**ÉTUDE DE L'INFLUENCE DU 17 β -ESTRADIOL,
DE LA PROGESTÉRONNE ET DE LA TESTOSTÉRONE**
sur la parasitose à *Dipetalonema viteae*
du hamster doré femelle castré, *Cricetus auratus*

F. REYNOUARD, A. BARRABES, R. LACROIX et Ch. COMBESCOT*

RÉSUMÉ. Au cours de la filariose à *Dipetalonema viteae* du hamster doré, l'hormone estrogénique naturelle, le 17 β -estradiol, de même que la progestérone semblent participer à la protection liée au sexe femelle précédemment observée.

La testostérone ne semble pas avoir d'action significative.

***Dipetalonema viteae* filariasis of *Cricetus auratus*: studies on 17 β -estradiol, progesterone and testosterone effects**

SUMMARY. In *Dipetalonema viteae* filariasis of *Cricetus auratus*, it seems that the natural estrogenic hormon, the 17 β -estradiol as well as the progesterone have a part in the protection observed in the females.

Testosteron does not seem to have a significant effect.

Dans le cadre des travaux entrepris sur l'étude du rôle du terrain endocrinien dans les relations hôte-parasite, nous avons montré qu'au cours de la parasitose, à *Dipetalonema viteae* du hamster doré *Cricetus auratus*, la femelle était parasitée dans des proportions très inférieures à celles du hamster mâle, la diminution de l'infestation se traduisant aussi bien au niveau de la microfilarémie que du nombre de vers adultes hébergés (20). Aussi nous a-t-il paru nécessaire de rechercher l'éventuelle action, non seulement des estrogènes, mais également d'autres hormones naturelles, la progestérone et la testostérone, afin de tenter le cas échéant de dégager un éventuel rapport entre la nature du terrain hormonal et la parasitose.

* Laboratoire de Zoologie-Parasitologie, 2 bis, Boulevard Tonnellé, F 37032 Tours.

Accepté le 3 mai 1983.

Protocole expérimental général

Notre expérimentation s'est déroulée en deux étapes consacrées à l'étude de l'influence sur la parasitose du 17 β -estradiol (étape A) puis de la progestérone et de la testostérone (étape B).

Chaque fois les hamsters femelles, d'un poids moyen de 90 g, mis en expérimentation ont été castrés et ont reçu simultanément un implant de 20 mg de l'hormone étudiée. Des hamsters femelles castrés sans implant ont servi de témoins. Tous ont été parasités quinze jours après l'intervention, par l'administration sous-cutanée dans la région dorso-lombaire de microfilaries infestantes en suspension dans 2 ml de soluté physiologique de chlorure de sodium.

Les microfilariémies ont été établies pour chaque animal en pratiquant plusieurs numérations successives au 70^e, 80^e, 88^e et 96^e jours suivant l'infestation. Il n'a été tenu compte que du chiffre traduisant la microfilariémie maximale.

Quatre-vingt-dix jours après l'infestation les animaux ont été sacrifiés, écorchés et les filaires adultes prélevées dans les tissus sous-cutanés et aponévrotiques dilacérés à la pince.

Au nombre de vers mâles et femelles ainsi recueillis ont été ajoutés ceux qui se sont libérés spontanément par séjour de l'animal sacrifié dans un liquide propre à assurer la survie des filaires (Hanks-Wallace).

ÉTAPE A

Protocole particulier adopté pour l'étude de l'influence du 17 β -estradiol sur le déroulement du cycle de Dipetalonema viteae

Vingt hamsters femelles sont castrés :

- 10 reçoivent simultanément à la castration un pellet de 20 mg de 17 β -estradiol (lot CIE), les 10 autres non porteurs d'implant constituent le lot témoin (lot CT) ;
- tous sont infestés 15 jours plus tard par injection de 160 microfilaries infestantes.

ÉTAPE B

Protocole particulier adopté pour l'étude de l'influence de la progestérone et de la testostérone sur le déroulement du cycle.

Quarante-cinq hamsters femelles sont castrés puis répartis en 3 lots de 15 animaux :

- un lot témoin non porteur d'implant (TE),
- un lot d'animaux porteurs d'un implant de 20 mg de progestérone (lot IP),
- un lot d'animaux porteurs d'un implant de 20 mg de testostérone (lot IT).

L'infestation des hamsters femelles a lieu 15 jours plus tard et par souci d'« économie » des formes infestantes, chacune ne reçoit que 100 larves par voie sous-cutanée.

Résultats observés

L'étude statistique des variations de la microfilarémie maximale observée à chaque étape A et B de notre expérimentation ne nous a jamais permis de conclure significativement à l'influence de l'une ou l'autre hormone. Les écarts-types au sein de chaque lot ont en effet toujours été beaucoup trop importants.

C'est donc principalement sur l'étude effectuée à l'aide du test t de Student, de la variation du nombre de vers adultes retrouvés que portera notre discussion.

ÉTAPE A

Le *tableau I* fait état pour chaque lot du nombre moyen de vers adultes, retrouvés après dilacération des tissus. La différence entre les lots CT et CIE est significative (mieux que 5 %).

TABLEAU I. — Variation du nombre de filaires parvenant au stade adulte chez les hamsters ♀ castrés, ayant reçu ou non un implant de 17 β -estradiol.

	Lot CT	Lot CIE
	Hamsters ♀ castrés	Hamsters ♀ castrés + implants estradiol
Nombre moyen de vers adultes recueillis	52	27,7
Écart type	14	9,5
Degré de liberté		6
Test t		3

Dans le *tableau II* figurent les nombres moyens de vers de chaque sexe recueillis chez les hamsters castrés (lot CT) et chez les hamsters castrés porteurs d'implant de

TABLEAU II. — Répartition des vers de chaque sexe chez les hamsters ♀ castrés sans implant (lot CT) ou porteurs d'un implant de 17 β -estradiol (lot CIE).

	Lot CT		Lot CIE	
	Vers ♂	Vers ♀	Vers ♂	Vers ♀
Moyenne	27,2	24,7	15,5	14,2
Écart type	13,7	13,3	5,4	9,2
Degré de liberté		6		6
Test t		0,2		0,2

17 β -estradiol (lot CIE). Le calcul montre que les différences entre le nombre de vers mâles et femelles ne sont pas significatives (confiance voisine de 90 %), donc que l'hormone n'agit pas préférentiellement sur les vers de l'un ou l'autre sexe.

Cette première étape nous permet de conclure que le 17 β -estradiol semble protéger les hamsters contre le développement de la parasitose.

ÉTAPE B

Le *tableau III* rend compte du nombre moyen de vers adultes mâles et femelles retrouvés après dilacération des tissus chez les animaux des 3 lots TE, IP et IT. Le test t de Student (t), appliqué à ces moyennes nous permet d'établir que si la différence entre les lots TE et IP est significative (mieux que 5 %) elle ne l'est pas entre les lots TE et IT ; ce qui revient à dire que si la progestérone semble avoir protégé les hamsters contre l'infestation ce n'est pas le cas de la testostérone.

TABLEAU III. — Variation du nombre de filaires parvenant au stade adulte chez les hamsters femelles castrés porteurs ou non d'un implant de progestérone ou de testotérone.

	Lot IP Hamsters ♀ castrés + implants de progestérone	Lot TE Hamsters ♀ castrés sans implant	Lot IT Hamsters ♀ castrés + implants de testostérone
Moyenne du nombre total de vers	26,8	41,7	42,6
Écart type	10,8	7,8	3,5
Variance	116,6	60,8	12,3
Degré de liberté	7		
Test t	2,31		
Degré de liberté			5
Test t			0,10

Si nous établissons par ailleurs une comparaison entre le nombre de parasites de chaque sexe (*tableaux IV et V*) il apparaît que la différence entre les lots TE (animaux témoins) et IP (animaux sous progestérone) n'est significative (mieux que 1 %) que quand il s'agit des vers femelles retrouvés (*tableau IV*) alors qu'elle ne l'est pas dans le cas des vers mâles (*tableau V*).

Il en est de même pour la testostérone ; différence significative (mieux que 5 % avec les vers femelles (*tableau IV*), non significative avec les vers mâles (*tableau V*).

TABLEAU IV. — Étude statistique du nombre de vers ♀ chez les hamsters castrés des lots TE, IP et IT.

	Lot IP	Lot TE	Lot IT
Moyenne du nombre de vers ♀	14	24,5	21,3
Écart type	6,8	0,5	2,5
Variance	46,2	0,3	6,3
Degré de liberté	7		
Test t	3,67		
Degré de liberté		5	
Test t		2,51	

TABLEAU V. — Étude statistique du nombre de vers ♂ chez les hamsters des lots TE, IT et IP.

	Lot IP	Lot TE	Lot IT
Moyenne du nombre de vers ♂	11,8	17,2	21,3
Écart type	6,8	7,8	3,2
Variance	46,7	60,9	10,3
Degré de liberté	7		
Test t	0,91		
Degré de liberté		5	
Test t		0,84	

De cette partie de l'expérimentation il ressort que les hamsters femelles castrés semblent plus sensibles à l'infestation par la filaire *Dipetalonema viteae* que ceux ayant reçu lors de leur castration un pellet de 20 mg de progestérone. Nous avons pu également constater que cette influence protectrice ne semble se manifester que vis-à-vis des vers femelles. En ce qui concerne les hamsters traités à la testostérone, l'hormone semble également ne freiner que le développement des vers femelles, toutefois le nombre total de vers n'étant pas modifié de façon significative, la testostérone ne paraît pas influencer sur la parasitose.

Discussion

Au cours de ces expérimentations nous avons pu établir le rôle incontestablement protecteur du 17 β -estradiol en regard de l'évolution normale de la parasitose. Ces résultats par ailleurs concordent parfaitement avec ceux de Nicol (16) et Solomon (24) et rejoignent ceux plus spécifiques de Robinson (23) qui a montré l'influence d'un composé estrogénique de synthèse le Stilbestrol sur la Bilharziose expérimentale à *Schistosoma mansoni* de la souris.

La progestérone semble de même capable d'assurer une protection sans que nous puissions cependant tenir compte de la différence de comportement observé entre vers mâles et vers femelles.

En effet Ash, qui par ailleurs observe aussi une plus grande susceptibilité des méridiens mâles comparés aux femelles dans l'infestation à *Brugia pahangi* et à *Brugia malayi* (2) différence qui semble s'atténuer quand l'hôte femelle vieillit (4) signale aussi une variation du nombre de vers de chaque sexe avec prédominance du nombre de vers femelles, sans que l'état hormonal de l'hôte puisse être évoqué (3).

Ces deux séries d'observations viennent donc corroborer le fait que les hamsters femelles sont statistiquement moins parasités que les hamsters mâles (20).

En cela la filariose se distingue de la bilharziose à *Schistosoma mansoni* vis-à-vis de laquelle le 17 β -estradiol comme la testostérone du reste, exerce une action protectrice, alors que la progestérone en est dépourvue, ainsi qu'il l'a été montré par ailleurs (5, 8, 9).

Il y a lieu à ce sujet de relever que dans la race humaine, si des différences spontanées de comportement sont observées entre l'homme et la femme dans le cas des filarioses (6, 7, 12, 14, 17, 21, 22), aucune observation identique n'est signalée à notre connaissance pour ce qui concerne les bilharzioses. Il faut également remarquer que l'effet protecteur de la progestérone s'est manifesté bien qu'elle ait été administrée à une dose identique à celle de la testostérone et de l'estradiol, alors que l'on sait qu'en thérapeutique, la progestérone est toujours utilisée à des doses supérieures à celles de ces dernières.

Cette constatation de l'action protectrice de la progestérone vis-à-vis de la filariose à *Dipetalonema viteae* se trouve en apparente contradiction avec les observations de Nicol et coll. (16) selon lesquelles l'estrogène est par excellence le stimulant naturel des défenses immunitaires de l'organisme par le truchement des phagocytes mononucléés (S.R.E.-R.H.S.). Ces auteurs signalent toutefois que l'activité de ce système au cours du cycle menstruel, si elle est augmentée lors de la phase folliculaire, l'est aussi à la phase progestative, juste avant la dégénérescence de l'endomètre, augmentation retrouvée du reste en fin de grossesse. Il n'est donc pas interdit de penser que la progestérone participe alors à cette stimulation.

Si l'influence des modifications du terrain hormonal s'avère donc incontestable dans ce domaine, il nous reste à en trouver le mode d'action, lequel est vraisemblablement immunologique du moins partiellement. Janssens (13) dans la loase, Weiss (26), Neilson (15), Haque (10, 11) dans la filariose à *Dipetalonema viteae*, Ponnudurai

(18), dans celle à *Brugia pahangi*, Worms (27), Ramakrishnan (19) dans diverses autres filarioses montrent plusieurs origines possibles des stimulations antigéniques lors des infestations et réinfestations et semblent avoir établi l'action prédominante de la stimulation microfilarienne pour la formation des anticorps.

Or dans notre étude il ne nous a pas été possible de nous référer à la microfilariémie, en raison des importantes variations observées d'un animal à l'autre, variations signalées d'ailleurs dans bien d'autres filarioses ; notons que nous avons mené parallèlement une étude de la variation des taux d'anticorps par la technique d'immunofluorescence indirecte (1) et n'avons malheureusement pas pu établir de correspondance entre les deux paramètres : microfilariémie-taux d'anticorps.

Si donc au total, l'influence du terrain hormonal sexuel est incontestable, en l'état de nos travaux, il ne nous est pas encore possible d'en expliquer le mécanisme.

Les observations de Sotolongo (25) sur les relations existant entre les modifications du terrain hormonal d'un individu et l'immunité cellulaire qu'il développe ouvrent des perspectives d'explication aux phénomènes observés, perspectives que nous projetons d'approfondir ultérieurement.

Afin de déterminer si la variation du nombre de vers parvenus à l'état adulte est due à une atteinte des microfilaires infestantes ou du ver parvenu à son complet développement, nous nous proposons d'observer le devenir de vers adultes transplantés depuis des hamsters à terrain hormonal non modifié, chez d'autres hamsters femelles castrés, porteurs d'implants d'estradiol, de progestérone ou de testostérone.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMBROISE-THOMAS P. : Étude séro-immunologique de dix parasitoses par les techniques d'immunofluorescence. VI-Filarioses. *Thèses Doct. Sci.*, Lyon, 1969, 644 p.
2. ASH L. R. : Preferential susceptibility of male jirds (*Meriones unguiculatus*) to infection with *Brugia pahangi*. *J. Parasitol.*, 1971, 57, 777-780.
3. ASH L. R. : Chronic *Brugia pahangi* and *Brugia malayi* infections in *Meriones unguiculatus*. *J. Parasitol.*, 1973, 59, 442-447.
4. ASH L. R., DEVEREUX D. : Increased susceptibility to infection with *Brugia pahangi* in aged female jirds (*Meriones unguiculatus*). *J. Parasitol.*, 1978, 64, 115-118.
5. BARRABES A., DUONG T. H., COMBESCOT Ch. : Effet de l'administration d'implants de testostérone ou de progestérone sur l'intensité de la parasitose expérimentale à *Schistosoma mansoni* du hamster doré femelle. *C.R. Soc. Biol.*, 1979, 173, 153-156.
6. BRENGUES J. : La filariose de Bancroft en Amérique de l'Ouest (abstract). *Trop. Dis. Bull.*, 1977, 74, 336.
7. CABRERA B. D., VALEZA F. : Filariasis in Sablayan Island, Juban, Sorsogon. *Act. Med. Philipp.*, 1972, 8, 145-151.
8. COMBESCOT Ch., BARRABES A., REYNOUARD F., DEMARET J. : Rôle protecteur des hormones sexuelles dans la parasitose expérimentale à *Schistosoma mansoni* du hamster doré femelle. *C.R. 1^{er} Multicolloque Européen de Parasitologie*, Rennes, septembre 1971, 101-104.
9. COMBESCOT Ch., BARRABES A., REYNOUARD F. : Effet protecteur de l'estradiol au cours de la parasitose expérimentale à *Schistosoma mansoni* chez le hamster doré femelle castré. Importance de la barrière cutanée. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1974, 49, 165-189.
10. HAQUE A., CHASSOUX D., OGILVIE B. M., CAPRON A. : *Dipetalonema viteae* infection in hamsters : enhancement and suppression of microfilioremia. *Parasitology*, 1978, 76, 77-84.
11. HAQUE A., LEFEBVRE M. N., OGILVIE B. M., CAPRON A. : *Dipetalonema viteae* in hamsters : effect of antiserum or immunization with parasite extracts on production of microfilariae. *Parasitology*, 1978, 76, 61-75.
12. HAWKING F. : The distribution of human Filariasis throughout the world. Part. IV : America. *Trop. Dis. Bull.*, 1979, 76, 693-709.

13. JANSSENS P. G., VAN BOGAERT L., TVERDY G., WANSON M. : Réflexions sur le sort des micro-filaires de *Loa loa* dans l'organisme humain parasité. Manifestations viscérales provoquées par leur infiltration dans les tissus. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales*, 1958, 51, 632-645.
14. LAMONTELLERIE M. : Résultats d'enquêtes sur les filarioses de l'ouest de la Haute-Volta (Cercle de Banfora). *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, 1972, 47, 783-838.
15. NEILSON J. T. M., FORRESTER D. J. : *Dipetalonema viteae* : Primary, secondary and tertiary infections in hamsters. *Exp. Parasitol.*, 1975, 37, 367-372.
16. NICOL T., BILBEY D. L. J., CHARLES L. M., LORDINGLEY J. L., VERNON ROBERTS B. : Oestrogen, the natural stimulant of body defense. *J. Endocrin.*, 1964, 30, 277-291.
17. NIEL G., VEYNARD P., BRUHNS J., CHARMOT G., GENTILINI M. : La filariose de Bancroft dans l'Archipel des Comores. (Étude immunologique.) *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1976, 69, 84-92.
18. PONNUDURAI T., DENHAM D. A., NELSON G. S., ROGERS R. : Studies with *Brugia pahangi*, — 4) Antibodies against adult and microfilarial stages. *J. Helminthol.*, 1974, 48, 47-111.
19. RAMAKRISHNAN S. P., SINGH D., KRISHNASWAMI A. K. : Evidence of acquired immunity against microfilaria of *Litomosoides carinii* in albino rats with mite induced infection. *Indian J. Malariol.*, 1962, 16, 263-268.
20. REYNOUARD F., BARRABES A., COMBESCOT Ch. : Influence du sexe de l'hôte définitif dans la filariose expérimentale à *Dipetalonema viteae* du hamster doré *Cricetus auratus*. *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, 1979, 54, 457-464.
21. RIFAAT M. A., HASSAN Z. A., SIDKY H. S. A., GAAFER S. A. : Studies on filariasis in Egypt. Entomological and epidemiological studies in an endemic village. *J. Egyptian Soc. Parasitol.*, 1978, 8, 95-99.
22. RIPERT Ch., AMBROISE-THOMAS P., RIEDEL D., ROUSSELLE SAUER C., ZIMFLON A., IBRAHIMA H. : Épidémiologie des filarioses à *Loa loa* et *D. perstans* dans 7 villages de la province du centre-sud du Cameroun. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1977, 70, 504-515.
23. ROBINSON E. S. : Survival and developmental aberrations in *Schistosoma mansoni* following the administration of stilbestrol to the host. *J. Helminthol.*, 1960, 34, 81-84.
24. SOLOMON : Host hormones and parasitic infection. *Int. Rev. Trop. Med.*, 1969, 3, 101-158.
25. SOTOLONGO José R. : Immunological effects of vasectomy. *J. Urol.*, 1982, 127, 1063-1066.
26. WEISS N. : Parasitologische und immunbiologische Untersuchungen über die durch *Dipetalonema viteae* erzeugte Nagetierfilariose. *Acta Trop.*, 1970, 27, 219-259.
27. WORMS S., TERRY R. J., TERRY A. : *Dipetalonema viteae* filarial parasite of the jird, *Meriones libicus*. I — Maintenance in Laboratory. *J. Parasitol.*, 1961, 47, 963-970.