ANNALES DE PARASITOLOGIE

HUMAINE ET COMPARÉE

TOME 52

1977

N° 3

Annales de Parasitologie (Paris), 1977, t. 52, n° 3, pp. 237 à 251

MÉMOIRES ORIGINAUX

Trypanosomose expérimentale à *Trypanosoma equiperdum* chez le Lapin :

Étude de certains aspects des réactions immunitaires
et des troubles de la coagulation

par A. CAPBERN, J. LAPEYRE, M. MATTERN, J.-H. BEZIAN et R. PAUTRIZEL

(Collaboration technique : M^{me} D. BONNEMAISON et M^{lle} Ch. GIROUD)

*Laboratoire d'Immunologie et de Biologie parasitaire, Université de Bordeaux II,
et Unité de Recherches sur l'Immunologie des Affections parasitaires (I.N.S.E.R.M. U-89),
Domaine de Carreire, rue Camille-St-Saëns, F 33000 Bordeaux.*

Résumé.

Certains aspects des réactions immunitaires et des troubles de la coagulation sont étudiés chez des lapins infestés par deux souches de *Trypanosoma* (*Trypanozoon*) *equiperdum* déterminant des affections d'allure clinique différente.

L'étude des anticorps antitrypanosomes met en relief le caractère très immunogène de la glycoprotéine spécifique de type dont l'antigénicité paraît s'exercer au détriment des structures antigéniques communes.

La présence d'auto-anticorps anti-fibrinogènes à des titres assez élevés pose le problème de la signification des auto-anticorps fréquemment décelés au cours des trypanosomoses. Du

Reçu le 25 novembre 1976.

Annales de Parasitologie humaine et comparée (Paris), t. 52, n° 3

16

fait de leur nature IgM, ils contribuent à l'hypermacroglobulinémie classique dans ces affections. Leur participation éventuelle dans la pathogénie des troubles observés est discutée.

La signification de l'activation du système fibrinolytique dont témoigne la présence de PDF est également discutée : fibrinolyse réactionnelle ou activation du facteur Hageman par des immuns-complexes.

Summary.

Experimental trypanosomiasis in rabbits infected by *Trypanosoma equiperdum*: some aspects of immune response and coagulation disorders.

Some aspects of immune response and coagulation disorders are investigated on rabbits infected by two strains of *Trypanosoma (Trypanozoon) equiperdum* giving diseases with different clinical expression.

The study of antibodies to trypanosomes emphasizes the high immunogenicity of specific antigenic type glycoprotein, antigenicity of which seems to inhibit common antigens expression.

Significant increase of anti-fibrinogen antibodies is discussed in relation with the presence of autoantibodies frequently discovered along trypanosomiasis. As IgM they contribute to the classical hypermacroglobulinemia of these diseases. Their casual contribution in the observed disorders is argued.

The meaning of fibrinolytic system activation which is shown by FDP significant increase is equally argued : secondary fibrinolysis or Hageman Factor activation mediated by immune complexes.

Introduction

La remarquable aptitude de certains trypanosomes à modifier leur structure antigénique confère un caractère très particulier à la nature des relations hôte-parasite dans les affections qu'ils déterminent, les variations antigéniques permettant au parasite d'échapper aux défenses immunologiques de l'hôte. L'intense stimulation du système immunitaire dont témoigne l'hypermacroglobulinémie très particulière à ces maladies (Mattern *et al.*, 1961), se traduit par l'apparition d'anticorps spécifiques du parasite, ainsi que par la présence à des titres significativement élevés d'auto-anticorps de différentes spécificités : facteur rhumatoïde (Klein *et al.*, 1970), anticorps antitissus (Mac Kenzie et Boreham, 1974), anticorps anti-fibrinogène (Boreham et Facer, 1974 *b*).

La libération permanente de divers antigènes, en proportions variables en fonction des vagues parasitiques successives, crée des conditions favorables à la formation d'immuns-complexes dont le dépôt peut expliquer certains aspects de la physiopathologie des trypanosomes (Murray *et al.*, 1975). Ainsi les phénomènes de coagulation intravasculaire observés dans certains cas chez l'homme (Barret-Connor *et al.*, 1973) ou chez l'animal (Boreham et Facer, 1974 *a*) peuvent être interprétés comme le résultat d'une activation des « facteurs contacts » par les immuns-complexes.

Nous nous proposons, dans ce travail, de comparer certains aspects de la réponse immunitaire (anticorps spécifiques du parasite, hypermacroglobulinémie, auto-anticorps

anti-fibrinogène) et des troubles de la coagulation (fibrinogène, plaquettes, produits de dégradation de la fibrine) au cours de trypanosomoses expérimentales du Lapin provoquées par deux souches de *Trypanosoma (Trypanozoon) equiperdum*, qui déterminent des affections d'allure clinique très différente.

Matériel et méthodes

Souches de trypanosomes.

Deux souches de *Trypanosoma (Trypanozoon) equiperdum* sont comparées dans le présent travail :

- une souche fournie par l'Institut Pasteur, Paris (souche « IP »), qui détermine chez le Lapin une affection d'allure subaiguë, mortelle en 4 à 6 semaines ;
- une souche isolée au National Institute of Health-Bethesda (souche « NIH ») : cette souche dyskinétoplastique (Tobie, 1951) est responsable d'une trypanosomose chronique, non mortelle chez le Lapin.

Infestation des lapins.

Notre étude concerne 10 lapins de race « Fauve de Bourgogne » infestés chacun par 50 millions de parasites. Les infestations sont réalisées par inoculation intrapéritonéale de populations parasitaires antigéniquement homogènes, obtenues par clonage dans notre laboratoire (Capbern *et al.*, à paraître).

— Cinq lapins sont infestés par le sérotype BoTat-1 (Bordeaux-*Trypanozoon*-Antigenic-Type-1), type prédominant de la souche « IP ».

— Cinq lapins sont infestés par le sérotype BoTat-102, type prédominant de la souche dyskinétoplastique « NIH ».

Prélèvements.

Chaque semaine, un prélèvement de sang est pratiqué à la veine marginale de l'oreille :

— 2 ml de sang recueillis sur anticoagulant (0,04 ml de citrate à 20 %) et anti-fibrinolytique (0,1 ml d'acide ϵ -amino-caproïque molaire) pour la détermination du taux de fibrinogène et la numération des plaquettes ;

— 2 ml de sang recueillis sur thrombase et antifibrinolytique (tubes de prélèvement du coffret de dosage des PDF Wellcome, Wellcome SA, 8, bd Jourdan, 75014 Paris) ; les sérums séparés après rétraction du caillot à 37° C sont conservés à — 20° C jusqu'au dosage des différents paramètres étudiés : anticorps précipitants et hémagglutinants, immunoglobulines G et M, anticorps anti-fibrinogène, produits de dégradation de la fibrine.

Dosage des immunoglobulines.

Les taux des immunoglobulines sériques IgG et IgM sont déterminés selon la technique classique d'immunodiffusion radiale (Mancini *et al.*, 1965), en présence d'immun-

sérums monospécifiques correspondants (Immunsérums-Nordic Immunological Laboratories, Tilburg, Pays-Bas). En l'absence de solution étalon de concentrations connues en IgG et IgM de Lapin, les taux de ces immunoglobulines dans chaque prélèvement sont évalués par comparaison avec ceux d'un pool de sérums de lapin non infestés.

Recherche des anticorps antitrypanosomes.

Pour cette étude, des extraits antigéniques ont été préparés à partir des deux souches de trypanosomes. Les parasites sont isolés par passage sur colonne de DEAE-Cellulose (Lanham et Godfrey, 1970) du sang de rats massivement infestés. Après broyage à très basse température sous forte pression (« Hughes Press »), les extraits antigéniques sont titrés et ramenés à un taux de protéines de 5 mg/ml.

Anticorps précipitants.

Les anticorps précipitants sont recherchés par double diffusion en agar (technique d'Ouchterlony) vis-à-vis de l'extrait antigénique correspondant à la souche de parasites utilisée lors de l'infestation. Leur titre est déterminé en appréciant la plus grande dilution du sérum donnant un arc visible après coloration par l'Amido-Schwartz.

Certains aspects de la cinétique de ces anticorps et de leurs spécificités vis-à-vis de différentes fractions des extraits antigéniques ont été précisés par analyse immuno-électrophorétique, selon des modalités techniques voisines de celles décrites par Le Ray (1974) : gel d'agar en tampon véronal pH = 8,2, migration électrophorétique de l'extrait antigénique pendant 4 heures sous une différence de potentiel de 30 volts, diffusion des anticorps pendant 72 heures, coloration par le bleu de Coomassie.

Anticorps hémagglutinants.

Des hématies de mouton sont sensibilisées à l'aide des extraits antigéniques de trypanosomes, en utilisant le glutaraldéhyde comme agent de couplage (Avraméas *et al.*, 1969). La sensibilisation est réalisée en tampon phosphate 0,15 M pH = 7,2, en mettant en présence pendant 45 minutes à température du laboratoire :

- 0,5 volume de la solution antigénique à 5 mg/ml ;
- 0,3 volume d'une solution de glutaraldéhyde à 2,5 % ;
- et le culot globulaire correspondant à 2,5 volumes d'une suspension d'hématies de mouton à 2,5 %.

Après trois lavages en tampon phosphate, les hématies sont remises en suspension dans cinq volumes de tampon additionné d'albumine humaine à 0,2 %.

Le titrage des anticorps est réalisé en microplaque sur des dilutions sériques successives en progression géométrique de raison 1/2, après saturation préalable des hémagglutinines naturelles antihématies de mouton à l'aide de globules traités par le glutaraldéhyde.

Numération des plaquettes.

Le taux des plaquettes est déterminé au microscope à contraste de phases, en cellule hématimétrique de Malassez, après dilution du sang recueilli sur anticoagulant dans une solution hémolysante (Unopette, Becton-Dickinson).

Dosage du fibrinogène.

Le fibrinogène plasmatique est dosé par colorimétrie en présence de réactif de Folin, après coagulation du fibrinogène en fibrine par la thrombase et dissolution du caillot par la soude (Ratnoff et Menzie, 1951). Tous les prélèvements sont recueillis sur antifibrinolytique (acide ϵ -amino-caproïque) pour éviter une éventuelle poursuite de la fibrinolyse *in vitro*.

Recherche des anticorps anti-fibrinogène (anti-F).

Les anticorps anti-F sont recherchés et titrés par hémagglutination passive d'hématies de mouton sensibilisées par du fibrinogène d'origine humaine qui présente une grande parenté antigénique avec le fibrinogène de Lapin (Borcham et Facer, 1974 a).

Après saturation des hémagglutinines naturelles antihématies de Mouton présentes dans les sérums étudiés, la réaction est réalisée en microplaques (microplaques à godets en forme de V, « Cooke-Microtiter »), en mettant en présence des dilutions de sérums en progression de raison 1/2 et une suspension à 2,5 % de globules rouges sensibilisés en tampon citrate pH = 6,4 (réactifs du coffret de dosage PDF, Wellcome SA, 8, bd Jourdan, 75014 Paris).

Recherche des produits de dégradation du fibrinogène (PDF).

La technique d'inhibition d'hémagglutination passive décrite par Merskey *et al.* (1966) est employée pour caractériser la présence de PDF dans le sérum des lapins. Cette technique consiste à mettre en présence le sérum à étudier et un immun-sérum anti-fibrinogène. La saturation de l'immunsérum par les PDF éventuellement présents dans le sérum est ensuite appréciée par addition d'hématies sensibilisées par du fibrinogène. Le taux des PDF est déterminé en comparant l'inhibition fournie par une série de dilutions successives du sérum étudié, à celle que donne une gamme étalon de solutions de fibrinogène.

Les réactions sont réalisées en microplaques à l'aide de réactifs destinés au dosage des PDF chez l'homme (coffret de dosage des PDF, Wellcome). Ces réactifs permettraient, selon Borcham et Facer (1974 a), une bonne appréciation du taux des PDF chez le Lapin, PDF et fibrinogène de Lapin présentant avec le fibrinogène humain une étroite parenté antigénique. Dans une étape préalable, les anticorps anti-F éventuellement présents dans le sérum des lapins doivent être éliminés par absorption sur des hématies sensibilisées par du fibrinogène.

Résultats et commentaires

Anticorps antitrypanosomes.

Les trypanosomes expérimentales du Lapin déterminées par les deux souches de *T. equiperdum* diffèrent sensiblement sur le plan clinique : l'état des animaux infestés par la souche « IP » décline rapidement jusqu'à la mort en 4 à 6 semaines, pendant que les lapins infestés par la souche dyskinétoplastique « NIH » présentent une affection plus bénigne qui aboutit en quelques mois à la guérison clinique spontanée et, semble-t-il, à la disparition totale des parasites.

L'évolution du taux des anticorps antitrypanosomes (anticorps précipitants et anticorps hémagglutinants) paraît cependant assez comparable chez tous les lapins pendant les premières semaines de l'affection, jusqu'à la mort des animaux infestés par la souche « IP » (fig. 1 et fig. 2).

FIG. 1. — Evolution du titre (titre moyen $\pm$ s.e.) des anticorps antitrypanosomes chez 5 lapins infestés par *T. equiperdum*, souche « IP ».

●—● : anticorps hémagglutinants ;
■—■ : anticorps précipitants.

FIG. 2. — Evolution du titre (titre moyen $\pm$ s.e.) des anticorps antitrypanosomes chez 5 lapins infestés par *T. equiperdum*, souche « NIH ».

●—● : anticorps hémagglutinants ;
■—■ : anticorps précipitants.

Les anticorps hémagglutinants apparaissent précocement et atteignent vite des taux élevés. Leur titre augmente encore après la 5^e semaine chez les lapins infestés par la souche dyskinétoplastique, puis se stabilise à un niveau élevé (de l'ordre de 1/10 000).

Les anticorps précipitants décelés en double diffusion (Ouchterlony) obéissent à une cinétique analogue, bien qu'ils n'apparaissent que plus tardivement, à partir de la 2^e semaine, et n'atteignent jamais de taux élevés.

FIG. 3. — Etude immuno-électrophorétique de l'évolution des anticorps précipitants (anti-BoTat-1) chez un lapin infesté par *T. equiperdum*, souche « IP », type antigénique BoTat-1.

L'analyse immuno-électrophorétique montre l'hétérogénéité de la réponse en anticorps précipitants chez les lapins, ainsi que certaines différences de comportement en fonction de la souche de parasites inoculée. Les lapins infestés par la souche « IP » (fig. 3) présentent, dès le début de la 2^e semaine, des anticorps précipitants dirigés contre le constituant cathodique de l'extrait antigénique qui correspond à la glycoprotéine spécifique du type antigénique de base ayant servi à l'infestation (Baltz *et al.*, 1976). Vis-à-vis des structures antigéniques communes, les anticorps n'apparaissent que plus tardivement, vers la 3^e ou la 4^e semaine. Ces arcs anodiques restent peu intenses, peu nombreux (en général 2 à 3 arcs), et parfois même n'apparaissent pas avant la mort de l'animal.

Chez les lapins infestés par la souche dyskinétoplastique « NIH » (fig. 4), les anticorps spécifiques du type antigénique inoculé (BoTat-102) sont également décelés très tôt. L'arc cathodique s'estompe progressivement à partir de la 3^e ou de la 4^e semaine, tandis que se développent, vis-à-vis des fractions antigéniques communes, des

arcs anodiques qui deviennent intenses et nombreux : chez certains lapins, il est possible d'identifier jusqu'à 15 arcs différents en position anodique.

Cette cinétique des anticorps précipitants au cours de l'évolution de la trypanosomose expérimentale à *T. equiperdum* rappelle les résultats observés par Le Ray (1974) chez des lapins infestés par *T. brucei*. Elle met en relief le caractère très immunogène du composant spécifique de type dont l'antigénicité paraît s'exercer au détriment des structures antigéniques communes aux divers sérotypes.

FIG. 4. — Etude immuno-électrophorétique de l'évolution des anticorps précipitants (anti-BoTat-102) chez un lapin infesté par *T. equiperdum*, souche « NIH », type antigénique BoTat-102.

Immunoglobulines G et M.

L'élévation du taux des IgM sériques représente une des caractéristiques essentielles des affections déterminées par de nombreuses espèces de trypanosomes du groupe *Salivaria*, notamment par les parasites du sous-genre *Trypanozoon* (Mattern *et al.*, 1961).

T. equiperdum, parasite appartenant également au sous-genre *Trypanozoon*, provoque chez le Lapin une importante hypermacroglobulinémie (fig. 5 et fig. 6). Les IgM atteignent dès la 3^e semaine des taux voisins de 8 à 10 fois le taux habituel chez le Lapin, se maintiennent à ces valeurs élevées pendant 2 à 3 semaines, puis amorcent une chute, sans toutefois redescendre au niveau initial, chez les animaux infestés par la souche « NIH ». Pendant toute la durée de l'affection, les IgG ne sont que très modérément élevées.

FIG. 5. — Evolution du taux (taux moyen $\pm$ s.e.) des immunoglobulines sériques IgG (■—■) et IgM (●—●) chez 5 lapins infestés par *T. equiperdum*, souche « IP ».

FIG. 6. — Evolution du taux (taux moyen $\pm$ s.e.) des immunoglobulines sériques IgG (■—■) et IgM (●—●) chez 5 lapins infestés par *T. equiperdum*, souche « NIH ».

La signification de l'hypermacroglobulinémie persistante au cours des trypanosomoses demeure discutée. Le fait que le taux des IgM baisse nettement à partir de la 5^e semaine, à un stade de la maladie où il est toujours possible d'isoler de nouveaux variants, nous paraît aller à l'encontre de l'hypothèse souvent admise qui lie la persistance d'un taux élevé d'IgM aux continuelles variations de type antigénique qui affectent ces parasites.

Fibrinogène et plaquettes.

L'infestation des lapins par *T. equiperdum* entraîne une ascension rapide du taux de fibrinogène plasmatique. Selon la souche de parasites, le comportement des lapins est sensiblement différent.

Chez les animaux infestés par la souche « IP » (fig. 7), la fibrinogénémie augmente rapidement, pour atteindre des chiffres voisins de 10 g/l au moment de la mort. Cette hyperfibrinogénémie paraît s'intégrer dans le tableau inflammatoire aigu présenté par les lapins. Elle pourrait être expliquée en partie par l'action régulatrice exercée par les PDF sur la biosynthèse du fibrinogène (Barnhart *et al.*, 1970).

La souche dyskinétoplastique « NIH », qui détermine une affection d'allure beaucoup plus chronique, entraîne une élévation plus modérée de la fibrinogénémie pendant les premières semaines (fig. 8). Le fibrinogène tend ensuite à revenir à des taux voisins des valeurs normales.

FIG. 7. — Evolution du nombre des plaquettes sanguines (▲—▲), du taux du fibrinogène (●—●) et des produits de dégradation de la fibrine (■—■) chez 5 lapins infestés par *T. equiperdum*, souche « IP ».

FIG. 8. — Evolution du nombre des plaquettes sanguines (▲—▲), du taux du fibrinogène (●—●) et des produits de dégradation de la fibrine (■—■) chez 5 lapins infestés par *T. equiperdum*, souche « NIH ».

Les plaquettes suivent une évolution assez comparable à celle du fibrinogène. Après une phase thrombopénique transitoire, surtout nette chez les animaux infestés par la souche « IP », une thrombocytose se développe progressivement jusqu'à des chiffres très élevés, souvent supérieurs à $1\,000\,000/\text{mm}^3$.

L'évolution du taux des plaquettes sanguines au cours des trypanosomoses humaines paraît différente. Robins-Browne *et al.* (1975) notent, chez des malades infestés par *T. rhodesiense*, une thrombopénie nette qui s'accroît encore au moment du traitement. Cette thrombopénie serait essentiellement liée, selon ces auteurs, à une séquestration splénique. Elle s'accompagne d'une diminution de la durée de vie des plaquettes, ainsi que de la demi-vie du fibrinogène marqué.

Chez les lapins infestés par *T. equiperdum*, la phase thrombopénique est très transitoire, voire inexistante. La thrombocytose qui apparaît dès la 3^e semaine après l'infestation s'explique vraisemblablement par l'aptitude très particulière du Lapin à développer une hyperplaquettose réactionnelle. La multiplication des prélèvements sanguins pourrait accentuer ces phénomènes réactionnels.

Produits de dégradation de la fibrine (PDF).

Les deux souches de *T. equiperdum* déterminent chez le Lapin une élévation significative du taux des PDF dans les 2 à 3 semaines qui suivent l'infestation (fig. 9 et fig. 10). Les taux observés ne sont jamais très élevés (de l'ordre de 80 à 100 $\mu\text{g/ml}$) et tendent à revenir progressivement à des chiffres voisins des valeurs normales, chez les lapins infestés par la souche dyskinéto-plastique « NIH ».

FIG. 9. — Evolution du titre des anticorps antifibrinogènes (●—●) et des produits de dégradation de la fibrine (■—■) chez 5 lapins infestés par *T. equiperdum*, souche « IP ».

FIG. 10. — Evolution du titre des anticorps antifibrinogènes (●—●) et des produits de dégradation de la fibrine (■—■) chez 5 lapins infestés par *T. equiperdum*, souche « NIH ».

La présence de PDF, déjà notée par Boreham et Facer (1974 a) chez les lapins infestés par *T. brucei*, pose le problème de la signification de la fibrinolyse dont elle témoigne, fibrinolyse primitive ou phénomène réactionnel à une coagulation intra-vasculaire préalable.

L'activation du système plasminogène/plasmine au cours des trypanosomoses paraît bien démontrée. D'après Boreham et Facer (1974 a), le taux du plasminogène suit une évolution inverse de celui des PDF, et le traitement des lapins par un anti-fibrinolytique fait disparaître les PDF. La nature exacte du facteur déclenchant la fibrinolyse demeure cependant difficile à préciser.

L'existence d'une substance contenue dans les trypanosomes exerçant une action activatrice directe sur le plasminogène a été envisagée. Mais elle ne repose pour l'instant sur aucun argument expérimental. L'activation du système plasminogène/plasmine pourrait plus vraisemblablement relever d'un mécanisme indirect, par le jeu de l'interaction entre le facteur Hageman et les immuns-complexes formés au cours des trypanosomoses. Une telle hypothèse, déjà évoquée pour expliquer l'activation du système des kinines (Boreham, 1970), est corroborée par le fait que les trypanosomoses représentent un modèle privilégié d'affections à immuns-complexes, grâce à la succession de nombreuses vagues parasitémiques favorisées par les variations antigéniques incessantes qui affectent ces parasites (Murray *et al.*, 1975).

L'hypothèse d'une coagulation intravasculaire (CIV) avec fibrinolyse secondaire ne peut cependant pas être formellement écartée. Une telle éventualité a pu être observée chez l'homme (Barrett-Connor *et al.*, 1973), et certains auteurs (Boulton *et al.*, 1974) ont noté une tendance à l'hypercoagulabilité potentielle, premier stade d'une CIV chez les lapins infestés par *T. brucei*. L'hyperfibrinogénémie et l'hyperplaquettose présentées par les lapins infestés par *T. equiperdum* permettent pratiquement d'exclure l'existence d'une véritable coagulopathie de consommation. Mais il n'en demeure pas moins que la présence souvent notée au cours des trypanosomoses de nombreux microthrombi (Fiennes, 1970) puisse expliquer en partie la présence des PDF, par fibrinolyse réactionnelle, notamment au cours de la phase thrombopénique initiale observée chez les lapins infestés par la souche aiguë de *T. equiperdum*.

Anticorps anti-fibrinogène (anti-F).

L'hémagglutination passive d'hématies sensibilisées par du fibrinogène permet de déceler la présence d'anticorps à un titre faible avant toute infestation, dans le sérum de certains lapins. Au cours de l'évolution de la maladie, le taux de ces anticorps s'élève significativement, mais d'une façon variable selon l'animal et selon la souche de parasites infestante (*fig. 9* et *fig. 10*). Les titres maxima sont généralement atteints entre la 2^e et la 3^e semaine. Ils sont le plus souvent d'autant plus élevés que l'animal présentait un taux plus fort d'anticorps avant l'infestation.

La présence de ces auto-anticorps à des titres relativement élevés chez les lapins infestés par *T. equiperdum* pose le triple problème de leur spécificité, de leur rôle physiopathologique éventuel et de la signification de leur existence.

Bien que décelés à l'aide d'hématies sensibilisées par du fibrinogène, ces anticorps ne sont vraisemblablement pas dirigés contre un motif antigénique directement accessible sur le fibrinogène natif. Ils ne sont pas absorbés *in vivo* malgré l'hyperfibrinogénémie et la présence de PDF. Par contre, l'absorption *in vitro* sur de la fibrine homologue réduit considérablement leur taux (Boreham et Facer, 1974 *b*). La spécificité de ces anticorps semble donc s'exercer vis-à-vis de déterminants cachés du fibrinogène qui ne se révèlent qu'après fixation sur les hématies ou après polymérisation du fibrinogène en fibrine.

La signification de ces auto-anticorps dans la physiopathologie des trypanosomes demeure difficile à préciser. Leur présence peut s'avérer bénéfique dans la mesure où ces anticorps, spécifiques de déterminants apparaissant sur la fibrine au cours de la coagulation, participent à la formation d'immuns-complexes facilitant la phagocytose des dépôts de fibrine. Mais il n'est pas exclu par ailleurs que ces mêmes immuns-complexes favorisent les réactions inflammatoires locales en activant le facteur Hageman. Ces phénomènes, dont le lieu d'élection paraît se situer au niveau des endothéliums vasculaires, expliqueraient en partie les lésions d'angéite chronique, élément important dans la pathogénie des trypanosomes (Goodwin et Hook, 1968). Il est cependant difficile de situer la place exacte des nombreux facteurs étroitement intriqués qui interviennent conjointement : activation du système des kinines, coagulation et fibrinolyse, effet inflammatoire des PDF (Triantaphyllopoulos et Triantaphyllopoulos, 1970).

Les auto-anticorps antifibrinogène/fibrine (anti-F selon la terminologie proposée par Boreham qui ne présume pas de leur spécificité) préexistent à des taux peu élevés chez la plupart des lapins avant l'infestation. La trypanosomose exerce sur eux un effet adjuvant très net. De ce point de vue, les anticorps anti-F s'apparentent à de nombreuses autres activités auto-anticorps dont la présence a été signalée au cours des trypanosomoses : anticorps hétérophiles (Houba *et al.*, 1969), facteurs rhumatoïdes (Klein *et al.*, 1970), anticorps antitissus (MacKenzie et Boreham, 1974). La chromatographie sur Sephadex G-200, la sensibilité à l'effet de la température et des agents réducteurs permettent de situer ces auto-anticorps au niveau des IgM dont ils contribuent à augmenter le taux. La signification de leurs titres relativement élevés au cours des trypanosomoses demeure du domaine des hypothèses, malgré les progrès récents de nos connaissances de l'immunologie de ces affections.

Il est vraisemblable que leur présence signe l'existence d'un déficit partiel du contrôle exercé normalement par voie thymodépendante sur les lymphocytes B. L'élévation persistante du taux des IgM et l'immuno-suppression observée vis-à-vis de certains antigènes au cours des trypanosomoses (Murray *et al.*, 1974) pourraient également traduire de telles anomalies de la coopération lymphocytes T - lymphocytes B.

Bibliographie

- AVRAMEAS (S.), TAUDOU (B.) and CHUILLON (S.), 1969. — Glutaraldehyde, cyanuric chloride and tetraazotized o-dianisidine as coupling reagents in the passive hemagglutination test. *Immunochemistry*, 6, 67-76.
- BALTZ (T.), BALTZ (D.) and PAUTRIZEL (R.), 1976. — Affinité de la concanavaline A pour *Trypanosoma equiperdum* : application à l'isolement de la fraction glycoprotéique spécifique du type antigénique. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*, 127, 761-774.
- BARNHART (M. I.), CRESS (D. C.), NOONAN (S. M.) and WALSH (R. T.), 1970. — Influence of fibrinolytic products on hepatic release and synthesis of fibrinogen. *Thromb. Diath. haemorrh., Suppl.* XXXIX, 143-159.

- BARRET-CONNOR (E.), UGORETZ (R. J.) and BRAUDE (A. I.), 1973. — Disseminated intravascular coagulation in trypanosomiasis. *Arch. Intern. Med.*, 131, 574-577.
- BOREHAM (P. F. L.), 1970. — Kinin release and the immune reaction in human trypanosomiasis caused by *Trypanosoma rhodesiense*. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 64, 394-400.
- BOREHAM (P. F. L.) and FACER (C. A.), 1974 a. — Fibrinogen and fibrinogen/fibrin degradation products in experimental african trypanosomiasis. *Int. J. Parasitol.*, 4, 143-151.
- BOREHAM (P. F. L.) and FACER (C. A.), 1974 b. — Autoimmunity in trypanosome infections. II. Anti-fibrin/fibrinogen (anti-F) autoantibody in *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei* infections of the Rabbit. *Int. J. Parasitol.*, 4, 601-607.
- BOULTON (F. E.), JENKINS (G. C.) and LLOYD (M. J.), 1974. — Some studies on the coagulation of Rabbit blood during infection with *T. brucei* S 42. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 68, 153-154.
- CAPBERN (A.), GIROUD (C.), BALTZ (T.) and MATTERN (P.). — *Trypanosoma equiperdum*: étude des variations antigéniques au cours de la trypanosomose expérimentale du Lapin. *Exp. Parasitol.* (à paraître).
- FIENNES (R. N. T. W.), 1970. — Pathogenesis and pathology of animal trypanosomiasis, pp. 729-750. In « The African Trypanosomiasis », Ed. Mulligan (H. W.), George Allen and Unwin Ltd., edit., London.
- GOODWIN (L. G.) and HOOK (S. V. M.), 1968. — Vascular lesions in rabbits infected with *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei*. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 32, 505-513.
- HOUBA (V.), BROWN (K. N.) and ALLISON (A. C.), 1969. — Heterophil antibodies, M-antiglobulins and immunoglobulins in experimental trypanosomiasis. *Clin. Exp. Immunol.*, 4, 113-123.
- KLEIN (F.), MATTERN (P.) and KORMAN VAN DER BOSCH (J. H.), 1970. — Experimental induction of rheumatoid factor-like substances in animal trypanosomiasis. *Clin. Exp. Immunol.*, 7, 851-863.
- LANHAM (S. M.) and GODFREY (D. G.), 1970. — Isolation of salivarian trypanosomes from man and other mammals using DEAE-Cellulose. *Exp. Parasitol.*, 28, 521-534.
- LE RAY (D.), 1974. — Structures antigéniques de *Trypanosoma brucei brucei* (Protozoa, kinetoplastida). Analyse immuno-électrophorétique et étude comparative. Thèse médecine, Université catholique de Louvain.
- MACKENZIE (A. R.) and BOREHAM (P. F. L.), 1974. — Autoimmunity in trypanosome infections. I. Tissue autoantibodies in *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei* infections of the rabbit. *Immunology*, 26, 1225-1238.
- MANCINI (G.), CARBONARA (A. O.) and HEREMANS (J. F.), 1965. — Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 2, 235.
- MATTERN (P.), MASSEYEFF (R.), MICHEL (R.) and PERETTI (P.), 1961. — Etude immuno-chimique de la β -2-macroglobuline des sérums de malades atteints de trypanosomiase africaine à *Trypanosoma gambiense*. *Ann. Inst. Pasteur*, 101, 382-388.
- MERSKEY (C.), KLEINER (G. J.) and JOHNSON (A. J.), 1966. — Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum, relation to diagnosis and treatment. *Blood*, 28, 1-18.
- MURRAY (M.), LAMBERT (P. H.) and MORRISON (W. I.), 1975. — Renal lesions in experimental trypanosomiasis. *Med. Mal. infect.*, 5, 638-641.

- MURRAY (P. K.), JENNINGS (F. W.), MURRAY (M.) and URQUHART (G. M.), 1974. — The nature of immunosuppression in *Trypanosoma brucei* infections in mice. II. The role of the T and B lymphocytes. *Immunology*, 27, 825-840.
- RATNOFF (O. D.) and MENZIE (C.), 1951. — A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. *J. Lab. Clin. Med.*, 37, 316-320.
- ROBINS-BROWNE (R. M.), SCHNEIDER (J.) and METZ (J.), 1975. — Thrombocytopenia in trypanosomiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 24, 226-231.
- TOBIE (E.), 1951. — Loss of the kinetoplast in a strain of *Trypanosoma equiperdum*. *Trans. Amer. micr. Soc.*, 70, 251-254.
- TRIANAPHYLLOPOULOS (D. C.) and TRIANTAPHYLLOPOULOS (E.), 1970. — Physiological effects of fibrinogen degradation products. *Thromb. Diath. haemorrh.*, Suppl. XXXIX, 175-186.
-