IMMUNOLOGIE. — *Stimulation des défenses de la souris trypanosomée par l'action d'un rayonnement associant champ magnétique et ondes électromagnétiques.* Note (*) de MM. **Raymond Pautrizel, Antoine Prioré, Paul Mattern** et M^lle^ **Anne-Nelly Pautrizel,** présentée par M. Robert Courrier.

L'efficacité remarquable du traitement physique utilisant une telle association permet à la souris trypanosomée de maîtriser une affection qui, non traitée, est toujours mortelle en quelques jours. La guérison est due à une très forte stimulation des moyens de défenses de l'animal-hôte, en particulier ceux liés à la réponse immunitaire. Celle-ci peut être obtenue, malgré une dépression des défenses immunitaires, au moment de l'installation de la Protozoose. L'éradication de l'affection n'est pas due à l'action directe du rayonnement sur les trypanosomes.

La guérison des souris, infestées par *Trypanosoma equiperdum*, a déjà été obtenue grâce à deux appareils permettant d'utiliser l'action simultanée d'un champ magnétique et d'ondes électromagnétiques [(1), (2), (3)]. Cette efficacité remarquable peut être due à une action directe du rayonnement sur les trypanosomes ou à une stimulation des défenses de l'hôte. Ayant pu bénéficier d'un nouvel appareil, basé sur le même principe, mais plus puissant, nous avons soumis ces hypothèses à l'expérimentation. Ainsi après irradiation d'animaux trypanosomés, nous avons suivi l'évolution de la parasitose, en premier lieu chez des souris traitées à divers stades de l'infestation, puis chez des animaux dont les systèmes immunologiques de défense sont à peine développés ou artificiellement diminués. Parallèlement, nous avons cherché à évaluer l'influence de ces rayonnements sur des souris en cours d'immunisation vis-à-vis d'antigènes solubles extraits de trypanosomes et enfin sur des souris porteuses de « chambre de diffusion » dans lesquelles habituellement les trypanosomes se multiplient abondamment à l'abri de l'action directe des cellules de l'hôte (4).

MATÉRIEL ET MÉTHODES. — Nous avons utilisé la même souche de *Trypanosoma equiperdum* que pour les expériences précédentes [(1), (2), (3)]. Des souris, de race Swiss, de 20 à 22 g, reçoivent par voie intrapéritonéale 20 000 trypanosomes appartenant au type antigénique de base de la souche. Des micro-prélèvements de sang, pratiqués à la queue des animaux, à des périodes différentes de l'expérience, permettent de suivre la production d'anticorps spécifiques (5).

*Atténuation des défenses de l'organisme-hôte.* — *a.* Souris auxquelles on administre un immunodépresseur (cyclophosphamide), injecté par voie intrapéritonéale la veille et le lendemain du jour de l'infestation, à la dose de 70 mg/kg lors de chaque injection. *b.* Souriceaux nouveau-nés, issus de mère non trypanosomée, recevant le jour de leur naissance 1 000 trypanosomes par voie sous-cutanée.

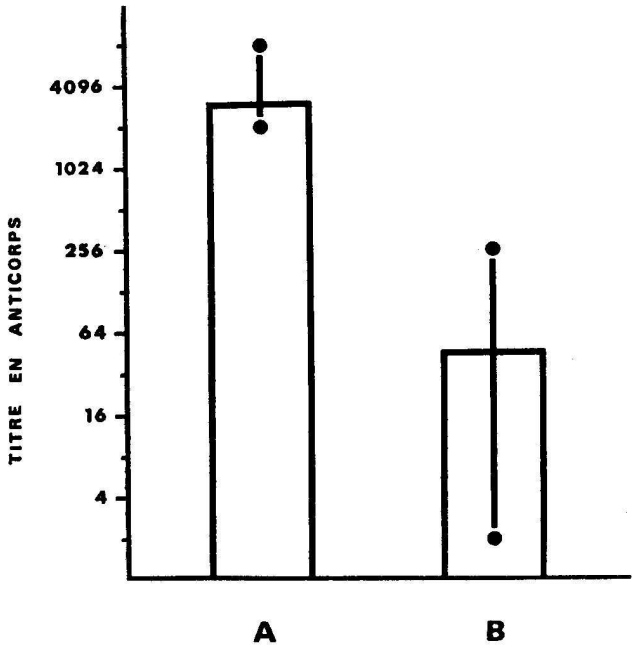
*Immunisation avec un antigène hydrosoluble trypanosomique.* — Immédiatement avant la première séance de traitement, des souris reçoivent par voie intra-péritonéale une injection unique d'antigène.

*Souris avec « chambre de diffusion ».* — Chaque chambre ayant reçu 100 trypanosomes est implantée dans la région dorsale de l'animal ([4]).

*Traitement physique.* — La plupart des animaux sont traités dès le premier jour de l'infestation à raison d'une séance quotidienne de 6 h, le traitement durant 6 jours. Pour certains lot d'animaux, il est instauré 48 ou 72 h après l'infestation. Les animaux porteurs d'une « chambre de diffusion » sont irradiés le lendemain de l'implantation de la chambre.

RÉSULTATS. — Chez toutes les souris infestées et soumises au rayonnement, soit immédiatement, soit 48 h après l'infestation, la parasitémie se développe régulièrement jusqu'à la 72e heure après l'infestation. A ce moment, qui correspond au début de la 4e séance d'irradiation, la parasitémie a atteint une valeur voisine de $10^6$ parasites par microlitre de sang. Puis, et ceci dans 100 % des cas, la parasitémie diminue rapidement et à la 96e heure les trypanosomes sont absents dans le sang des animaux (négativation). Toutes les souris témoins non irradiées sont alors déjà mortes en présentant une parasitémie intense. Certaines des souris (20 %) pour lesquelles le traitement a commencé seulement 72 h après l'infestation, arrivent à se débarrasser de leurs parasites et survivent alors que les témoins sont morts.

Tous les animaux guéris développent une très forte réponse immunitaire. En effet, 8 jours après l'infestation, le titre des anticorps agglutinants atteint ou dépasse la valeur de 2 000. C'est seulement 15 jours après l'arrêt du traitement que l'on constate, pour une faible proportion de souris (2 sur 22), une rechute parasitaire.




Titre en anticorps agglutinants (8 jours après l'infestation) chez 12 souris (lots A et B) irradiées et négativées par l'action simultanée d'un champ magnétique et d'ondes électromagnétiques. Les 6 animaux du lot B ont été traités par le cyclophosphamide. Les points extrêmes délimitent la valeur de l'étendue des échantillons.

Cependant, les parasites appartiennent à des types antigéniques différents du type de base inoculé.

Les animaux qui ont été soumis à l'action immunodépressive du cyclophosphamide arrivent à négativer leur parasitémie le 5e jour du traitement, mais ils rechutent tous à partir du 12e jour. D'ailleurs, le dosage des anticorps sanguins, 8 jours après l'infestation, révèle une réponse immunitaire moins élevée que celle constatée chez les souris normales infestées puis traitées (*fig.*).

Les nouveau-nés, qu'ils soient traités ou non, développent une très forte parasitémie provoquant leur mort à partir du 6e jour. Au moment de la mort, les parasites ont la même structure antigénique que ceux de l'inoculum.

Chez les souris immunisées avec l'antigène parasitaire, le rayonnement exalte la production d'anticorps : 10 jours après l'injection immunisante, le titre est de 16 au lieu de 2 chez les animaux non traités.

Le tableau montre que la multiplication des trypanosomes déposés dans des « chambres de diffusion » n'a nullement été influencée par le rayonnement de l'appareil. En effet, chez les souris traitées pendant 4 jours, $2{,}1 \times 10^6$ trypanosomes sont dénombrés en fin d'expérience pour 100 trypanosomes introduits au départ : ils présentent tous les caractères des trypanosomes inoculés.

TABLEAU

*Multiplication des trypanosomes dans les « chambres de diffusion » chez 3 souris traitées et 3 souris témoins (chaque chambre a reçu 100 trypanosomes au moment de l'implantation)*

| Souris | Nombre de trypanosomes (valeurs moyennes) 5 jours après l'implantation |
|---|---|
| Non irradiées ..... | 1 900 000 |
| Irradiées ..... | 2 100 000 |

DISCUSSION. — Les résultats donnés par le nouvel appareil sont aussi probants que ceux obtenus il y a quelques années avec des appareils antérieurs. Chez toutes les souris adultes parasitées, traitées immédiatement ou 48 h après leur infestation, on assiste à la rémission totale (négativation) d'une trypanosomiase toujours mortelle au bout de 4 jours chez les souris non traitées. Un autre fait, tout aussi remarquable, est l'obtention d'un résultat identique chez une certaine proportion des animaux mis en traitement seulement 72 h après leur infestation. On pourrait penser que l'action du rayonnement ne s'exerce totalement que lorsque les défenses immunitaires de l'organisme parasité ont atteint un certain seuil. Mais le rayonnement semble par lui-même pouvoir exalter la mise en place des moyens de défense immunitaire comme le montrent les titres élevés en anticorps agglutinants (supérieur ou égal à 2 000) présentés par les souris 3 jours après leur négativation.

Le cyclophosphamide agit davantage sur les lymphocytes B que sur les lymphocytes T ([6]). Or les souris, soumises à l'action de cet immunodépresseur et qui ont pu négativer leur parasitémie, présentent un taux notable d'anticorps au 8e jour après le début de l'infestation. Mais ce taux, cependant très inférieur à celui des

animaux cités précédemment, ne les empêchent pas de rechuter toutes à partir du 7e jour après la négativation. Il convient de préciser que lors de cette rechute mortelle apparaissent des trypanosomes antigéniquement différents de ceux inoculés. Ils sont une nouvelle preuve d'une réponse immunitaire de l'organisme malgré la dépression artificiellement provoquée.

Un autre fait semble confirmer cette très bonne stimulation des défenses immunitaires. En effet, des animaux ayant reçu de l'antigène soluble présentent après leur traitement un taux d'anticorps bien supérieur à ceux du lot témoin.

Les résultats obtenus avec les nouveau-nés s'expliquent par le fait que leur système immunitaire, encore peu développé, ne peut entrer en synergie avec le rayonnement ou ne peut bénéficier de sa stimulation. En effet, 6 séances de traitement ne permettent pas de négativer les animaux nouveau-nés alors que 4 séances (ou même une seule dans certaines conditions) suffisent pour les adultes. Ceci explique également que les trypanosomes, isolés chez les nouveau-nés au moment de leur mort, appartiennent au type antigénique inoculé. Ce résultat prouve en outre que les trypanosomes ne sont pas directement sensibles au rayonnement.

La multiplication des trypanosomes dans les « chambres de diffusion », après 4 séances de traitement, confirme l'absence d'action directe du rayonnement sur ces parasites.

En effet, après un traitement physique de même durée, des souris parasitées par voie intrapéritonéale voient disparaître les trypanosomes de leur sang, les parasites subissant l'action de tous les facteurs, humoraux mais aussi cellulaires (en particulier des macrophages) de la défense.

(*) Séance du 10 mars 1975.

Travail ayant bénéficié de l'aide de l'OMS, Genève et de l'INRA/Recherches Vétérinaires, Paris.

(1) R. Pautrizel, M. Rivière, A. Prioré et F. Berlureau, *Comptes rendus*, 263, Série D, 1966, p. 579.

(2) R. Pautrizel, A. Prioré, F. Berlureau et A.-N. Pautrizel, *Comptes rendus*, 268, Série D, 1969, p. 1889.

(3) A. J. Berteaud, A. M. Bottreau, A. Prioré, A.-N. Pautrizel, F. Berlureau et R. Pautrizel, *Comptes rendus*, 272, Série D, 1971, p. 1003.

(4) A.-N. Pautrizel, P. Mattern et R. Pautrizel, *Comptes rendus*, 280, Série D, 1975, p. 1825.

(5) R. Pautrizel, J. Duret, J. Tribouley et Ch. Ripert, *Bull. Soc. Path. exot.*, 55, 1962, p. 383.

(6) J. L. Turck, D. Parker et L. W. Poulter, *Immunology*, 23, 1972, p. 493.

*Laboratoire d'Immunologie et de Biologie Parasitaire,*
*Université Bordeaux-II, U* 89 (*INSERM*),
*Domaine de Carreire*, 33000 *Bordeaux* ;
*Laboratoire Recherches Scientifiques,*
83, *Cours Gambetta*, 33270 *Floirac.*