UN NOUVEAU MODÈLE D'ÉTUDE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE FILARIENNE : *MOLINEMA DESSETAE* CHEZ SON HÔTE DÉFINITIF NATUREL *PROECHIMYS ORIS*

DEUXIÈME PARTIE

J.-C. GANTHER*, J. MACCARIO**, N.-Ph. VUONG***,
Ch. GUEYOUCHIE* et Ph. GAYRAL*

V — Résultats histologiques

L'ensemble des résultats histologiques a été présenté *Proechimys* par *Proechimys*. Nous n'avons mentionné dans ce compte rendu que les organes présentant des lésions ou des particularités histologiques.

A — ÉTUDE ANALYTIQUE

Les commentaires concernant les examens histologiques individuels des trois lots de Rongeurs sont déposés au M. N. H. N., Paris (laboratoire des Vers) sous le numéro N15800 et disponibles sur demande.

B — ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

Cette étude vise à séparer les lésions induites par le parasite, des altérations tissulaires liées au protocole d'étude, ou secondaires à des pathologies intercurrentes.

1 — ALTÉRATIONS TISSULAIRES LIÉES AU PROTOCOLE D'ÉTUDE

L'hyperplasie adénomateuse de la médullo-surrénale est retrouvée chez 5 des 7 *Proechimys* du lot témoin 1 (1-1, 1-4, 1-6, 1-9, 1-10), 7 des 8 *Proechimys*

* Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie, rue J.-B. Clément, F 92290 Châtenay-Malabry.

** Laboratoire de Mathématiques, Faculté de Pharmacie, rue J.-B. Clément, F 92290 Châtenay-Malabry.

*** Département d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Saint-Michel, 33, rue Olivier-de-Serre, F 75015 Paris.

Accepté le 17 novembre 1986.

du lot 2 (2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7) et 3 des 5 *Proechimys* du lot 3 (3-3, 3-4, 3-8). Elle n'est manifestement pas liée à la présence du parasite et est vraisemblablement due au stress développé chez les animaux notamment au cours des manipulations successives.

Certaines altérations rénales, comme la vacuolisation cytoplasmique des tubes contournés (2-8) ou la congestion glomérulaire, sont à rapprocher de la saignée lors de l'autopsie.

2 — LÉSIONS DUES A DES PATHOLOGIES INTERCURRENTES

Ces lésions retrouvées chez les animaux appartenant aux trois groupes concernent la rate avec la présence de macrophages chargés d'hémosidérine et une hématopoïèse intrasplénique traduite par la présence de mégacaryocytes. Ces altérations peuvent être la conséquence de la résorption d'hématomes occasionnés par les prises de sang régulières.

Il existe chez deux *Proechimys* du lot témoin des lésions inexpliquées de sclérose sous-endocardique au niveau du ventricule gauche avec thrombose organisée du ventricule droit mais sans nécrose myocardique associée (1-5 et 1-11). Le premier animal (1-5) présente une inflexion brutale de sa courbe pondérale à partir de la 8^e quinzaine d'étude et est toujours resté hypotrophique par rapport à son groupe. Le second (1-11) n'a pas présenté de variations pondérales notables ; l'étude du graphique en ACP montre une très grande instabilité des paramètres biologiques.

3 — LÉSIONS DUES AUX ADULTES ET AUX MICROFILAIRES

Elles sont soit directement induites et centrées sur le parasite, soit secondaires à la parasitose et pouvant être observées à distance.

PLANCHE I

Fig. 1. — Granulome inflammatoire péritonéal composé de nombreux éléments mononucléés lympho-histiocytaires mêlés à des polynucléaires plus ou moins altérés. Ce granulome est bordé par des travées scléreuses irrégulières. En surface on retrouve un revêtement mésothélial hyperplasique (Giemsa, G. original $\times 240$).

Fig. 2. — Nodule inflammatoire péritonéal organisé autour d'une filaire morte. En périphérie il existe un granulome inflammatoire polymorphe composé de cellules géantes multinucléées, mêlées à de nombreux polynucléaires éosinophiles. L'ensemble est cerné par une couronne lympho-plasmocytaire (HES, G original $\times 150$).

Fig. 3. — Nécrose acidophile des hépatocytes associée à des éléments inflammatoires mononucléés et des polynucléaires éosinophiles. Hyperplasie des cellules de Künnfer bordant les sinusoides (HES, G original $\times 250$).

Fig. 4. — Liquide péritonéal riche en polynucléaires éosinophiles et cellules mésothéliales ; quelques mastocytes peuvent y être rencontrés (Giemsa, G. original $\times 1\,000$).

Fig. 5. — Hyperplasie du revêtement de surface péritonéal (HES, G original $\times 100$).

Fig. 6. — L'architecture hépatique est conservée mais les veines sus-hépatiques (VSH) sont dilatées (HES, G original $\times 250$).

PLANCHE I

PLANCHE II

Fig. 7. — Lymphatique péritonéal dilaté avec dans sa lumière une microfilare (HES, G original $\times 1\,000$).

Fig. 8. — Important œdème de la sous-muqueuse cœcale associée à une lymphangiectasie péritonéale (HES, G original $\times 60$).

Fig. 9. — Foyer de sclérose de la sous-muqueuse de l'estomac, associé à une atrophie de la muqueuse (HES, G original $\times 150$).

Fig. 10. — Certains tubules contournés sont gorgés d'hématies. La glomérulonéphrite aiguë n'a été diagnostiquée qu'à l'histologie (HES, G original $\times 250$).

. *Lésions centrées sur le parasite*

Elles sont représentées par les foyers inflammatoires en évolution ou scléro-cicatriciels :

— Granulomes polymorphes riches en PE et PN ; l'ensemble est circonscrit par de la sclérose jeune, leur répartition est inégale avec une prédominance péritonéale pour 6 sur 13 animaux (2-1, 2-2, 2-4, 2-5, 2-8, 3-3) et cardiaque 3 sur 13 (2-2, 2-5, 2-6). On les retrouve également dans différents viscères (foie 2-2, 2-5 ; rate 2-2 ; poumon 3-3, 3-4) (*fig. 1*).

— Granulomes à corps étrangers. Ils peuvent être isolés ou confluents ; ils s'organisent autour du parasite mort ou calcifié (adulte ou microfilaire) ; ils sont composés de nombreux éléments inflammatoires mononucléés lympho-histioplasmocytaires mêlés à de nombreuses cellules géantes type Müller ; on y observe quelques polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Ces lésions prédominent dans le péritoine (10/13 : 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-3, 3-6, 3-7, 3-8), quelques-unes sont retrouvées dans le poumon (3/13 : 2-5, 3-3, 3-8) ou dans le foie (1/13 : 2-5) (*fig. 2*).

— Nodules scléro-cicatriciels : c'est le stade terminal des lésions inflammatoires. Le parasite n'est plus identifiable, les lésions sont caractérisées par un bloc de sclérose parfois calcifié comportant en périphérie quelques cellules géantes multinucléées. Ces nodules prédominent dans le péritoine (6/13 : 2-1, 2-2, 2-4, 3-3, 3-4, 3-8).

— Infiltrats de cellules mononucléées histiocytaires : ils sont représentés par des amas d'éléments inflammatoires à prédominance mononucléés : lymphocytes, plasmocytes et histiocytes. Ils sont inégalement retrouvés dans le foie (2-1, 2-7, 3-3, 3-7), le poumon, le cœur et le rein (2-1) (*fig. 3*).

. *Lésions secondaires ou à distance*

Il s'agit de lésions irritatives ou obstructives dues au parasite ; elles se traduisent par une hyperplasie mésothéliale du revêtement de surface des différentes cavités péritonéales (*fig. 4 et 5*), pleurales, péricardiques ou par une hyperplasie des plexus choroïdes du système nerveux central. Lorsqu'elles sont secondaires à une obstruction de la circulation artérielle, veineuse ou lymphatique, c'est l'organisation des foyers inflammatoires entravant cette circulation vasculaire qui en est responsable. La dilatation veineuse à prédominance hépatique (*fig. 6*) intéresse les VSH et les veines portes (12 *Proechimys* sur 13). Cette dilatation des lymphatiques est constatée au niveau de la séreuse du tube digestif (12/13), exceptionnellement au niveau du cœur, du poumon (2-2) et de l'œil (2-8).

L'œdème et la sclérose accompagnent les dilatations lymphatiques et veineuses. Ils sont retrouvés dans la séreuse du tube digestif (*fig. 8 et 9*) et du mésentère ainsi qu'au niveau splénique, pulmonaire et sous-endocardique.

A distance, les lésions représentent le substratum morphologique d'une réaction immunologique de la parasitose. L'hyperplasie lymphoïde de la rate et des ganglions et l'hyperplasie monohistiocytaire témoignent d'une participation du système réticulo-histiocytaire dans la défense de l'organisme contre le parasite : hyperplasie des cellules de Küpffer, hyperplasie sinusale des ganglions. Les atteintes

rénales bien que ponctuelles traduisent la participation immunologique : glomérulonéphrite aiguë (2-2) (*fig. 10*), glomérulonéphrite extra-membraneuse (3-3).

C — INTERPRÉTATION STATISTIQUE DES PARAMÈTRES HISTOLOGIQUES

L'analyse factorielle des correspondances (AFC) prend en compte les variables qualitatives constituées par les lésions histologiques. Les lésions histologiques observées chez 8 *P. oris* du lot 2 et 5 *P. oris* du lot 3 ont été regroupées selon 10 rubriques mentionnant la présence ou l'absence de l'anomalie tissulaire considérée ; l'absence de lésion est notée « 0 », la présence est notée « 1 ». Le tableau de contingence ainsi formé comporte 32 colonnes et 13 lignes. La lecture de ce tableau nous a montré que certaines lésions étaient constantes, tandis que d'autres n'apparaissaient qu'une seule fois ; pour ces raisons, un certain nombre d'éléments n'ont pas été pris en compte lors de l'analyse. Il en a été de même pour des lésions qui manifestement étaient liées entre elles, comme la lymphangiectasie et l'œdème du même organe. Dans ce cas un seul paramètre est conservé. A la suite d'une analyse préliminaire, il est apparu que la sclérose pariétale (SCP), retrouvée dans 7 organes différents apportait un poids excessif à l'analyse. Sur le plan histologique, la sclérose pariétale doit être considérée comme une cicatrice d'un œdème ou d'une lymphangiectasie persistante et par conséquent apporte un poids excessif dans l'AFC. Les lésions granulomateuses infiltrées (LGI) et les lésions granulomateuses cicatricielles (LGC) doivent être considérées comme deux étapes de l'évolution d'une même lésion.

Une seconde analyse a été faite en tenant compte de ces remarques (*tableaux VIa et VIb*) et plaçant la SCP et la LGI en éléments supplémentaires. L'axe 1 est construit par les *P. oris* 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 3-3 et 3-4 expliquent 88,1 % de la variance (*tableau VII*), tandis que sur l'axe 2, ce sont les *Proechimys* 2-4, 2-6, 3-3, 3-6, et 3-7 qui contribuent à la construction de cet axe et expliquent 73,2 % de la variance. Le *tableau VIII* donne les coordonnées et les contributions des lésions histologiques à la construction des axes.

Les lésions spléniques (RAT), la lymphangiectasie de l'estomac (LAE) et la lymphangiectasie du cæcum (LAC) contribuent à la construction de l'axe 1 et expliquent 71 % de la variance, et 82,6 % sont expliqués sur l'axe 2 par l'hyperplasie mésothéliale (MES), les lésions hépatiques (FOI) et les lésions granulomateuses cicatricielles (LGC).

La superposition de l'ensemble des variables (*graph. 6*) montre 4 groupes de Rongeurs se distribuant selon 2 pathologies essentielles : hépatiques et spléniques.

Rate	Foie	<i>P. oris</i> infectés
(-)	(-)	2-3, 2-6, 3-6, 3-7
(-)	+	2-1, 2-2, 2-4, 3-4, 3-8
+	(-)	2-5, 2-7, 2-8
+	+	3-3

(+) Présence de lésions.

(-) Absence de lésions.

TABLEAU VIa. — Analyse factorielle des correspondances : paramètres histologiques conservés pour l'analyse statistique.

MNEMONIQUES UTILISES	ELEMENTS CONSERVES EN ACTIF
MES	Hyperplasies mésothéliales (autres que péritonéales)
FOI	Hyperplasie nonhistiocytaire hépatique
RAT	Hyperplasie monohistiocytaire splénique
GNG	Hyperplasie monohistiocytaire ganglions lymphoïdes
SIN	Hyperplasie sinusale (Tous organes confondus)
LAM	Lymphangiectasie du mésentère
LAE	Lymphangiectasie de l'estomac
LAC	Lymphangiectasie du caecum
LGC	Lésions granulomateuses cicatricielles
LGI	Lésions granulomateuses infiltrées de cellules mononuclées

TABLEAU VIb. — Analyse factorielle des correspondances : tableau de contingence regroupant les lésions histologiques conservées pour l'analyse statistique (0 : absence de lésion, 1 : présence de lésions).

LOT - AN.	MES	FOI	RAT	GNG	SIN	LAM	LAE	LAC	LGC	LGI
2 - 1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1
2 - 2	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0
2 - 3	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
2 - 4	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1
2 - 5	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0
2 - 6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2 - 7	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1
2 - 8	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0
3 - 3	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1
3 - 4	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0
3 - 6	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
3 - 7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3 - 8	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0

TABLEAU VII. — Analyse factorielle des correspondances : contribution et coordonnées des 13 *P. oris* infectés participant à la construction des 3 premiers axes.

PROECHIMYS	POIDS	AXE 1	COR	CTR	AXE 2	COR	CTR	AXE 3	COR	CTR
21	77	- 17	0	0	367	192	47	- 252	91	30
22	77	244	59	18	392	151	53	751	557	268
23	77	620	434	116	- 404	185	57	- 244	68	29
24	77	586	280	103	663	357	151	- 116	11	7
25	77	- 551	350	92	- 51	3	1	- 210	51	21
26	77	529	287	84	553	292	98	362	134	63
27	77	- 636	379	122	- 213	43	16	644	387	197
28	77	- 387	131	45	- 251	55	22	- 574	287	157
33	77	- 807	362	196	784	341	212	- 423	100	86
34	77	746	685	168	40	2	1	- 125	19	8
36	77	261	102	21	- 561	472	109	- 324	158	50
37	77	209	49	13	- 684	530	162	114	15	6
38	77	266	77	21	459	229	73	405	178	78

CTR : Contribution.
COR : Corrélation.

TABLEAU VIII. — Analyse factorielle des correspondances : contribution et coordonnées des 9 variables participant à la construction des 3 premiers axes.

LESIONS	POIDS	AXE 1	COR	CTR	AXE 2	COR	CTR	AXE 3	COR	CTR
MES 0	68	130	27	5	- 587	552	106	187	56	15
MES 1	43	- 207	27	7	940	552	169	- 298	56	24
FOI 0	77	135	41	5	- 381	329	50	- 235	125	26
FOI 1	34	- 303	41	12	860	329	113	531	125	60
RAT 0	77	555	694	93	4	0	0	- 101	24	5
RAT 1	34	- 1249	694	209	- 7	0	0	231	24	11
GNG 0	94	215	254	17	- 101	58	4	226	281	30
GNG 1	17	- 1182	254	94	564	58	24	- 1242	281	163
SIN 0	43	31	1	0	- 74	4	1	- 153	15	6
SIN 1	68	- 18	1	0	47	4	1	96	15	4
LAM 0	43	- 176	20	5	- 246	38	12	1132	802	339
LAM 1	68	111	20	3	154	38	7	- 707	802	212
LAE 0	43	959	574	54	- 401	101	31	- 347	76	32
LAE 1	68	- 598	574	96	251	101	19	217	76	20
LAC 0	68	- 608	593	99	- 303	148	28	- 207	69	18
LAC 1	43	974	593	159	486	148	45	332	69	29
LGC 0	60	- 286	96	19	- 817	780	179	- 83	8	3
LGC 1	51	335	96	23	854	780	209	98	8	3

CTR : Contribution.
COR : Corrélation.

GRAPHIQUE 6. — Analyse factorielle des correspondances :
représentation dans le premier plan factoriel de l'ensemble des 9 variables et des 13 individus.

- Variables.
- + Individus.

D — CONCLUSION

Cette analyse factorielle des correspondances confirme l'hétérogénéité des 2 lots de *Proechimys* filariens. Le *graphique 6* permet de discerner 4 groupes de Rongeurs infectés, basés sur l'association des lésions hépatospléniques ; mais dans chacun de ces groupes, l'intensité de la pathologie observée n'est pas identique et certains *P. oris* semblent plus atteints que d'autres. Ce graphique permet aussi de repérer le chef de file de chaque groupe. Le *Proechimys* 3-3, isolé des autres Rongeurs représente l'association des lésions hépatiques et spléniques ; le *P. oris* 2-7 représente le groupe des lésions spléniques avec les Rongeurs 2-5 et 2-8 ; le *P. oris* 2-4 caractérise le groupe des lésions hépatiques alors que les Rongeurs 2-3 et 2-6 ne présentent aucune lésion hépato-splénique. Le *Proechimys* 3-7 semble se placer dans ce dernier groupe.

VI — Comparaison des trajectoires de l'ACP et des résultats de l'AFC

Lors de l'analyse en composante principale, les lots de Rongeurs filariens se signalent par les caractéristiques de leurs trajectoires. Bien que le lot 2 présente une certaine homogénéité, les *Proechimys* 2-5 et 2-7 montrent des déplacements importants. A l'opposé, dans le lot 3, les *Proechimys* montrent des trajectoires très perturbées et seul l'animal 3-6 possède une trajectoire superposable aux *Proechimys* du lot 2.

Les animaux présentant des perturbations protéiques objectivées lors de l'ACP se trouvent rassemblés dans le groupe de la pathologie hépatique isolée ou associée à la pathologie splénique (2-1, 2-2, 2-4, 3-3, 3-8). Il y a donc superposition des perturbations observées à l'électrophorèse et la présence de lésions hépatiques.

Les *Proechimys* 2-5 et 2-7 sont placés par l'AFC dans le groupe des lésions spléniques avec une tendance à se rapprocher du groupe des lésions hépato-spléniques. Sur le *graphique 5*, ces deux animaux se retrouvent au voisinage du centre de gravité du lot 3 et proche du *P. oris* 3-8. L'importance de la pathologie caractérisée par l'AFC, associée aux trajectoires de l'ACP, à la perte de poids du Rongeur 2-7 et à la présence d'immun-complexes circulants comme chez l'animal 3-3 (*tableau II, première partie*), permettent de considérer des 2 *Proechimys* indépendants de leur lot et semblent naturellement liés avec le lot 3.

L'étude en AFC, des animaux du lot 3, disperse ces rongeurs dans trois des quatre rubriques définies :

- pathologie hépatosplénique : *P. oris* 3-3,
- pathologie hépatique : *P. oris* 3-4, 3-8,
- absence de pathologie : *P. oris* 3-6, 3-7.

L'examen du *graphique 5 (première partie)* permet d'observer la dispersion des centres de gravité de ce lot. Les *Proechimys* 3-3, 3-4 et 3-8 qui présentent une pathologie splénique ou hépatosplénique se trouvent à gauche de l'axe 2 tandis que l'animal 3-6 avec un ensemble de lésions modérées et l'absence de pathologie hépatosplénique, se place à droite de l'axe 2. Pour ce *Proechimys* nous avons déjà observé son affinité avec les rongeurs 2-3 et 2-6 traduite par la position des centres de gravité et l'allure générale de sa trajectoire.

L'animal 3-7 se classe dans l'AFC au niveau des pathologies modérées bien que la trajectoire en ACP soit très mouvementée et qu'il soit mort prématurément.

VII — Discussion

A — FORMATION DES LOTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

En s'appuyant sur les observations biologiques et histologiques traduites sur les graphiques, il est possible de définir des lots d'animaux présentant une physiopathologie semblable ou proche. Deux lots peuvent ainsi être définis et de nouvelles trajectoires peuvent être tracées : un lot caractérisé par une pathologie modérée dont les paramètres biologiques évoluent dans les quadrants I, II et IV en ACP et par l'absence de lésions hépatospléniques (lot A, *graph. 7*), un lot présentant une pathologie hépatosplénique très importante associée à des paramètres biologiques évoluant dans les quadrants II, III, IV en ACP (lot B, *graph. 8*). L'évolution des paramètres de ces nouveaux lots est résumée dans le *tableau IX* et comparée aux lots définis au début de l'expérience (lots 1, 2 et 3). Le déroulement des périodes décrites est mis en concordance avec la chronologie du développement de *M. dessetae* chez *P. oris*.

GRAPHIQUE 7. — Analyse en composante principale :
lot A : trajectoire moyenne des *P. oris* infectés présentant une pathologie modérée.

L'évolution de la trajectoire du lot A sous l'influence des bêta et gammaglobulines pour la période J1-J22, se superpose exactement à la période de migration des larves infectantes chez le *Proechimys*. Lorsque les L_4 , puis les adultes, apparaissent dans la cavité péritonéale, c'est la fraction alpha-2 globuline qui est sollicitée, associée à une inversion de la formule sanguine en faveur des lympho-

GRAPHIQUE 8. — Analyse en composante principale :
lot B : trajectoire moyenne des *P. oris* infectés présentant une pathologie importante.

cytes. L'apparition des mf (J90) dans le sang périphérique ne semble entraîner pour l'ensemble du lot que de très légères modifications, la trajectoire évoluant sur elle-même. A partir de J204, une nouvelle période est observée ; elle se traduit par l'augmentation des lymphocytes et des alpha-2 globulines. Ces modifications se produisent avec 14 jours d'avance par rapport au lot 1, où elles sont également observées. La composante âge est également sollicitée traduisant une évolution physiologique.

Le point J259 marque une nouvelle évolution importante dans la filariose du rongeur. Les fractions bêta et gamma de l'électrophorèse augmentent à nouveau. Ce phénomène n'est pas retrouvé chez les *Proechimys* sains, et n'avait pas été observé chez les rongeurs du lot 2. Cette perturbation marque probablement le début de la formation des lésions granulomateuses lors de la mort des premières mf ou même de certains vers adultes. A cette période la microfilarémie a atteint son maximum.

La trajectoire du lot B est beaucoup plus hétérogène, son évolution en dents de scie se traduit alternativement par l'augmentation des bêta et gamma-globulines, puis des lymphocytes et des alpha-2 globulines associé à la composante âge. Ce lot réinfecté tous les 14 jours est constamment sollicité par les injections de L_3 et par les mues larvaires se produisant 20 à 40 jours plus tard. La mort d'un certain nombre de L_3 , la libération dans l'organisme des antigènes provenant des mues et des liquides de mues, se traduisent par des réponses immunologiques, alternées de périodes de « repos biologique » où les *Proechimys* évoluent alors comme le lot 1, tout en conservant un décalage biologique.

TABLEAU IX. — Analyse en composante principale : évolution comparative des trajectoires moyennes des lots de *P. oris* expérimentaux et des lots physiologiques et pathologiques, étude parallèle au développement de *Molinema dessetae*.

B — COMPARAISON AVEC LES AUTRES FILARIOSES

L'observation des différents lots de *Proechimys* a permis de collecter un grand nombre de données. A la suite d'analyses statistiques multifactorielles des résultats, deux groupes de *P. oris* filariens de pathologie homogène ont été étudiés.

Cette étude portant sur des lots d'animaux expérimentalement infectés et suivis pendant un an, associant des paramètres biologiques, parasitologiques et anatomo-pathologiques, n'a, à notre connaissance, jamais été mise en œuvre dans un modèle de filariose. La comparaison de l'infection par *Molínema dessetae* aux filarioses humaines et expérimentales s'impose donc, afin de vérifier si les résultats concordent à ceux cités dans la littérature. La comparaison de deux groupes de *Proechimys* présentant des pathologies légères ou graves est surtout en rapport avec le mode d'infection, mais ce paramètre n'est pas le seul à intervenir.

Le premier groupe à pathologie modérée renferme les *Proechimys* infectés une seule fois ; les perturbations entraînées par la filaire semblent bien compensées. Dans ce groupe trois rongeurs négativant précocement leur microfilariémie se trouvent réunis. Le second groupe de pathologie importante concerne la plupart des rongeurs constamment réinfectés ; la tolérance parasitaire mauvaise est traduite par les perturbations biologiques et histologiques.

1 — PATHOLOGIE GRANULOMATEUSE

Toute la pathologie observée repose sur la présence des lésions granulomateuses locales ou disséminées, liées à la filariose et représentées par quatre types :

- l'infiltrat de cellules mononucléées lympho-plasmo-histiocytaires, sans parasite,
- le granulome polymorphe riche en polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, circonscrit par une sclérose jeune, et centré sur le parasite adulte ou la mf,
- le granulome à corps étranger composé de nombreux éléments inflammatoires mononucléés lympho-histiocytaires, associé à des cellules géantes type Müller,
- le nodule sclérocicatriciel, stade terminal de la lésion inflammatoire, caractérisé par un bloc de sclérose comportant quelquefois en périphérie des cellules géantes.

La nature des granulomes observés chez les *P. oris* semble en tous points identiques à celle observée dans les filarioses humaines et animales, encore que l'origine de la formation ne soit toujours pas connue (Schulz-Key, 1975). Un granulome mobile ou adhérent s'organise aussi bien autour des vers morts (*W. bancrofti*, *Brugia* sp., *Loa loa*, *M. streptocerca*) (Schacher et Sahyoun, 1967 ; Beaver *et al.*, 1971 ; Rogers *et al.*, 1975 ; Connor *et al.*, 1976 ; Malone *et al.*, 1976 ; Destombes et Ravisse, 1976), que des vers vivants (*A. vitae*, *M. dessetae*, *Onchocerca* sp., *L. carinii*) (Beveridge *et al.*, 1980 ; Neilson et Forrester, 1975 ; Bertram, 1966) et n'empêchant pas, alors, la femelle de pondre.

Lorsque le granulome est centré sur une filaire en impasse parasitaire chez

l'homme (*D. immitis* ou *Brugia* animales) (Faust, 1957 ; Euzeby, 1977 ; Cifferri, 1982), la réaction est du même type et peut apparaître cliniquement très importante (poumon tropical éosinophile) (Weingarten, 1943 ; Webb *et al.*, 1960 ; Joshi *et al.*, 1969 ; Ismail, 1984).

Chez *P. oris* les lésions granulomateuses centrées sur les mf sont dispersées dans tout l'organisme. Tous les organes sont touchés (foie, poumon, rein, rate...) mais aucune localisation préférentielle pour l'œil ou pour le derme n'est révélée. Ces lésions apparaissent lors de la destruction des mf. Quelle que soit leur origine, les mf sanguicoles sont embolisées dans les capillaires superficiels ou d'organes profonds où elles déclenchent des réactions inflammatoires, entraînant les remaniements tissulaires constatés (Vuong *et al.*, 1985, 1986). La mf a donc un rôle pathogène certain lorsqu'elle est morte.

Des larves infectantes et des L_4 n'ont jamais été retrouvées au sein de lésions granulomateuses chez les *Proechimys* réinfectés, bien que l'autopsie soit pratiquée 15 jours après la dernière injection de larves. A cette date les L_3 sont dans la cavité péritonéale. Le rendement lors des primo-infections est de l'ordre de 7 % et décroît brutalement lors des injections ultérieures, puisque le nombre d'adultes retrouvés à l'autopsie est plus important chez les rongeurs non réinfectés.

A de nombreuses reprises nous avons observé des infiltrats cellulaires monohistiocytaires sans qu'un élément parasitaire soit visible. Aucun organe ne semble privilégié et ces lésions sont aussi fréquentes dans les deux groupes d'animaux. Leur apparition est essentiellement retrouvée chez les *P. oris* dont la microfilarémie est très basse (< 10 mf pour $10 \mu l$) et deux hypothèses pourraient expliquer ce phénomène : la lésion était centrée sur un parasite entraîné ultérieurement par la circulation sanguine ou qui n'était pas mort et qui a pu se dégager ; mais l'hypothèse la plus vraisemblable, est la présence d'antigènes figurés (membranes ovulaires, fragments de L_3 , de mf), non particulières ou de complexes immuns.

La présence des filaires et des granulomes a un retentissement local et général sur l'organisme parasité. On observe localement chez les *Proechimys* des lésions irritatives se manifestant par une hyperplasie du revêtement de surface des différentes cavités. Ces lésions, dues à l'activité des filaires (déplacements, métabolismes, pontes) sont retrouvées avec *L. carinii* dans la cavité pleurale des rongeurs (Bertram, 1966), ainsi qu'avec *D. immitis* au niveau de l'artère pulmonaire (Rauwling *et al.*, 1981), *L. loa* et *M. perstans* lorsqu'elles sont responsables d'hydrocèles (Strohschneider, 1956 ; Larivierre et Languillat, 1978).

2 — PATHOLOGIE DE LA CAVITÉ PÉRITONÉALE

Dans la cavité péritonéale, l'apparition des lésions granulomateuses entraîne une pathologie obstructive. Les lymphatiques apparaissent dilatés et certains contiennent des mf. La lymphangiectasie se répercute essentiellement sur le tube digestif entraînant la constitution d'œdèmes persistants, comblés ultérieurement par une sclérose.

L'origine de l'obstruction n'a jamais été mise en évidence bien que les granu-

lomes filariens et les dilatations vasculaires soient toujours visibles simultanément. Ce paramètre obstruction, qui se manifeste dans ce modèle, n'a jamais été rapporté avec les autres filaires péritonéales (*Mansonella* sp., *Setaria* sp.). Malgré les lymphangiectasies constantes, aucune lymphangite n'a été observée avec *M. dessetae*, contrairement à ce qui s'observe avec les filaires lymphatiques, *O. volvulus* (Destombes et Ravisse, 1976) ou *M. perstans*. Dans notre modèle, les lymphatiques ne représenteraient donc qu'un lieu de passage des mf. Par contre la constitution, à distance, des œdèmes et de la sclérose d'origine lymphatique et veineuse peut relever d'un mécanisme identique aux éléphantiasis filariens.

3 — PATHOLOGIE DU TUBE DIGESTIF

La localisation péritonéale de *M. dessetae* chez *P. oris* rapproche cette filaire des *Setaria*, de *L. carinii* et des filaires humaines telles que *M. perstans* et *M. ozzardi*, bien que l'on ne sache pas si des filaires considérées comme dermiques (*L. loa*, *O. volvulus*) n'ont pas également des localisations beaucoup plus profondes. Pour l'ensemble de ces filaires, aucune pathologie digestive n'a été décrite. L'atteinte digestive par *Molinema dessetae* est très particulière. Elle touche l'estomac et le cæcum tout en respectant l'intestin grêle. Les lésions d'œdème et de sclérose de la sous-muqueuse n'ont *a priori* aucune conséquence nutritionnelle puisque le poids, l'aspect général, la reproduction des *Proechimys* ne sont pas modifiés. Seule la pharmacocinétique de la D. E. C., dont le maximum de concentration est atteint deux fois plus rapidement que chez les témoins, est perturbée. La pathologie digestive due aux Sétaires ou aux *Mansonella* péritonéales est-elle, peut-être là encore, méconnue et sous-estimée.

4 — PATHOLOGIE HÉPATIQUE

A distance, les mf de *M. dessetae* entraînent la formation de lésions infiltrées. L'hépatite granulomateuse, observée chez plusieurs rongeurs ainsi que dans d'autres filarioses animales (*L. carinii*, *D. immitis*, *B. pahangi*) (Wharton, 1947 ; Lichtenberg *et al.*, 1962 ; Patterson et Luginbühl, 1963 ; Klei et Crowell, 1981), ne peut à elle seule être responsable de la diminution de l'albumine sérique. La baisse de cette fraction par diminution de synthèse hépatique semble peu probable car, pour Jubb et Kennedy (1970) la réserve fonctionnelle du foie d'un animal est si importante qu'il faut 60 à 70 % d'atteinte pour observer un dysfonctionnement. Cette perturbation peut également être observée lorsque le foie synthétise des protéines inflammatoires. Chez les *P. oris* filariens nous n'avons pas constaté de telles augmentations au niveau des alpha-1 et alpha-2 globulines. Au contraire, ils présentent un retard dans l'acquisition de ces fractions. L'augmentation du catabolisme ou de la consommation de l'albumine est plus vraisemblable et la responsabilité des vers adultes est certainement en cause. Les filaires adultes entraînent la formation d'ascite au niveau péritonéal et ce liquide très riche en albumine peut entrer dans l'alimentation des vers.

5 — PATHOLOGIE SPLÉNIQUE

La rate est également le siège de lésions granulomateuses mais nous n'avons observé qu'un seul rongeur infecté présentant une splénomégalie (*P. oris* 3-3). Cette hypertrophie de la rate rapportée avec *Loa loa*, chez l'homme et le singe (Klotz, 1930 ; Duke, 1960b), est retrouvée avec *L. carinii* (Mohan, 1973) et les filaires lymphatiques humaines et animales (Vincent et Ash, 1978 ; Klei et Crowell, 1981 ; Palmieri *et al.*, 1982). Elle est en relation avec la stase veineuse, les lésions granulomateuses, et à long terme avec le développement d'une sclérose.

6 — PATHOLOGIE PULMONAIRE

La mort spontanée des *Proechimys* infectés a été attribuée pendant un certain temps au virus Sendaï. L'histologie pulmonaire nous a montré l'existence de lésions péribronchiques infiltrées et sclérosées, souvent associées à des scléroses alvéolaires ; ces images sont en contradiction avec une atteinte virale et il est probable que l'insuffisance respiratoire soit à l'origine du décès des animaux.

La pathologie pulmonaire observée et retenue dans les filarioses humaines et animales est en relation avec les larves infectantes (poumon tropical éosinophile) (Weingarten, 1943 ; Manson-Bahr, 1953 ; Danarj *et al.*, 1966) ou avec des perturbations de la circulation sanguine liées à la localisation des adultes (*D. immitis*) ; le passage répété des mf dans les capillaires alvéolaires et la présence de granulomes pulmonaires peuvent entraîner une pathologie méconnue ou sous-estimée.

7 — PATHOLOGIE RÉNALE

L'atteinte rénale avec *M. dessetae* est rare. Nous avons observé deux cas de néphropathie sur 16 *Proechimys* infectés. Les lésions (glomérulonéphrite aiguë et glomérulonéphrite extra-membraneuse) n'ont été observées qu'en histologie, les clairances de la créatinine mesurées n'ayant pu être exploitées en raison du faible nombre de mesures. L'expression clinique de ces lésions est rare. L'atteinte fonctionnelle semble bien compensée chez les filariens, au moins pendant les premiers mois lorsqu'il s'agit des rongeurs. Lors des études sur la pharmacocinétique de D. E. C., Kani (1983) notait des perturbations dans l'excrétion de la D. E. C. et de ses métabolites. L'utilisation de *Proechimys*, filariens depuis plus d'un an, avait montré une clairance rénale légèrement diminuée, compensée par l'augmentation de la clairance métabolique.

L'origine des altérations rénales est certainement diverse. Les mf dans les capillaires glomérulaires peuvent irriter l'endothélium veineux ou le perforer. Cette irritation liée à la mobilité des mf entraîne un épaissement de la membrane basale du glomérule chez le chien infecté par *D. immitis* et il semble que l'augmentation des lésions rénales soit corrélée à la microfilarémie (Simpson *et al.*, 1974 ; Osborne *et al.*, 1977).

Le *Proechimys* 2-2, qui a montré une glomérulonéphrite aiguë possédait encore

602 mf pour 10 μ l de sang le jour de l'autopsie et la recherche de complexes immuns circulants pratiquée 10 jours avant l'autopsie était négative. Par contre le *Proechimys* 3-3 avait une microfilariémie à 6 pour 10 μ l, l'histologie a montré une glomérulonéphrite extra-membraneuse, et la recherche des IC circulants était positive. Il semble bien que l'atteinte rénale soit imprévisible et que son origine puisse être :

- traumatique avec passage des mf en dehors des capillaires et conduisant à une néphrite interstitielle,
- mécanique par obstruction ou irritation des capillaires glomérulaires par les mf,
- immunitaire avec dépôts membranaires d'IC donnant naissance aux glomérulopathies.

Le rôle des mf sanguicoles est indiscutable, et semblent seules capables de provoquer une néphropathie. Les mf d'*O. volvulus* ont été retrouvées au niveau des reins mais sans qu'aucune lésion rénale n'y soit associée (Connor *et al.*, 1970).

8 — PATHOLOGIE DE L'APPAREIL GÉNITAL

L'appareil génital est fréquemment atteint dans les filarioses humaines et a pour conséquence une hypofécondité des populations. Les filaires lymphatiques, *L. loa*, *M. perstans* et *O. volvulus* sont responsables d'hydrocèles, d'éléphantiasis du scrotum et d'anomalies de l'épididyme (Strohschneider, 1956 ; Connor *et al.*, 1970 ; Buck, 1974 ; Larivierre et Languillat, 1978). Nous n'avons jamais trouvé chez les *P. oris* mâles étudiés des lésions histologiques génitales. Des granulomes ont pu être observés sur le versant péritonéal des gonades mais sans altération tissulaire.

9 — PATHOLOGIE OCULAIRE

Les yeux des *Proechimys* infectés ont été examinés en histologie. Un seul rongeur a présenté une conjonctivite associée à une lymphangiectasie. Aucune lésion pouvant ressembler à celles de l'onchocercose n'a été observée.

10 — PATHOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX

Quelques anomalies du système nerveux ont été notées, se traduisant par une hyperplasie du plexus choroïde (4 *P. oris*), un épaississement des parois vasculaires (1 *P. oris*) et des calcifications méningées (1 *P. oris*). Ces lésions peuvent avoir une origine irritative due à la circulation des mf dans les capillaires. La toxicité au niveau du système nerveux central de certains dérivés arsenicaux, dans les filarioses humaines, pourrait être étudiée et expliquée par ce phénomène irritatif.

11 — PATHOLOGIE CARDIAQUE

En règle générale l'atteinte cardiaque est rare et sa relation avec les filaires est controversée. La notion d'espèce filarienne ne semble pas intervenir et, bien que

Loa loa soit la plus souvent mise en cause, *O. volvulus*, *M. perstans*, *M. streptocerca* et *B. malayi* sont associées aux cardiopathies (Abrahams, 1959 ; Fournier *et al.*, 1961 ; Ive *et al.*, 1967 ; Andy *et al.*, 1981). D'autres parasites ont été mis incriminés (Trichine, douves, larva migrans) et l'étiologie des endocardites fibroblastiques paraît être multiple (Arlet *et al.*, 1966 ; Joshi *et al.*, 1969 ; Lemercier *et al.*, 1977).

Les *Proechimys* sains et infectés ont présenté des lésions cardiaques caractérisées par une sclérose sous-endocardique ventriculaire droite dont l'étiologie est inconnue. Mais certaines lésions ont pu être imputées à la filariose lorsqu'il s'agissait d'infiltrats inflammatoires, de granulomes à corps étrangers ou de péricardites à polynucléaires éosinophiles avec lymphangiectasie. La mort des mf et leur embolisation dans le muscle cardiaque est vraisemblable et les lésions entraînées peuvent constituer le substratum d'une pathologie cardiaque plus conséquente.

12 — PERTURBATIONS HÉMATOLOGIQUES

Les filaires humaines et animales ne semblent pas intervenir sur l'érythropoïèse (sauf avec *L. carinii* chez le *Mastomys*) (Grüner *et al.*, 1973 ; Lämmler *et al.*, 1975). Aucune anémie ni altération des paramètres érythrocytaires ne sont observés chez les *Proechimys* infectés. Des leucocytoses de l'ordre de 20 000 à 50 000/mm³ sont rapportées dans la loase humaine (Duke, 1973 *in* Sasa, 1976), alors que selon certains auteurs le nombre des leucocytes est normal dans la dirofilariose canine et peut être diminuée avec *L. carinii* (Ishihara *et al.*, 1977 ; Bizzeta *et al.*, 1978 ; Perman *et al.*, 1978 ; Sharma *et al.*, 1982). En fait, le développement d'une filariose entraîne des fortes perturbations des leucocytes circulants. Chez *P. oris*, la variation normale physiologique des leucocytes est importante et n'est pas le fait du parasitisme. Les lymphocytes ont une variation significative dans la formule leucocytaire et le retard d'apparition d'une lymphocytose représente un élément majeur dans la filariose à *M. dessetae*. Il est vraisemblable que les polynucléaires éosinophiles augmentent sous l'effet de cette filariose, mais les rongeurs présentent des variations naturelles très fortes et aucune corrélation n'a pu être établie dans le tracé des courbes de ce paramètre.

13 — PERTURBATIONS PROTÉIQUES

Les protéines sériques reflètent mieux le parasitisme par les filaires. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître une concentration en protéines totales stable et une répartition électrophorétique perturbée. *P. oris* présente les mêmes caractéristiques : la concentration en protéines augmente avec l'âge mais pas avec la filariose. La diminution de l'albumine est constante chez tous les rongeurs infectés. Elle est retrouvée avec les filaires lymphatiques et avec *D. immitis* (tableaux X et XI). La baisse de cette fraction peut être en relation avec la diminution de synthèse hépatique, la constitution des œdèmes ou des épanchements péritonéaux ou pleuraux et avec l'hypothèse d'une consommation de l'albumine par les filaires. La chute plasmatique de l'albumine est associée à une augmentation des α -2,

TABLEAU X. — Perturbations électrophorétiques observées dans les filarioses lymphatiques humaines.

	Alb.	$\alpha 1$	$\alpha 2$	β	γ	IgG	A	M	E
Benex et Deschiens, 1960 Deschiens et Benex, 1960	↘	N	↗	N	↗				
Nath et al., 1962					↗				
Roy Chowdhury, 1973	↘	N	N	↗	↗				
Partono et al., 1978						↗	N	↗	N
Carme et al., 1978						↗	N	N	↗
Mak et al., 1979						↗	N	↗	↗
Dutta et al., 1980	↘	↗	↗	↗	N				

N : Fraction normale.

↗ : Fraction augmentée.

↘ : Fraction diminuée.

TABLEAU XI. — Perturbations électrophorétiques observées dans la dirofilariose à *Dirofilaria immitis* chez le Chien.

	Prot	Alb.	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	γ	R
Barsanti et al., 1977	↗	N	N	↗	↗	↗	↗	↘
Ishihara, 1977	N	↘	N	↗	↗	↗	↗	↘
Garlick et Christy, 1977		↘						
Bizzeti, 1978		↘	N	↗	↗	↗	↗	↘
Hayashida et al., 1980	N	↘	N	↗	N	↗	↗	↘
Yasumota et al., 1981	N	↘	N	N	↗	↗	↗	↘
Sharma et Pachaudi, 1982	N	↘	↗	↗	↗	↗	↗	↘

bêta et gamma-globulines. Les alpha-2 globulines renferment les protéines inflammatoires de synthèse hépatique. Leur augmentation est connue dans les filarioses lymphatiques et avec *D. immitis*. Chez *P. oris*, cette fraction augmente régulièrement avec l'âge chez les témoins et ne semble pas sous l'influence de la filaire ; elle se trouve au contraire différée chez les infectés. Les bêta-globulines ne sont perturbées qu'au début de l'infection par *M. dessetae*. Il est vraisemblable que des immunoglobulines précoces migrent avec cette fraction dès les premières semaines d'infection. Ce phénomène est retrouvé avec *D. immitis* (Barsanti *et al.*, 1977).

La fraction gamma-globuline augmente très précocement chez les *P. oris* infectés et certaines immunoglobulines sont dirigées contre la cuticule des *L*₃. Cette augmentation précoce n'est observée dans les filarioses humaines que chez les enfants infectés par *O. volvulus* ou *M. perstans* (Joseph *et al.*, 1979) et il faut attendre, chez les adultes, et dans les filarioses expérimentales, les manifestations cliniques pour observer cette perturbation par rapport aux témoins. Les anticorps anti-*L*₃ détectés au début de l'infection par *M. dessetae* peuvent persister suffisamment pour protéger le rongeur contre les réinfections ultérieures ; d'ailleurs les réinfections peuvent elles-mêmes assurer la persistance de ces anticorps anti-*L*₃.

VIII — Conclusion

La filariose à *M. dessetae* permet de séparer deux groupes de *P. oris* présentant des pathologies différentes. Le premier groupe, de pathologie modérée, présente une bonne tolérance parasitaire. Il renferme des rongeurs infectés une seule fois et un rongeur constamment réinfecté qui a présenté une guérison spontanée. Dans ce groupe aucune mortalité n'a été observée, et trois animaux sont devenus amicrofilarémiques (2-3, 2-6, 3-6). La disparition plus ou moins précoce des mf a toujours été observée dans ce modèle dans des proportions de 10 à 15 %. Pendant quelques semaines la microfilarémie monte puis brutalement devient nulle. Chez deux des trois rongeurs observés, les adultes des deux sexes sont retrouvés à l'autopsie. Bien que les gouttes épaisses aient toujours été négatives, dans un des cas il a été retrouvé une mf sur un frottis sanguin.

Toute la pathologie est centrée sur la cavité péritonéale où la lymphangiectasie mésentérique est associée à la présence de granulomes à corps étranger ; l'estomac et le côlon présentent une dilation des lymphatiques ainsi que des œdèmes. Aucune trace de destruction des mf dans la rate, le foie ou les poumons n'a été observée, et il semble bien que, si les femelles sont encore en état de pondre, les mf soient détruites *in situ*. Les paramètres biochimiques sont très proches de ceux du lot témoin (graph. 5, première partie).

L'apparition précoce de sujets amicrofilarémiques est également observée dans les filarioses humaines lymphatiques ainsi qu'avec *Loa loa* et *O. volvulus*. Des infections contractées lors de séjours de courte durée, ou une exposition des individus dans des zones d'endémies marginales peuvent en être à l'origine. En dehors de la présence d'un seul sexe de filaire, il est possible que les sujets présentent

ou développent une résistance individuelle aux mf, ou bien qu'un mécanisme d'inhibition de la ponte des femelles soit en jeu. Nous avons observé des filaires femelles de *M. dessetae*, provenant de *Proechimys* amicrofilarémiques, capables de pondre dans un milieu de survie adéquat (Gayral, résultats non publiés). Ce groupe de *Proechimys* caractérise donc les filarioses bien supportées et se rapproche de la pathologie humaine ou animale accidentelle caractérisée par un parasitisme faible (*L. loa*, *O. volvulus*, *D. immitis*, *Setaria* sp.).

Lorsque l'infection est massive, concentrée dans le temps et due à une pullulation très abondante des vecteurs (*O. volvulus*, *W. bancrofti pacifica*) la pathologie est plus importante. Les perturbations observées dans le second groupe renfermant des *Proechimys* réinfectés et deux rongeurs infectés une seule fois, sont le reflet de cette pathologie. La parasitose est moins bien supportée, les lésions hépatospléniques sont dominantes, l'augmentation des immunoglobulines est plus forte qu'avec le premier groupe et la mortalité est de l'ordre de 50 %. Quatre rongeurs, sur les six formant ce groupe, ont été réinfectés toutes les deux semaines, les deux autres n'ont été inoculés qu'une seule fois et doivent donc être considérés comme présentant une sensibilité individuelle particulière au parasite. Il est donc possible que la souche de *P. oris* entretenue, présente deux populations de rongeurs de sensibilité différente à la filaire.

En fait, comme dans les filarioses humaines et animales, le couple *Proechimys oris*/*Molinema dessetae* présente toute une échelle de gravités et de symptômes, la guérison spontanée, des pathologies modérées, fortes ou très fortes pouvant aboutir au décès des rongeurs. Les cas de guérisons spontanées ou de parasitismes asymptomatiques (microfilariens sans signes cliniques ou amicrofilarémiques), bien connus dans les zones d'endémies à *W. bancrofti* et *O. volvulus*, peuvent être le fait de pauci-infestation ou de résistances individuelles. A l'opposé, les manifestations aiguës et précoces lors d'infections répétées ou massives sur une courte période sont également décrites avec *W. bancrofti* ou *L. loa*. La vie en zone de transmission, les réinoculations fréquentes provoquent l'apparition de symptomatologies tardives et graves des filarioses lymphatiques et de l'onchocercose. La mortalité entraînée directement par les filarioses humaines est peu connue sauf dans le cas de l'onchocercose où l'espérance de vie des aveugles est plus faible (Rolland *et al.*, 1969 ; 1978).

Le modèle *Molinema dessetae*, filaire chez son hôte naturel, dans sa diversité reflète bien la complexité des mécanismes d'adaptation parasitaire et d'adaptation de l'hôte au parasite pouvant aboutir à la guérison ou à la compensation du rôle pathogène du parasite. La diversité existe également au niveau de la réponse individuelle de l'hôte, de la tolérance ou du rejet des adultes et des mf. Cet ensemble de mécanismes complexes intervenant dans les relations hôte-parasite de ce modèle restent à élucider.

REMERCIEMENTS. Nous remercions Mme Digeon de l'Hôpital Necker et les informaticiens du Centre Inter-Régional de Calcul Électronique (CIRCE-CNRS) d'Orsay pour leur assistance technique.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAMS G. D. : An unusual form of heart disease in West Africa. Its relations to endomyocardial fibrosis. *Lancet*, 1959, *II*, 111-112.
- ANDY J. J., BISHARA F. F., SOYINKA O. O., ODESANMI W. O. : Loasis as a possible trigger of African endomyocardial fibrosis: a case report from Nigeria. *Acta Trop.*, 1981, *38*, 179-186.
- ARLET J. : Distomatose à grande douve du foie avec myocardite allergique. *Rev. Med. Toulouse*, 1966, *11*, 35-40.
- BAIN O. : Une nouvelle filaire de rongeur sud-américain : *Dipetalonema dessetae* n. sp. (*Nematoda, Filarioidea*). *Bull. Mus. Nat. Zool.*, 3^e sér., 1973, n° 116, 90, 309-316.
- BAIN O. : Développement larvaire de *Dipetalonema dessetae*. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1974, *49*, 457-466.
- BARSANTI J. A., KRISTENSEN F., DRUMHELLER F. B. : Analysis of serum proteins, using agarose electrophoresis in normal dogs and in dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis*. *Am. J. Vet. Res.*, 1977, *28*, 1055-1058.
- BEAVER P. C., FALLON M., SMITH G. H. : Pulmonary nodule caused by a living *Brugia malayi* like filaria in an artery. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1971, *20*, 661-666.
- BENEX J., DESCHIENS R. : Aspects électrophorétiques des protéines du sérum sanguin dans les filarioses à *Wuchereria bancrofti*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, *53*, 932-935.
- BERTRAM D. S. : Dynamics of parasitic equilibrium in Cotton rat filariasis. *Adv. Parasit.*, *4*, 255. *Academic Press*, London, New York, 1966.
- BEVERIDGE I., KUMMEROW E. L., WILKINSON P. : Observations on *Onchocerca gibsoni* and nodule. Development in naturally infected cattle in Australia. *Tropenmed. Parasit.*, 1980, *31*, 75-81.
- BIZZETI M., BRACA G., DELGADILLO A. J., BIAGI Q. : Clinical, haematochemical, electrocardiographical and anatomo-histopathological aspects of cardiopulmonary filariasis in the dog. *Ann. Fac. Med. Vet. Pisa*, 1978, *31*, 175-187.
- BUCK A. A. : L'onchocercose : symptomatologie, anatomopathologie, diagnostic. *Organisation Mondiale de la Santé*, Genève, 1974.
- BURKHOLDER P. M. : Atlas of human glomerular pathology. Correlative light immunofluorescence and ultra-structural histology. *Medical Department Harper Row Publishers*, Hagerstown, Maryland, 1974.
- CARME B., KAEUFFER H., LAIGRET J., GENTILINI M. : Éléphantiasis filariens en Polynésie française (*W. bancrofti pacifica*). 2 — Aspects biologiques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1978, *71*, 6.
- CIFFERI F. : Human pulmonary dirofilariasis in the United States: a critical review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1982, *31*, 302-308.
- CONNOR D. H. *et al.* : Onchocerciasis: onchocercal dermatitis, lymphadenitis and elephantiasis in the Ubangi territory. *Hum. Pathol.*, 1970, *1*, 553-579.
- CONNOR D. H., NEAFIE R. C., MEYERS W. M. : Loiasis. In : Pathology of tropical and extraordinary diseases. Ed. Binford-Connor, Publ. *Armed Forces Inst. of Path. Wash.*, 1976, *2*, 356.
- DANARJ T. J., PACHECO G., SHANMUGARATNAM K. : The etiology and pathology of eosinophilic lung (tropical eosinophilia). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1966, *15*, 183.
- DEL CAMPOS B. B. : New simple technique for the multi-fractionation of serum proteins (18-21 fractions) on cellogel R. S. cellulose acetate strips. *Clin. Chim. Acta*, 1968, *22*, 475.
- DESCHIENS R., BENEX J. : Étude électrophorétique du sérum humain dans la filariose à *Wuchereria bancrofti*. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1960, *251*, 2611-2612.
- DESTOMBES P., RAVISSE P. : Aspects histopathologiques des filarioses lymphatiques. *Med. Trop.*, 1976, *36*, 341-347.
- DREYFUSS G. : Filariose expérimentale de *Proechimys oris* à *Dipetalonema dessetae* : amélioration du cycle au laboratoire en vue de son utilisation pour des essais antifilariens. *Thèse Doctorat 3^e cycle Pharmacie*, n° 32, 1981.
- DUKE B. O. L. — Studies on Loiasis in Monkeys. III. The pathology of the spleen in Drills (*Man-drillus leucophaeus*) infected with *Loa*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1960, *54*, 141-146.
- DUTTA S. N., CHAKRABARTY B. C., MANDAL S. : Electrophoretic patterns of serum proteins in filaria cases in coalmines area. *J. Communic. Dis.*, 1980, *12*, 78-82.
- EUZEBY J. : Une zoonose méconnue : la dirofilariose humaine à *Dirofilaria immitis*. *Bull. Acad. Nation. Med.*, 1977, *161*, 48-52.
- FAUST E. C. : Human infection with species of *Dirofilaria*. *Z. Trop. Parasitol.*, 1957, *8*, 59.
- FENELON J. P. : Qu'est-ce que l'analyse des données ? *Éd. Lefonen*, Paris, 1981.
- FLEURY P., ÉBERHARD R. : Recherches sur le dosage des protéines par la méthode photométrique du Biuret selon la technique de Gornall. Examen critique de la technique. II — application au dosage des protéines du sérum. *Ann. Biol. Clin.*, 1951, *9*, 453.
- FOURNIER P., PAUCHANT M., VOISIN C., LEDUC M. : Contribution à l'étude anatomoclinique de l'endocardite pariétale fibroblastique. Ses rapports avec la filariose. *Arch. Mal. Cœur*, 1961, *54*, 869-876.
- GANTIER J.-C., GAYRAL Ph. : Élevage et constantes biologiques d'un nouveau rongeur de laboratoire : *Proechimys oris*, Thomas 1904. *Sci. Techn. Anim. Lab.*, 1979, *4*, 233-244.

- GARLICK N. L., CHRISTY K. E. : Microfilaria induced biochemical lesions in heart worm disease canines. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1977, 19, 14-22.
- GAYRAL Ph., DREYFUSS G., GANTIER J.-C. : *Dipetalonema dessetae* chez *Proechimys oris*: Cycle biologique de la filaire et proposition d'un modèle de filariose expérimentale de rongeur. *Cah. O. R. S. T. O. M. Ent. Med. Parasit.*, 1982a, 20, 81-94.
- GAYRAL Ph., DREYFUSS G., GANTIER J.-C. : *Dipetalonema dessetae* chez *Proechimys oris*. II. Validation du modèle sur l'évaluation pharmacologique des antifiariens. *J. Pharmacolol.*, 1982b, 13, 49-63.
- GAYRAL Ph., GANTIER J. C., VUONG N. P. : Correlation between the anatomical disorders related to filariasis and the absorption of drugs in the rodent model *Dipetalonema dessetae* in *Proechimys oris*. *Abs. Proce. 5th Intern. Cong. Parasit.*, Toronto, Canada, 7-14 Aug., 1982c, 499.
- GAYRAL Ph., PFAFF M. C., MAHUIZIER G., PRADEAU F., LECOUSTILLIER : Action de la diéthylcarbamazine sur les microfilaires de *Dipetalonema dessetae* chez son hôte définitif. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1978, 53, 669-675.
- GORNALL A. C., BONDARILL C. J., DAVID M. M. : Determination of serum proteins by means of the Biuret reaction. *J. Biol. Chem.*, 1949, 177, 751.
- GRUNER D., ZAHNER H., LAMMLER G. : *Litomosoides carinii*. Infektion der *Mastomys natalensis*: Veränderungen hämatologischer parameter. *Z. Parasitenk.*, 1973, 42, 221-233.
- HAY F. C., NINEHAM L., ROITT I. M. : Routine assay for the detection of immune complexes of known immunoglobulin class using solid phase C1q. *Clin. Exp. Immunol.*, 1976, 24, 396.
- HAYASHIDA M., TAJIMA Y., ANADO Y., OCHIALI T., WISHIMURA K., KURITA T. : Sero-biochemical investigations on canine dirofilariasis. II. Fractions of serum protein components. *J. Vet. Med.*, 1980, 713, 720-725.
- ISHIHARA K., SUGANUMA Y., WATANABE Y., OJIMA M., KITAGAWA H. : Electrophoretical studies on serum lipoprotein fractions in canine dirofilariasis. *Jap. J. Vet. Sci.*, 1977, 39, 255-264.
- ISMAIL M. M. : Occult filariasis; Tropical pulmonary eosinophilia and other obscure syndromes associated with lymphatic filarial parasites. *W. H. O./Fil./84-173*, 1984.
- IVE F. A., WILLIS A. J. P., IKEME A. C., BROCKINGTON I. F. : Endomyocardial fibrosis and filariasis. *Qu. J. Med.*, 1967, 36, 495-516.
- JOSEPH A., LEFRANÇOIS P., GALLON G., CORNU A., DELPEUCH F., CHEVALLIER P. : Quelques résultats biochimiques obtenus dans le foyer d'Onchocercose de Touboro (Cameroun). *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1979, 72, 1.
- JOSHI V. V., UDWADIA F. E., GADGIL R. K. : Etiology of tropical eosinophilia. A study of lung biopsies and review of published reports. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1969, 18, 231-240.
- JUBB K. V. F., KENNEDY P. C. : Pathology of domestic animals, Vol. 2. *Academic Press*, New York, London, 1970.
- KANI F., GAYRAL Ph., PFAFF-DESALLES M. C., MAHUIZIER G., JACQUOT C., AUGET J. L. : Experimental filariasis of *Dipetalonema dessetae* in *Proechimys oris*: 3. Effects of Parasitism on the pharmacokinetics of diethylcarbamazine. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinetics*, 1983, 8, 313-320.
- KAPLAN A., SAVORY J. : Evaluation of an cellulose acetate electrophoresis system for serum proteins fractionation. *Clin. Chem.*, 1965, 11, 937.
- KLEI T. R., CROWELL W. A. : Pathological changes in kidneys, livers and spleens of *Brugia pahangi* infected jirds (*Meriones inguiculatus*). *J. Helminth.*, 1981, 55, 123-131.
- KLOTZ O. : Nodular fibrosis of the spleen associated with *Filaria loa*. *Am. J. Trop. Med.*, 1930, 10, 57-64.
- LAMMLER G., GRUNER D., ZAHNER H. : Chemotherapeutic studies on *Litomosoides carinii* infection of *Mastomys natalensis*. 5. Alteration of haematological parameters after the administration of filaricidal compounds. *Tropenmed. Parasit.*, 1975, 26, 98-110.
- LARIVIERRE M., LANGUILLAT G. : Enquête parasitaire dans le cadre d'une étude pluridisciplinaire sur l'infécondité du Gabon. *C. R. Soc. Fr. Parasitol.*, Paris, 6-7 janvier 1978.
- LEBART L., FENELON J. P. : Statistique et informatique appliquées, 3^e Éd., *Dunod-Bordas*, Paris, 1975.
- LEBART L., MORINEAU A., FENELON J. P. : Traitement des données statistiques ; méthodes et programmes. *Dunod-Bordas*, Paris, 1979.
- LEMERCIER Y., THOBOT M., THERIZOL-FERLY M., LEVY, DORRA M. : Complication cardiovasculaire de la trichinose. *Nouv. Presse Med.*, 1977, 6, 3981-3982.
- LICHTENBERG F. VON, JACKSON R. F., OTTO G. F. : Hepatic lesions in dogs with Dirofilariasis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1962, 141, 121-128.
- MAK J. W., SINGH M., YAP E. H., HO B. C., KANG K. L. : Studies on human filariasis in malaysia immunoglobulin and complement levels in persons infected with *Brugia malayi* and *Wuchereria bancrofti*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1979, 73, 395-399.
- MALONE J. B., LEININGER J. R., CHAPMAN W. L. : *Brugia pahangi*: Histopathological study of golden hamsters. *Exp. Parasit.*, 1976, 40, 62-73.
- MANNICK M., HAAKENSTAD A. O., AREND W. P. : The fate and detection of circulating immune complexes. In: L. Brent and J. Holborow, Eds. *Progress in immunology II*, vol. 5. Amsterdam, 1974.
- MANSON-BAHR P. : The pathological and clinical aspects of filariasis. In: *Filariasis in the South Pacific*. Proc. Conf. Papeete, Tahiti, Aug.-Sept. 1951. *South Pacific Commission Noumea*, 1953.

- NATH K., KUNWAR K. B., KULASRESTHA J. K. : Differential serum protein level in filariasis and Tropical eosinophilia. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1962, 65, 289.
- NEILSON J. T. M., FORRESTER D. J. : *Dipetalonema vitae*: preliminary, secondary and tertiary infections in hamsters. *Exp. Parasit.*, 1975, 37, 367-372.
- OSBORNE C. A. : The glomerulus in health and disease: a comparative review of domestic animals and man. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 1977, 21, 205-285.
- PAGET M., COUSTENOBLE P. : Microélectrophorèse des protéines du sérum sur acétate de cellulose gélatineux. *Ann. Biol. Clin.*, 1965, 21, 1209.
- PALMIERI J. R., VAN DELLEN A. F., CONNOR D. H., KLEI T. R., VINCENT A. L., NARWOTO H. : Pathologic changes in the spleen of primate and rodent hosts experimentally infected with *Brugia malayi*, *Brugia pahangi* and *Wuchereria bancrofti*. *Abs. Proc. 5th Intern. Cong. Parasit.*, Toronto, 7-14 Aug., 1982, 420.
- PARTONO F., OEMIJATI S., CHI J., CROSS J. H. : Serum immunoglobulin levels in Indonesians with bancroftian filariasis. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1978, 81, 252-254.
- PATTERSON D. F., LUNGINBUHL H. R. : Clinico-pathologic conference. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1963, 143, 619-628.
- PERMAN V., SCHLOTTAVER J. C. : The haematology of dogs with heartworm disease. *Proc. Heartworm Symposium 18-20 March, Vet. Med. Publ. Co.*, 1978, 57-62.
- PETIT G. : La filaire *Dipetalonema dessetae* : Phénomène de régulation et rendement parasitaire chez l'Aedes vecteur. *Thèse Doctorat 3^e cycle*, Paris, 30 mars 1978.
- RAWLINGS C. A., KEITH Jr J. C., SCHAUB R. G. : Development and resolution of pulmonary disease in heartworm infection: illustrated review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1981, 16, 711-720.
- ROGERS R., DENHAM D. A., NELSON G. S., GUY F., PONNUDURAI T. : Studies with *Brugia pahangi* : 3. Histological changes in the affected lymph nodes of infected cats. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1975, 69, 77-84.
- ROLLAND A., BALAY G. : L'Onchocercose dans le foyer de Bisa. Rapport non publié O. C. G. E. n° 111/ONCHO, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Haute-Volta, 1969.
- ROLLAND A., THYLEFORS B., PAIRAULT C. : Évolution sur neuf ans de l'Onchocercose oculaire dans une communauté villageoise de l'Afrique occidentale. *Bull. O. M. S.*, 1978, 56, 809.
- ROYCHOWDHURY S. P. : Electrophoretic study of filarial serum proteins. *J. Commun. Dis.*, 1973, 5, 90-95.
- SASA M. : Human filariasis. A global survey of epidemiology and control. *University of Tokyo Press*, 1976, UTP 3047, 66476-5149.
- SCHACHER J. F., SAHYOUN P. F. : A chronological study of the histopathology of filarial disease in cats and dogs caused by *Brugia pahangi* (Buckley and Edeson, 1956). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1967, 61, 234-243.
- SCHULZ-KEY H. : Development of the nodule, finding of the sexes and production of the micro-filariae in *Onchocerca flexuosa* (Weld, 1856), in the red deer (*Cervus elaphus*). *Tropenmed. Parasit.*, 1975, 26, 60-69.
- SHARMA M. C., PACHAURI S. P. : Blood cellular and biochemical studies in canine dirofilariasis. *Vet. Res. Commun.*, 1982, 5, 295-300.
- SIMPSON C. F., GERHARDT B. M., BRADLEY R. E., JACKSON R. F. : Glomerulosclerosis in Canine heartworm infection. *Vet. Path.*, 1974, 11, 506-514.
- STROHSCHNEIDER H. : Oral and intraperitoneal treatment of *Acanthocheilonema (Dipetalonema) perslans* with diethylcarbamazine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1956, 5, 158.
- VINCENT A. L., ASH L. R. : Splenomegaly in jird (*Meriones unguiculatus*) infected with *Brugia malayi* (Nematoda, Filarioidea) and related species. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1978, 27, 514-521.
- VUONG N. P., BAIN O., PETIT G., CHABAUD A. G. : Étude comparative des lésions cutanées et oculaires du Muridé *Lemniscomys striatus* parasité par *Monanema spp.*, avec celles de l'onchocercose humaine. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1985, 301, série III, n° 9, 433-437.
- VUONG N. P., BAIN O., PETIT G., CHABAUD A. G. : Étude anatomo-pathologique des lésions cutanées et oculaires de rongeurs infestés par *Monanema spp.* : intérêt pour l'étude de l'onchocercose humaine. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1986, 61, 311-320.
- WEBB J. K. G., JOB C. K., GAULT E. W. : Tropical eosinophilia. Demonstration of microfilariae in lung, liver and lymph nodes. *Lancet*, 1960, I, 835-842.
- WEINGARTEN R. J. : Tropical eosinophilia. *Lancet*, 1943, I, 103-105.
- WHARTON D. R. A. : Pathological changes in natural and experimental filariasis in the cotton rat. *J. Infect. Dis.*, 1947, 80, 307-318.
- YASUMOTO S., AIHARA T., KAMEGAI T., MURAKAMI T. : Relationship between serum protein analysis and general clinical examination in canine dirofilariasis. *J. Vet. Med.*, 1981, 719, 325-332.
- ZUBLER R. H., LAMBERT P. : Immune complexes in clinical investigation. In: R. A. Thompson, Recent advances in clinical Immunology. *Churchill-Livingston*, 1977, Edinburgh.