

30. Sergio BETTINI e Emile LAGRANGE. — Controle histologique sur les filaries de l'action antifilarienne de médicaments.

Riassunto. — Gli AA. hanno osservato che alcuni medicinali antifilarici, non antimoniali, somministrati, a cani parassitati da *D.immitis* e *D.repens* e a rane parassitate da *I.neglecta*, producono notevoli modificazioni istologiche dell'apparato genitale dei vermi, che vanno fino alla degenerazione degli embrioni dei vermi stessi.

Résumé. — Les AA. ont observé que sous l'influence de divers produits non antimoniés administrés à des chiens filariés par *D.immitis* et *D.repens* et à des grenouilles infestées d'*I.neglecta* il se produit des modifications histologiques importantes de l'appareil génital, provoquant l'arrêt du développement des embryons.

Summary. — The AA. have observed that some non-antimonial drugs administered to dogs parasitized by *D.immitis* and *D.repens* and frogs parasitized by *I.neglecta* to cure their infestation, produced notable histological changes in the reproductive organs of the females of the worms, which go as far as to cause degeneration of the embryos of such worms.

Zusammenfassung. — Die Verfasser haben beobachtet, dass unter dem Einfluss verschiedener, nicht antimonischer Produkte, die den mit Blutwürmern (*D.immitis*) und (*D.repens*) befallenen Hunden und den von *Icosiella neglecta* betroffenen Froeschen verabreicht werden, sich wichtige histologische Veraenderungen des Geschlechtsapparates bilden, die den Stillstand der Entwicklung der Embryone hervorrufen.

Au cours de recherches thérapeutiques pratiquées en automne 1946 (Posada, Sardaigne) et au printemps 1947 (Sassari, Sardaigne) avec divers produits non-antimoniés sur lesquels nous reviendrons plus tard, nous avons constaté sur un petit nombre de femelles de *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) et sur un exemplaire de *Dirofilaria repens* (Raillet et Henry, 1911) des modifications vérifiables sous microscope.

Nos constatations étant trop peu nombreuses, nous avons remis leur publication à plus tard. Ayant appris les modifications histologiques observées en 1945 par Ashburn, Perrin, Brady et Lawton ⁽¹⁾ nous pensons qu'il peut être utile d'écrire brièvement les faits que nous avons observés.

Nous n'avons fait que des examens sans coloration sur des échantillons de *Dirofilaria immitis*, déposée depuis une quinzaine de jours dans le Bouin et et nous n'avons observé les faits que sur deux femelles de 27,5 centimètre de long, trouvées mortes dans le cœur d'un chien au moment de l'autopsie.

Si on débite une femelle normale de *Dirofilaria immitis* en segments d'un cm. de long, à partir de l'extrémité postérieure et qu'on exprime avec une lame de bistouri un peu de la substance située sur la surface de section antérieure de chacun de ces segments, on assiste au développement graduel des embryons de microfilaires; œuf unicellulaire, division en blastula, morula, formation de l'embryon vermiforme qui est serré contre sa membrane, jusqu'à sa sortie de la vulve, où il s'échappe de son enveloppe et se lance dans le torrent sanguin.

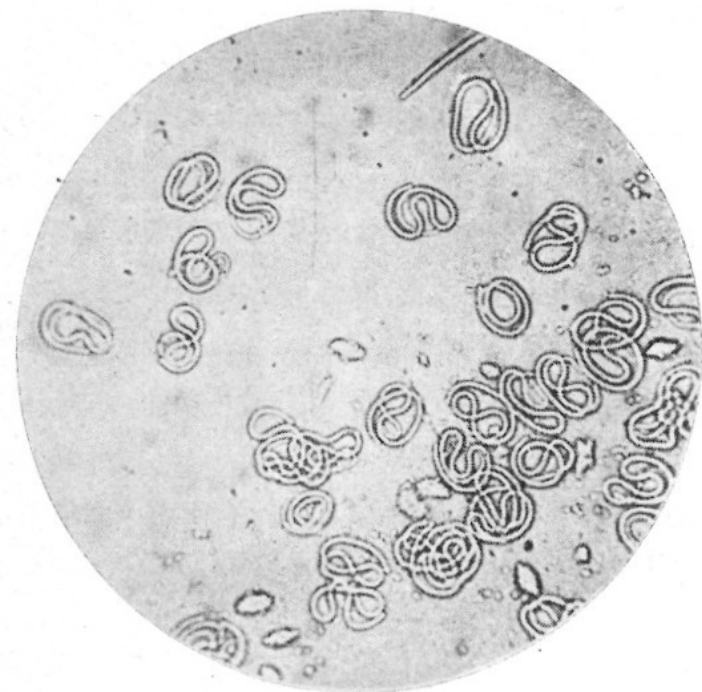


FIG. 2.

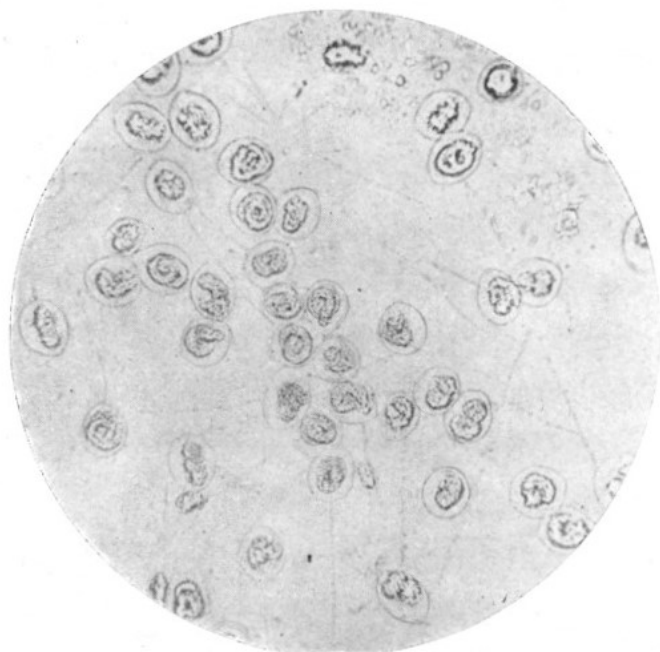


FIG. 1.

Si on pratique la même opération sur les vers dont nous avons parlé plus haut, on observe les faits suivants:

⁽¹⁾ ASHBURN L. L., PERRIN T. L., BRADY F. J. e LAWTON A. M., Arch. Path., XI, (1945), p. 334-339.

Vers le tiers postérieur du vers apparaissent les premières modifications: 10% des oeufs sont granuleux, formant une boule plus ou moins irrégulière. Vers le milieu du ver, 50% des embryons qui sont arrêtés à ce stade, sont plus ou moins flétris; 50% sont arrivés à la forme allongée vermiforme, mais au lieu d'être serrés contre la membrane, ils sont recroquevillés sur eux-mêmes, décalibré, irrégulier, boursoufflés avec des courbes anguleuses.

Vers l'avant soit à 3-4 cm. de l'extrémité antérieure, 100% des embryons sont dégénérés, comme plus haut; il reste à peine quelques formes globuleuses. On n'aperçoit plus dans le corps de la femelle adulte aucune microfilaire libre; sans doute celles-ci moins sensibles ont-elles pu s'échapper.

Dans le sang, les microfilaires n'ont changé ni d'aspect ni de nombre.

Sur les 4 chiens traités à moindre dose par voie orale ou sous-cutanée, nous avons retrouvé les filaires mortes chez l'un d'entre eux, vivantes chez les trois autres, sans aucune modification histologique.

Celles-ci correspondent peut-être au début de la « stérilisation » décrite par les auteurs américains; nous les avons considéré comme un avortement.

Sur un autre chien (Capitano) traité par un produit voisin, nous avons trouvé 10 filaires dans le coeur; nous avons recherché sans les fixer, l'aspect du segment terminal de l'appareil génital. Quelques filaires étaient granuleuses et immobiles. Dans ce chien nous avons trouvé aussi trois filaires sous-cutanées (*Dirofilaria repens*) vivantes et normales.

Dans un autre cas (Lola), nous avons également observé les microfilaires du segment terminal, toutes décalibrées, chez une filaire femelle sous-cutanée, *Dirofilaria repens*, trouvée vivante.

Dans le lot de chiens examinés à Sassari après traitements divers, un seul chien (Capitano) présentait des filaires dans le coeur, *Dirofilaria immitis*. Les autres n'avaient de filaires que dans le tissu sous-cutané, *D. repens*, et à part le cas de Lola ont paru insensibles aux traitements insuffisants pratiqués 3 à 8 jours avant l'autopsie.

Sur nombreux mâles adultes de *D. immitis* et *D. repens*, nous n'avons observé aucune modification appréciable.

Nous décrivons ailleurs les expériences que nous avons réalisées sur le chauve-souris, *Litomosa filaria* (Beneden, 1873). Nous n'y avons ob-

servé aucune modification du développement des embryons, mais la période d'observation a été trop courte par suite de l'impossibilité de maintenir les chauve-souris en vie pendant un temps suffisant. Les témoins, morts spontanément, avaient tous leurs filaires *Litomosa filaria* vivantes. Les sujets traités présentaient au contraire un pourcentage élevé de filaires mortes sans que nous ayons pu observer de modifications du processus de développement des embryons (*).

L'un de nous, Lagrange, ayant poursuivi ces recherches sur des grenouilles de France, infestées d'*Icosiella neglecta* (Diesing 1851) a pu observer les faits suivants. Chez certaines grenouilles après traitement médicamenteux, on trouve à l'autopsie des filaires mortes, présentant souvent chez le même hôte des modifications histologiques très variées.

En voici un exemple caractéristique: chez une grenouille qui a reçu peu de jours auparavant quelques injections intrapéritonéales d'un dérivé arsenical; on trouve un mâle d'*Icosiella neglecta* vivant et trois femelles mortes.

L'une toute friée et aplatie, ne s'enlève que par morceaux. Dans la partie terminale de l'appareil génital, on trouve de très rares embryons vermiformes, encore très courts et épais dans leur enveloppe, doués de mouvements intermittents. Les autres embryons sont morts, arrêtés dans leur développement à un stade beaucoup moins avancé, bourrés de corpuscules gras, en pleine dégénérescence, comme les filaires que nous avons décrites chez le chien.

Les deux autres, que nous avons tenues en observation deux heures durant dans un liquide physiologique n'ont pas fait le moindre mouvement. Examinées à frais par transparence à un faible grossissement, elles montrent dans le tiers antérieur des conduits génitaux un grouillement intense de microfilaires. Nous avons également trouvé chez la grenouille des femelles d'*Icosiella neglecta* vivantes et stérilisées au moins partiellement, type que nous avons signalé plus haut.

(*) LAWTON, BRADY, NESS et HASKIN (2) signalent une réaction différente chez le *Litomosoides carinii* (Travassos, 1919; Chandler, 1931) du cotton-rat et la *D. immitis* sous l'influence des antimoniaux. La première meurt avant la disparition des microfilaires, la seconde après disparition de ses embryons. La variété de ces observations est à rapprocher de ceux que nous signalons ici.

Si on tarde trop longtemps à sacrifier l'animal, on risque de ne plus rien trouver. La photo ci-jointe (fig. 3) d'un mâle trouvé à l'autopsie d'un grenouille sacrifiée un mois après le début d'un traitement à l'ar-

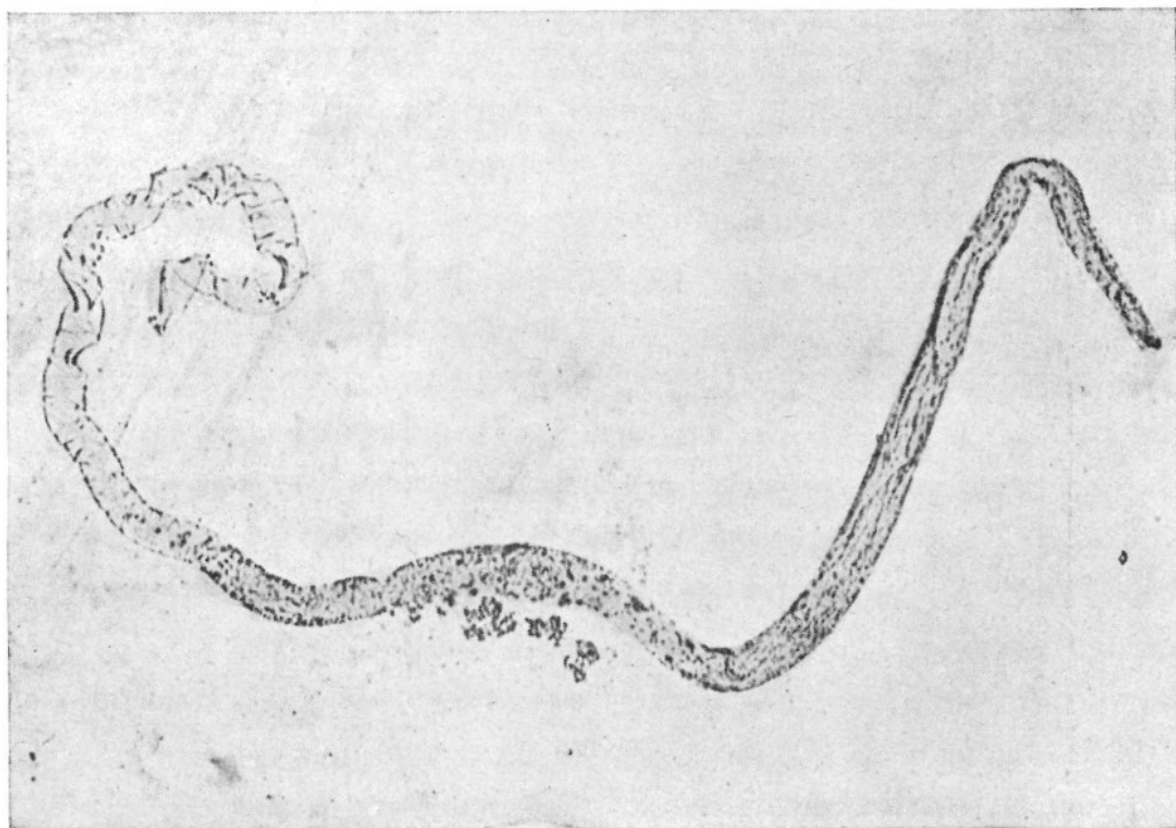


FIG. 3.

senic montre l'extrémité antérieure réduite à une cuticule toute plissée; la partie moyenne est en voie de désagrégation, et un des spicules est encore visible à l'extrémité postérieure.

Il résulte de toutes ces observations que la filaire peut, sous l'influence de divers toxiques, présenter des réactions très diverses et même variables chez le même hôte.

Le phénomène semble d'ordre très général puisqu'il a été constaté chez des genres différents sous l'influence de médicaments variés.

Poursuivant nos recherches bibliographiques, nous avons retrouvé des observations du même ordre quelque peu antérieures.

Dès 1923, Noc ⁽³⁾ a noté la disparition temporaire de *Microfilaria*

⁽²⁾ LAWTON A. H., BRADY F. J., NESS e HASKINS, Am. J. Trop. Med., XXV (1945), p. 263.

⁽³⁾ Noc, Bull. Soc. Path. Exot., XVI (1923).

bancrofti dans la circulation après injection d'éparseno. Lui-même reconnaît n'avoir pas guéri ses trois malades, mais il tue les microfilaires; l'image qu'il en donne montre une destruction indéniable in vivo, que nous obtenons plus avec des médicaments plus actifs, qui tuent les filaires adultes.

En 1936, O. K. Shaw et S. H. Cheu ⁽⁴⁾ observant la disparition temporaire des Microfilaires chez le chien après traitement par des arsénicaux; à l'autopsie on trouve les femelles vivantes mais stériles. D'après Lane, il n'y aurait d'action sur les Microfilaires dans leur cas.

En 1937 et 1938, Clayton Lane ^(5, 6) signale également la stérilisation des femelles de filaires, stérilisation temporaire, puisque après un délai suffisamment long, les Microfilaires ont régulièrement reparu chez le chien. Son second article apparaît comme commentaire d'une observation très bien suivie d'Adams ⁽⁷⁾.

Nos observations personnelles de la mort relativement rapide des parasites sont donc d'un pronostic beaucoup plus favorable puisqu'elles montrent la guérison définitive du sujet infesté.

Ce travail a été réalisé en grande partie grâce à une subvention comune de l'I.R.S.I.A. et de l'Union Chimique Belge, et a été élaboré avec l'aide de l'Istituto Superiore di Sanità et de la Faculté de Médecine Vétérinaire de Sassari.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Malariologia.

Sassari. — Facoltà di Veterinaria. 10 ottobre 1947.

⁽⁴⁾ SHAW O. K. e CHEN S. H., Chim. Med. J. (Suppl.), L (1936).

⁽⁵⁾ LANE C., Trans. R. Soc. Trop. Med. XXX (1937).

⁽⁶⁾ LANE C., Lancet, 12 marzo 1938.

⁽⁷⁾ ADAMS A. R. D., Lancet, 5 marzo 1938.