus portugais qui donne aux grenouilles vertes des infections chroniques, d'une très longue durée) ; en effet, l'injection à des grenouilles vertes, neuves, de sang prélevé chez un batracien ayant fait une rechute trois mois après sa primo-infestation, les a fait succomber dans les délais habituels (1).

(1) Les causes déterminant les variations de virulence du trypanosome algérien et du trypanosome portugais n'ont jamais été élucidées. Ces souches se rencontrent dans la nature chez des animaux de même espèce (*Rana ridibunda*)

La chronicité est due plus vraisemblablement à l'action inhibitrice de l'hormone, conférant à l'infestation un taux modéré ou bas, puis à l'établissement progressif d'une défense organique qui, dans certains cas, s'installe solidement et peut se montrer efficace contre des rechutes ou infestations ultérieures. Elle traduit une résistance particulière de l'hôte, non observée à ce degré chez les témoins, et qui, lorsqu'elle parvient à neutraliser l'infestation, s'apparente à l'immunité. En réalité, la neutralisation est rarement totale, et la persistance de quelques rares Trypanosomes dans le sang pendant de longs mois montre qu'il ne s'agit pas d'une immunité véritable, mais plutôt de prémunition. La résistance d'un spécimen (XXVI b) à deux réinoculations successives, après quatre mois d'infestation, prouve que cette prémunition peut devenir très forte et ne se différencie plus guère alors d'un état d'immunité.

2) Effets dus à l'alimentation

C'est en raison de sa richesse en vitamines que nous avons choisi le foie comme base d'alimentation dans les expériences dont il est ici question.

Les batraciens nourris au foie cru (lot XXIX), à l'exception d'un seul (XXIX₁), ont fait des infestations massives, mortelles, dépassant parfois en intensité celle des témoins non alimentés. Toutefois, à la différence des témoins dont l'infestation suit une courbe progressivement ascendante, les spécimens nourris au foie font une première poussée évolutive qui régresse pour être suivie, un mois plus tard, d'une récurrence beaucoup plus intense que la montée initiale. L'animal y succombe, mais la longévité est sensiblement doublée par rapport aux témoins (60 à 100 jours au lieu de 30 à 50). Il y a donc à la fois stimulation du développement des Trypanosomes et renforcement de la résistance de l'hôte.

Un exemplaire de ce lot (XXIX₁) a d'abord réagi efficacement à la primo-infestation et à la première rechute ; mais, six mois d'infestation chronique ont fini par altérer son état général. A cette

et elles sont transmises cycliquement par le même hôte vecteur (*Helobdella algira*). E. Brumpt (1924) a démontré que la virulence variable des souches ne dépendait pas du vecteur, dont certaines races géographiques auraient pu se montrer plus ou moins réceptives : des passages effectués, dans des conditions identiques, sur un élevage neuf d'*Helobdella*, ont montré que les virus n'avaient pas été modifiés et conservaient leurs propriétés respectives sur les animaux sensibles.

Si, dans nos expériences, la chronicité traduit un affaiblissement passager de la virulence, dû aux modifications apportées par l'hormone au milieu intérieur de l'hôte, on peut se demander si de nombreux passages, effectués à partir de grenouilles constamment traitées à la S.T.H., n'entraîneraient pas une atténuation définitive de la virulence de la souche algérienne.

déficience physique correspond un accroissement de plus en plus sensible des jeunes formes dans le sang (6, 10, puis 30 par champ), auquel l'animal trop affaibli finira sans doute par succomber.

Dans nos expériences de 1953, une observation réalisée dans des conditions analogues nous a donné un résultat un peu différent : elle a été effectuée sur une grenouille verte, nourrie avec de la viande crue et non du foie (exempl. XXVI b, graph. V). L'animal est actuellement toujours vivant après neuf mois d'infestation. Son état général ne s'est pas altéré et un certain degré d'immunité s'est établi ; deux réinoculations successives, pratiquées quatre mois après l'infestation initiale, sont restées sans effet. L'animal est pratiquement guéri et solidement prémuni. Comme chez les batraciens traités aux doses doubles d'hormone, les Trypanosomes sont demeurés pendant de longs mois dans le sang périphérique à un taux très bas. Ce n'est qu'après le 8^e mois qu'ils semblent avoir totalement disparu.

Un état de prémunition peut donc également s'organiser chez l'hôte à la faveur du facteur alimentaire, lui conférant soit une protection efficace contre des rechutes ou infestations ultérieures, soit une simple augmentation de la longévité. Mais il dépend de la nature du régime administré : les expériences faites avec du foie cru semblent prouver que l'action stimulatrice due à cet aliment est plus favorable à la multiplication des parasites qu'à la défense de l'hôte, alors que la nourriture carnée exalte davantage la résistance de l'animal. C'est pourquoi, après la mort des témoins et l'arrêt des traitements à la S.T.H., nous avons nourri les survivants avec des repas alternés de viande crue et de larves de Chironomes, plus proches de l'alimentation naturelle.

Ce rôle de la nourriture nous semble expliquer en partie l'observation faite par E. Brumpt, dans la 2^e édition de son *Précis de Parasitologie* (1913), à propos de la pathogénicité de la souche algérienne du *T. inopinatum* : « Cette trypanosomose, non mortelle pour les grenouilles vertes et rousses d'Algérie, est toujours mortelle pour les grenouilles vertes et rousses de France, malgré une défense phagocytaire intense. »

La différence de comportement de ces races géographiques tient sans doute, à ce que les grenouilles d'Algérie sont spontanément parasitées, alors que celles de France sont toujours indemnes et ne peuvent être infestées qu'expérimentalement. Les premières s'alimentent dans la nature et bénéficient ainsi d'une nourriture strictement adaptée à leurs besoins. On peut supposer que la prémunition qu'elles acquièrent est nécessairement plus constante et durable que celle obtenue chez nos animaux d'expériences avec une

alimentation de fortune. D'autre part, parmi les batraciens spontanément infestés, ceux qui meurent précocement échappent pour la plupart aux investigations qui ne font état, de ce fait, que des grenouilles qui survivent et possèdent l'immunité préventive, conférée par une alimentation régulière, après plusieurs mois d'infestation.

3) Effets combinés de l'alimentation et de la S.T.H.

On constate chez les spécimens ainsi traités des modalités très diverses d'infestation quant à la durée et à la virulence. Elles s'expliquent peut-être si l'on admet que certains principes alimentaires favorisent le développement des Trypanosomes. L'effet stimulateur du foie nous avait paru à cet égard assez significatif (graph. III). On se trouverait alors en présence d'effets antagonistes, stimulateur dû au foie, inhibiteur dû à l'hormone, influencés en outre par les réactions individuelles de l'hôte ; d'où la difficulté de l'interprétation. On observe dans l'ensemble une atténuation des courbes par rapport aux témoins et, après la substitution au foie de nourriture carnée, une neutralisation progressive des infestations, quelle que soit la dose d'hormone administrée.

Une nourriture appropriée, jointe à la S.T.H., pourraient donc additionner leurs effets si l'administration d'aliments en cours de traitement ne sensibilisait les animaux infestés aux effets toxiques de l'hormone. De fait, malgré des survies parfois assez longues (max. 135 jours), tous les spécimens de ce lot ont succombé, et, dans nos précédentes expériences (graph. V), les cinq exemplaires traités aux doses fortes et nourris pendant le traitement, bien qu'ayant neutralisé leur infestation, ont succombé également, en moins de 22 jours, aux lésions spécifiques de l'hormone.

Conclusion et Résumé

La S.T.H. a une action réelle, inhibitrice, sur le développement du *Trypanosoma inopinatum* chez l'hôte vertébré.

Pour que l'inhibition soit sub-totale, il faut administrer l'hormone à la dose de 10 U.-R. pour 40 gr. de poids toutes les 48 heures. Cette dose neutralisante protège l'animal contre les rechutes. Inoculée à un taux deux fois moindre, même pendant une période plus longue, l'hormone ne produit plus qu'une inhibition temporaire ; elle ne met pas à l'abri de rechutes tardives et quelquefois mortelles.

Les traitements préventifs s'avèrent inutiles pour le *T. inopinatum* qui se développe lentement, et dangereux pour l'hôte en augmentant la dose totale injectée. L'hormone est, en effet, difficilement tolérée quand la dose totale administrée dépasse 80 U.-R. par 40 gr. de poids. Elle détermine des lésions essentielles sur certains organes (reins, foie).

Cette toxicité de la S.T.H. paraît encore accrue quand l'alimentation est donnée en cours de traitement. L'animal sensibilisé succombe dans des délais variables, généralement d'autant plus courts que la dose d'hormone injectée est plus forte.

Pour être efficace, le traitement à la S.T.H. doit donc être brutal et de courte durée ; pour limiter ses effets toxiques, le sujet doit être gardé à jeun pendant toute la durée de ce traitement.

En revanche, pour prolonger l'effet neutralisant après cessation du traitement, l'animal doit être soutenu par une alimentation régulière, riche en protéines, aussi proche que possible de l'alimentation naturelle. Ainsi, se substitue peu à peu aux effets protecteurs de l'hormone un état de résistance très proche de l'immunité.

Les sujets infestés, régulièrement alimentés, parviennent aussi parfois à neutraliser leur infestation sans le secours d'une thérapeutique particulière ; un certain degré d'immunité peut se manifester, mais requiert toujours plusieurs mois pour pouvoir s'instaurer ; il dépend essentiellement du choix du régime alimentaire : le foie cru, riche en vitamines, paraît stimuler davantage la division des Trypanosomes que les réactions défensives de l'organisme. La nourriture carnée ne semble pas entraîner cette exaltation de la virulence ; dans un cas, elle a permis l'acheminement vers un état de résistance suffisant pour faire échec à une infestation stabilisée depuis plus de neuf fois et finalement neutralisée, ainsi qu'à deux réinoculations.

En conclusion de ces observations, on voit que le traitement à l'hormone, ou l'administration régulière d'un régime alimentaire approprié, aboutissent à des effets sensiblement identiques, à savoir soit une inhibition temporaire de l'infestation, n'empêchant pas les rechutes, mais avec augmentation souvent considérable de la longévité, soit une neutralisation apparemment totale du parasitisme aboutissant à un état de prémunition protégeant l'animal contre toute réinfestation. Il est vraisemblable que cet état réfractaire puisse s'acquérir dans la nature, au voisinage des gîtes infestés, ce qui nous paraît expliquer la résistance particulière des grenouilles vertes d'Algérie à la souche indigène du *T. inopinatum*.

Précisons que l'action de la S.T.H. sur les Trypanosomes n'a pu

altérer le pouvoir pathogène intrinsèque de la souche ; des passages effectués à partir de batraciens partiellement guéris sur des grenouilles neuves ont toujours déterminé des infestations mortelles.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUMPT (E.). — Rôle pathogène et mode de transmission du *Trypanosoma inopinatum*. Mode d'inoculation d'autres trypanosomes. *C.R. Soc. Biol.*, LXI, 1906, 167.
- Immunité partielle dans les infections à *Trypanosoma cruzi* ; transmission de ce trypanosome par *Cimex rotundatus*. Rôle régulateur des hôtes intermédiaires. *Bull. Soc. Path. exot.*, VI, 1913.
- *Précis de Parasitologie*, 2^e édition, Paris, 1913, Masson et C^{ie} édit.
- *Le Trypanosoma rhodesiense*. Faits et hypothèses concernant son individualité. *Ann. Parasit. hum. et comp.*, II, 1924, 254.
- FRANÇA (C.). — Le cycle évolutif des trypanosomes de la grenouille (*T. costatum*, *T. rotatorium* et *T. inopinatum*). *Bull. Soc. portug. Sciences nat.*, I, 1908, fasc. 4.
- Sur la relation ontogénique entre les grands et les petits trypanosomes de la grenouille. *C.R. Soc. Biol.*, LXX, 1911, 978.
- *Le Trypanosoma inopinatum*. *Arch. f. Protistenkunde*, 1914.
- GALLIARD (H.), BUTTNER (A.) et BOURCART (N.). — Effet de l'hormone somatotrope sur une trypanosome mortelle pour *Rana esculenta* L. due au *Trypanosoma inopinatum* Sergent, 1904 (souche algérienne). *C.R. Séa. Soc. Biol.*, CXLVII, 1953, 1695.
- et LAPIERRE (J.). — Effets neutralisants de la somatotrophine hypophysaire dans les infections à *Plasmodium berghei* chez la souris. *C.R. Séa. Acad. Sci.*, 237, 1953, 477.
- et MURARD (J.). — Inhibition de l'infection à *Plasmodium berghei* chez la souris et le rat par l'hormone hypophysaire de croissance (S.T.H.). *Ann. Paras.*, XXIX, 1954, 3.
- GRASSÉ (P.-P.). — *Traité de Zoologie*. Anatomie systématique, Biologie, Phylogénie, Protozoaires. Généralités, Flagellés, t. I, fasc. 1^{er}, 1952, 631.
- ROUBAUD (E.). — Relations bio-géographiques des glossines et des trypanosomes. *Bull. Soc. Path. exot.*, VI, 1913, 28.
- Evolution comparée des trypanosomes pathogènes chez les glossines. *Bull. Soc. Path. exot.*, VI, 1913, 435.
- SERGENT (Ed. et Et.). — Sur un trypanosome nouveau, parasite de la grenouille verte. *C.R. Soc. Biol.*, LVI, 1904, 122.
- WENYON (C. M.). — *Protozoology*, Londres, 1926, 595.