

Table II. Statistical analysis

Days after infection	5	7	10	13	18	20	24	26	28	31
Control vs adriamycin	C = A	C = A	C = A	C = A	C < A ^a	C < A ^b				
Control vs hydrocortisone	C = I	C = I	C = I	C < I ^b	C < I ^b	C = I	C < I ^b			
Hydrocortisone vs adriamycin	I = A	I = A	I = A	I = A	I > A ^a	I = A	I > A ^a	I = A	I = A	I = A

C, number of worms of control-group; A, number of worms of adriamycin-treated group; I, number of worms of hydrocortisone acetate-treated group. ^a $P \leq 0.05$; ^b $P \leq 0.01$.

treated with hydrocortisone, the number of helminths which had reached the intestine was statistically superior to that of the controls. In addition, the time of stay of the parasites in the host was prolonged. In fact, beginning from the 18th day, the number of intestinal parasites observed was statistically superior to that of the controls. 3. Adriamycin did not modify the degree of parasitosis with respect to the controls but significantly prolonged the duration of infection.

In fact, the number of intestinal parasites in the animals treated with adriamycin, beginning from the 18th day, was statistically superior to that of the controls.

Conclusions. The data reported demonstrate interference of adriamycin and hydrocortisone in the course of infection due to *N. brasiliensis* in the mouse with partly analogous and partly different aspects. Hydrocortisone with its anti-inflammatory and immunodepressive action probably acted both on the tissue type defence mechanisms^{10,11}, which limited the extent of parasitosis, and on the specific immunity mechanisms of self-cure¹ (cellular hypersensitivity reaction and humoral antibody reactions).

Adriamycin did not demonstrate any activity on the invasion phenomena, while it played a significant role in the self-cure.

It is not likely that adriamycin had an indirect action capable of favouring persistence of the parasites in the intestine. In fact, some signs of subtoxicity of the antibiotic in the intestinal epithelium (de-epithelialization)

could favour rather than inhibit expulsion of the parasites, making the implantation site unsuitable.

Therefore, it can be supposed that adriamycin acted on the essential mechanisms of self-cure by depressing the hypersensitivity phenomena or by inhibiting antibody formation. The latter possibility was enhanced by the findings mentioned⁷ on the primary humoral response of the mouse to sheep red blood cells.

Up to now, the presence of specific antihelminthic antibodies in the animals treated with adriamycin has not been investigated. Experiments will be carried out in this direction in order to confirm this hypothesis.

Riassunto. È stata messa in evidenza l'azione immuno-depressiva dell'adriamicina dell'infezione del topo con *Nippostrongylus brasiliensis*. L'antibiotico prolunga il periodo di permanenza dei parassiti nell'ospite, mentre non modifica la fase invasiva della parassitosi.

C. DELLA BRUNA and A. SANFILIPPO

Farmitalia, Istituto Ricerche di Base, Via dei Gracchi 35, I-20146 Milano (Italy), 28 December 1970.

¹⁰ W. H. TALIAFERRO and M. P. SARLES, J. infect. Dis. 64, 157 (1939).

¹¹ L. THOMAS, Ann. N.Y. Acad. Sci. 56, 799 (1953).

Elévation du taux de la corticostérone plasmatique au cours de la surrénalite expérimentale de la souris

La production d'une surrénalite expérimentale chez la souris a déjà été démontrée¹, elle est caractérisée par des lésions inflammatoires discrètes et localisées de l'organe cible comprenant en particulier des infiltrations lymphocytaires. Le maximum de ces lésions est observé entre la 2^e et 3^e semaine qui suit l'immunisation, parallèlement il est parfois possible de mettre en évidence un titre faible en anticorps circulants spécifiques de la surrénales. Chez le rat la répétition des immunisations peut aboutir à des lésions surrénales importantes² entraînant une diminution de poids de la glande et du taux de la corticostérone plasmatique³. Ces dernières constatations correspondent bien aux observations cliniques d'insuffisance de la surrénales. Dans le travail présent il est apparu que chez la souris, après une seule immunisation avec de la surrénales hétérologue, on obtenait une élévation de la corticostérone plasmatique semblant la conséquence de l'agression immunologique.

Matériel et techniques. Des souris CF₁ âgées de 3 à 4 mois ont été réparties en trois groupes: Le groupe A comprenant 7 souris, a servi de témoin, le groupe B comprenant 4 séries de 10 souris immunisées de façon identique à l'aide d'un mélange constitué par un volume d'adjuvant de Freund complet et d'un volume d'une suspension de tissu surrénalien de lapin dans du tampon isotonique pH 7,2.

Chaque souris a reçu par voie sous-cutanée en une seule fois mais en plusieurs points 0,3 ml du mélange: 0,1 ml dans la patte droite, 0,1 ml dans le flanc droit et 0,1 ml dans le flanc gauche. La quantité de surrénales de lapin ainsi injectée à chaque souris correspond à 30 mg de tissu.

Le groupe C était constitué par 2 séries de 10 souris ayant reçu respectivement: Série C 1: une immunisation avec un extrait de foie de lapin dans l'adjuvant de Freund complet. Les conditions de l'immunisation étant ana-

logues à celle du groupe B, chaque souris recevant 30 mg de tissu hépatique de lapin. Série C 2: une injection d'extrait de surrénales de lapin dans de l'adjuvant incomplet.

Une mesure du taux de la corticostérone plasmatique a été réalisée à une période correspondant aux lésions maxima: c'est-à-dire vers le 15^e jour¹, sauf pour le groupe A des témoins non traités et pour une des séries du groupe B pour laquelle la mesure a été effectuée au 6^e jour de l'immunisation. Les prélèvements ont toujours été faits en début de matinée. Le dosage de la corticostérone a été réalisé par la technique fluorimétrique proposée par ZENKER et BERNSTEIN⁴:

Le sang recueilli sur héparine est centrifugé et le plasma extrait par le chloroforme. Après lavage à la soude on mesure ensuite la fluorescence en milieu sulfurique en utilisant 430 nm comme longueur d'onde d'excitation et 540 nm comme longueur d'onde de fluorescence. On se reporte ensuite à un étalonnage obtenu à partir d'une solution pure de corticostérone traitée de la même manière.

Résultats. L'ensemble de l'expérimentation et ses résultats sont consignés dans le Tableau.

Commentaires. L'injection unique d'un homogénat de surrénales hétérologue émulsionné dans l'adjuvant de Freund complet entraîne chez la souris des lésions de surrénalite. Mais, contrairement à une immunisation prolongée chez le rat⁵, cette modalité d'immunisation ne s'accompagne pas d'une baisse du taux de corticostérone plasmatique mais bien au contraire d'une augmentation significative du taux d'hormone circulante. Ainsi chez les témoins indemnes le taux de corticostérone est à 8,9 mg/100 ml alors que chez les souris du groupe B le taux de la série 2 est à 25,7, de la série 3 à 31,5 et de la série 4 à 31,8.

Cette élévation n'est pas secondaire au stress du à l'injection d'homogénat. En effet, une telle élévation est bien plus précoce⁶. On peut par ailleurs éliminer son rôle en se rapportant aux animaux du groupe C qui ont reçu respectivement un extrait de foie avec adjuvant complet et un extrait de surrénales avec adjuvant incomplet. Dans ces deux cas, le taux de corticostérone plasmatique est comparable à celui des témoins du groupe A.

Cette élévation ne peut également être consécutive à l'injection de l'extrait surrénalien lui-même qui libèrerait lentement la corticostérone qu'il contient. En effet, d'une part les animaux du groupe C 2 (adjuvant incomplet + extrait surrénalien) n'ont pas de modification de la cor-

ticostérone d'autre part, les animaux du groupe B 1 dont la corticostérone a été dosée précocement (6^e jour) ont une élévation très peu importante de l'hormone plasmatique bien plus faible qu'au 15^e jour. Il faut donc admettre que l'élévation du 15^e jour est en rapport avec l'immunisation surrénalienne.

Deux hypothèses peuvent être avancées: l'immunisation a fait apparaître des anticorps anticorticostérone qui vont bloquer l'activité fréinatrice de l'hormone au niveau hypothalamohypophysaire. On aura alors une forte sécrétion de stimulines avec hypersécrétion de corticostérone par la surrénales dont peu de tissu est détruit par le phénomène d'autoaggression après une seule immunisation.

On rencontre un phénomène qui paraît voisin dans la thyroïdite allergique ainsi ANDERSON et al.⁶ signalent une augmentation du PBI chez les rats avec thyroïdite allergique expérimentale et PRÉMACHANDRA⁷ l'existence d'anticorps anti thyroxine chez des babouins immunisés avec de la thyroïde hétérologue ou isologue.

La deuxième possibilité est l'apparition après immunisation d'un facteur humorale stimulant ayant les caractères d'un anticorps et responsable de l'hyperactivité surrénalienne. Il pourrait s'agir d'un anticorps analogue au LATS rencontré dans la maladie de Basedow.

Chez l'homme, l'observation d'une maladie de Cushing avec anticorps antisurrénaliens et infiltration lymphocytaire de la surrénales lors de l'examen histopathologique a fait émettre à WEGIENKA⁸ l'hypothèse qu'il pourrait exister dans certains syndromes d'hypercorticisme une γ -globuline anormale analogue au LATS. L'intérêt de ces faits, s'ils se vérifient, conduirait à repenser l'évolution physiopathologique de l'insuffisance surrénales par rétraction corticale et peut être la pathogénie de certains hypercorticismes.

Summary. Localized lesions of surrenalites may be produced in mice, by one injection of surrenalian heterologous tissue in complete Freund's adjuvant. The titer of plasmatic corticosteron does not decrease but on the contrary increases. These findings may be interpreted as the consequence of the appearance of anti-surrenalian hormone antibodies or of a serous factor stimulating the corticosteron secretion analogous to LATS, seen in Basedow's disease.

G. POUSET¹⁰, M. BOUCHERAT¹⁰
et J. C. MONIER⁹

Laboratoire d'Hygiène, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 8, Avenue Rockefeller, Lyon 8^e et Laboratoire de Biochimie, Hôpital de l'Antiquaille, Lyon (France), 29 janvier 1971.

Groupes	N° de souris survivantes au moment des prises de sang	Délai en jours séparant les injections de la prise de sang	Taux de corticostérone plasmatique ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) \pm 2
Groupe A			
Témoins non traités	7	—	8,9 \pm 1,5
Groupe B^a			
Série 1	6	6	10,2 \pm 1,6
Série 2	8	15	25,7 \pm 2,8
Série 3	8	15	31,5 \pm 1,2
Série 4	8	15	31,8 \pm 11,4
Groupe C			
Série 1 ^b	8	15	7,7 \pm 1,6
Série 2 ^c	6	15	8 \pm 1,3

^a Immunisation avec 30 mg de surrénales de lapin dans l'adjuvant complet. ^b Immunisation avec 30 mg de foie de lapin dans l'adjuvant complet. ^c Injection de 30 mg de surrénales de lapin dans l'adjuvant incomplet.

¹ G. POUSET, J. C. MONIER, J. L. VAUZELLE, J. THIVOLET et M. SEPETJIAN, *Experientia* 25, 1181 (1969).

² S. LEVINE, *Endocrinology* 84, 469 (1969).

³ T. IRINO et A. GROLLMAN, *Metabolism* 17, 717 (1968).

⁴ N. ZENKER et D. E. BERNSTEIN, *The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma*, *J. biol. Chem.* 231, 695 (1958).

⁵ V. M. CHAPMAN, *Physiol. Behavior* 3, 247 (1968).

⁶ J. W. ANDERSON, K. G. WAKIN et W. N. McCONAWAY, *Mayo Clinic Proc.* 44, 711 (1969).

⁷ B. N. PREMACHANDRA, *Endocrinology* 86, 703 (1970).

⁸ C. L. WEGIENKA, K. D. WUEPPER, L. E. KOMARY et P. H. FORSHAM, *Cushing's syndrome with adrenal medullary insufficiency and adrenal auto antibodies*, *Lancet* 1, 741 (1966).

⁹ Laboratoire d'Hygiène, 8, avenue Rockefeller, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Lyon 8^e (France).

¹⁰ Laboratoire de Biochimie, Hôpital de l'Antiquaille de Lyon.