

ROLE DE L'INFLAMMATION DANS LE DÉPARASITAGE SPONTANÉ DE *STRONGYLOIDES RATTI*

J. BAILENGER et A. LACASSIE*

RÉSUMÉ. Pour établir le rôle de l'inflammation et de ses composants dans le déparasitage spontané de *Strongyloides ratti*, les rats sont traités par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (indométacine, salicylate de sodium) ou par des antagonistes de certains médiateurs (dexchlorphéniramine, cyproheptadine, prométhazine). Les résultats sont comparés à ceux obtenus avec des traitements similaires de rats parasités par des Nématodes donnant également lieu à des phénomènes de déparasitage spontané : *Trichinella spiralis*, notamment, mais aussi *Nippostrongylus brasiliensis*.

Une coordination des différentes interprétations permet d'envisager un schéma qui rend compte du déroulement des réactions qui conduisent au rejet du parasite.

The role of inflammation in spontaneous cure of *Strongyloides ratti* infestation

SUMMARY. In order to assess the role of inflammation and its components in spontaneous cure of *Strongyloides ratti* infestation, rats were treated with non-steroid anti-inflammatory agents (indometacin ; sodium salicylate) or with antagonists of certain mediators (dexchlorpheniramin ; cyproheptadin, promethazin). Results were compared with those obtained in similar treatments of rats infested by other Nematoda which also give rise to spontaneous cure : especially *Trichinella spiralis*, and *Nippostrongylus brasiliensis*.

Coordinating the various findings made it possible to devise a pattern accounting for the chain of reactions that lead to rejection of the parasite.

Introduction

Nous nous proposons d'apporter des faits expérimentaux pour contribuer à la compréhension du mécanisme du *déparasitage spontané* du Rat lors d'une primo-infestation par *Strongyloides ratti*.

Le parasitisme concernant ce Nématode a été peu analysé. Par contre, les évolutions de *Nippostrongylus brasiliensis* (*N.b.*) et de *Trichinella spiralis* (*T.s.*), qui sont comparables à celle de *Strongyloides ratti* (*S.r.*), ont fait l'objet de très

* Université Bordeaux II, U.E.R. Sciences pharmaceutiques - Organisation animale, Parasitologie et mycologie humaines (Pr. J. Bailenger), place de la Victoire, F 33076 Bordeaux Cedex.

Accepté le 8 avril 1986.

nombreuses études qui conduisent la plupart des auteurs à admettre que l'expulsion spontanée des adultes serait, en grande partie, déterminée par les réactions inflammatoires qu'ils provoquent sans que l'accord soit réalisé sur le facteur déterminant de l'expulsion ni sur l'origine de l'inflammation.

Pour établir le rôle de l'inflammation et de ses composants dans le déparasitage spontané de *N.b.* et de *T.s.* les auteurs ont étudié les conséquences, sur le parasitisme, des traitements par des antagonistes de certains médiateurs ou par des anti-inflammatoires.

En travaillant sur *S.r.* nous étudions d'une part, trois antagonistes des amines vaso-actives (maléate de dexchlorphéniramine — antihistaminique —, cyproheptadine — antisérotonine et antihistaminique —, Chl de prométhazine — antihistaminique —) et d'autre part, deux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (indométacine et salicylate de sodium). Nous excluons les anti-inflammatoires stéroïdiens dont l'action globale, sur les différents constituants de la réaction inflammatoire et sur les mécanismes immunologiques qui peuvent en être la cause, ne permet pas de préciser le rôle spécifique d'un composant déterminé. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens exercent une action plus partielle, indépendante de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal.

Matériel et méthodes

Les rats en expérimentation sont de souche Wistar, de sexe mâle et âgés de 6 semaines. Leur infestation par *S.r.*, la surveillance du parasitisme et le dosage de la corticostéronémie ont été précédemment décrits (Bailenger et Guy, 1982).

Les animaux, soumis à une modalité expérimentale déterminée, sont groupés en un lot et les résultats correspondent à une valeur moyenne pour le lot considéré : les œufs et les larves sont numérisés dans des échantillons fécaux constitués, à parties égales, par les selles des différents rats d'un même lot ; de même, la corticostéronémie est dosée sur un échantillon de plasma constitué par des volumes égaux du plasma de tous les animaux d'un même lot.

Traitements : Le produit est soit injecté par voie intra-musculaire, dans les pattes postérieures alternativement droite et gauche (Chl de prométhazine), soit ingéré. Dans ce cas il est, ou bien mis en suspension dans une solution à 4 p. 100 de gomme arabique, à une concentration fonction de la posologie choisie, et administré par tubage gastrique sous un volume de 0,5 ml (Indométacine), ou bien dissous dans l'eau de boisson à des concentrations en rapport avec la posologie adoptée (dexchlorphéniramine, cyproheptadine, salicylate).

Pour les produits dissous dans l'eau de boisson, la dose administrée est relativement précise puisque chacun des rats en expérience est isolé dans une cage. Chaque animal dispose donc d'un biberon individuel dans lequel on mesure, *chaque jour*, un volume de solution correspondant à la posologie choisie. On peut ainsi tenir compte des variations des besoins individuels en volumes de boisson et ajuster quotidienne-

ment les volumes aux besoins manifestés par chaque animal en diluant, plus ou moins, la solution mère.

Les animaux témoins reçoivent les mêmes volumes de solvants, dans les mêmes conditions.

Les traitements commencent à une époque du parasitisme, indiquée pour chaque expérience, et sont poursuivis pendant toute la durée du parasitisme.

Résultats

1 - Dexchlorphéniramine et Cyproheptadine

Après des essais préliminaires nous avons adopté des doses quotidiennes de 40 mg/kg pour la dexchlorphéniramine et de 1 ou 2 mg/kg pour la cyproheptadine. Les produits sont dissous dans l'eau de boisson et administrés, en continu, à partir du lendemain de l'infestation (*tableau I*).

TABLEAU I. — Traitement par la dexchlorphéniramine (40 mg/kg) et la cyproheptadine (2 mg/kg). Influence sur le parasitisme et la corticostéronémie.

Temps (jours)	Œufs + Larves / g de selles. 10 ³	
	non traités	traités
5	34	36
7	131	182
8	180	212
11	83	154
13	47	91
15	11	25
18	3	6
20	0,1	0,4

Début du traitement : le lendemain de l'infestation ; infestation : 15.10³ larves ; numération : moyenne de 14 rats.

Ce traitement ne modifie pas la période à laquelle le nombre d'éléments parasitaires dans les selles est maximum ; il n'empêche pas le déparasitage spontané, dont le terme n'est pas modifié ; on peut tout au plus noter un nombre constamment supérieur d'éléments parasitaires fécaux, chez les rats traités, pendant toute la durée du déparasitage. Le traitement n'influence pas la corticostéronémie.

2 - Chl de Prométhazine

Après des essais préliminaires et compte tenu des données bibliographiques, nous avons adopté la posologie quotidienne de 20 mg/kg en commençant le traitement 5 jours après l'infestation. Sous son influence, le nombre des éléments parasitaires présents dans les selles est augmenté pendant toute l'évolution, mais le terme du

déparasitage n'est pas sensiblement modifié (*tableau II*). Quant à la corticostéronémie, 16 h après la 1^{re} injection, elle passe de 4,4 μg à 16,4 μg , puis revient à 4,8 μg 16 heures après la seconde injection et s'y maintient lorsqu'on poursuit le traitement.

TABLEAU II. — Influence du Chl de prométhazine sur le parasitisme par *S.r.*

Temps (jours)	Œufs et larves / g de selles. 10 ³			
	0	20 mg/kg	0	20 mg/kg
5	6	10	28	12
7	78	150	187	216
8	81	108	—	—
9	57	87	77	140
11	27	52	—	—
12	—	—	31	57
13	25	51	—	—
14	—	—	39	57
15	9	21	—	—
16	—	—	12	32
18	2	2	—	—
19	—	—	0,8	9

Infestation 16.10³ larves ; début du traitement (5 jours après l'infestation). Numération : moyennes de 4 rats par lot.

3 - Indométacine

Les protocoles expérimentaux font varier trois paramètres : les doses, les modalités d'administration et le début des traitements.

1 — Doses et modalités d'administration variables (*tableau III*).

Les traitements sont effectués à partir du 3^e jour de l'infestation avec 3,5 mg/kg (exp. 1), ou à partir du 5^e jour avec 1 ou 2,5 mg/kg (exp. 2), 2,5 mg/kg répartis en 2 fois (exp. 3), et 2,5 mg/kg répétés 2 fois (exp. 4). Le fractionnement des doses a été réalisé pour tenir compte de la rapidité d'élimination de la molécule.

Sous l'influence de l'indométacine, le nombre d'œufs et de larves dans les selles est accru, mais dans tous les cas le déparasitage se produit ; on note tout au plus, un léger retard provoqué par la dose de 5 mg/kg répartie en 2 fois.

2 — Époques du traitement (*tableau IV*).

La dose quotidienne de 2,5 mg/kg commence à être administrée soit 15 jours avant l'infestation, soit 5 jours après. L'intensification apparente du parasitisme établie d'après le nombre d'éléments présents dans les selles est du même ordre quel que soit le moment auquel le traitement commence. Le déparasitage n'est pas empêché, mais il semblerait que les rats soumis au traitement prolongé éliminent plus difficilement leurs vers : au 19^e jour, leurs selles renferment encore 13 200 éléments contre 800 pour les rats non traités ou dont le traitement a commencé 5 jours après l'infestation.

TABLEAU III. — Action de l'indométacine (mg/kg) sur le parasitisme (nbre d'éléments / g de selles. 10^3).

Temps (jours)	Exp. 1		Exp. 2			Exp. 3			Exp. 4	
	0	3,5	0	1	2,5	0	2,5	1,25 × 2	0	2,5 × 2
5	—	—	6	5	11	28	13	21	61	73
7	386	394	78	123	131	187	249	160	98	208
9	197	224	57	—	165	77	96	118	110	117
11	58	115	27	39	80	—	—	—	—	—
12	—	—	—	—	—	31	41	40	52	48
13	—	—	25	62	68	—	—	—	47	25
14	17	40	—	—	—	39	34	59	20	11
15	—	—	9	26	12	—	—	—	—	—
16	6	20	—	—	—	13	15	15	4	15
18	0,6	4	2	1	2	—	—	—	—	—
19	—	—	—	—	—	1	1	2	0,4	10
21	1	1,6	—	—	—	1	0,2	1	0	4
23	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0,8
Nombre de rats	8	8	4	4	4	4	5	5	5	6
Nombre de morts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Infestations	15.10 ³		16.10 ³			16.10 ³			14.10 ³	

Début des traitements : 5 jours après l'infestation, sauf pour l'expérience 1 (3 jours après infestation).

TABLEAU IV. — Action de l'indométacine (2,5 mg/kg) sur le parasitisme (nbre d'éléments / g de selles. 10^3).

Temps (jours)	0	— 15*	+ 5**
5	28	26	13
7	187	208	249
9	77	95	96
12	31	42	41
14	39	44	34
16	13	18	15
19	0,8	13	0,8
21	0,8	4	0,2
Nombre de rats	4	5	5
Nombre de morts	0	0	0
Infestation	16.10 ³ larves		

* — 15 : traitement commencé 15 jours avant l'infestation ;

** + 5 : traitement commencé 5 jours après l'infestation.

Ainsi, l'indométacine administrée quotidiennement, par voie buccale, à partir du 5^e jour de l'évolution des Strongles à des doses variant de 1 à 2,5 mg/kg, augmente sensiblement le nombre des œufs et des larves présents dans les selles mais ne s'oppose pas au déparasitage. Le traitement peut toutefois retarder le moment de la disparition totale des éléments parasitaires, soit en élevant la posologie au-dessus de 2,5 mg/kg soit en le commençant 15 jours avant l'infestation tout en maintenant la posologie à 2,5 mg/kg.

Parallèlement aux variations que nous venons de rapporter nous avons pu confirmer qu'un traitement quotidien de 15 jours par 3,5 mg/kg ne modifie pas la corticostéronémie.

4 - Salicylate de sodium

Le salicylate de sodium est dissous dans l'eau de boisson à une concentration de 2 à 3 p. 1 000 telle qu'en raison d'une absorption quotidienne de 15 à 20 ml, la posologie s'établit aux environs de 200 mg/kg. Le traitement est commencé soit 15 jours avant l'infestation, soit 5 jours après.

Parasitisme : Quelle que soit l'époque à laquelle le traitement est institué, il retarde au 15^e jour le début du parasitage qui se produit au 9^e jour chez les témoins. Le terme du déparasitage est également considérablement retardé : il est atteint au 18^e jour chez les témoins tandis qu'il se produit au-delà du 24^e jour (*tableau V*) et du 28^e jour (*tableau VI*).

TABLEAU V. — Traitement par le salicylate de sodium commence 15 jours avant l'infestation.

Temps (jours)	Parasitisme*	
	(œufs + 0	larves/g de selles. 10 ³) 200 mg/kg
6	183	211
8	291	156
9	207	230
10	164	234
11	115	228
13	100	245
15	33	107
17	8	121
18	1	66
20	2	62
22	0	18
24	—	10

Infestation : 15.10³ larves.

* Parasitisme : moyennes de 8 rats pour chaque lot.

TABLEAU VI. — Traitement par le salicylate de sodium commencé 5 jours après l'infestation.

Temps (jours)	Parasitisme (œufs + larves/g de selles). 10 ³		Corticostéronémie*	
	0	200 mg/kg	0	200 mg/kg
7	381	492	—	—
9	232	262	—	—
11	75	244	—	—
14	43	195	6	—
15	—	—	—	8
18	0,4	87	6,3	7,4
21	1	41	8,5	6
25	1	31	9,3	5
28	0	6	7	5,8

* Rats parasités 0 : rats non traités.

Parasitisme : moyennes établies sur des lots de 10 rats ; corticostéronémie : moyennes pour des lots de 5 rats ; infestation 15.10³ larves.

Le traitement par le salicylate de sodium n'empêche donc pas le déparasitage, mais son début et son terme sont considérablement retardés.

Corticostéronémie : En dehors de toute infestation, le début d'un traitement, par 200 mg/kg, provoque une élévation passagère du taux plasmatique de la corticostérone qui passe de 8,2 µg à 18,2 µg/100 ml en 36 heures ; il reprend sa valeur normale (7,5 µg) au bout de 24 heures et s'y maintient jusqu'aux environs du 10^e jour puis tend à s'abaisser progressivement à 5,5 µg au 14^e jour ; l'arrêt du traitement permet le retour à la normale (8 µg) au 21^e jour, tandis que sa poursuite accentue l'hypocorticostéronémie à 4,5 µg.

Un pré-traitement de 15 jours avant l'infestation abaisse la corticostéronémie de 6,2 à 4 µg mais n'empêche pas l'hypercorticostéronémie parasitaire réactionnelle qui, 36 h après l'invasion larvaire, est aussi intense (28 µg) qu'en l'absence de traitement (32 µg).

Les dosages effectués à partir du 15^e jour du parasitisme, lors du traitement commencé 5 jours après l'infestation (*tableau VI*), confirment le maintien de la corticostéronémie à un taux normal.

On peut donc affirmer que l'action anti-inflammatoire du salicylate de sodium, s'exerce spécifiquement indépendamment d'une action corticotrope.

Discussion

Afin d'interpréter nos résultats pour contribuer à la compréhension du mécanisme du déparasitage spontané de *S.r.*, il est nécessaire de tenir compte des données suivantes : 1) délimiter le phénomène ; 2) faire le point sur les connaissances acquises le concernant ; 3) préciser la pharmacologie des médicaments employés.

Le *déparasitage spontané* caractérise *S.r.*, *T.s.* et *N.b.* ; il correspond à l'élimination spontanée des adultes de l'intestin des rats lors d'une primo-infestation et doit être dissocié, d'une part de la « *self-cure* » décrite par Stoll (1929) pour traduire le déparasitage provoqué par une surinfection, d'autre part de *l'expulsion rapide* se produisant lors d'une réinfestation. Cette dissociation n'exclut pas une identité des mécanismes impliqués mais elle est voulue pour essayer de simplifier le problème en le cernant de plus près.

Les publications relatives à *S.r.* sont peu nombreuses contrairement à celles parues sur *N.b.* et, à un degré moindre, sur *T.s.* En raison de la localisation des adultes, nous pensons que le mécanisme de l'élimination de *S.r.* s'apparente davantage à celui de *T.s.*, tous deux implantés dans la profondeur de la muqueuse, plutôt qu'à celui de *N.b.* qui vit dans le lumen intestinal. Nous considérerons donc plus particulièrement les travaux concernant la trichine pour compléter les données acquises avec *S.r.* et les mettre en parallèle avec nos résultats.

En dépit des nombreuses études faites pour découvrir le mécanisme de l'expulsion spontanée de ces Nématodes, celui-ci reste encore indéfini. Toutefois, un certain nombre de faits expérimentaux peuvent être dégagés.

Le rejet des adultes n'est pas la conséquence de leur vieillissement mais des réactions de défense de l'organisme (Olson et Schiller, 1978b ; Bailenger et coll., 1976 ; Markell, 1958 ; Pambuccian et coll., 1969 ; Coker, 1955). Il est constamment précédé d'altérations structurelles des vers et associé à une inflammation importante de l'intestin (Genta et Ward, 1980 ; Mimori et coll., 1982 ; Nawa et Korenaga, 1983 ; Olson et Schiller, 1978a). Les altérations ne suffiraient pas pour provoquer le déparasitage comme le montrent les expériences de transplantation des vers lésés (Wakelin et Denham, 1983 ; Kozar et coll., 1971 ; Dinetta et coll., 1972 ; Machnicka, 1972 ; Walls et coll., 1973 ; Gore et coll., 1974 ; Ruitenberget Sterrenberg, 1974 ; Ogilvie et Worms, 1976, Manson-Smith et coll., 1979 ; Perrudet-Badoux, 1980). Par contre, si les vers, avant d'être lésés, sont transférés dans un intestin où l'inflammation est importante, ils sont éliminés en même temps que les vers ayant provoqué cet état (Wakelin et Denham, 1983).

L'association étroite entre les réactions inflammatoires dont l'intestin est le siège et l'élimination des helminthes suggère une relation de cause à effet. Les auteurs insistent, notamment, sur une corrélation entre l'infiltrat mastocytaire et le déparasitage spontané (Ruitenberget Elgersma, 1976 ; Tronchin et coll., 1979 ; Race et coll., 1980 ; Alizaden et Wakelin, 1982). L'activité fonctionnelle des mastocytes de la muqueuse intestinale, pendant l'élimination de *N.b.* ou de *T.s.*, est prouvée par la présence, dans le sang des rats, de la protéase II sécrétée par ces cellules (Woodbury et coll., 1984).

Cette réponse mastocytaire au parasitisme soulève deux questions : quelles en sont les causes ? Comment pourrait-elle déterminer l'expulsion des vers ?

Les cellules T joueraient un rôle fondamental pour le déparasitage spontané comme le prouvent des expériences nombreuses et variées (Ogilvie et Jones, 1967 ; Kassai et coll., 1968 ; Jones et Ogilvie, 1971 ; Murray, 1972 ; Walls et coll., 1973 ; Ruitenberget Steerenberg, 1974 ; Ljungstrom et Ruitenberget, 1976 ; Love et coll.,

1976 ; Ruitenbergh et Elgersma, 1976 ; Moqbel et Wakelin, 1981 ; Haig et coll., 1984). Dans la trichinose, les cellules T des nodules lymphatiques mésentériques migrent dans la muqueuse intestinale et se concentrent dans la zone où se localisent les vers (Rose et coll., 1976 ; Love et Ogilvie, 1977 ; Ottaway, 1980).

Les mastocytes seraient thymodépendants ; leur attraction serait provoquée par une réaction d'hypersensibilité retardée dont l'intervention est mise en évidence par Larsh et Race (1975), Vernes et coll. (1975b).

Après avoir envisagé le rôle des cellules T dans la réponse mastocytaire, nous allons analyser le mécanisme par lequel les mastocytes pourraient déterminer l'expulsion des vers. Ils subirait une dégranulation par une réaction d'hypersensibilité immédiate. Mayrhofer et coll. (1976) ont mis en évidence des Ig E au niveau des mastocytes de l'intestin des rats porteurs de *N.b.* Ainsi, ils libèrent des enzymes lytiques et des médiateurs vaso-actifs (histamine, 5 hydroxytryptamine — sérotonine —, kinines, prostaglandines) ; l'augmentation de la perméabilité capillaire qui en résulte permet une concentration accrue des anticorps dont la participation au déparasitage spontané ne peut être exclue (Love et coll., 1976). On admet généralement que l'action directe sur les Nématodes, des anticorps circulants et plus encore de ceux produits localement dans l'intestin, tels les Ig A sécrétoires (Crandall et Crandall, 1971 ; Sinski et Holmes, 1977), pourraient jouer un rôle important ; ils seraient, en partie, responsables des lésions présentées par les helminthes. Les anticorps peuvent également former des complexes précipitants dans les espaces intercellulaires qui, en s'ajoutant aux transformations profondes de la muqueuse intestinale induites par la dégranulation mastocytaire, modifient l'environnement tissulaire et le rendent impropre à la survie des helminthes (Larsh et Race, 1975 ; Catty, 1976).

Les médiateurs physiologiquement actifs, libérés par la dégranulation des mastocytes sensibilisés, interviendraient donc fondamentalement dans le déparasitage spontané, par la vasodilatation qu'ils provoquent et l'accroissement de la perméabilité capillaire qui en découle. Pour le démontrer, les auteurs ont essentiellement travaillé sur *N.b.* et ont plus particulièrement étudiés, avec des résultats contradictoires, le rôle de l'histamine et de la sérotonine en notant les conséquences des traitements par ces amines ou par des substances histamino-libératrices, l'effet des antagonistes de ces amines et des inhibiteurs de leur synthèse, ainsi que l'augmentation considérable de leur taux, mis en évidence pour *N.b.* et *S.r.* (Olson et Schiller, 1978a).

Le retentissement négligeable sur l'évolution de *S.r.* que nous avons obtenu par des traitements au maléate de dexchlorphéniramine (antihistaminique) et à la cyproheptadine (antisérotonine et antihistaminique) rejoint les résultats obtenus avec la cyproheptadine (Keller et Ogilvie, 1972), la mépyramine (Urquhart et Mulligan, 1965 ; Keller et Ogilvie, 1972), ou l'acide lysergique (Urquhart et Mulligan, 1965).

Par contre, Campbell et coll. (1963) prolongent la présence des trichines dans l'intestin des souris en mélangeant à leur nourriture des doses *très élevées* de cyproheptadine, ou de dexchlorphéniramine.

Sous l'influence du Chl de prométhazine, nous avons noté que le nombre des

œufs et larves présents dans les selles est accru tout en diminuant progressivement comme chez les animaux traités. Ces résultats confirment ceux obtenus avec *T.s.* (Stewart et coll., 1985) ainsi qu'avec *N.b.* (Urquhart et coll., 1965 ; Murray et coll., 1971 ; Kelly et Dineen, 1972). Ces derniers auteurs estiment que la prométhazine ne limiterait pas son action à neutraliser les amines pharmacologiquement actives mais elle interviendrait également comme immunodépresseur. C'est dire que l'interprétation des résultats doit tenir compte de la polyvalence des propriétés pharmacodynamiques des substances employées.

Keller (1971) déduit des dosages d'histamine intestinale, chez des rats parasités par *N.b.*, qu'elle ne constitue pas un facteur essentiel pour le déparasitage. De même, Farmer et Laniyoun (1984) mettent en doute le rôle de la sérotonine dans le rejet de *N.b.* en raison de l'inefficacité de la p. chlorophénylalanine qui provoque une déplétion en 5 H.T.

Ainsi, les répercussions des amines vaso-dilatatrices sur le parasitisme paraissent très limitées. Toutefois, il ne faut pas rejeter l'intervention des substances vaso-dilatatrices actives dans l'inflammation car on admet que le rôle de l'histamine et de la sérotonine est secondaire par rapport à celui de la bradykinine et des prostaglandines. Celles-ci font l'objet de quelques travaux qui suggèrent qu'elles seraient, plutôt que les amines, des médiateurs endogènes, du rejet des vers (Dineen et coll., 1974a, b ; Kelly et coll., 1974 ; Dutoit et coll., 1979).

Pour apprécier le rôle des prostaglandines, on peut inhiber leur synthèse par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels l'indométacine et le salicylate de sodium.

L'indométacine inhiberait la cyclo-oxygénase conduisant aux prostaglandines mais agirait également sur la phospholipase A₂ en intervenant globalement sur la synthèse des prostaglandines ainsi que sur celle des leucotriènes (Kaplan-Harris et Elsbach, 1980 ; Fahey et coll., 1981) ; il inhiberait également l'histidine-décarboxylase et la dopa-décarboxylase qui conduisent respectivement à l'histamine et à la sérotonine.

Cet anti-inflammatoire nous a permis de retarder le déparasitage spontané sans toutefois pouvoir l'empêcher et d'obtenir une augmentation du nombre d'œufs et de larves dans les selles des rats parasités par *S.r.* En l'absence d'autopsie, il n'est pas possible de préciser la relation numérique existant entre les éléments parasitaires fécaux et les adultes et de conclure à une intensification du parasitisme. On peut tout au plus interpréter nos résultats comme l'expression d'une fécondité accrue qui pourrait résulter d'une inhibition des lésions vermineuses lesquelles dans une évolution normale, précèdent l'élimination des parasites. Les variations du parasitisme sont indépendantes du taux plasmatique de la corticostérone qui n'est pas modifié.

Pour Campbell (1968) l'indométacine ne semble pas avoir de retentissements importants sur le parasitisme de la souris par *T.s.* C'est aussi l'avis de Karmanska et Michalska (1978) qui observent cependant des modifications des infiltrats inflammatoires de l'intestin avec diminution du nombre des lymphocytes et des granulomes.

Le salicylate de sodium est un autre anti-inflammatoire non stéroïdien. Le mécanisme de son action est encore mal connu. Il est à peu près certain qu'elle ne

s'exerce pas par l'intermédiaire du cortex surrénal mais qu'elle relève d'une pharmacodynamie spécifique et multiple, qui consisterait en une inhibition des effets de la bradykinine, un ralentissement de la migration leucocytaire et de la phagocytose, une diminution de l'agrégation plaquettaire, une protection de la membrane des lysosomes et une inhibition de la cyclo-oxygénase conduisant aux prostaglandines sans toucher à la synthèse des leucotriènes.

D'après nos résultats, le traitement par le salicylate de sodium, à doses élevées (200 mg/kg), prolonge notablement le parasitisme à *S.r.* quelle que soit la période à laquelle on le fait débiter par rapport à l'infestation (soit 15 jours avant, soit 5 jours après), mais il ne peut empêcher le déparasitage dont il ne fait que retarder le début et le terme. Cette action se produit sans hyperfonctionnement cortico-surrénal, le traitement salicylé prolongé ayant même tendance à abaisser la corticostéronémie, comme le notent également Bayliss et Steinbeck (1954), Done et coll. (1968). Toutefois, le salicylate de sodium n'empêche pas l'hypersécrétion réactionnelle des glucocorticoïdes qui se produit transitoirement aussitôt la pénétration larvaire et, par lui-même, il provoque une hypercorticostéronémie passagère qui suit immédiatement le début du traitement et à laquelle peut être rattaché l'accroissement du nombre des éléments parasitaires trouvés dans les selles quand le traitement débute 5 jours après l'infestation.

Il est donc possible de retarder l'élimination de *S.r.*, sans faire intervenir les glucocorticoïdes, en inhibant la vaso-dilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire qui en découle, puisque cette action est la finalité dominante du salicylate de sodium. Le degré de cette inhibition doit être suffisant et ne semble pouvoir être atteint qu'en agissant au niveau de la bradykinine et des prostaglandines.

On peut se demander pourquoi les anti-inflammatoires non stéroïdiens retardent seulement le déparasitage sans pouvoir l'empêcher. La réponse se trouve, en partie, dans les travaux de Byars et Ferraresi (1980) qui montrent que la cyproheptadine, l'indométacine et l'acide acétylsalicylique n'inhibent que *partiellement* les réactions médiées par les Ig E dans l'intestin du Rat. De plus, la réaction d'hypersensibilité immédiate ne constitue que l'un des éléments qui interfèrent pour aboutir à l'expulsion des vers. C'est ainsi que les modifications apportées au déparasitage, par le salicylate de sodium, sont entièrement superposables à celles obtenues par Sinski (1981) en traitant des rats infestés par *N.b.*, avec des doses élevées de cyclophosphamide, connues pour agir principalement sur les fonctions des cellules B. Il est intéressant de signaler que cet auteur suit l'évolution parasitaire par la numération des œufs dans les fèces conjointement à celle des adultes, à l'autopsie, et qu'il note un parallélisme entre les données fournies par ces deux méthodes d'exploration.

En conclusion, les multiples données expérimentales suggèrent que les réactions dont le déroulement conduit au rejet du parasitage peuvent être schématisées ainsi : l'origine résiderait dans un mécanisme immunitaire dominé par les lymphocytes T ; celui-ci, par des réactions d'hypersensibilités retardées et immédiates faisant intervenir les mastocytes, déclenche une réaction inflammatoire marquée par une augmentation de la perméabilité vasculaire, laquelle permet l'infiltration, au sein des tissus, des anticorps qui provoquent des lésions au niveau des vers et entraînent des

remaniements histo-pathologiques qui s'ajoutent à ceux provoqués par l'inflammation et altèrent profondément l'environnement intestinal le rendant incompatible avec la survie des vers.

BIBLIOGRAPHIE

- ALIZADEH H., WAKELIN D. : Comparison of rapid expulsion of *Trichinella spiralis* in mice and rats. *Int. J. Parasitol.*, 1982, 12, 65-73.
- BAILENGER J., CARCENAC F., FARAGGI G., CABANNES A. : Rôle de l'hypocorticoïdémie dans le mécanisme de la « self-cure » des rats parasités par *Strongyloides ratti*. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1976, 51, 653-665.
- BAILENGER J., GUY M. : Interactions de deux parasitoses associées chez le Rat : *Plasmodium berghei* et *Strongyloides ratti*. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1982, 57, 513-526.
- BAYLISS R. I. S., STEINBECK A. W. : Salicylates and the plasma level of adrenal steroids. *Lancet*, 1954, 1, 1050.
- BYARS N. E., FERRARESI F. W. : Inhibition of Rat intestinal anaphylaxis by various anti-inflammatory agents. *Agents and Actions*, 1980, 10, 252-257.
- CAMPBELL W. C. : Effect of anti-inflammatory agents on spontaneous cure of *Trichinella spiralis* and *Trichuris muris* in mice. *J. Parasitol.*, 1968, 54, 452-456.
- CAMPBELL W. C., HARTMAN R. K., CUCKLER A. C. : Effect of certain antihistamine and antiserotonin agents upon experimental trichinosis in mice. *Exp. Parasitol.*, 1963, 14, 23-28.
- CATTY D. : Immunity and acquired resistance to Trichinosis. Immunology of parasitic infections (Cohen S. et Sadun E. eds). *Blackwell Scientific Publications*, Oxford, 1976, 359-379.
- COKER C. M. : Effects of cortisone on *Trichinella spiralis* infections in non-immunized mice. *J. Parasitol.*, 1955, 41, 498-504.
- CRANDALL R. B., CRANDALL C. A. : *Trichinella spiralis* : Immunologic response to infections in mice. *Exp. Parasitol.*, 1972, 31, 378-398.
- DINETTA J., KATZ F., CAMPBELL W. C. : Effect of heterologous antilymphocyte serum on the spontaneous cure of *Trichinella spiralis* infections in mice. *J. Parasitol.*, 1972, 58, 636-637.
- DINEEN J. K., KELLY J. D., GOODRICH B. S., SMITH I. D. : Expulsion of *Nippostrongylus brasiliensis* from the small intestine of the Rat by prostaglandine — like factors from rat semen. *Int. Arch. Allergy*, 1974a, 46, 360-374.
- DINEEN J. K., KELLY J. O., GOODRICH B. B., SMITH I. D. : An inhibition of the action of prostaglandins in sheeps and human semen. *Prostaglandins*, 1974b, 5, 209-220.
- DONE A. K., ELY R. S., KELLY V. C. : Salicylates and the pituitary adrenal system. *Metabolism*, 1968, 7, 52-64.
- DUTOIT E., TRONCHIN G., VERNES A., BIGUET J. : The influence of Prostaglandins and vasoactive amines on the intestinal phase of experimental trichinellosis in C.B.A. mice and wistar rats. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1979, 54, 465-474.
- FAHEY J. V., GUYRE P. M., MUNCK A. : Mechanisms of anti-inflammatory actions of glucocorticoids. Adv. in Inflammation research (G. Weissmann, ed.). *Raven Press*, New York 1981, 21-51.
- FARMER S. G., LANIYONU A. A. : Effects of p. chlorophenylalanine on the sensitivity of rat intestine to agonists and on intestinal 5-hydroxy-tryptamine levels during *Nippostrongylus brasiliensis* infection. *Br. J. Pharmacol.*, 1984, 82, 883-889.
- GENTA R. M., WARD P. A. : The histopathology of experimental strongyloidiasis. *Am. J. Pathol.*, 1980, 99, 207.
- GORE R. W., BURGER H. J., SADUN E. H. : Humoral and cellular factors in the resistance of rats to *Trichinella spiralis*. In *Trichinellosis* (Kim C. W., ed.). *Intex*, New York, 1974, 367-382.
- HAIG D. M., ELLEN E., JARRETT E., TAS J. : *In vitro* studies on mast cell proliferation in *Nippostrongylus brasiliensis* infection. *Immunology*, 1984, 51, 643.
- JONES V. E., OGILVIE B. M. : Protective immunity to *Nippostrongylus brasiliensis* : The sequence of events which expels worms from the rat intestine. *Immunology*, 1971, 20, 549-561.
- KAPLAN-HARRIS L., ELSBACH P. : The anti-inflammatory activity of analogs of indomethacin correlates with their inhibitory effects on Phospholipase A₂ of rabbit polymorphonuclear leukocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1980, 618, 318-326.
- KARMANSKA K., MICHALSKA Z. : Influence of indomethacin on the course of experimental trichinellosis in mice. *Wiad. Parazytol.*, 1978, 24, 661-670.
- KASSAI T., SZEPES G., RETHY L., TOH G. : Suppression of the immune response to the Nematode *Nippostrongylus brasiliensis* in adult mice by heterologous antilymphocytic serum. *Nature*, 1968, 218, 1055-1056.
- KELLER R. : *Nippostrongylus brasiliensis* in the rat : failure to relate intestinal histamine and mast cell levels with worm expulsion. *Parasitology*, 1971, 63, 473-481.

- KELLER R., OGILVIE B. M. : The effects of drugs on worm expulsion in the *Nippostrongylus brasiliensis* infected rats : a discussion of the interpretation of drug action. *Parasitology*, 1972, 64, 217-227.
- KELLY J. D., DINEEN J. K. : The suppression of rejection of *Nippostrongylus brasiliensis* in the Rat by Promethazine hydrochloride. *Immunology*, 1972, 22, 361-370.
- KELLY J. D., DINEEN J. K., GOODRICH B. S., SMITH I. D. : Expulsion of *Nippostrongylus brasiliensis* from the intestine of rats. Role of prostaglandins and pharmacologically active amines (histamine, 5-hydroxytryptamine) in worm expulsion. *Int. Arch. Allergy*, 1974, 47, 458-465.
- KOZAR Z., KARMANSKA K., KOTZ J., SENIUTA R. : The influence of antilymphocytic serum (ALS) on the course of trichinellosis in mice. *Wid. Parazytol.*, 1971, 17, 541-548.
- LARSH J. E., RACE G. J. : Allergic inflammation as a hypothesis for the expulsion of worms. *Adv. Parasitol.*, 1975, 13, 183-222.
- LARSH J. E., RACE G. J. : Allergic inflammation as a hypothesis for the expulsion of worms from tissues : a review. *Exp. Parasitol.*, 1975, 37, 251-256.
- LJUNGSTROM I., RUITENBERG E. J. : A comparative study of the immunohistological and serological response of intact and T Cell-deprived mice to *Trichinella spiralis*. *Clin. Exp. Immunol.*, 1976, 24, 146-156.
- LOVE R. J., OGILVIE B. M. : *Nippostrongylus brasiliensis* and *Trichinella spiralis* : Localization of lymphoblasts in the small intestine of parasitized rats. *Exp. Parasitol.*, 1977, 41, 124-132.
- LOVE R. J., OGILVIE B. M., McLAREN D. J. : The immune mechanism which expels the intestinal stage of *Trichinella spiralis* from rats. *Immunology*, 1976, 30, 7-15.
- MACHNICKA B. : *Trichinella spiralis* : Influence of antilymphocytic serum on mouse infections. *Exp. Parasitol.*, 1972, 31, 172-177.
- MANSON-SMITH D. F., BRUCE R. G., PARROTT D. M. V. : Villous atrophy and expulsion of intestinal *Trichinella spiralis* are mediated by T-cells. *Cell. Immunol.*, 1979, 47, 285-292.
- MARKELL E. K. : The effect of cortisone treatment upon the longevity and productivity of *Trichinella spiralis* in the rat. *J. Infect. Dis.*, 1958, 102, 158-161.
- MIMORI T., NAWA Y., KORENAGA M., TADA I. : *Strongyloides ratti* : mast cells and goblet cell responses in the small intestine of infected rats. *Exp. Parasitol.*, 1982, 54, 366-370.
- MOQBEL R., WAKELIN D. : Immunity to *Strongyloides ratti* in rats. I adoptive transfer with mesenteric lymph node cells. *Parasite Immunol.*, 1981, 3, 181-189.
- MURRAY M. : Immediate hypersensitivity effector mechanisms. Immunity to animal parasites (Soulsby ed.). *Academic Press*, London, New York, 1972, 155-190.
- MURRAY M., MILLER H. R. P., SANFORD J., JARRET W. F. H. : 5 hydroxy-tryptamine in intestinal immunological reactions. Its relationship to mast cell activity and worm expulsion in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. *Int. Arch. allergy App. Immunol.*, 1971, 40, 236-247.
- MURRAY M., SMITH W. D., WADELL A. H., JARRETT W. F. H. : *Nippostrongylus brasiliensis* : histamine and 5-hydroxy-tryptamine inhibition and worm expulsion. *Exp. Parasitol.*, 1971, 30, 58-63.
- NAWA Y., KORENAGA M. : Mast and goblet cell responses in the small intestine of rats concurrently infected with *Nippostrongylus brasiliensis* and *Strongyloides ratti*. *J. Parasitol.*, 1983, 69, 1168-1170.
- OGILVIE B. M., JONES V. E. : Reaginic antibodies and immunity to *Nippostrongylus brasiliensis* in the rat. I the effect of thymectomy, neonatal infections and splenectomy. *Parasitology*, 1967, 57, 335-349.
- OGILVIE B. M., WORMS M. J. : Immunity to Nematode parasites of man with special reference to *Ascaris*, hookworms and filariae. In *Immunology of parasitic infections* (Cohen S. et Sadun E. H., eds). *Blackwell Scientific Publications*, Oxford, 1976, 380-407.
- OLSON C. E., SCHILLER E. L. : *Strongyloides ratti* infection in rats I Immunopathologie. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1978a, 27, 521-526.
- OLSON C. E., SCHILLER E. L. : *Strongyloides ratti* infections in rats II effects of cortisone treatment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1978b, 27, 527-531.
- OTTAWAY C. A., MANSON-SMITH D. F., BRUCE R. G., PARROTT D. M. V. : Regional blood flow and the localization of lymphoblasts in the small intestine of the mouse. II. The effect of a primary enteric infection with *Trichinella spiralis*. *Immunology*, 1980, 41, 963-971.
- PAMBUCCIAN G., SIMONESCO-GRACIUN O., CIRONEANU I., BRAUNSTEIN I. : *Wid. Parazyt.*, 1969, 15, 755. In : CATTY D. : Immunity and acquired resistance to Trichinosis (Immunology of parasitic infections ; Cohen S. et Sadun E. eds). *Blackwell Scientific Publications*, Oxford, 1976, 359-379.
- PERRUDET-BADOUX A., BOUSSAC-ARON Y., RUITENBERG E. J., ELGERSMA A. : Preliminary studies on the course of a *Trichinella spiralis* infection in athymic, nude rats. *J. Parasitol.*, 1980, 66, 671-673.
- RACE G. J., LARSH J. E., MOORE J. R., GOULSON H. T. : A comparison of the intestinal histopathology of *Trichinella spiralis* and *Strongyloides ratti* infections. In : *Trichinellosis* (Kim C. W., Ruitenber E. J. et Teppema J. S. eds). *Reedbooks*, Chertsey, 1980, 81-84.
- ROSE M. L., PARROTT D. V. M., BRUCE R. G. : Migration of lymphoblasts to the small intestine. I. Effect of *Trichinella spiralis* infection on the migration of mesenteric lymphoblasts and mesenteric T lymphoblasts in syngeneic mice. *Immunology*, 1976, 31, 723-730.

- RUITENBERG E. J., ELGERSMA A. : Absence of intestinal mast cell response in Congenitally athymic mice during *Trichinella spiralis* infection. *Nature*, 1976, 261, 258.
- RUITENBERG E. J., STEERENBERG P. A. : Intestinal phase of *Trichinella spiralis* in congenitally athymic (nude) mice. *J. Parasitol.*, 1974, 60, 1056-1057.
- SINSKI E. : *Nippostrongylus brasiliensis* : effect of cyclophosphamide treatment on worm expulsion in Rats. *Exp. Parasitol.*, 1981, 52, 356-361.
- SINSKI E., HOLMES P. H. : *Nippostrongylus brasiliensis* : Systemic and local Ig A and Ig G immunoglobulin responses in parasitized rats. *Exp. Parasitol.*, 1977, 43, 382-389.
- STEWART G. L., KRAMAR G. W., CHARNIGA L., KRAMAR M. : The effects of histamine and an anti-histamine on *Trichinella spiralis* and on trichinous enteritis in the host. *Int. J. Parasitol.*, 1985, 15, 327-332.
- STOLL N. R. : Studies on the strongyloid nematode *Haemonchus contortus*. *Amer. J. Hyg.*, 1929, 10, 384-417.
- TANNER C. E., GHADIRIAN E., ULCZAK O. M., LIM H. C. : B Cell responses in experimental trichinellosis. In : Trichinellosis (Kim C. W. K. et coll., ed.). *Reedbooks*, Chertsey, 1981, 159-162.
- TRONCHIN G., DUTOIT E., VERNES A., BIGUET J. : Oral immunization of mice with metabolic antigens of *Trichinella spiralis* larvae : effects on the kinetics of intestinal cell response including mast cells and polymorphonuclear eosinophils. *J. Parasitol.*, 1979, 65, 685-691.
- URQUHART G. M., MULLIGAN W., EADIE R. M., JENNINGS F. W. : Immunological studies on *Nippostrongylus brasiliensis* infection in the Rat : the role of local anaphylaxis. *Exp. Parasitol.*, 1965, 17, 210-217.
- VERNES A., FLOC'H F., BIGUET J., TAILLIEZ R. : Trichinose expérimentale. I. Cinétique des phénomènes d'hypersensibilité retardée chez la Souris CBA et le rat Wistar. *Int. J. Parasitol.*, 1975b, 5, 63-70.
- VERNES A., TAILLIEZ R., FLOC'H F., BIGUET J. : Trichinose expérimentale. II. Variations quantitatives et qualitatives des globulines sériques chez la Souris CBA et le Rat Wistar. *Int. J. Parasitol.*, 1975a, 5, 71-75.
- WAKELIN D., DENHAM D. A. : The immune response. In : *Trichinella and trichinosis* (Campbell W. C., ed.). *Plenum Press*, New York, 1983, 265-308.
- WALLS R. S., CARTER R. L., LEUCHARS E., DAVIES A. J. S. : The immunopathology of trichiniasis in T. cell deficient mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 1973, 13, 231-243.
- WOODBURY R. G., MILLER H. R. P., HUNTLEY J. F., NEWLANDS G. F. J., PALLISER A. C., WAKELIN D. : Mucosal mast cells are functionally active during spontaneous expulsion of intestinal nematode infection in rat. *Nature*, 1984, 312 (5993), 450-452.