ANNALES DE PARASITOLOGIE

HUMAINE ET COMPARÉE

Tome 57

1982

N° 6

© Masson, Paris, 1982.

Annales de Parasitologie (Paris)

1982, t. 57, n° 6, pp. 513-526.

MÉMOIRES ORIGINAUX

INTERACTIONS DE DEUX PARASITOSES ASSOCIÉES CHEZ LE RAT : *PLASMODIUM BERGHEI* ET *STRONGYLOIDES RATTI*

J. BAILLENGER et M. GUY*

RÉSUMÉ. Lors d'une association *Plasmodium berghei*-*Strongyloides ratti*, chaque parasite peut modifier l'évolution de l'autre. Ce retentissement dépend des périodes respectives de contamination et de l'intensité du parasitisme influent. Il consiste en une inhibition de la Protozoose ou en une intensification de l'helminthose.

L'infection palustre, lorsqu'elle est forte, déclenche deux phases d'hypercortico-stéronémie ; la plus importante se situe au pic de la parasitémie. Ces hypercortico-stéronémies réactionnelles à un paludisme grave permettent d'interpréter les variations d'une strongyloïdose associée. Ils peuvent être considérés comme l'un des éléments inducteur de la dépression immunologique qui se produit au cours du paludisme des rongeurs.

Interactions of two associated parasitosis in the Rat: *Plasmodium berghei* and *Strongyloides ratti*

SUMMARY. When *Plasmodium berghei* and *Strongyloides ratti* are associated, each one of these parasites can modify development of the other one. This repercussion is subordinated to the respective periods of contamination and strength of influential parasitism. It lies in an inhibition of Protozoosis or intensification of helminthiasis.

When severe, palustral infection releases two hypercorticosteronemy phases; the more important one is situated at the peak of the parasitemia. These hypercorticosteronemiae reactions to a severe malaria enable the interpretation of the variations of an associated strongyloidiasis. They may be regarded as one of the inducer elements of immunological depression which takes place in the course of malaria in rodents.

* Laboratoire de Zoologie et Biologie animale, U.E.R. Pharmacie, Université Bordeaux II, place de la Victoire, F 33076 Bordeaux.

De nombreux travaux démontrent que les interventions simultanées d'agressions différentes modifient le comportement réactionnel de l'organisme. Cette notion est valable lorsque l'une des agressions est imputable à un élément vivant, notamment à un parasite : l'évolution de ce dernier peut se trouver facilitée ou, au contraire, inhibée par un autre élément d'agression. Un intérêt tout particulier est présenté par la conjugaison de deux parasitoses, comme cela peut se produire chez l'homme, dans les pays de haute endémie parasitaire. C'est ce problème que nous nous proposons d'étudier expérimentalement en établissant les retentissements réciproques de deux parasitoses associées, puis en essayant d'analyser leurs relations d'après la réponse corticosurrénale aux atteintes parasitaires et l'influence de cette réaction sur l'évolution de chaque parasite.

Afin de mieux dégager l'intervention des gluco-cortico-stéroïdes réactionnels, nous écartons l'association de parasites phylogéniquement apparentés, car leurs communautés antigéniques pourraient conditionner des réactions immunologiques croisées qui participeraient aux anomalies de leurs évolutions. Dans ce sens, nous avons choisi d'associer, chez le rat, un Nématode digestif (*Strongyloides ratti* [S.r.]) à un Protozoaire tissulaire (*Plasmodium berghei* [P.b.]).

Les modalités expérimentales que nous avons retenues découlent de la notion que nous avons établie pour S.r. (Bailenger et Carcenac, 1974) : sa pénétration chez le rat provoque au bout de 48 heures, une hypercortico-stéronémie de courte durée, à laquelle fait suite, plus tardivement, une hypocortico-stéronémie durable. On peut donc penser que les répercussions de la Strongyloïdose sur une autre parasitose sont susceptibles de dépendre des périodes auxquelles celle-ci interviendra. Par ailleurs cette dernière, étant éventuellement capable de susciter des réactions de l'hôte, peut elle-même retentir sur l'évolution des strongles. On entrevoit ainsi la complexité du problème posé. Pour essayer de mettre en place quelques éléments de sa solution nous étudions les points suivants :

- répercussions de chaque parasite sur l'autre en faisant varier les périodes d'infestation d'une parasitose par rapport à l'autre ;
- retentissement, sur la cortico-stéronémie, de chaque parasite considéré isolément ;
- influence des variations de la cortico-stéronémie sur chaque parasite ; dans ce travail, nous nous limiterons à étudier les répercussions, sur S.r., des réactions cortico-surrénales au paludisme.

I. — Matériel et méthodes

- *Animaux* : Rats blancs de souche Wistar, exempts d'organismes pathogènes spécifiques, mâles, âgés de 6 semaines.

Tous les animaux sont répartis en cages individuelles. Ils reçoivent une nourriture stérilisée, pour éviter les infestations non contrôlées ; ils sont soumis aux mêmes conditions de température, d'éclairement et à des manipulations identiques afin que tous aient à réagir aux mêmes agressions.

— *Infestation par Strongyloides ratti* : chaque rat est introduit dans un bocal de 2 litres à couvercle perforé, contenant 80 ml d'eau distillée à 25° C et renfermant un nombre déterminé de larves infestantes isolées d'une coproculture. La baignade dure 60 minutes. La température de la salle est maintenue à 25° C.

— *Infestation par Plasmodium berghei souche Anka* : la souche est entretenue sur souris Swiss par des repiquages effectués tous les cinq jours. La contamination des rats a lieu par voie intrapéritonéale avec 1 ml d'une suspension d'hématies correspondant à un nombre déterminé de réticulocytes parasités. On numère les globules rouges parasités par la méthode indirecte comportant la détermination, sur un frottis coloré, du pourcentage d'hématies parasitées et la numération, en cellule de Malassez, des globules rouges. Pour que l'infestation soit régulière on fait les prélèvements chez des souris dont la parasitémie ne dépasse pas 10 %.

— *Évaluation de l'intensité du parasitisme par S.r.* : l'évolution de la parasitose est suivie par la numération des larves et des œufs éliminés dans les selles. Les animaux correspondant à une modalité expérimentale déterminée sont regroupés par lots, chaque lot est constitué de 6 à 10 rats selon les expériences. Les pellets fécaux de tous les rats d'un même lot sont prélevés en nombre égaux, triturés ensemble en présence d'eau distillée afin d'obtenir une dilution homogène du 1/20^e au 1/50^e selon la phase du parasitisme. Les éléments sont numérés dans 0,1 ml de cette dilution et les résultats, exprimés en nombre d'éléments parasitaires par g de selles, traduisent la valeur moyenne du parasitisme des animaux du lot en expérimentation.

— *Détermination de la parasitémie* : le sang est prélevé au niveau de l'oreille, par piqûre avec un vaccinostyle. Les pourcentages d'hématies parasitées sont établis, sur un frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa, en utilisant un microscope à tête de projection. Pour empêcher les erreurs dues à des omissions ou à des numérations doubles, les globules rouges sont marqués sur l'écran au fur et à mesure de leur repérage.

— *Corticostéronémie* : le sang est obtenu par ponction du sinus veineux rétro-orbitaire. Le prélèvement a lieu à 9 heures, car c'est à cette période de la journée que la réaction d'hypercorticostéronémie est la plus sensible (Bailenger et Souby, 1979). La corticostérone plasmatique est dosée par la méthode fluorimétrique de De Moor et coll. avec la rectification de Moncloa, selon des modalités que nous avons précédemment décrites (1974).

II. — Influence de *Strongyloides ratti* sur *Plasmodium berghei* 1^{er} expérience (tableau I)

TABLEAU I. — Influence de *Strongyloides ratti* sur *Plasmodium berghei*.

Temps (jours)	Parasitémie moyenne (Lots de 6 rats) : % de G R parasités	T*	A**	B**	C**	D**	E**
3	0	0	0	0	0	0	0
5	3,3	1,9	0,4	0,7	0,2	1	
7	12,3	12,9	1,4	2,8	1,3	9,6	
9	4,1	6,5	2,2	2,8	1,5	9,3	
11	1	4	2,5	0,5	0,3	1,6	
13	0,5	1,8	0,9	0,3	0,1	1,3	
15	0,4	1,0	0,2	0,1	0	0,6	
17	0,2	0,5	0,2	0,1	0	0,1	
20	0,1	0,2	0,2	0	0	0	
22	0	0	0	0	0	0	
Mortalité	1	2	0	0	0	2	

* Parasitisme uniquement par *P.b.* (lot T).

** Infections mixtes : l'infestation par *S.r.* précède la contamination par *P.b.* de 12 jours (lot A) ou de 2 jours (lot B) ; les deux infestations sont simultanées (lot C) ; l'infestation par *S.r.* est postérieure de 2 jours (lot D) ou de 7 jours (lot E) à celle de *P.b.*

N.B. : Les valeurs maximales sont en caractères gras.

34 Rats sont infestés simultanément et dans les mêmes conditions, par 2.10⁶ globules rouges parasités par *P.b.* On les répartit en 6 groupes : l'un d'eux n'est contaminé que par le Protozoaire et permet d'en suivre l'évolution normale ; les cinq autres sont surinfestés par 12 000 larves de *S.r.*, à des périodes qui varient par rapport à l'infestation palustre (12 jours ou 2 jours avant ; simultanément ; 2 jours ou 7 jours après) ainsi que schématisé ci-dessous.

Ce protocole expérimental permet d'étudier l'influence de la strongyloïdose sur le paludisme en tenant compte de l'évolution relative des deux atteintes parasitaires.

Lorsque l'infestation par *S.r.* précède de 12 jours l'inoculation du *Plasmodium* (groupe A), l'évolution de celui-ci est superposable à celle du témoin.

Si l'atteinte vermineuse survient au 7^e jour du Paludisme (groupe E), c'est-à-dire au moment où la parasitémie atteint son maximum, celui-ci se maintient 48 heures de sorte qu'au 9^e jour, 9,3 p. 100 d'hématies sont toujours parasitées contre 4,1 p. 100 chez les témoins. Ce 9^e jour coïncide avec l'intervalle de 48 heures qui suit la pénétra-

tion larvaire et qui est marqué par une intense réaction cortico-surrénale à l'agression vermineuse.

Lorsque les deux contaminations par *P.b.* et *S.r.* sont simultanées (groupe C) ou sont séparées de 2 jours (groupes B et D) la parasitémie est considérablement amoindrie avec un pourcentage maximum de l'ordre de 2 comparé au taux de 12 p. 100 noté chez les témoins. Cette inhibition du paludisme dans ces conditions d'association parasitaire présente trois autres aspects :

- suppression de la mortalité, comparativement aux autres lots pour chacun desquels 2 animaux meurent au 9^e jour de l'évolution du *Protozoaire* ;
- raccourcissement de la parasitémie d'environ 5 jours lorsque les Strongles pénètrent 2 jours après les *Plasmodium* ;
- parasitémie non décelable chez un animal de chacun des lots pour lesquels les infestations par *S.r.* ont lieu en même temps ou 2 jours après l'inoculation palustre. On peut penser qu'il s'agit d'un défaut d'infestation ; pour cette raison, il n'en a pas été tenu compte dans l'établissement des parasitémies moyennes. Cependant, en considérant que les 32 autres rats ont été infestés et que cette absence apparente de parasitisme s'observe dans des lots caractérisés par un paludisme très faible, on peut logiquement émettre l'hypothèse que ce sont les conditions de ces associations parasitaires qui sont responsables de cet état.

2^e expérience (tableau II)

Une expérience complémentaire réalisant simultanément les deux infestations (2 lots de 33 rats ; *P.b.* : $1,5 \times 10^6$ hématies parasitées ; *S.r.* : 12 000 larves) et réalisant un paludisme intense confirme que l'association parasitaire réduit le paludisme (le nombre de globules rouges parasités est de 14,7 contre 30,7) et amoindrit la mortalité (23,5 % contre 57,5 %).

TABLEAU II. — Influence de *Strongyloides ratti* sur *Plasmodium berghei*.
(Infestations simultanées.)

Temps (jours)	Parasitémie moyenne (% de GR parasités)		Mortalité	
	Témoins	Infections mixtes	Témoins	Infections mixtes
3	0,3	0,3		
5	2,4	1,4		
7	4	2,3		
9	7,1	4	—	1
11	9,8	7,1	—	—
12	15,7	14,7	5	2
13	30,7	10,4	4	—
14			6	2
15	18,8	7,4	3	2
19			1	—
20			—	1
Nombre de rats morts			19	8
Nombre de rats en expérience			33	34
Mortalité (pourcentage)			57,5 %	23,5 %

N.B. : Les valeurs maximales sont en caractères gras.

Conclusions :

1 - L'infection due à *S.r.* est susceptible d'influencer l'évolution de *P.b.*
 2 - L'influence consiste en une inhibition de la Protozoose. 3 - Ce retentissement dépend des périodes relatives des contaminations (*graphique 1*) : quand les deux infestations sont simultanées ou décalées de 48 heures, le paludisme est fortement inhibé ; inversement, lorsque les larves de *S.r.* pénètrent 7 jours après le Protozoaire, le déparasitage des rats impaludés subit un arrêt au 2^e jour de l'évolution des strongles ; enfin, l'évolution des *Plasmodium* est inchangée lorsque la pénétration des larves de *Strongyloides* précède de 12 jours la contamination palustre.

GRAPHIQUE 1. — Retentissement *Sr/Pb* en fonction des périodes respectives de contamination.

III. — Influence de *Plasmodium berghei* sur *Strongyloides ratti*

24 rats mâles de 150 g sont répartis en 4 lots. Tous sont infestés simultanément par 12 000 larves de *S.r.* L'un d'entre eux, n'étant contaminé que par ce parasite, permet d'en suivre l'évolution normale. Les 3 autres sont également infestés par 2 millions de *P.b.* mais à des intervalles de temps variés, schématisés ci-dessous pour lequel l'origine des temps correspond à l'infestation par les Strongles.

Quels que soient les délais qui s'écoulent entre l'inoculation des *Plasmodium* et celle des Strongles, l'allure générale de l'évolution du Nématode n'est pas modifiée (*tableau III*) : les œufs et les larves commencent à apparaître dans les selles au 5^e jour ; leur concentration est maximale au 7^e ; le déparasitage total se produit. Par contre l'intensité de l'helminthose est accrue ; l'intensification est surtout marquée lorsque la strongyloïdose s'établit au 7^e jour du Paludisme ce qui se traduit par un nombre maximum d'éléments, par g de selles, de 256 000 contre 174 000 pour les rats à parasitose unique et par un maintien régulier, pendant tout le déparasitage, du nombre des œufs et des larves à un niveau supérieur de 50 p. 100 à celui des témoins. De plus, pour ce lot, le déparasitage total est retardé de 4 jours par rapport aux témoins.

TABLEAU III. — Influence de *Plasmodium berghei* sur *Strongyloides ratti*.

Temps (jours)	Nombres moyens d'éléments parasitaires par g de selles			
	T*	A**	B**	C**
5	52.400	61.600	62.200	71.600
6	146.500	190.500	195.500	188.000
7	174.000	256.000	233.500	217.500
8	139.000	235.000	177.500	214.000
9	125.000	180.000	126.000	159.600
12	66.000	108.000	106.800	102.000
14	46.800	64.400	51.200	64.800
16	9.300	23.700	9.900	20.700
19	300	1.200	300	600
21	0	900	300	300
23	0	300	0	600
26	0	0	0	0

* Parasitisme uniquement par *S.r.* (Lot T).

** Infections mixtes : l'infestation par *P.b.* précède la contamination par *S.r.* de 7 jours (Lot A) ou la suit de 2 jours (lot C) ; les 2 infestations sont simultanées (lot B).

N.B. : Les valeurs maximales sont en caractères gras.

Conclusions :

1 — L'évolution de la strongyloïdose du rat est susceptible d'être influencée par l'atteinte conjuguée des *Plasmodium*. 2 — Cette influence dépend de la période d'incubation du Protozoaire, mais elle ne se fait nettement sentir que lorsque celle-ci précède la contamination vermineuse de 7 jours. 3 — L'influence consiste en une intensification du parasitisme accompagnée d'un retard du déparasitage.

IV. — Variations de la corticostéronémie induites par *Strongyloides ratti* et *Plasmodium berghei*

Parmi les relations susceptibles de participer aux interactions entre *S.r.* et *P.b.* nous étudions les réactions corticosurrénales au parasitisme.

Ainsi, nous avons montré (Bailenger et Carcenac, 1974) que *S.r.* en pénétrant chez son hôte déclenche, au 2^e jour, une hypercorticostéronémie élevée qui se maintient 48 heures, tandis que du 12^e au 20^e jour, s'installe une hypocorticostéronémie contemporaine du déparasitage. Cette réaction est conditionnée, notamment, par l'intensité du parasitisme (Bailenger et coll., 1981).

Nous allons donc étudier la réponse de la corticosurrénale à l'infection palustre en tenant compte de l'intensité de celle-ci.

1 — *Parasitémie faible (tableau IV)*. L'infestation par 1 million d'hématies parasitées détermine une parasitémie maximale de 5,5 p. 100 au 9^e jour. La corticostéronémie, régulièrement suivie du 2^e au 14^e jour reste inchangée par rapport aux témoins avec une valeur de 3 à 4 µg.

TABLEAU IV. — Variations de la corticostéronémie des rats impaludés.
(Parasitémie faible.)

Temps (jours)	Parasitémie* (% moyen de G.R. parasités)	Corticostéronémie** ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	
		P.b.	Témoins
2	0	4,3	
5	3,8	3	3,5
7	5	3,9	
9	5,5	3,1	
11	2,4	5,2	3,3
13	3	2,4	
15	1		

* La Parasitémie est la valeur moyenne établie sur 50 rats.

** La Corticostéronémie est la valeur moyenne dosée sur des lots de 5 rats.

2 — *Parasitémie élevée (tableau V)*. Trois expériences sont rapportées : les deux premières permettent d'approcher la connaissance des réactions de l'organisme ; la dernière permet de la préciser en effectuant des dosages quotidiens.

TABLEAU V. — Variations de la Corticostéronémie des rats impaludés.
(Parasitémie élevée.)

	Temps (jours)	Parasitémie (% moyen de G.R. parasités)	Corticostéronémie ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	
			P.b.	Témoins
Exp. 1*	3	0,4	4	
	5	3	10,5	1,1
	7	6,4	1,5	
	11	18,4	6,4	4,5
	14	21,5	12,2	
Exp. 2**	4	0,9	0,5	
	6	9,5	30	2
	8	9,5	1,4	
	11	12,7	1	
	14	18,1	22,7	1,1
Exp. 3***	1	—	3,2	
	4	2	9	
	5	3,1	8,9	1,4
	6	5,2	1,8	
	7	6,2	1,6	
	9	12,1	8,4	
	10	17,8	11	
	11	20,5	12	
	12	41,2	24,4	
	14	3,3	9,3	7,1
	15	3,1	7,1	

Nombre de rats. * Exp. 1 : 9 non infestés, 26 impaludés ; ** Exp. 2 : 7 non infestés, 29 impaludés ; *** Exp. 3 : 12 non infestés, 78 impaludés.

Les rats ne sont soumis qu'à un seul prélèvement sanguin puis sont écartés de l'expérimentation.

La corticostéronémie est la valeur moyenne dosée sur des lots de 5 à 7 animaux.

La corticostéronémie subit deux augmentations. La première se situe à la période où l'atteinte des hématies commence à devenir perceptible, c'est-à-dire aux environs du 5^e jour et dure 48 heures. La seconde variation se produit lorsque la parasitémie atteint son maximum : par exemple, dans l'expérience n° 3 la corticostéronémie passe de 1,6 à 8,4 μg au 9^e jour alors que 12 p. 100 des hématies sont parasitées ; elle se maintient à 12 μg jusqu'au 11^e jour tandis que la parasitémie augmente ; celle-ci est à son maximum à 41,2 p. 100 au 12^e jour alors que la corticostéronémie s'est élevée à 24,4 μg .

V. — Interprétation du retentissement du paludisme à *P.b.* sur l'évolution de *S.r.*

Au cours de ce travail nous avons établi, d'une part, que le parasitisme des rats par *S.r.* peut être intensifié lorsque ces animaux sont également porteurs de *P.b.* et, d'autre part, que ce Protozoaire est susceptible, selon l'intensité de l'affection qu'il détermine et les phases de son évolution, de provoquer une hypercorticostéronémie.

Or, il est bien connu maintenant que le développement des Strongles intestinaux est facilité par les gluco-cortico-stéroïdes. En parasitologie humaine l'action néfaste, sur un porteur de Strongles, d'une thérapeutique par l'hydrocortisone ou la cortisone est une notion classique. De même, nous avons montré (Bailenger et coll., 1976) que l'infection du rat à *S.r.* est considérablement aggravée par un traitement à la corticostérone ou à l'A.C.T.H.

On peut donc envisager la possibilité d'une relation de cause à effet entre les hypercorticostéronémies réactionnelles au paludisme et l'augmentation du parasitisme par *S.r.*

Nous venons de montrer que l'hypercorticostéronémie se produit à deux périodes du paludisme, en étant surtout importante au voisinage de la parasitémie maximale, sous réserve que celle-ci soit élevée. Nous allons utiliser ces variations pour interpréter les relations qui peuvent s'établir, en trois circonstances, entre les deux parasitoses :

1 — *Sur infestation, par S.r., d'un organisme impaludé au moment où la parasitémie commence à être perceptible (graphique 2).* Cette condition est réalisée en inoculant les *Plasmodium*, 2 jours avant les Strongles, en même temps ou 2 jours après. L'atteinte des hématies commence à être perceptible pendant la phase de migration larvaire ; l'hypercorticostéronémie réduite qui accompagne cette manifestation microscopique permet un accroissement de la densité parasitaire, qui reste toutefois modéré.

2 — *Sur infestation, par S.r., d'un organisme fortement impaludé au voisinage de la parasitémie maximale (tableau VI).* C'est le cas des rats que l'on infeste par *S.r.* au 7^e jour d'un paludisme intense qui atteint un maximum de 22,6 % d'hématies parasitées 5 jours plus tard. Cette phase du paludisme est caractérisée par une forte hypercorticostéronémie qui facilite la migration tissulaire des larves, ainsi que l'établissement des adultes dans la muqueuse intestinale et conduit à une intensification de la strongyloïdose.

GRAPHIQUE 2. — Infestation par *S.r.* au commencement de la parasitémie.
(Nombres moyens d'œufs et de larves ($\cdot 10^3$) par g de selles.)

TABEAU VI. — Infestation par *S.r.* au maximum de la parasitémie.
(Parasitémie élevée.)

Temps		Plasmodium	Strongles	
<i>P.b.</i>	<i>S.r.</i>		<i>S.r.</i>	<i>S.r.</i> + <i>P.b.</i>
5		7	Infestation par <i>S.r.</i>	
7	0*	11,9		
	2	16		
	3	19,4		
	5	22,6	52.400	61.600
	6		146.500	190.500
	7	14	174.000	256.000
	8		139.000	235.000
	9	0,7	125.000	180.000
	11	0,2		
	12		66.000	108.000
	13	0,1		
	14		46.800	64.400
	15	0		
	16		9.300	23.700
	19		300	1.200
	21		0	900

* Infestation par *S.r.*

Les valeurs maximales sont en caractères gras.

3 — Sur infestation, par *S.r.*, d'un organisme faiblement impaludé au voisinage de la parasitémie maximale (tableau VII). On attend que la parasitémie se situe au voisinage de son maximum pour surinfester les animaux par *S.r.* Dans ce cas, la parasitémie est faible : sa valeur maximale ne dépasse pas 9 %. Elle n'a pas de retentissement sensible sur la corticostéronémie ainsi que le montrent les dosages effectués comparativement sur les rats non parasités (4,8 μg) et les rats impaludés (8 μg). L'infestation par *Strongyloides ratti* déclenche une hypercorticostéronémie à 17,6 μg , 48 heures après l'infestation ; chez les animaux impaludés surinfestés par *S.r.*, cette

TABLEAU VII. — Infestation par *S.r.* au maximum de la parasitémie.
(Parasitémie faible.)

Temps		<i>Plasmodium</i>	<i>Strongles</i>	<i>Strongles + Plasmodium</i>		Cs ($\mu\text{g}/100$ ml)			Non infestés (a)
<i>P.b.</i>	<i>S.r.</i>	(b)	(c)	(d)		<i>P.</i>	<i>S.</i>	<i>P.S.</i>	
0*				<i>S.r.</i>	<i>P.b.</i>				
3		0,1			0,1				
5		1,9			1,9				
7		4,1			4,1				
9		5,7			5,7				
11		5,9			5,9				
14	0**	8			8				
15		9			9				
16		1,4			0,9	8	—	—	4,8
17					0,3	—	12,8	17,2	—
18		0,1			0,2	—	17,6	9,6	—
19									
20	6		68.000	56.800					
21	7	0	98.000	86.800	0				
22	8		78.000	91.200					
23	9		57.200	66.400					
24	10		44.400	50.400					
25	11		31.600	44.000					
28	14		19.600	25.200					
29	15		16.800	18.800					
31	17		6.800	4.800					
34			0	0					

* Infestation par *P.b.* ** Infestation par *S.r.*

(a) 5 rats ; (b) 19 rats ; (c) 12 rats ; (d) 11 rats.

P.b. : 1.10^6 GR parasités par rat.

S.r. : 14.10^3 larves infestantes par rat.

réaction se manifeste avec une égale intensité (17,2 μg) mais de façon plus précoce (24 h au lieu de 48 h) et moins durable (9,6 μg au bout de 48 h).

Cette absence de retentissement d'un paludisme faible sur la corticostéronémie explique que la strongyloïdose évolue sans être influencée par la présence des Sporozoaires.

Cette expérience souligne que les *Plasmodium* n'ont pas d'incidence sur l'évolution des Strongles s'ils ne déclenchent pas une hypercorticostéronémie.

Discussion

Les expériences que nous venons d'exposer présentent deux aspects que l'on peut essayer d'analyser en fonction de publications apparentées et qui portent sur les retentissements réciproques vers-protozoaires, d'une part, sur le mécanisme de l'influence du paludisme sur l'évolution de *S.r.*, d'autre part.

1 — Retentissements réciproques Vers-Protozoaires

L'interprétation des travaux publiés est difficile en raison de la diversité des paramètres expérimentaux dont les plus importants semblent être la nature des hôtes, les modalités évolutives des parasites, la virulence des souches, l'intensité des infestations et leurs périodes respectives. Bien que leurs résultats soient difficilement comparables, les auteurs sont d'accord pour admettre l'importance du moment des infestations, l'une par rapport à l'autre.

Certains travaux concernent une association impliquant *P.b.*, mais nous n'en avons pas relevé qui soient relatifs à une parasitose mixte comportant *Strongyloides ratti*.

En considérant le retentissement des vers sur les Protozoaires, Yoeli (1956) note que chez les rats infestés par *S. mansoni*, 7 ou 14 jours avant ou après *P.b.*, la parasitémie est aggravée ; par contre, lorsque la pénétration des cercaires est plus précoce et précède l'inoculation palustre de 28 ou de 48 jours la parasitémie est amoindrie. De même Murray et coll. (1978) observent en pathologie humaine qu'une ascariidose sévère protège du paludisme et Meerovitch et coll. (1974) notent que *Trichinella spiralis* inhibe ou supprime la parasitémie d'une surinfection à *T. equiperdum* ou à *T. lewisi* réalisée 8 à 35 jours plus tard. Selon ces derniers auteurs, le degré de réduction semble être apparenté au nombre de larves de trichine isolées du rat après la fin de l'expérience.

Inversement, en étudiant le retentissement des Protozoaires sur les vers, Philips et coll. (1974) observent, chez les souris, que l'expulsion de *Trichuris muris* (*T.m.*) est supprimée par *P.b.* lorsque celui-ci est inoculé en même temps que le Nématode ou 5 jours après lui ; s'il est injecté avec un retard de 7 jours l'élimination des vers n'est supprimée que chez certains rongeurs et lorsque le retard atteint 12 jours le retentissement n'existe pas. Cette inhibition du déparasitage spontané de *T.m.* est également provoquée par *Babesia* sp. (Philips et Wakelin, 1976) lorsque les contaminations Protozoaires-vers sont simultanées ou espacées de 2 jours : si *Babesia* pénètre dans l'organisme 5 jours avant *Trichuris muris* l'action suppressive est partielle ; si, inversement sa pénétration est en retard de 5 jours, elle n'influence pas l'évolution du ver. La suppression du déparasitage de *T.m.* est également provoquée par *T. brucei* (Philips et coll., 1974) lorsque celui-ci est inoculé 5 jours avant *T.m.* ou en même

temps que lui ; par contre la suppression n'est que partielle dans le cas où le parasitisme du Flagellé débute avec un retard de 14 jours par rapport au ver.

A côté de l'importance des périodes respectives d'infestation les auteurs soulignent que le retentissement du paludisme sur l'évolution du ver dépend de son intensité (Philipps, 1974) et qu'il est maximum quand le pic de la parasitémie coïncide avec la période correspondant à l'expulsion des vers (Terry, 1978).

Les résultats de nos travaux et de ceux auxquels nous nous référons montrent que lors d'associations parasitaires entre les helminthes (Nématodes intestinaux notamment) et les Protozoaires sanguicoles, chaque parasite est susceptible de retentir sur l'évolution de l'autre. Cette action dépend fondamentalement des périodes respectives d'infestation. L'intervention de ce facteur essentiel attire l'attention sur le rôle des phases évolutives des parasites ainsi que sur celui des réactions fonctionnelles qu'elles provoquent.

2 — Mécanisme de l'influence de *P.b.* sur *S.r.*

Les hypothèses émises pour expliquer les répercussions d'un parasite sur un autre se ramènent notamment aux notions d'une potentialisation immunologique (Meerovitch et Ackermann, 1974), d'une compétition antigénique (Urquhart, 1973), d'une immuno-dépression (Copeland et Grove, 1979).

Nous ne discutons pas les mécanismes immunologiques possibles, mais nous abordons le problème sous l'angle des réactions aspécifiques du complexe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénal aux agressions parasitaires et de leurs relations causales avec la réponse immunitaire.

Nos résultats permettent d'envisager un rapport entre la réaction d'hypercortico-stéronémie palustre et l'intensification de la strongyloïdose : ils montrent que si la parasitémie est faible, elle ne provoque pas de réactions cortico-surrénales et la strongyloïdose évolue normalement. Autant dire que le paludisme considéré isolément ne favorise pas la strongyloïdose ; il n'intervient dans ce sens que par la réaction gluco-cortico-stéroïde qu'il provoque.

Les relations entre la sécrétion des hormones gluco-cortico-stéroïdes et la fonction immunitaire sont classiquement connues. Il nous semble donc logique de rapprocher l'hypercortico-stéronémie qui s'observe au maximum de la parasitémie, de la dépression immunologique qui se produit au cours du paludisme des rongeurs. Ce rapprochement est dicté par certaines analogies entre les deux phénomènes :

- leurs manifestations se situent à la période où la parasitémie est maximale ;
- leur durée est relativement brève ;
- leur intensité est proportionnelle à celle du paludisme ; il est classique que l'immunodépression est plus sévère avec *P.b. berghei*, à l'origine d'un paludisme aigu mortel pour la souris, qu'avec *P.b. yoelii* responsable d'un paludisme chronique évoluant vers la guérison.

Actuellement, le mécanisme de l'immunodépression induite, chez les rongeurs, par le paludisme n'est pas exactement compris mais on peut envisager d'en rapporter l'une des causes possible à l'hypercortico-stéronémie, réaction aspécifique provoquée par le *Plasmodium*.

BIBLIOGRAPHIE

- BAILLENGER J., CARCENAC F. : Répercussions du parasitisme par *Strongyloides ratti* sur la sécrétion des gluco-cortico-stéroïdes chez le Rat. *Int. J. for. Parasitol.*, 1974, 4, 307-310.
- BAILLENGER J., CARCENAC F., FARAGGI G., CABANNES A. : Rôle de l'hypocorticotéronémie dans le mécanisme de la self-cure des rats parasités par *Strongyloides ratti*. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1976, 51, 653-665.
- BAILLENGER J., CHANRAUD J., GUY M. : Influence de l'intensité du parasitisme par *Strongyloides ratti* sur la corticotéronémie du Rat. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1981, 56, 313-315.
- BAILLENGER J., SOUBY J. : Importance de l'heure du prélèvement pour suivre les variations de la corticotéronémie au cours du parasitisme du Rat par *Strongyloides ratti*. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1979, 54, 227-235.
- COPELAND D., GROVE D. : Effects of *Toxoplasma gondii* on the host parasite relationship in trichinosis. *Int. J. for Parasitol.*, 1979, 9, 205-211.
- GRENNWOOD B. M., PLAYFAIR J. H. L., TORRIGIANI G. : Immunosuppression in murine malaria. *Clin. Exp. Immunol.*, 1971, 8, 467-478.
- MEEROVITCH E., ACKERMAN S. J. : Trypanosomiasis in rats with trichinosis. *Tr. Roy. Soc. trop. med. Hyg.*, 1974, 68, 417.
- MURRAY J., MURRAY A., MURRAY M., MURRAY C. : The biological suppression of malaria : an ecological and nutritional interrelationship of a host and two parasites. *Am. J. Clin. nutrition*, 1978, 31, 1363-1366.
- PHILIPS R. S., SELBY G. R., WAKELIN D. : The effect of *Plasmodium berghei* and *Trypanosoma brucei* infection on the immune expulsion on the Nematode *Trichuris muris* from mice. *Int. J. for. Parasitol.*, 1974, 4, 409-415.
- PHILIPS R. S., WAKELIN D. : *Trichuris muris* : Effect of concurrent infections with rodent piroplasms on immune expulsion from mice. *Exp. Parasitol.*, 1976, 39, 95-100.
- SALAMAN M. H., WEDDERBURN N., BRUCE-CHWATT L. J. : The immunodepressive effect of a murine *Plasmodium* and its interaction with murine oncogenic viruses. *J. gen. Microb.*, 1969, 59, 383-391.
- SENGERS R. C. A., JERUSALEM C. R. : Disturbed immunological responsiveness during *Plasmodium berghei* infection. *Exp. Parasitol.*, 1971, 30, 41-53.
- TERRY R. J. : Immunodepression in parasite infections. *Immunity in parasitic diseases*, colloque INSERM-INRA 1978. INSERM, Paris.
- URQUHART G. M., MURRAY M., MURRAY F. W., JENNINGS F. W., BATE E. : Immunosuppression in *Trypanosoma brucei* infections in rats and mice. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1973, 67, 528-535.
- YOELI M. : Some aspects of concomitant infections of Plasmodia and Schistosomes. *Am. J. Trop. Med.*, 1956, 5, 988-999.