

Influence de la température ambiante sur l'évolution de *Schistosoma mansoni* chez la Souris *

par J. TRIBOULEY, J. TRIBOULEY-DURET, M. APPRIOU,
T.-R. GUIGUEMIDE et R. PAUTRIZEL

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 33077 Bordeaux Cedex

Résumé.

Des Souris infestées par *Schistosoma mansoni* sont maintenues dans une ambiance thermique chaude à 35 °C de façon continue, pendant des durées variables et à différentes phases de l'infestation. Les effets de l'hyperthermie ainsi provoquée chez l'animal sont évalués par la numération des vers adultes et des schistosomules pulmonaires. Une diminution très importante du nombre de parasites est observée chez les animaux traités. Les résultats obtenus suggèrent que l'ambiance thermique chaude exerce son action aux stades précoces de l'infestation, durant la phase de migration des schistosomules.

Summary.

Influence of ambient temperature on evolution of *Schistosoma mansoni* in the mouse.

Mice infested with *Schistosoma mansoni* are kept continuously in an ambient temperature of 35 °C for different periods and at different stages of the infestation. The effects of the hyperthermia thus provoked are evaluated by counting adult parasites and pulmonary schistosomules. There is a very considerable decrease in the number of parasites present, probably due to the action of the higher temperature on the early migratory phase of the schistosomules.

* Ce travail a été réalisé avec l'aide de l'I.N.S.E.R.M. (A. TP. N° 18-75-41).

Reçu le 3 juin 1977.

Introduction

Différents travaux ont montré les effets de l'hyperthermie provoquée sur l'évolution des maladies infectieuses et parasitaires. Weichbrodt et Jahnel signalent dès 1919 avoir obtenu la guérison du syphilome scrotal du Lapin en plaçant l'animal dans une étuve chauffée à 41 °C (Levaditi, 1934). Carpenter et Boak (1930), Levaditi (1934) montrent également que l'hyperthermie provoquée par les ondes courtes a une influence favorable sur l'évolution de la syphilis expérimentale du Lapin. Plus récemment, Amrein (1967), Otieno (1972), Pautrizel et al. (1977) parviennent à modifier l'évolution de la trypanosomiase expérimentale de la Souris en maintenant l'animal infesté dans une chambre chaude à 35 °C. Lightner et Ulmer (1974), Lightner (1975) signalent également les effets de la température ambiante sur le parasitisme par différents helminthes : c'est ainsi que la Souris placée à 35 °C est moins résistante vis-à-vis de *T. spiralis*, mais elle est plus résistante vis-à-vis de *Schistosoma douthitti* que les témoins placés à température du laboratoire (22°). Le présent travail a pour but d'étudier l'influence de la température ambiante sur l'évolution de *Schistosoma mansoni* chez la Souris.

Matériel et méthodes

Des souris de race Swiss de 18 à 20 g sont infestées par *Schistosoma mansoni*, souche L.E. (Belo-Horizonte), à partir de cercaires libérées par des Mollusques *Biomphalaria glabrata*, souche albinos, de même origine géographique. L'infestation est réalisée par injection sous-cutanée de la suspension de cercaires, la dose infestante habituellement utilisée étant de 200 à 250 cercaires par animal. Des doses plus importantes, allant jusqu'à 2 000 cercaires, uniques ou répétées, sont administrées dans certains cas.

Les souris sont maintenues dans une chambre chaude pendant des temps variables, avant ou durant l'infestation. La chambre chaude utilisée est une pièce de 2 × 2 × 2,5 m munie d'un ventilateur et d'un système d'humidification permettant de réaliser un degré hygrométrique de 80 à 100 %. La température est réglée à 35 °C à la suite d'essais préliminaires.

La réceptivité des animaux ainsi traités est étudiée comparativement à celle de souris témoins maintenues dans les conditions habituelles de l'animalerie du laboratoire à 22 °C. Le nombre de parasites est évalué soit par la numération des vers adultes recueillis par perfusion du système porte au 42^e jour de l'infestation suivant la méthode de Radke (1961), soit par la numération des larves pulmonaires recueillies au 5^e jour de l'infestation suivant la méthode de Sher et al. (1974).

Résultats

DÉTERMINATION PRÉALABLE DE LA TEMPÉRATURE DE LA CHAMBRE CHAUDE (tableau I).

Cinq lots de 10 souris infestées par 200 cercaires sont placées immédiatement après l'infestation aux températures respectives de 37 °C, 36 °C, 35 °C, 34 °C et 22 °C, pendant une période de 10 jours. La mortalité, élevée dans les quatre premiers lots placés dans une ambiance thermique chaude, se manifeste pour la plupart des animaux avant le 10^e jour. Les souris survivantes à la 6^e semaine sont indemnes de parasites dans les lots placés à 37 °C, 36 °C et 35 °C, tandis qu'à 34 °C et à 22 °C tous les animaux sont porteurs de parasites; le nombre de vers adultes retrouvés chez les animaux placés à 34 °C est cependant plus faible que chez les témoins maintenus à 22 °C.

La température de 35 °C est adoptée pour la suite des expériences.

TABLEAU I. — Influence de la température ambiante sur la mortalité et sur la fréquence et l'intensité du parasitisme de la Souris infestée par 200 cercaires de *S. mansoni*.

Température ambiante	Mortalité	Fréquence et intensité du parasitisme
37 °C	8 souris sur 10 (8 avant le 10 ^e jour)	Aucune souris parasitée sur 2 survivantes (0 sur 2).
36 °C	8 souris sur 10 (4 avant le 10 ^e jour)	Aucune souris parasitée sur 2 survivantes (0 sur 2).
35 °C	6 souris sur 10 (5 avant le 10 ^e jour)	Aucune souris parasitée sur 4 survivantes (0 sur 4).
34 °C	4 souris sur 10 (4 avant le 10 ^e jour)	6 souris parasitées sur 6 survivantes m = 11,5 ± 5,96 vers/souris.
22 °C	0	10 souris parasitées sur 10 souris survivantes m = 33,10 ± 12,93 vers/souris.

INFLUENCE D'UNE AMBIANCE THERMIQUE A 35 °C SUR LE NOMBRE DE VERS ADULTES.

Différents facteurs sont étudiés: durée du séjour à 35 °C, moment du séjour à 35 °C (avant ou durant l'infestation).

Durée du séjour à 35 °C.

Trois lots de 10 souris infestées par 250 cercaires par Souris sont placés à 35 °C du 1^{er} au 10^e jour de l'infestation (lot 1), du 1^{er} au 15^e jour (lot 2) et du 1^{er} au 20^e jour (lot 3); un 4^e lot infesté dans les mêmes conditions est placé à 22 °C et sert de témoin. A la 6^e semaine de l'infestation, 10 animaux du lot 1 sont survivants, 5 du lot 2, 8 du lot 3 et 8 parmi les témoins; le dénombrement des vers adultes recueillis par perfusion montre une diminution très importante du nombre de vers chez les souris placées à 35 °C; par contre, les différences observées entre les 3 lots placés à 35 °C ne sont pas statistiquement significatives (tableau II).

Le maintien des souris à 35 °C au-delà du 10^e jour de l'infestation ne semblant pas avoir une influence notable sur l'intensité du parasitisme, l'effet d'un séjour à 35 °C

TABLEAU II. — Influence de la durée du séjour à 35 °C (1^{er} au 10^e jour, 1^{er} au 15^e jour, 1^{er} au 20^e jour) sur le nombre de vers adultes recueillis à la 6^e semaine de l'infestation chez des souris infestées par 250 cercaires.

Durée du séjour à 35 °C	1 ^{er} -10 ^e jour (Lot 1)	1 ^{er} -15 ^e jour (Lot 2)	1 ^{er} -20 ^e jour (Lot 3)	Témoins
Nombre moyen de vers adultes	5,50 ± 8,07	0,20 ± 0,55	0,88 ± 1,13	45,38 ± 20,11

d'une durée inférieure à 10 jours est étudié. Pour cela, 11 lots de 10 souris chacun sont infestés à raison de 270 cercaires par Souris: le 1^{er} lot maintenu à 22 °C sert de témoin, les 10 autres sont maintenus à 35 °C depuis le jour de l'infestation pendant des temps variables allant de 1 à 10 jours. La mortalité est faible; le dénombrement des vers adultes à la 6^e semaine montre une diminution du parasitisme déjà nette et statistiquement significative après un seul jour d'exposition; l'influence de l'ambiance thermique chaude augmente avec la durée du séjour et, à partir du 8^e jour d'exposition, la diminution du parasitisme est considérable (tableau III).

TABLEAU III. — Influence de la durée du séjour à 35 °C (de 1 à 10 jours) sur le nombre de vers adultes recueillis à la 6^e semaine de l'infestation chez des souris infestées par 270 cercaires.

Durée du séjour à 35 °C	Nombre de vers adultes
1 jour	43 ± 14,87
2 jours	46,8 ± 8,38
3 jours	39,13 ± 13,45
4 jours	17,6 ± 6,51
5 jours	29,6 ± 20,79
6 jours	23,2 ± 15,39
7 jours	20,5 ± 12,72
8 jours	2,63 ± 3,99
9 jours	1,10 ± 1,45
10 jours	0,9 ± 2,03
Témoins	88,00 ± 21,10

Moment du séjour à 35 °C.

• Exposition à 35 °C avant l'infestation.

Trois lots de 10 souris sont placés à 35 °C pendant 10 jours (lot 1), 5 jours (lot 2), 2 jours (lot 3) avant l'infestation: dès leur sortie de la chambre chaude, les animaux sont infestés par 250 cercaires en même temps qu'un lot témoin (lot 4) non exposé à 35 °C. Après l'infestation, tous les animaux sont placés à température ordinaire (22 °C) jusqu'à la perfusion effectuée à la 6^e semaine: le dénombrement des vers adultes retrouvés dans les différents lots exposés à 35 °C avant l'infestation ne montre aucune différence significative avec les témoins (tableau IV).

TABLEAU IV. — Intensité du parasitisme chez des souris exposées à 35 °C durant 10 jours, 5 jours et 2 jours avant l'infestation par 250 cercaires.

	Souris exposées à 35 °C avant l'infestation			Témoins non exposés
	10 jours (lot 1)	5 jours (lot 2)	2 jours (lot 3)	
Nombre de vers adultes	74,30 ± 25,92	57,25 ± 7,66	75,30 ± 16,66	60,50 ± 27,78

• Exposition à 35 °C à différents temps de l'infestation.

Trois lots de 10 souris infestées par 250 cercaires sont placés à 35 °C du 1^{er} au 10^e jour de l'infestation (lot 1), du 5^e au 15^e jour (lot 2) et du 10^e au 20^e jour (lot 3), un dernier lot maintenu à 22 °C servant de témoin. Chez les animaux du lot 1, le nombre de vers retrouvés à la 6^e semaine est considérablement abaissé par rapport aux témoins, chez ceux du lot 2 la différence observée avec les témoins est encore nette et statistiquement significative, tandis que pour le lot 3 le nombre de vers adultes recueillis est tout à fait comparable à celui des témoins. L'influence de l'ambiance à 35 °C ne s'exerce donc que durant la phase précoce de l'infestation (*tableau V*). Dans tous les cas, les vers adultes qui parviennent à maturité sont parfaitement féconds, ce qui se traduit par la présence de granulomes hépatiques.

TABLEAU V. — Influence du moment du séjour à 35 °C au cours de l'infestation chez des souris infestées par 250 cercaires.

	Souris exposées à 35 °C durant l'infestation			Témoins non exposés
	1 ^{er} -10 ^e jour (lot 1)	5 ^e -15 ^e jour (lot 2)	10 ^e -20 ^e jour (lot 3)	
Nombre de vers adultes	7,78 ± 6,69	23,63 ± 4,32	57,50 ± 17,11	62,40 ± 12,77

INFLUENCE D'UNE AMBIANCE THERMIQUE A 35 °C SUR LE NOMBRE DE SCHISTOSOMULES PULMONAIRES.

Trente souris infestées par 500 cercaires sont placées à 35 °C dès le 1^{er} jour de l'infestation. Tous les 2 jours, à partir du 3^e jour jusqu'au 27^e jour, deux animaux sont sacrifiés et le nombre de schistosomules présentes au niveau des poumons est déterminé. Un lot témoin infesté dans les mêmes conditions et maintenu à température ordinaire est examiné parallèlement. Chez les témoins, dès le 3^e jour, un petit nombre de schistosomules est retrouvé au niveau des poumons; ce nombre s'accroît très rapidement pour atteindre un maximum au 5^e jour et décroître par la suite; à partir

du 10^e jour, des larves en petit nombre persistent jusqu'à la fin de la période d'observation. Chez les souris maintenues à 35 °C, le nombre de schistosomules décelées au niveau des poumons est beaucoup plus faible (*fig. 1*).

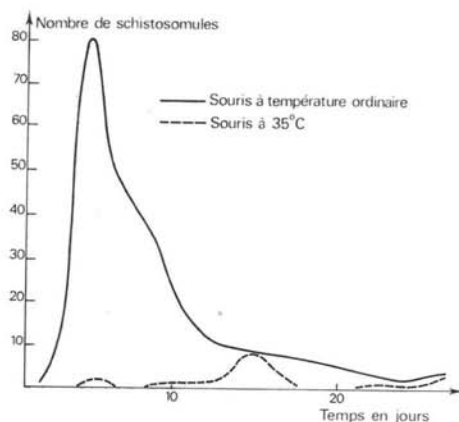


FIG. 1. — Influence de l'ambiance thermique sur le nombre de schistosomules pulmonaires.

D'autre part, 20 souris placées durant 35 jours en ambiance thermique chaude sont infestées de façon répétée par 2 000 cercaires les 1^{er}, 3^e, 8^e et 15^e jours de façon à réaliser une stimulation antigénique; le 35^e jour, alors que la plupart des schistosomules des infestations précédentes ont disparu du poumon, les animaux sont replacés à la température ordinaire et soumis à une infestation d'épreuve par 500 cercaires. Les schistosomules pulmonaires sont dénombrées dans les jours suivants par comparaison à deux lots témoins non immunisés, soumis à la même infestation d'épreuve de 500 cercaires, mais dont l'un a été maintenu à la température du laboratoire et l'autre à 35 °C pendant les 35 jours précédents. Les résultats rapportés sur le *tableau VI*

TABLEAU VI. — Nombre de larves pulmonaires recueillies à différents temps d'une infestation d'épreuve par 500 cercaires chez des souris précédemment soumises ou non à des infestations massives et répétées.

Temps après l'infestation d'épreuve	Souris traitées	Souris témoins	
		Maintenues avant l'infestation d'épreuve à 35 °C	à 22 °C
3 ^e jour	28	6	6
6 ^e jour	76	74	84
10 ^e jour	33	10	10
12 ^e jour	23	7	9
14 ^e jour	10	2	5
17 ^e jour	2	1	1

ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative entre les différents lots; la stimulation antigénique due à des infestations répétées par des doses élevées de cercaires ne s'est pas montrée suffisante pour déclencher un état d'immunité. De plus, la mise en jeu de l'ambiance thermique chaude avant l'infestation est sans action, confirmant les résultats précédemment obtenus pour les vers adultes.

Discussion

Les résultats précédents suggèrent que l'effet de l'ambiance thermique chaude se manifeste aux stades précoces de l'infestation, puisque chez des souris exposées à 35 °C du 10^e au 20^e jour, le nombre de vers adultes est comparable à celui des témoins, alors qu'il est considérablement diminué chez les animaux exposés à 35 °C du 1^{er} au 10^e jour (*tableau V*). C'est ce phénomène qui explique sans doute qu'une exposition prolongée des animaux à 35 °C, au-delà du 10^e jour, n'augmente pas notablement l'effet observé (*tableau II*). Le maintien des souris en ambiance thermique chaude à la phase précoce de l'infestation pendant un temps inférieur à 10 jours se montre également efficace bien que dans des proportions moindres; chez les souris maintenues à 35 °C du 1^{er} au 2^e jour de l'infestation, une action notable est déjà observée, laissant supposer que les phénomènes mis en jeu commencent à s'exercer très rapidement dès la phase de migration des schistosomules; ceci est confirmé par l'étude des larves pulmonaires dont le nombre est diminué de façon très importante chez les souris traitées.

Les mécanismes mis en jeu ne peuvent être précisés avec certitude. L'ambiance thermique à 35 °C provoque chez la Souris une hyperthermie d'environ 2 °C (Otieno 1972, Pautrizel 1977) qui se manifeste dès le 1^{er} jour d'exposition à 35 °C et se maintient toute la durée de l'exposition (Otieno 1972). Une action directe de cette hyperthermie sur le parasite doit tout d'abord être envisagée: le fait que l'exposition à 35 °C avant l'infestation soit sans action sur l'intensité du parasitisme peut être un argument en faveur de cette hypothèse qui pourrait peut-être aussi expliquer pourquoi des organismes comme le Lapin dont la température centrale est plus élevée sont de mauvais hôtes pour *S. mansoni*. Il faut cependant noter que des espèces très voisines comme *S. japonicum* se développent parfaitement chez cet animal. Une action indirecte de l'hyperthermie par stimulation des réactions de défense de l'organisme est une hypothèse plus généralement retenue. C'est ainsi que Lightner (1975) estime que l'hyperthermie provoque dans l'organisme des modifications des sécrétions hormonales qui modifient totalement l'environnement du parasite. Pautrizel (1977) parvient à une conclusion analogue pour la Souris infestée par *Trypanosoma equiperdum*: en effet, l'hyperthermie n'a pas d'action directe sur les trypanosomes qui, maintenus dans des chambres de diffusion, continuent à se multiplier; par contre, le pouvoir de phagocytose des macrophages de l'hôte est augmenté.

Bibliographie

- AMREIN (Y. U.), 1967. — Effects of environmental temperature on *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *J. Parasitol.*, 53, 1160.
- CARPENTER (C. M.) et BOAK (R. A.), 1930. — Effect of heat produced by ultra-high frequency oscillator on experimental syphilis in rabbits. *Am. J. Syph.*, 14, 346-365.
- LEVADITI (C.) et DE ROTHSCHILD (H.), 1934. — Etude expérimentale de la thermo-thérapie générale par les radiations à ondes courtes. *Ann. Inst. Pasteur*, 52, 23-67.
- LIGHTNER (L. K.), 1975. — Environmental temperature and the development of *Schistosomium douthitti* in mice. *J. Parasitol.*, 61, 972-973.
- LIGHTNER (L. K.) et ULMER (M. J.), 1974. — *Trichinella spiralis*: Effect of environmental temperature on mice. *Expl. Parasitol.*, 35, 262-271.
- OTIENO (L. H.), 1972. — Influence of ambient temperature on the course of experimental trypanosomiasis in mice. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 66, 15-24.
- PAUTRIZEL (A.-N.), MATTERN (P.), CAPBERN (A.) et PAUTRIZEL (R.), 1977. — Influence d'une ambiance thermique élevée sur l'évolution de la trypanosomiase expérimentale de la Souris. *C.R. Acad. Sci.*, 284, 2187-2190.
- RADKE (M. G.), BERRIOS-DURAN (L. A.) et MORAN (K.), 1971. — A perfusion procedure for recovery of schistosome worms. *J. Parasitol.*, 47, 366.
- SHER (A.), MACKENZIE (P.) et SMITHERS (S. R.), 1974. — Decreased recovery of invading parasites from the lungs as a parameter of acquired immunity to schistosomiasis in the mouse. *J. Infect. Dis.*, 130, 626-633.
- WEICHBRODT et JAHNEL. — Cité par Levaditi (1934).
-