Annales de Parasitologie (Paris), 1973, *t. 48*, n° 2, pp. 289 à 300

Simulitudes et variations du comportement de *Fasciola hepatica* et de *Schistosoma mansoni* lors de la primo-invasion de l'hôte définitif

par **A. BUTTNER, V. LAVARDE, B. BEAUVAIS** et **F. N'GORE-TRAORE**
Institut de Parasitologie, 15, rue de l'Ecole-de-Médecine, F 75006 Paris

Résumé

L'objet du présent travail est de rechercher si la biologie des vers juvéniles peut expliquer la communauté des symptômes observés à la phase d'invasion dans la fasciolase et la bilharziose à *S. mansoni*.

La progression directe, par effraction d'organes et rupture de vaisseaux, d'un grand nombre de ces jeunes Helminthes semble bien être responsable des signes généraux importants qui marquent la période prépatente de ces deux parasitoses.

Toutefois, certaines particularités spécifiques du comportement paraissent avoir un retentissement différent sur l'acuité et la chronologie des manifestations cliniques. Elles rendent compte également de la différenciation progressive des symptomatologies distomienne et schistomienne, lors du passage à la phase d'état.

Summary

Similarities and variations in F. hepatica *and* S. mansoni *behaviour during the invasive phasis of the definitive host.*

The present paper trys to research if the community of symptoms during primo-invasion phasis in fasciolasis and *S. mansoni* bilharziasis may be explained by the biology of worms.

The direct migration, through organs and vessels, of significant numbers of larvae, in both species, seems to be responsible for the general important troubles which characterized this period.

Nevertheless, the specific modalities of each species behaviour appear to have a somewhat different resonance on acuteness and

Article available at http://www.parasite-journal.org or https://doi.org/10.1051/parasite/1973482289

chronology of symptoms, as well as on the progressive differenciation of the symptomatologies when reaching the chronic phasis of the disease.

En dépit d'une vocation différente, biliaire ou sanguicole, *Fasciola hepatica* et *Schistosoma mansoni* déterminent chez l'homme ou l'animal, à la première infestation, des symptômes précoces assez analogues.

Sans doute leur pénétration initiale s'effectue-t-elle par des voies différentes ; mais cette étape franchie, l'objectif à atteindre pour acquérir la maturité demeure, pour les deux Trématodes, l'implantation dans le foie.

Nous comparons, dans ce travail, les modalités de progression et de comportement de l'une et l'autre espèce avant d'atteindre cet organe ; nous recherchons si un lien de cause à effet ne peut exister entre le comportement de ces deux Helminthes et les manifestations cliniques qu'ils déclenchent à la période d'invasion.

Historique du développement.

Les monographies très documentées publiées par Ben Dawes (1961, 1962, 1963) et par Ben Dawes et Hughes (1964, 1970), de même que par Sinclair (1967) et par Boray (1969), ont apporté une contribution essentielle à la connaissance des trajets migratoires empruntés par les jeunes douves de *F. hepatica* jusqu'à leur fixation dans le foie. Elles nous renseignent également sur les incertitudes soulevées par leur physiologie pendant ces stades juvéniles. Ces recherches, étayées par une bibliographie récente, ont fourni à notre analyse une base de discussion, et il nous a paru inutile de reprendre pour notre compte une expérimentation dont les résultats semblent pour la plupart généralement acquis.

Il n'en est pas de même pour le développement précoce des schistosomules de *S. mansoni*. Car, si de nombreux auteurs ont déjà exploré cette phase de maturation chez l'hôte définitif, leur interprétation diffère souvent sensiblement.

L'opinion classique, on le sait, considère la voie sanguine comme le véhicule habituel des schistosomules jusqu'au système porte intra-hépatique. Citons en ce sens les travaux de Y. Miyagawa (1913), Miyagawa et Takemoto (1921), Faust et Meleney (1924), Faust, Jones et Hoffmann (1934), Koppisch (1937), Yolles, Moore et Meleney (1949), Olivier (1952). Il faudrait alors admettre que les schistosomules, au cours de ce périple vasculaire, parviennent à s'introduire dans les fins réseaux capillaires qui unissent artères et veines, en particulier dans le réseau gastro-intestinal les conduisant des artères aux veines mésentériques et aux rameaux porte hépatiques.

Aussi, d'autres auteurs, Narabayashi (1915), Sueyasu (1920), Cort (1921), La Rue (1951), expérimentant sur *S. japonicum*, soutiennent-ils que les vers, trouvés toujours précocément dans le tissu pulmonaire, migrent ensuite directement dans la cavité pleurale, franchissent le diaphragme, la séreuse péritonéale et pénètrent dans le foie à travers la capsule de Glisson.

Divers chercheurs, enfin, considèrent que les vers peuvent utiliser aussi bien la voie sanguine que la voie directe. Tels sont Goto (1932), Sadun, Lin et Williams

(1958), Wilks (1967) ; ce dernier, comparant diverses espèces de Schistosomes (*S. mansoni, S. haematobium, S. japonicum, Heterobilharzia americana, Schistosomatium douthitti*), constate que, pour chacune d'elles, un nombre important de jeunes vers se frayent directement un passage des poumons jusqu'au foie.

Nous avons tenté à notre tour de repérer ces trajets migratoires. Nous avons utilisé à cet effet des souriceaux nouveau-nés, exposés à des cercaires de *S. mansoni*, et dont la petite taille nous permettait d'obtenir, sur coupes sagittales, l'anatomie interne dans sa totalité.

Matériel et Méthodes.

Nos expériences, effectuées avec une souche sud-américaine de *S. mansoni*, ont porté sur un lot de 20 souriceaux nouveau-nés, et, à titre de témoins, sur un second lot de souris adultes.

Des coupes sagittales sériées pratiquées sur les premières, et des sections d'organes (poumons, foie) prélevées sur les secondes, nous ont permis de suivre quotidiennement, du premier au quinzième jour, les trajets empruntés par les vers.

Les coupes ont été colorées à l'Hémalun-Eosine, l'Azo-Carmin et le Trichrome de Masson.

Voies d'acheminement.

1. *F. hepatica* :

Selon Dawes et Hughes (1964), dès l'éclosion des métacercaires dans le tractus digestif, les jeunes douves franchissent la paroi intestinale en moins de 24 heures chez la souris.

Dans la cavité générale, les voies qu'elles suivent sont imprévisibles ; elles peuvent ramper à la surface des organes, pénétrer dans les ganglions lymphatiques, le tissu adipeux, le diaphragme, la cavité pleurale, les poumons, s'introduire prématurément dans le foie et en ressortir peu après. Les localisations erratiques sont fréquentes.

Toujours chez la souris, la pénétration dans le foie à travers sa capsule peut se faire après 48 heures ; les douves creusent dans le parenchyme hépatique de véritables excavations qui augmentent de diamètre avec la taille des vers. Les douves évitent toujours les vaisseaux sanguins, d'accès cependant facile, mais provoquent souvent leur rupture ; elles finissent par pénétrer dans les canaux biliaires vers la 4e ou 5e semaine. Le stade crucial se situe au moment de cette pénétration, car les douves doivent traverser les parois biliaires à un stade où leur taille est assez petite et leur vigueur néanmoins suffisante pour franchir avec succès cette tunique solide. Elles sont encore immatures et ne deviendront adultes que dans leur habitat biliaire.

2. *S. mansoni* :

Une heure après la pénétration transcutanée des cercaires chez la souris, on retrouve des larves rampant à la surface du derme. Dès les premières 24 heures, les poumons constituent un point d'appel puissant ; nous y avons noté quelques zones congestives, mais pas encore de larves ; un jeune ver était repéré dans le cœur droit.

Après 48 heures, de larges segments des lobes pulmonaires basaux sont infiltrés de cellules ; les vers ne sont toujours pas décelables.

Le troisième jour, les poumons congestionnés présentent des plages striées de sillons hémorragiques, témoignant peut-être du passage des vers.

Les voies d'accès aux poumons restent mal définies : quelques faibles traînées pigmentaires entre les côtes, aux abords des zones d'inflammation des poumons, un ver découvert à ce niveau, permettent de penser que la progression jusqu'aux poumons peut s'effectuer de proche en proche, puis directement à travers la plèvre comme l'a signalé Wilks (1967).

Le quatrième jour, d'assez nombreux vers rampent dans le tissu pulmonaire, provoquant la rupture de petits capillaires et de multiples pétéchies. Ils ne pénètrent pas en profondeur, envahissent assez largement les surfaces lobaires. Nous n'avons pas noté, comme Wilks, de préférence pour les régions basales.

Le foie reste préservé jusqu'au 10e-12e jour. Dans l'intervalle, on assiste, comme l'a décrit Wilks, à un abandon progressif du parenchyme pulmonaire ; les schistosomules se dispersent dans la cavité pleurale, traversent la plèvre. La mauvaise qualité de nos coupes à ce stade ne nous a pas permis de les voir franchir le diaphragme. En revanche, le passage à travers la capsule de Glisson et l'envahissement du parenchyme hépatique apparaissent avec évidence. L'aspect histologique des poumons est alors redevenu normal.

Du 12e au 15e jour, les vers rampent dans le parenchyme hépatique, rompent des sinusoïdes, provoquant des micro-hémorragies. La croissance jusqu'alors partiellement inhibée se déclenche soudain avec l'hématophagie : l'attraction pour les gros vaisseaux devient impérieuse ; la pénétration se fait aussitôt, dans les veines centrales aussi bien que dans les rameaux porte. L'implantation dans les veines portales de tous les schistosomules s'effectuera par la suite ; les vers y deviendront adultes vers la 4e ou 5e semaine chez la souris.

L'ensemble de ces observations vient donc à l'appui des constatations de Wilks, à savoir que si certaines larves empruntent peut-être les voies sanguines, une fraction importante parvient à s'implanter dans le foie par progression directe à travers les tissus. Ce processus les apparente aux jeunes douves quant aux dommages mécaniques infligés par les parasites à l'organisme de l'hôte (1).

Métabolisme et tropismes d'orientation.

Les facteurs qui orientent les migrations des larves vers l'organe électif où s'effectue leur maturation sont assez mal connus. Sans aborder directement ce problème, nous nous bornerons à rechercher ici le rôle des choix alimentaires sur les tropismes histologiques manifestés par les vers.

1. *F. hepatica :*

Selon Dawes et Hughes (1964), les jeunes douves, dès qu'elles ont franchi la barrière intestinale, montrent une aptitude remarquable à se nourrir sur les tissus les plus variés ; on en retrouve les débris dans leurs caecums digestifs (cellules épithéliales, tissu connectif, fibres musculaires, etc.).

Cette voracité, consécutive peut-être à la longue diapause du stade métacercaire, ne détermine une croissance et un développement réguliers qu'après la pénétration dans le

(1) Diverses expériences, tant sur des Schistosomidés (Wilks, 1967), que sur d'autres familles de Trématodes (*Paragonimus westermani :* Yokogawa, 1960 ; *Diplostomum phoxini :* Buttner, 1966), ont montré que ces Helminthes négligeaient la voie sanguine pour adopter la progression directe ; ce processus, s'il n'est pas constant, n'est donc pas inhabituel chez les Trématodes.

foie : dans cet organe, les douves broûtent activement le parenchyme hépatique et creusent ainsi leur chemin (« eat their way ») ; des quantités de cellules sont détruites, et les sillons creusés sont de plus en plus larges et profonds à mesure que les douves grandissent. Chez ces formes juvéniles en migration, la digestion des cellules hépatiques s'effectue aussi par voie externe, grâce à la sécrétion d'une collagénase découverte par Howell en 1966. Ce matériel prédigéré facilite la progression des vers ; il est absorbé non seulement par la bouche, mais par le tégument dont la perméabilité à divers polyosides, acides aminés et protéines de faible poids moléculaire, témoigne de son rôle effectif dans le métabolisme (cf. J. Euzéby, 1971, p. 319 et suiv.).

La pénétration dans les canaux biliaires met un terme aux déprédations causées dans le foie. Les douves, alors abondamment nourries, quittent un parenchyme infiltré, hémorragique, qui deviendrait impropre à leur survie si elles y poursuivaient leur croissance.

A l'intérieur des canaux biliaires, les épines cuticulaires (fig. 1) et les ventouses des douves désagrègent l'assise cellulaire superficielle qui devient le siège d'un processus inflammatoire proliférant. Les arborescences épithéliales hyperplasiques qui envahissent la lumière du canal vont fournir aux douves, observe Dawes, une « pâture de tissu » constamment renouvelée, parce qu'entretenue par la présence des vers. Cette opinion semble également admise par Lagrange et Gutman (1961) qui considèrent que les douves se nourrissent sur la paroi distendue du canal ou de son contenu. Toutefois, J. Euzéby (1971) met en doute l'histophagie des vers adultes. Selon lui, leur cuticule épineuse, en suscitant une irritation puis la desquamation de l'épithélium biliaire, entraîne des épanchements sanguins dont les douves font leur aliment essentiel. Cette différence dans le comportement métabolique des vers, au cours de la croissance, apparaît avec évidence, observe-t-il, dans la réaction des vers aux médicaments : les formes jeunes histophages sont sensibles aux substances qui s'accumulent dans le parenchyme hépatique, alors que les adultes hématophages ne sont atteints que par les médications véhiculées par le sang.

Les voies biliaires, progressivement distendues, offrent un habitat adapté aux dimensions acquises par les douves. Dans les infestations modérées, cette localisation ne menace plus directement la vie de l'hôte ; elle permet une longue survie des vers (Durbin, 1952, Ben Dawes, 1962).

La rentabilité des infestations, c'est-à-dire la proportion de jeunes *Fasciola* atteignant la localisation biliaire, est très variable dans les infestations expérimentales. Elle oscille généralement entre 25 et 55 %. Il est difficile de savoir si ce gaspillage de douves est dû à des difficultés techniques de récupération ou s'il traduit la réalité dans les infections spontanées.

Quoi qu'il en soit, il ne semble pas que les migrations des vers soient « guidées » par des exigences alimentaires ; celles-ci ne deviennent déterminantes que s'il y a pénétration dans le foie ; elles conditionnent alors l'implantation définitive et le complet développement des jeunes distomes.

2. *S. mansoni :*

Les schistosomules, quelle que soit la voie qu'ils empruntent, envahissent, dès le 3e ou 4e jour de l'infestation, le parenchyme et les alvéoles pulmonaires. On peut se demander si cette attraction spécifique pour les poumons n'est pas imputable au fait que, succédant au stade libre des cercaires, les schistosomules recherchent l'oxygène libre avant d'être plus étroitement adapté à leur nouvel habitat.

Il ne peut s'agir d'un tropisme alimentaire ; car le séjour dans les poumons est transitoire, et les jeunes vers n'y trouvent pas d'aliments véritables : les caeca restent vides (fig. 2) ;

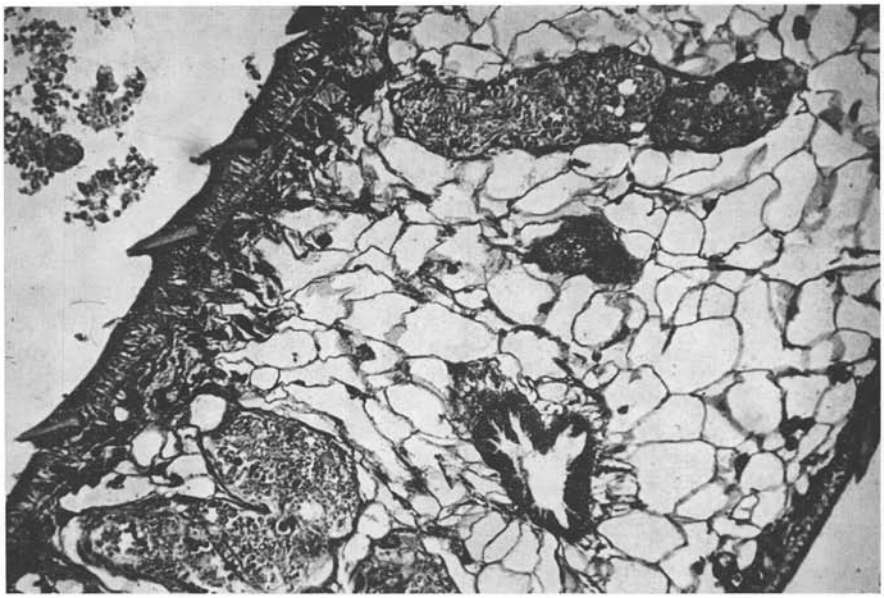

FIG. 1. — *F. hepatica* dans un canal biliaire, épines cuticulaires

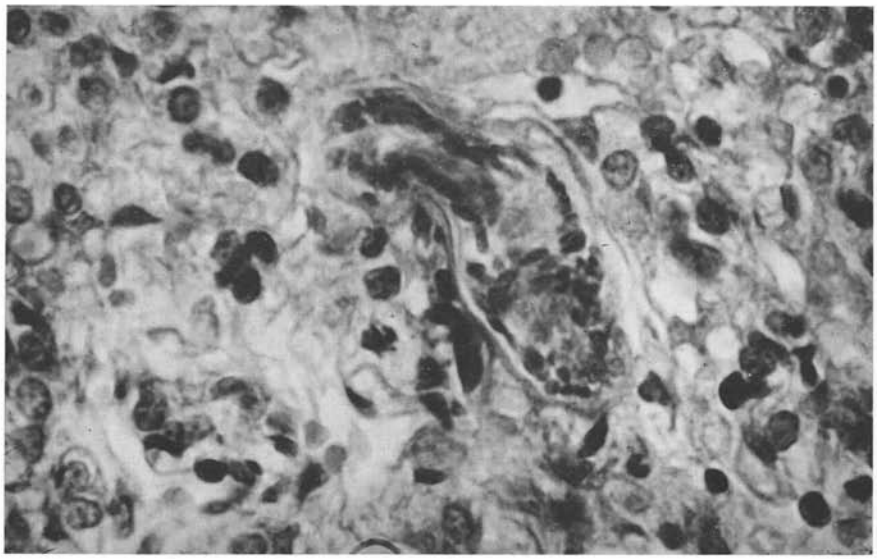

FIG. 2. — Jeune schistosomule de *S. mansoni* dans un poumon de souris. 4e jour d'infestation. Absence de débris alimentaires dans le tube digestif

il n'y a pas de mitoses, la croissance est nulle. Selon Olivier (1952), les nombreux schistosomules qu'il a récoltés chez la souris, de 4 à 14 jours après l'infestation étaient de très petite taille (0,035 × 0,15 mm à 0,028 × 0,36 mm), et ceux provenant de la fin de cette période ne différaient ni par la taille, ni par le développement de ceux obtenus au début (4e jour). Smyth (1966), Wilks (1967), (nous-mêmes dans le présent travail), avons confirmé ces observations. La présence de vers adultes dans le cœur droit et l'artère pulmonaire d'animaux de laboratoire, (fréquente pour *S. japonicum*, plus rare pour *S. mansoni*) pose la question de savoir si la maturation a pu se produire *in situ*, ou, ce qui semble plus vraisemblable, par la circulation de retour après maturation dans le foie.

FIG. 3. — Schistosomule de *S. mansoni* dans le parenchyme hépatique. Pigment abondant dans le tube digestif. Pétéchies dans le parenchyme

C'est la pénétration dans le parenchyme hépatique qui déclenche, avec les mitoses, une croissance rapide. A la différence des douves, cette croissance résulte d'un métabolisme purement sanguicole ; en dépit des occasions offertes lors des migrations antérieures, l'hématophagie ne se manifeste franchement qu'à ce stade (fig. 3).

Des essais de culture sur milieux au sang ont confirmé ce temps de latence : selon Smyth (1966), le milieu de Clegg n° 11 (Clegg, 1965), comportant sérum de lapin inactivé, solution saline de Earle, hydrolysate de lactamine, glucose, hématies et antibiotiques, permet le développement des schistosomules prélevés dans les poumons de souris, sans toutefois le conduire jusqu'à l'accouplement et la ponte. Mais si, dans le même milieu, on dépose des schistosomules, prélevés dans le derme dès après la pénétration à travers la peau, ceux-ci ne commencent à se nourrir d'hématies qu'au bout de 5 jours de simple survivance.

Pourquoi le sang porte hépatique a-t-il ce rôle déterminant sur la croissance et la maturation des vers ? On ne possède pas d'informations précises à ce sujet. Après l'accouplement cette spécificité sanguine ne se manifeste plus : l'exode des femelles les conduit vers des loca-

lisations dont la finalité semble seulement de libérer les œufs dans le milieu extérieur. L'hématophagie demeure toutefois un facteur essentiel de survie, si l'on en juge d'après les expériences de Goodchild (1958) sur *Schistosomatium douthitti :* des femelles adultes implantées dans un milieu non vascularisé comme la chambre antérieure de l'œil du rat poursuivent leur ponte pendant 25 jours, puis se cachectisent et meurent ; il en est de même pour les mâles après 50 jours.

Ainsi, comme pour les douves, les besoins alimentaires ne trouvent à se satisfaire que dans le foie pour le développement des schistosomules ; mais ils ne semblent pas intervenir dans l'orientation des migrations vers cet organe, ni dans le choix des femelles de leurs sites de ponte.

Incidences du comportement sur la symptomatologie.

Dans cette analyse comparative du comportement des jeunes *Fasciola* et des schistosomules de *S. mansoni,* peut-on incriminer des activités physiologiques communes pour justifier la similitude des symptômes, déterminés par ces distomes pendant la phase d'invasion ?

Les signes généraux importants (fièvre, asthénie, désordres allergiques, épisodes pulmonaires, cardiaques, etc.) qui caractérisent cette période traduisent des réactions plus ou moins violentes de l'organisme à l'agression parasitaire.

Or, le mode d'investissement de l'hôte définitif est, semble-t-il, très voisin dans l'un et l'autre cas : la progression directe à travers la cavité générale, négligeant les voies naturelles, et procédant par effraction d'organes et rupture de vaisseaux, s'observe chez les douves comme chez les schistosomes. Un tel comportement justifie à lui seul les manifestations réactionnelles de l'organisme de l'hôte.

Toutefois, les moyens utilisés ne sont pas les mêmes chez chacune des deux espèces : les douves progressent en détruisant et en consommant les cellules de l'organe investi ; elles « mangent » leur chemin, ce qui entraîne pour l'hôte une perte de substance parfois considérable, des foyers de nécrose, des hémorragies.

La pénétration des schistosomules de *S. mansoni* est plus discrète : les vers rampent et s'insinuent dans les tissus ; il n'y a pas de destruction de cellules, mais des traînées inflammatoires fugaces signalant les trajets ; il n'y a pas d'hémorragies, mais des ruptures de capillaires produisant de petites pétéchies rapidement résorbées.

Cette différence de comportement explique le caractère plus dramatique de la période prépatente dans la fasciolase que dans la schistosomose à *mansoni.*

Par ailleurs, certaines variations dans les itinéraires empruntés par l'une ou l'autre espèce peuvent avoir une résonance clinique différente dans la succession des symptômes.

Ainsi, la majorité des chercheurs s'accordent à reconnaître l'antériorité du passage des schistosomes à travers les poumons dans les premiers jours de l'infestation. Cette invasion précoce peut se traduire par des lésions et des troubles diversement appréciés par les auteurs. Pour Olivier (1952), comparant l'évolution chez la souris de *S. japonicum, Sch. douthitti* et *S. mansoni,* les trois espèces produisent des hémorragies pulmonaires précoces avant de migrer vers le système porte ; mais ces hémor-

ragies sont nombreuses et sévères pour les deux premières espèces alors qu'elles sont faibles pour *S. mansoni :* un grand nombre de vers traversent les poumons sans léser les vaisseaux, mais ils y demeurent durant une période relativement plus longue.

El Garem et coll. (1972) signalent qu'à la suite des modifications survenues dans les poumons de souris parasitées par *S. mansoni,* des signes d'endobronchite oblitérante apparaissent dès la première semaine après l'infestation.

Fuleihan et Abboud (1968) relèvent dans 11 cas de schistosomose précoce encore asymptomatique, des altérations légères quoique mesurables des fonctions pulmonaires. Ils concluent : « It therefore seems essential to treat Schistosome infections as early as possible if lung function is to be preserved. »

Les poussées inflammatoires observées chez nos souris confirment, sur le plan expérimental, ces observations. Sans évoquer un véritable syndrome de Loeffler, les altérations superficielles des lobes pulmonaires, qui intéressent parfois des secteurs très étendus dans les infections fortes, doivent avoir un retentissement fonctionnel appréciable au début de l'infestation.

Les migrations des douves dans la cavité péritonéale n'impliquent qu'occasionnellement un passage à travers les poumons. Elles commencent par errer d'un organe à l'autre et cette absence d'affinité histologique précise peut difficilement orienter un diagnostic clinique précoce.

C'est au cours du séjour dans le foie que les symptomatologies distomienne et schistosomienne vont peu à peu se différencier et acquérir une individualité propre.

Dans la distomatose à *Fasciola,* la phase hépatique initiale est particulièrement éprouvante pour le porteur en raison des lésions graves et des hémorragies provoquées par les douves. Chez les Herbivores, les épanchements sanguins dans le parenchyme hépatique et même dans la cavité générale déterminent des anémies intenses, menaçant souvent la vie de l'hôte.

Après la pénétration dans les canaux biliaires, les signes généraux s'amendent ; la phase d'angio-cholite chronique s'amorce : la symptomatologie devient typiquement biliaire.

L'envahissement du foie par les schistosomules de *mansoni* ne s'accompagne ni de destructions, ni de détournement de substance. Le retentissement est donc moins marqué, sinon asymptomatique. Selon Most et Lévine, 1963, le tableau clinique de cette schistosomose à la phase d'invasion se présente rarement comme une maladie aiguë, hautement fébrile, mais plutôt comme un simple épisode fébrile plus ou moins durable, pouvant en imposer pour une infection virale. Les réactions sévères seraient imputables à un état hyperallergique, à une hypersensibilisation aux vers immatures (Jordan et Webbe, 1969).

Cependant, c'est en pénétrant dans le foie que les Schistosomules commencent à s'alimenter en consommant du sang dans des proportions appréciables. On peut donc se demander si une anémie par carence (et non d'origine mécanique comme dans le cas des douves) ne devrait pas apparaître à la phase hépatique de la période d'invasion.

De fait, Kloetzel et Lewert (1966), effectuant des recherches quantitatives sur la production du pigment résiduel rejeté par les vers dans le foie de souris, infestées chacune par 40 cercaires de *mansoni,* donnent à cet égard les estimations suivantes : si toute l'hémoglobine métabolisée par les vers (1) était récupérée au bout de 100 jours dans les foies parasités, elle atteindrait un cinquième environ du volume total de l'hémoglobine sanguine.

Mais, selon les auteurs précités, les vers restituent le fer héminique avec le pigment. Le foie intervient alors pour le fixer, ce qui pourrait expliquer que l'hôte échappe, dans les primo-infestations bilharziennes à une anémie de type ankylostomien (Buttner, 1969). Jordan et Webbe (1969) signalent cependant qu'une anémie hypochrome se produit parfois à ce stade de la maladie.

L'acquisition de la maturité, suivie de la migration des femelles vers leur habitat définitif, inaugure la phase d'état dominée par une symptomatologie intestinale. Cette phase est dès lors liée à la localisation des adultes et à la dispersion des œufs dans l'éventail veineux mésentérique.

En conclusion, le retentissement clinique assez analogue, observé lors de l'invasion de l'hôte par ces deux espèces de Trématodes, traduit surtout une communauté de comportement des parasites agresseurs dans leur mode de progression intraorganique et leur pénétration dans le foie.

Il reste qu'une interprétation plus poussée de l'étiologie des symptômes devrait également tenir compte de certains facteurs qualitatifs inhérents à l'hôte. C'est ainsi que, dans leur étude comparative de deux distomatoses pancréatiques de l'homme et des Bovidés, H. Galliard et P. Guyet-Rousset (1961) signalaient — indépendamment du comportement spécifique des vers — des différences structurales et physiologiques de l'organe parasité pouvant expliquer la plus ou moins grande tolérance de l'hôte à ce parasitisme.

Dans le cadre limité de ce travail, nous n'avons pu envisager cet aspect fort intéressant des relations hôte-parasite.

Bibliographie

BEN DAWES, 1961. — *Nature,* Lond., *190,* 646-47.

—, —, 1961. — On the early stages of *Fasciola hepatica* penetrating in the liver of an experimental host, the mouse : a histological picture. *J. Helminth.,* R.T. Leiper Suppl., 41-52.

—, —, 1961. — The juvenile stages of *F. hepatica,* during early penetration into the liver of the mouse. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. and Hyg., 55,* 310-11.

—, —, 1962. — On the growth and maturation of *F. hepatica L.* in the mouse. *J. Helminth., 36,* 11-38.

(1) Rogers (1940) avait pu constater que les Schistosomes possédaient une activité protéolytique avec une spécificité marquée pour l'hémoglobine. Par ailleurs, l'identité spectrale entre le pigment extrait des caeca des vers et celui des foies de souris parasitées permettait d'affirmer que le pigment hépatique était bien le produit du métabolisme des vers. Enfin, la parenté spectrale des pigments hépatique et intracaecal avec le spectre de l'hémine confirmait l'origine sanguine de ces 2 pigments.

—, —, 1963. — The migration of juvenile worms of *F. hepatica* through the wall of the intestines in the mouse with some observations on food and feedings. *Parasit., 53,* 109-122.

—, —, 1963. — Hyperplasia of the bile ducts in fasciolasis and its relation to the problem of the nutrition in the liver-fluke, *F. hepatica* L. *Parasit., 53,* 123-33.

—, —, 1963. — Some observations of *F. hepatica* L. during feeding operations in the hepatic parenchyma of the mouse, with notes on the nature of liver damage in this host. *Parasit., 53,* 135-43.

—, —, 1963. — *Nature,* Lond., *198,* 1011-12.

—, —, and HUGHES (D. L.), 1964. — Fasciolasis : the invasive stages of *F. hepatica* in Mammalian hosts. *Adv. in Paras., 2,* 97-165.

—, —, —, —, —. 1970. — Fasciolasis : the invasive stages in Mammals. *Adv. in Paras., 8,* 259-74.

BORAY (J. C.), 1969. — Experimental Fasciolasis in Australia. *Adv. in Paras., 7,* 96-210.

BUTTNER (A.), 1966. — Etude comparée de deux infestations de poissons d'eau douce par des furcocercaires de Strigéidés (Vers - Trématodes). *C.R. Séa. Soc. Biol., 160,* 1175-78.

— —, 1969. — Observations sur le rôle du pigment dans les hépatites bilharziennes. *H.D. Srivastava Commemor. Vol.,* 555-59.

CLEGG (J. A.), 1965. — *In vitro* cultivation of *S. mansoni. Expl. Parasit., 16,* 133-47.

CORT (W. W.), 1921. — The development of the Japanese flood fluke, *S. japonicum* Katsurada in the final host. *Am. J. Hyg., 1,* 1-38.

DURBIN (C. G.), 1952. — Longevity of the liver fluke *Fasciola* sp. in sheep. *Proc. Helminth. Soc. Wash., 19,* 120.

EL GAREM (A. A.), WASSEF (S. A.), HABIB (H.) et GHOBRIAL (S. Y.), 1970. — Study of pulmonary involvement in *S. mansoni* infection in mice utilising single and repeated infection as well as simple and repeated therapy. *J. Egypt. med. Ass., 53,* 203-13.

EUZÉBY (J.), 1971. — *Les maladies vermineuses des animaux domestiques et leurs incidences sur la pathologie humaine.* T. II : Maladies dues aux Plathelminthes, 2e Fascicule : Trématodes. Livre I : Généralités. Distomatoses hépato-biliaires. Vigot Frères édit.

FAUST (E. C.) et MELENEY (H. E.), 1924. — Studies on Schistosomiasis *japonica. Am. J. Hyg.,* Monogr. Series, *3,* 339.

— —, JONES (C. A.) et HOFFMAN (W. A.), 1934. — Studies on Schistosomiasis *mansoni* in Puerto Rico. III. Biological studies. 2. The Mammalian phase of the life cycle. *Puerto Rico J. Publ. Health a. trop. Med., 10,* 133-96.

FULEIHAN (F. I. D.) et ABBOUD (R. T.), 1968. — Pulmonary function in patients with early asymptomatic schistosomiasis before and after treatment with sodium antimony dimescaptosuccinate (Astiban). *Amer. J. trop. Med. a. Hygiène, 17,* 372-77.

GALLIARD (H.) et GUYET-ROUSSET (P.), 1961. — Etude comparative de la distomatose pancréatique chez l'homme et les Bovidés. *Ann. Parasit. hum. et comp., 36,* 57-68.

GOODCHILD (C. G.), 1958. — Implantation of *Schistosomatium douthitti* into the eyes of rats. *Expl. Paras., 9,* 152-64.

GOTO (T.), 1932 — Beiträge zur Kenntnis der migrationsroute von *S. japonicum* in den endwirten. *Fukuoka Ikwadaigaku-Zasshi, 25,* 11-13.

HOWELL (R. M.), 1966. — Collagenase activity of immature *F. hepatica. Nature,* London, *209,* 713.

JORDAN (P.) et WEBBE (G.), 1969. — *Human Schistosomiasis,* Londres, William Heinemann Medical Books Ltd.

KLOETZEL (K.) et LEWERT (R. M.), 1966. — Pigment formation in *S. mansoni* infections in the white mouse. *Amer. J. trop. Med. a. Hyg., 15,* 28-31.

KOPPISCH (E.), 1937. — Studies on Schistosomiasis *mansoni* in Puerto Rico. IV. The pathological anatomy of experimental Schistosomiasis in the rabbit and albino rat. *Puerto Rico J. Publ. Health a. trop. Med., 13,* 1-54.

LAGRANGE (E.) et GUTMANN (A.), 1961. — Sur l'infestation expérimentale de la souris par *F. hepatica, Riv. Parassit., 22,* 93-101.

LA RUE (G.-R.), 1951. — Host-parasite relations among the digenetic Trematodes. *J. Parasit., 37,* 333-42.

MIYAGAWA (Y.), 1913. — Ueber den Wanderungsweg des *Schistosomum japonicum* durch Vermittelung des Lymphgefässystems des Wirtes. II. Mitteilung. *Centralbl. f. Bakteriol., 68,* 204-06.

— —, et TAKEMOTO (S.), 1921. — The mode of infection of *Schistosomum japonicum* and the principal route of its journey from the skin to the portal vein in the host. *J. Pathol. a. Bacteriol., 24,* 168-74.

NARABAYASHI (H.), 1915. — Description of the route of migration of *S. japonicum* in the body of animals. *Chu-gai Iji Shinshi* (*Int. Med. J.*), *828* (*in Japanese*).

OLIVIER (L.), 1952. — A comparison of infections in mice with three species of Schistosomes, *S. mansoni, S. japonicum* and *Sch. douthitti. Amer. J. Hyg., 55,* 22-35.

ROGERS (W. P.), 1955. — Haematological studies on the gut contents of certain Nematode and Trematode parasites. *J. Helminth., 18,* 53-67.

SADUN (E. H.), LIN (S. Sh.) et WILLIAMS (J. E.), 1958. — Studies on the host-parasite relationships to *S. japonicum.* I. The effect of single graded infections and the route of migration of schistosomula. *Amer. J. trop. Med. a Hyg., 7,* 494-99.

SINCLAIR (K. B.), 1967. — Pathogenesis of *Fasciola* and other liver flukes. *Helm. Abstr., 36,* 115-34.

SMYTH (J. D.), 1966. — *The physiology of Trematodes,* Edimbourg et Londres (Oliver a. Boyd, edit.), 142.

SUEYASU (Y.), 1920. — On the migratory course of *S. japonicum* in the body of the final host. *Kyoto Igaki Zasshi* (*J. Kyoto med. Assoc.*) (*in Japanese* with *German summary*).

WILKS (N. E.), 1967. — Lung to liver migration of Schistosomes in the laboratory mouse. *Amer. J. trop. Med. a. Hyg., 16,* 599-605.

YOKOGAWA (M.), YOSHIMURA (H.), OKURA (T.), SANO (M.), TSUJI (M.) et TAKANO (S.), 1959. — Studies on the route of the migration of the larvae of *Paragonimus westermani* in rats by Evans-Blue technique. I. The excystation times and the distribution of the penetration sites of the excysted larvae. *J. Parasit., 45* (Abstr. N° 4 ; Sect. 2), 20.

YOKOGAWA (S.), CORT (W. W.) and YOKOGAWA (M.), 1960. — *Paragonimus* and Paragonimiasis. *Expl. Parasit., 10,* 81-205.

YOLLES (T. K.), MOORE (D. V.), DE GIUSTI (D. L.), RIPSOM (C. L.) et MELENEY (H. E.), 1947. — A technique for the perfusion of laboratory animals for the recovery of Schistosomes. *J. Parasit., 33,* 419-26.