Importance de l'heure du prélèvement pour suivre les variations de la corticostéronémie au cours du parasitisme du Rat par *Strongyloides ratti*

par J. BAILENGER et J. SOUBY

Laboratoire de Zoologie et Biologie animale, Université Bordeaux II,
F 33076 Bordeaux Cedex

Résumé.

Les variations de la corticostéronémie induites par l'évolution de *Strongyloides ratti* chez le Rat sont décelables aussi bien l'après-midi, quand la corticostéronémie atteint son maximum, que le matin où elle est à son taux de base.

Toutefois, l'hypercorticostéronémie, qui est à son maximum 48 heures après l'infestation, est plus sensible le matin, tandis qu'à l'inverse l'hypocorticostéronémie est plus significative l'après-midi et présente alors une chute brusque et très importante qui semble coïncider avec le début de l'expulsion des vers adultes.

D'après les résultats antérieurs, l'inhibition de la sécrétion des gluco-cortico-stéroïdes serait provoquée par les vers ; par ailleurs, Ogilvie et Jones démontrent le rôle déterminant des lymphocytes sensibilisés pour l'expulsion des vers altérés par les anticorps, tandis que différents auteurs attirent l'attention sur l'action cytotoxique des éosinophiles sur les helminthes sensibilisés ; on peut donc émettre l'hypothèse que l'hypocorticostéronémie libère l'intervention des lymphocytes actifs ainsi que des éosinophiles et déclenche le phénomène du déparasitage spontané.

Summary.

Importance of the time of sample taking in order to follow the variations in corticosteronemia during parasitism of the Rat by *Strongyloides ratti*.

The variations in corticosteronemia induced by the development of *Strongyloides ratti* in the Rat can be detected both in the afternoon, when corticosteronemia reaches its maximum, and in the morning when it is at its lowest rate.

Nevertheless, hypercorticosteronemia, which is at its maximum 48 hours after infestation, is more sensible in the morning, whereas on the contrary hypocorticosteronemia is more

---

Accepté le 5 février 1979.

significant in the afternoon and then shows a sudden and very important drop which seems to coincide with the beginning of the expulsion of the adult worms.

According to previous results, inhibition of the secretion of gluco-cortico-steroids is caused by the worms; furthermore, Ogilvie and Jones show the determinant role of sensitized lymphocytes, for the expulsion of antibody-damaged worms, whereas some authors suggest that eosinophils act as cytotoxic cells on sensitized helminths; the hypothesis may therefore be put forward that hypocorticonomy liberates the intervention of active lymphocytes and eosinophils, triggering so the phenomenon of spontaneous deparasiting.

En 1974, Bailenger et Carcenac ont montré que l'évolution de *Strongyloides ratti* chez le Rat détermine des variations de sa corticostéronémie. Elles consistent essentiellement en une augmentation, maximum 48 heures après l'infestation, puis en une diminution qui débute vers le douzième jour et se maintient jusqu'au déparasitage.

Ces notions ont été établies sur des prélèvements effectués le matin entre 8 h et 9 h, c'est-à-dire au minimum du cycle nyctéméral de la corticostéronémie chez le Rat. Il nous a semblé intéressant de savoir si elles sont également valables lorsque la corticostéronémie est maximale, c'est-à-dire l'après-midi, et si les variations présentent les mêmes caractéristiques.

Nous opérons en deux temps :

- Etablissement de l'évolution de la corticostéronémie à 14 heures ;
- Comparaison de la corticostéronémie à 14 heures et à 9 heures.

Matériel et méthodes

Toutes les expériences sont réalisées avec des rats mâles adultes de souche Wistar, exempts d'organismes pathogènes spécifiques, et d'un poids moyen de 250 g. Ils sont élevés en cages individuelles et soumis aux mêmes conditions de température, d'éclairage, de nourriture et de manipulations afin de réduire les erreurs dues aux agressions du milieu ambiant, auxquelles ces rongeurs sont très sensibles, et d'empêcher des infestations étrangères à celle que nous provoquons.

Dans chaque série expérimentale, les animaux sont répartis en plusieurs lots dont tous les individus, au nombre de 6 à 8, sont soumis aux mêmes conditions. Certains lots sont infestés, d'autres, servant de témoins, ne le sont pas. Dans chaque cas, le nombre de lots dépend de la fréquence des prélèvements ; chaque animal ne doit pas être soumis à plus d'un prélèvement par semaine, afin de réduire les agressions provoquées par cette intervention. C'est dire que pour 2 dosages hebdomadaires, 2 lots suffisent mais que pour 5 dosages par semaine, 5 lots sont nécessaires.

Les infestations sont réalisées par baignation des rats mis isolément dans des bocal contenant 60 ml d'eau où nagent 15 000 larves infestantes de *Strongyloides ratti*. Le parasitisme est suivi par des numérations d'œufs et de larves éliminés dans les selles.

Pour doser la corticostérone des animaux d'un lot déterminé, tous sont prélevés en même temps et leur sang est mélangé, de sorte que les dosages, effectués sur un échantillon du plasma ainsi obtenu, donnent une valeur moyenne pour l'ensemble des animaux de ce lot. La corticostéronémie est déterminée par fluorescimétrie selon la méthode dont nous avons précédemment décrit les modalités (1974).

Résultats

A. Evolution de la corticostéronémie à 14 heures.

Expériences 1 et 2 (tableau I).

Une hypercorticostéronémie importante s'observe 48 heures après l'infestation : elle atteint un taux de 43,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ contre 20 pour les témoins ; au bout de 72 heures, elle est encore perceptible mais très atténuée (25,5 μg contre 20).

Tableau I. *Variations de la corticostéronémie. Dosages à 14 heures*

Temps* (jours)	Expérience 1**		Expérience 2***	
	Œufs et larves (Nbre/g de selles)	Corticostéronémie ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	Œufs et larves (Nbre/g de selles)	Corticostéronémie ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
		Infestés Témoins		Infestés Témoins
0	—	20 18,4	—	18 20
2	—	43,8 —	—	— —
3	—	— —	—	25,5 22
5	27 400	— —	11 300	31 —
6	—	26 —	—	— —
7	179 800	— —	122 600	24 —
8	—	— —	—	19,5 19,5
9	95 200	— —	—	— —
11	—	— —	63 400	— —
12	35 000	7 20	—	27 —
14	9 100	— —	13 200	11,5 —
15	—	17 —	—	— —
17	—	— —	—	21 22
18	—	— —	1 300	— —
19	1 200	20 23	—	18 —
20	—	— —	300	— —
21	200	19 —	—	22 —

* L'origine des temps correspond au jour de l'infestation.

** Expérience 1. — La corticostéronémie est suivie sur 2 lots de rats infestés comportant 11 animaux chacun — 10 rats non infestés composent l'unique lot des témoins.

*** Expérience 2. — Les dosages sont rapprochés grâce à la constitution de 3 lots infestés comptant chacun 12 individus. Le lot témoin se compose également de 12 animaux.

Tableau II. *Variations de la corticostéronémie. Dosages à 14 heures*

Temps* (jours)	Expérience 5**			Expérience 6**			Expérience 7**		
	Œufs et larves (Nb / g de selles)	Corticostéronémie (μg / 100 ml) Infestés	Témoins	Œufs et larves (Nb / g de selles)	Corticostéronémie (μg / 100 ml) Infestés	Témoins	Œufs et larves (Nb / g de selles)	Corticostéronémie (μg / 100 ml) Infestés	Témoins
5	62 000	—	—	28 800	—	—	—	—	—
6	277 000	—	—	—	—	—	—	—	—
7	327 500	—	—	168 400	—	—	257 000	—	—
8	271 500	—	—	—	—	—	—	—	—
9	164 500	—	—	107 300	—	—	179 500	—	—
11	—	—	—	—	—	—	130 200	22,5	15
12	77 500	9	—	63 000	19	15	—	—	—
13	—	16,9	14,3	—	16	—	—	—	—
14	46 400	23,4	—	26 600	22	—	—	3,2	—
15	—	10,3	—	—	21	18	26 000	14,4	—
16	29 400	8,3	—	7 800	10	—	—	6,3	13,4
17	—	—	—	—	—	—	—	10,2	—
18	—	—	—	—	—	—	3 000	12	—
19	1 300	3,7	—	400	25	21	—	—	—
20	—	8,4	10,2	—	—	—	—	—	—
21	1 900	12,4	—	—	—	—	—	—	15,2

* L'origine des temps correspond au jour de l'infestation.

** Expériences 5, 6 et 7 : chacune d'elles compte 5 lots de 7 animaux infestés.

Dans chaque expérience, une seule valeur correspond à une hypocorticostéronémie, mais elle est particulièrement basse se situant à 7 μg (exp. 1) et à 11,5 μg (exp. 2) contre un taux moyen de 20 μg . Ces valeurs sont respectivement atteintes les 12^e et 14^e jours de l'évolution parasitaire.

Expériences 3 et 4.

Chacune comporte deux lots de 7 rats. Elles confirment la notion de l'hypercorticostéronémie des 48 heures avec les valeurs suivantes : 33,6 μg contre 6,9 pour les témoins (exp. 3) et 22 μg contre 9,3 (exp. 4).

Expériences 5, 6 et 7 (tableau II).

Pour préciser la durée et l'intensité de l'hypocorticostéronémie, on répète les dosages aux environs du 14^e jour.

La cinquième expérience présente une phase d'hypocorticostéronémie du 16^e au 20^e jour avec un minimum très bas à 3,7 μg le 19^e jour (témoins aux environs de 12 μg).

Dans la sixième expérience, la durée de l'hypocorticostéronémie est limitée puisque, malgré des dosages quotidiens depuis le douzième jour, nous n'avons pu la déceler

Tableau III. *Variations comparées de la corticostéronémie à 9 heures et à 14 heures.*

Temps* (jours)	Œufs et larves (Nbre/g de selles)	Expérience 8**			
		Corticostéronémie ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)			
				9 heures	14 heures
		Infestés	Témoins	Infestés	Témoins
2	—	32,1	3,3	22	9,3
5	62 000	13,7	—	20,7	—
6	277 000	—	—	—	—
7	327 500	—	—	—	—
8	271 500	9,6	—	20,9	—
9	164 500	—	—	—	—
12	77 500	14	—	9	—
13	—	1,7	2	16,9	14,3
14	46 400	9,9	—	23,4	—
15	—	1,5	—	10,3	—
16	29 400	1,5	—	8,3	—
19	1 300	3,7	—	3,7	—
20	—	4,6	3,2	8,4	10,2
21	1 900	2,8	—	12,4	—

* L'origine des temps correspond au jour de l'infestation.

** Les rats infestés sont répartis en 10 lots de 7 animaux chacun dont 5 sont destinés aux dosages du matin et 5 à ceux de l'après-midi.

Graphique 1. Evolutions comparées de la corticostéronémie à 9 heures et à 14 heures chez des rats parasités par *Strongyloides ratti*.

qu'au seizième où elle est abaissée à 10 μg contre 18 pour les témoins. L'absence de dosages les 17^e et 18^e jours ne nous permet pas de savoir si cet état s'est prolongé pendant cette période.

Dans l'expérience n° 7, la corticostéronémie s'est brusquement abaissée à 3,2 μg au quatorzième jour du cycle parasitaire puis l'hypocorticostéronémie se poursuit, bien que moins intense, jusqu'aux environs du dix-huitième jour.

Ces trois séries expérimentales confirment l'existence, à la phase finale du déparasitage, d'une hypocorticostéronémie, avec la notion d'une valeur extrêmement basse très limitée dans le temps.

B. Relations entre les évolutions de la corticostéronémie à 14 heures et à 9 heures.

Expérience 8 (Graphique 1, tableau III).

L'hypercorticostéronémie réactionnelle est décelable à 9 h et 14 h. Toutefois, elle est plus sensible le matin s'établissant, au bout de 48 heures, à 32,1 μg le matin et à 22 μg l'après-midi contre les taux respectifs de 3,3 μg et 9,3 μg pour les témoins.

Par contre, l'hypocorticostéronémie est plus facilement perçue l'après-midi et se traduit par des variations plus significatives, surtout lorsque la corticostéronémie de 9 h est très basse, comme c'est le cas dans l'expérience que nous rapportons.

Discussion et conclusions

Pour interpréter valablement les variations de la corticostéronémie, il faut les replacer sur la courbe du parasitisme (*graphique 2*).

L'hypercorticostéronémie précoce correspond à l'invasion tissulaire des larves et s'apparente à la réaction d'alarme décrite par Selye.

L'hypocorticostéronémie se situe à la phase finale du déparasitage spontané. Celui-ci se déroule en deux étapes : du 8^e aux environs du 15^e jour, avec des variations propres à chaque expérience, le déparasitage est rapide ; il abaisse l'intensité du parasitisme à un niveau que l'on peut qualifier de résiduel et qui se maintient pour un temps de l'ordre d'une semaine.

D'après les travaux de Moqbel et Denham (1977), ce parasitisme, que nous qualifions de résiduel, correspond à l'expulsion effective des vers. Ces auteurs, en étudiant le comportement des adultes au niveau de l'intestin (nombre, dimensions, localisation) notent qu'ils se maintiennent jusqu'à une période de 14 à 18 jours après l'infestation. Leur reproductivité décroît depuis le 7^e jour, mais leur expulsion ne commence qu'aux environs du quatorzième jour ; elle s'accompagne d'un rabougrissement des vers, d'altérations anatomiques et de leurs migrations vers la partie distale (dernier quart) de l'intestin grêle.

L'hypocorticostéronémie que nous mettons en évidence s'établit donc lors de l'expulsion des adultes telle qu'elle est démontrée par Moqbel et Denham, son minimum coïncidant avec le début de cette phase de l'évolution du parasitisme. La question que l'on peut se poser est de savoir si elle en est la cause ou la conséquence.

Dans un travail précédemment publié, Bailenger et Faraggi (1975) ont essayé d'analyser le mécanisme de cette hypocorticostéronémie en soumettant à une exploration fonctionnelle de leur axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénal, des rongeurs parvenus à cette phase de l'évolution parasitaire. Les différentes épreuves réalisées

Graphique 2. Relations entre les variations de la corticostéronémie et le parasitisme du Rat par *Strongyloides ratti*.

(A.C.T.H., stress à l'éther, test à la lysine - 8 - vasopressine et à la Métopirone) nous ont conduits à émettre l'hypothèse d'une déficience de la sécrétion hypothalamique du facteur hypophysiotrope dont la cause pourrait relever d'une inhibition du mécanisme nerveux contrôlant cette sécrétion.

Il convient aussi de se référer aux travaux d'Ogilvie et Jones (1971, 1973) sur le déparasitage spontané des rats infestés par *Nippostrongylus brasiliensis*. D'après ces

auteurs, l'élimination des vers se fait en deux étapes : dans un premier temps, les anticorps Ig G₁ altèrent les vers ; dans une seconde phase, l'expulsion des vers lésés par les anticorps est déterminée par les lymphocytes sensibilisés.

D'après différents travaux analysés par Kay (1977), les lymphocytes sensibilisés sembleraient également conditionner l'éosinophilie des helminthoses, tandis que les éosinophiles exerceraient une action cytotoxique à l'égard des vers sensibilisés par les Ig G.

On pourrait donc émettre l'hypothèse que l'inhibition de la sécrétion des glucocorticostéroïdes libère l'intervention des lymphocytes actifs et des éosinophiles, constituant ainsi la cause de l'expulsion des vers.

Cette conception trouve un autre argument dans le fait que, chez les rates lactantes, les vers sont sévèrement endommagés par les anticorps mais le déparasitage est retardé, car les lymphocytes ne sont pas actifs (Dineen et Kelly, 1972). Or, nous avons montré (Bailenger et Cabannes, 1976) que la lactation s'oppose aux variations de la corticostéronémie provoquées par *Str. rattii* et, en particulier, inhibe l'hypocorticostéronémie par le processus bien connu des physiologistes qui consiste en ce qu'ils appellent l'« effet tampon » de la lactation à l'égard de la sécrétion des glucocorticostéroïdes.

Ainsi, en dernière analyse, l'hypocorticostéronémie provoquée par les vers faciliterait l'action des lymphocytes sensibilisés et des éosinophiles, action déterminante pour l'expulsion des vers.

REMERCIEMENTS

La souche de *Strongyloides rattii* est entretenue au Laboratoire d'Immunologie et Biologie parasitaire (Université Bordeaux II). Nous remercions MM. les Professeurs Pautrizel et Tribouley d'avoir bien voulu la mettre à notre disposition.

Bibliographie

- Bailenger J., Cabannes A. (1976) : Action de la lactation sur le parasitisme des rats par *Strongyloides rattii*. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 51, 563-576.
- Bailenger J., Carcenac F. (1974) : Répercussions du parasitisme par *Strongyloides rattii* sur la sécrétion des glucocorticostéroïdes chez le Rat. *Int. J. Parasitol.*, 4, 307-310.
- Bailenger J., Faraggi G. (1975) : Mécanisme de l'action hypocorticostéronémiant de *Strongyloides rattii* chez le Rat. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 50, 187-197.
- Dineen J. K., Kelly J. D. (1972) : The suppression of rejection of *Nippostrongylus brasiliensis* in lactating rats; the nature of the immunological defect. *Immunology*, 22, 1-12.
- Kay A. B. (1977) : The eosinophil leucocyte; formation, function and fate. *Immunity in parasitic diseases*, 72, 201-216 (Colloques I.N.S.E.R.M.).
- Moqbel R., Denham D. A. (1977) : *Strongyloides rattii* : Parasitological observations on primary and secondary infections in the small intestine of rats. *J. Helminthol.*, 51, 301-308.
- Ogilvie B. M., Jones V. E. (1971) : *Nippostrongylus brasiliensis*. A review of immunity and the host parasite relationship in the rat. *Exp. Parasitol.*, 29, 158-177.
- Ogilvie B. M., Jones V. E. (1973) : Immunity in the parasitic relationship between helminths and hosts. *Progress Allergy*, 17, 93-144.