

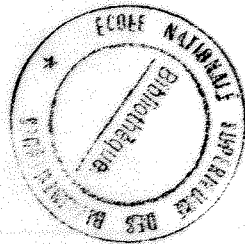
1989
ID
6

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON I

DESS EN INFORMATIQUE DOCUMENTAIRE

**LES INHIBITEURS SYNTHETIQUES DE QUATRE ENZYMES IMPLIQUEES
DANS LA GLYCOGENESE CHEZ LES HELMINTHES**



Recherche bibliographique

Marie-Hélène CARRET

1989
ID
6

Directeurs de mémoire : Mlle le Professeur J. PARIS
Mr le Dr P. AUDIN

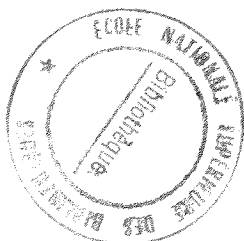
Responsable de coordination au DESS : Mr le Professeur R.
BOUCHÉ

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON I

DESS EN INFORMATIQUE DOCUMENTAIRE

**LES INHIBITEURS SYNTHETIQUES DE QUATRE ENZYMES IMPLIQUEES
DANS LA GLYCOGENESE CHEZ LES HELMINTHES**



Recherche bibliographique

Marie-Hélène CARRET

1989

ID

6

Directeurs de mémoire : Mlle le Professeur J. PARIS
Mr le Dr P. AUDIN

Responsable de coordination au DESS : Mr le Professeur R.
BOUCHÉ

I - <u>PRESENTATION DU SUJET DE RECHERCHES</u>	
<u>BIBLIOGRAPHIQUES</u>p4
II - <u>LES DIFFERENTES RECHERCHES</u>p6
II - 1 - <u>RECHERCHE MANUELLE</u>p6
II - 1 - 1 Présentation des fasciculesp6
II - 1 - 2 Méthode de recherchep7
II - 2 - <u>RECHERCHE AUTOMATISEE</u>p8
II - 2 - 1 MEDLINE	
II - 2 - 1 - 1 Présentation de la basep8
II - 2 - 1 - 2 Méthode de recherchep9
II - 2 - 2 BIOSIS	
II - 2 - 2 - 1 Présentation de la basep11
II - 2 - 2 - 2 Méthode de recherchep11
II - 2 - 3 PASCAL	
II - 2 - 3 - 1 Présentation de la basep14
II - 2 - 3 - 2 Méthode de recherchep15
II - 2 - 4 CA SEARCH	
II - 2 - 4 - 1 Présentation de la basep16
II - 2 - 4 - 2 Méthode de recherchep16
II - 2 - 5 IPA	
II - 2 - 5 - 1 Présentation de la basep18
II - 2 - 5 - 2 Méthode de recherchep18

III - <u>RECAPITULATION DES RESULTATS DES RECHERCHES</u>p19
IV - <u>SYNTHESE DES ARTICLES</u>p20
IV - 1 - ACTIONS SUR LES PHOSPHATASES ACIDES ET ALCALINESp20
IV - 2 - ACTIONS SUR LA GLYCOGENE SYNTHASEp35
IV - 3 - ACTIONS SUR LA LACTATE DESHYDROGENASEp41
V - <u>CONCLUSION</u>p44
VI - <u>PRESENTATION DES REFERENCES</u>p45

I - PRESENTATION DU SUJET DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Le sujet de cette recherche bibliographique m'a été proposé par Mademoiselle le Professeur J. PARIS et Monsieur le Docteur P. AUDIN , du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de la Faculté de Pharmacie de Lyon . Ils sont intéressés par les inhibiteurs synthétiques de quatre enzymes

- Phosphatase alcaline
- Phosphatase acide
- Lactate déshydrogénase
- Glycogène synthase

impliquées dans la métabolisation des glucides .

Si le nombre de réponses obtenues lors des différentes interrogations se révélait trop élevé , le sujet serait restreint aux enzymes des parasites , essentiellement les helminthes et plus précisément *Echinococcus multilocularis* .

Les helminthes sont des parasites de l'homme et des vertébrés .

En schématisant , les helminthes ont deux embranchements :

- némathelminthes : comprenant la classe des
nématodes
- plathelminthes : comprenant les classes des
 - * trématodes
 - * cestodes (dont
Echinococcus multilocularis)

Le développement au stade larvaire de *Echinococcus multilocularis* se fait chez des hôtes intermédiaires (micromammifères : rongeurs...) . Si ceux-ci sont consommés par des carnivores (renards, chiens, chats) , la forme adulte pourra ainsi se développer dans cet hôte définitif .

L' homme n'est qu'accidentellement contaminé , mais le développement de la larve du cestode au niveau intrahépatique chez l'homme est létal .

Une approche intéressante pour la thérapie de ces parasitoses est la possibilité d'utiliser des molécules pouvant avoir un effet thérapeutique sur des cibles biochimiques au niveau de la larve du cestode .

En effet , le glycogène est une source importante de réserve énergétique pour le cestode . Les enzymes susceptibles d'être des cibles intéressantes sont :

- la glycogène synthase impliquée directement dans la synthèse du glycogène en fin de cycle de la glycogénogénèse .

- la lactate déshydrogénase , importante pour l'équilibre intracellulaire NAD/NADH (deux cofacteurs importants pour la glycolyse) .

Deux autres enzymes sont également impliquées :

- les phosphatases alcalines et acides , qui ont une activité transphosphorylase élevée . Et elles interviendraient au niveau de l'absorption du glucose au niveau de la membrane des helminthes , utilisé pour sa glycogénogénèse et donc future source énergétique ,

II - LES DIFFERENTES RECHERCHES

II - 1 RECHERCHE MANUELLE

II - 1 - 1 Présentation des fascicules

EXCERPTA MEDICA est éditée par Elsevier Science Publishers

Tout d'abord 'List of Journals abstracted '(1988) donne un classement alphabétique des titres dépouillés par Excerpta Medica (avec l'abréviation du titre suivi de la mention du pays de publication) dans plusieurs secteurs intéressants dont

Biochemistry	:	120	périodiques
Clinical Microbiology	:	42	
Parasitology	:	35	
Pharmaceutical & Medical Chemistry	:	71	
Pharmacology	:	98	
Tropical Medicine	:	11	

(avec des recoupements entre ces différents secteurs)

EXCERPTA MEDICA est assez facile à consulter :

Il existe 44 sections recouvrant la pharmacie, la médecine, la biochimie, la chimie .

Chaque section comprend 1 à 4 volumes cumulatifs par an (en moyenne 1 volume cumulatif reprend 8 à 10 fascicules).

Dans chaque fascicule : les références sont données selon un ordre systématique donné sur la page de couverture .

Ces références se présente de la façon suivante :

N°de résumé-Titre (en anglais)-Auteurs-Adresse des auteurs-
Titre du périodique-Année,vol.,n°, de publication-Pages

suivi d'un long résumé (en anglais) , avec éventuellement un renvoi à d'autres n° de résumé pour les références en relation avec le sujet dans la section concernée.

Puis une liste alphabétique des descripteurs se présentant comme suit :

Descripteur,descripteur,...,descripteur N° de résumé qui renvoi à un fascicule .

Puis enfin une liste alphabétique des auteurs , avec également un numero de résumé .

II - 1 - 2 Méthode de recherche

La recherche des termes des différents descripteurs s'est faite à l'aide du Mini-Malimet (1988) (Thesaurus pour la recherche en ligne sur la base correspondante EMBASE)

Ainsi la recherche principale portera sur
Acid phosphatase
Alkaline phosphatase
Glycogen synthase
Lactate dehydrogenase

puis dans chacune de ces recherches sur les descripteurs suivants

Enzyme inhibition
 Enzyme inactivation
 Enzyme repressor

ainsi que sur les termes

Helminth
 Cestode
 Echinococcus multilocularis

La recherche s'est effectuée dans 3 sections :

- Section 4 : MICROBIOLOGY dont un chapitre Parasitology et un sous-chapitre Cestodes .

- Section 29 : CLINICAL BIOCHEMISTRY dont un chapitre Biochemistry et un sous-chapitre Enzymology .

- Section 30 : PHARMACOLOGY dont un chapitre Pharmacological Agents et un sous-chapitre Antiinfective agents (..anthelminthics..) .

La formulation des chapitres a l'intérieur des sections varie légèrement selon les années .

La consultation des fascicules disponibles de l'année 1989 à l'année 1982 comprise, n'a fournit aucune référence intéressante .

II - 2 RECHERCHE AUTOMATISEE

Le choix des différentes bases de données s'effectue à l'aide du REPERTOIRE DES BANQUES DE DONNEES PROFESSIONNELLES (1989) publié par l' Association française des Documentalistes et des Bibliothécaires Spécialisés (ADBS) , et de l' Association Nationale de la Recherche Technique (ANRT) .

Ce répertoire contient :

- un index alphabétique des banques de données
- un index alphabétique des banques de données
 - * par sujet
 - * par producteur
 - * par serveur

Pour cette recherche , les critères de sélection sont :

- les domaines recouverts :
biologie, médecine, pharmacie, sciences et techniques,
chimie.

- le volume des références :
de 5 à 8 millions , sauf pour la base IPA , qui bien que n'ayant peu de références (115000) se révèle intéressante car centrée sur le secteur pharmaceutique .

- les serveurs interrogeables :
Surtout QUESTEL et DIALOG .

II - 2 - 1 MEDLINE

II - 2 - 1 - 1 Présentation de la base

ORIGINE National Library of Medicine (NLM)
8600 Rockville Pike
BETHESDA MD 2089 - USA
Tél : (301) 496 6193

DOMAINES BIOMEDICAL
Médecine clinique et expérimentale : dans différents secteurs dont biologie, pharmacologie, biochimie ...

NATURE références bibliographiques.

DONNEES Articles de 3200 périodiques : 2700 sont indexés dans Index Medicus. 100 périodiques sont français. 69% des références en anglais.
Volume : 5,3 millions + 300 000 réf./an.

DEBUT 1966

MISE A JOUR Mensuelle.

PUBLICATIONS Index Medicus et bibliographies spécialisées publiés dans différents domaines.

AIDES Medical Subject Headings , Annotated Alphabetic List (1988). Medical Subject Headings, Tree Structures (1988). Permuted Medical Subject Headings (1988).

SERVEURS Différents serveurs dont QUESTEL (MEDLINE).

II - 2 - 1 - 2 Méthode de recherche

Les termes de la recherche sont choisis dans le Medical Subject Headings (1988) qui est le thesaurus de MEDLINE .

Les champs d'interrogation utilisés seront :

- /TX pour les mots du titre ou du résumé (langage naturel)
- /DA pour les descripteurs

La première idée de recherche fut d'associer le terme "synthetic" aux termes "inhibition", "inhibitor(s)", "inactivation", "inactivator(s)" dans un même paragraphe lors de l'interrogation.

Celle-ci s'est effectuée à l'URFIST avec le serveur QUESTEL+

- 1 /TX/DA ALKALINE AV PHOSPHATASE
- 2 /TX/DA ACID AV PHOSPHATASE
- 3 /TX/DA GLYCOGEN AV SYNTHETASE
- 4 /TX/DA LACTATE AV DEHYDROGENASE
- 5 OU 1,2,3,4
- 6 /TX/DA SYNTHETIC? PRG (INHIBIT??? OU INACTIVAT???)
- 7 5 ET 6

31 références obtenues , mais aucune de pertinente .

Le peu d'articles récupérés avec " Inhibiteur-synthétique " n'ont aucun lien avec le sujet de la recherche (c'est à dire pas de mécanisme d'action sur les enzymes).

Cette procédure de recherche a été abandonnée par la suite .
Nous avons pu vérifier , en interrogeant différentes bases de données que même si le terme "synthetic" ou "synthetic inhibitor" se trouve dans le résumé d'auteur en tête de l'article (ceci par exemple pour un article "Inhibition in vivo par des oxanilates d'éthyle des phosphatases alcalines du cestode Echinococcus multilocularis" auquel a participé le Dr AUDIN), ce terme pourra être absent de la liste des mots clés obtenues lors de la réponse à une interrogation en ligne (c'est à dire , dans la base CAS , ils ne se trouveront ni dans le champ

/IT qui donne les descripteurs (vocabulaire contrôlé)

ni même dans le champ

/KW qui donne les mots clés non contrôlés du titre ou du résumé .

Ce problème se retrouve également avec la base BIOSIS , avec un autre article auquel a participé le Dr AUDIN "L'effet de l'isatine sur le kyste d'Echinococcus-granulosus chez un hôte expérimental" , pour lequel on n'a aucune mention de "synthetic" ni dans les keywords ni dans le résumé donnés lors de l'interrogation .

II - 2 - 2 BIOSIS

II - 2 - 2 - 1 Présentation de la base

ORIGINE BioSciences Information Service (BIOSIS)
2100 Arch Street
PHILADELPHIA, PA 19103 - USA
Tel : (215) 587 4800 Telex : 831739

DOMAINES BIOLOGIE; MEDECINE
Agriculture, bactériologie, botanique, biologie
moléculaire, génétique, immunologie, nutrition,
pharmacologie, zoologie.

NATURE Références bibliographiques.

DONNEES Articles de 9000 périodiques (Europe : 38%,
Amérique du Nord : 25%, Asie et Océanie : 15%,
Moyen Orient : 12%, Amérique du Sud et Centrale :
6%, Afrique : 6%), actes de congrès, rapports de
recherches, ouvrages, brevets américains.
Volume : 5,7 millions + 480 000 réf./an.

DEBUT Suivant serveur

MISE A JOUR Mensuel

PUBLICATIONS Biological Abstracts, Biological Abstracts / RRM
(Reports, Reviews, Meetings).

AIDES BIOSIS Search Guide 1987; BIOSIS Training Course;
1986 Serial Sources for the BIOSIS Database ;
BIOSCENE (périodique) ; How to Search Biological
Abstracts and Biological Abstracts/RRM by
computer (1986).

SERVEURS Différents serveurs dont DIALOG (5)
DEB. 1969 VOL. 5 millions

II - 2 - 2 - 2 Méthode de recherche

Pour les besoins de l'interrogation, nous utiliserons dans
le BIOSIS Search Guide 1987

- le MASTER INDEX : près de 16000 termes contrôlés, avec
les synonymes, les renvois...
- le BIOSYSTEMATIC CODES : index des catégories
taxonomiques.

Les champs d'interrogation avec le serveur DIALOG seront
 titre, résumé, keywords, biosystematic codes (BC)...
 Pour ce dernier , les deux BC choisis sont
 BC = 44000 (correspond aux helminthes non spécifiés)
 BC = 45100 (correspond aux cestodes)

Cette interrogation s'est effectuée lors d'un stage de
 formation à cette base de données à l'URFIST.

S1	(ALKALINE OR ACID) (w) PHOSPHATASE	35398
S2	GLYCOGEN (w) (SYNTHASE OR SYNTHETASE)	1997
S3	(LACTATE OR LACTIC) (w) DEHYDROGENASE	17073
S4	S1 OR S2 OR S3	51975
S5	INHIBIT? OR INACTIV? OR SUPPRESS? OR INTERFERE? OR REPRESS? OR INTERACT?	621771
S6	S4 AND S5	7408
S7	S6 AND (BC=45100 OR BC=44000)	24
S8	S6 AND (CESDOD? OR HELMINTH? OR ECHINOCOCC?)	14
S9	S7 OR S8	28

Parmi ces 28 références obtenues , 8 se sont révélées
 pertinentes (dont un article publié par le laboratoire de
 Parasitologie de la Faculté de Médecine de Lyon et auquel a
 participé le Dr AUDIN.)

Toujours dans le cadre de ce stage de formation
 une deuxième formulation de recherche a pu être possible :

S4	S1 or S2 or S3
S5	ANTI(W)PARASIT? OR ANTI(W)PARASIT(W)DRUG
S6	ANTIPARASITIC(W)DRUG OR ANTIHELMINTHIC OR ANTIHELMINTHIC(W)DRUG
S7	S5 OR S6
S8	S7 AND S4

Dans cette procédure , nous n'avons pas pu utiliser beaucoup
 de troncatures pour faciliter l'écriture des équations de
 recherche. Ceci afin de respecter l'écriture des termes dans le
 Master Index .

Parmi les 77 références obtenues (format de visualisation auteur-titre-source-langue) : 12 références pertinentes dont le même article publiée par le laboratoire de Parasitologie .

La selection (en raison du très grand nombre de références obtenues) a été facilitée par les titres explicites : très souvent , on avait " Effet de tel inhibiteur sur tels enzymes chez tels helminthes"

On pourrait être étonné du peu de références communes entre ces deux formulations : 3 ,surtout qu'il n'y a eu aucune sélection des champs d'interrogation .

II - 2 - 3 PASCAL

II - 2 - 3 - 1 Présentation de la base

ORIGINE INIST-CNRS
 Cente de Documentation Scientifique et Technique
 26, Rue Boyer
 75971 PARIS CEDEX 20 - FRANCE
 Tél. (&) 43 58 35 59 Téléx : 220880

DOMAINES SCIENCES ET TECHNIQUES
 Sciences physiques, sciences de l'ingénierie,
 chimie pure et appliquée, physique, chimie
 sciences de la vie et médecine, sciences
 exactes et sciences appliquées, sciences de
 la terre.

NATURE Références bibliographiques.

DONNEES Ensemble des banques : PASCAL M et banques
 sectorielles : PASCAL Médecine Tropicale,
 PASCAL Biotechnologie, PASCAL Sciences de
 l'information, PASCAL Energie, PASCAL métaux,
 PASCAL Soudage, PASCAL AGROLINE, PASCAL GEODE,
 PASCAL IALINE, PASCAL ZOOLINE.
 Analyse de tous les articles de périodiques
 majeurs français et étrangers ainsi que de
 rapports scientifiques, thèses, congrès.
 Volume : 6 500 000 = 430 000 réf./an.

DEBUT 1973

MISE A JOUR Mensuelle.

PUBLICATIONS Bulletins signalétiques.

AIDES Lexiques, thesaurus, manuel d'utilisation
 PASCAL.

SERVEURS QUESTEL (PASCAL)
 IRS-ESA (14)
 Accès videotex.

II - 2 - 3 - 2 Méthode de recherche

La sélection des termes pour l'interrogation s'est faite à l'aide du lexique PASCAL .

Les champs explorés seront les champs titre-résumé-descripteurs , implicites à l'interrogation.

Cette dernière s'est effectuée à l'ENSB avec le serveur QUESTEL+ .

Le terme "antihelminthic" ou son équivalent ne se trouvant pas dans le lexique PASCAL , nous avons repris la première stratégie de recherche (de BIOSIS).

- 1 (ALKALINE OU ACID) AV PHOSPHATASE
- 2 LACTATE AV DEHYDROGENASE
- 3 GLYCOGEN AV (SYNTHETASE OU SYNTHASE)
- 4 INHBIT??? OU REPRESS??? OU INACTIVAT???
OU INTERACT???
- 5 HELMINTH+/T OU CESTO?D+/T OU ECHINOCOCC+/T
- 6 1 OU 2 OU 3
- 7 6 ET 4
- 8 7 ET 5

A la question 8 : 6 références sont obtenues dont 2 seront pertinentes (alors qu'on avait obtenu plus de 100 références à la question 7).

II - 2 - 4 CA SEARCH

II - 2 - 4 - 1 Présentation de la base

ORIGINE Chemical Abstracts Service (CAS)
2540 Olentangy River Road - PO BOX 3012
COLUMBUS OH 43210 - USA
Tél : (614) 421 36 98 télex : 6842086 CHMAB

DOMAINES CHIMIE
Tous les aspects de la chimie : biochimie,
chimie organique, chimie macromoléculaire, chimie
physique, chimie analytique, génie chimique et
ses applications aux différents domaines
industriels : pharmacie, cosmétique,...

NATURE Références bibliographiques.

DONNEES Articles extraits de 14000 périodiques (72%)
représentant 150 pays et 50 langues (dont 68%
en anglais). Brevets provenant de 26 pays.
Livres, congrès, thèses, rapports techniques.
Volume : 8 millions + 500 000 réf./an.

DEBUT Suivant serveur (ex QUESTEL 1967)

MISE A JOUR Bimensuelle.

PUBLICATIONS Chemical Abstracts Weekly Issues avec
Index semestriels et quinquennaux.

AIDES Index Guide, CA Hedding List (1985), Qualified
Substances in the CA file (1985),...

SERVEURS Différents serveurs dont Questel (CAS)...

II - 2 - 4 - 2 Méthode de recherche

Parmi les nombreux index disponibles pour l'aide à l'interrogation en ligne, il faut utiliser tout d'abord l'INDEX GUIDE (répertoire des concepts généraux, il indique les descripteurs choisis, les mots voisins) et ainsi permet de trouver les termes de recherche appropriés.
(La consultation de l'INDEX GUIDE facilite l'entrée dans le GENERAL SUBJECT INDEX (GSI) et CHEMICAL SUBSTANCE INDEX (CSI)).

La consultation de l'INDEX GUIDE permet d'obtenir les
Registre Number (RN) pour les différentes enzymes :

9001-77-8	pour	Acid Phosphatase
9001-78-9	pour	Alkaline Phosphatase
9033-05-0	pour	Glycogen Synthase
9014-56-6	"	"
9001-60-9	pour	Lactate Dehydrogenase

La recherche dans le Basic Index est implicite à
l'interrogation .

Il comprend les mots du titre
les mots clés du titre ou du résumé (non
controlés)
les descripteurs (extraits du GSI ou CSI)

1	9001-77-8 OU 9001-78-9	22989
2	9033-78-9 OU 9014-56-6	1415
3	9001-60-9	13573
4	INHIBIT??? OU INACTIVAT??? OU INTERACT???	

De sérieux problèmes de mémoire oblige à effectuer une
procédure d'effacement , et à reexécuter la recherche .

Cette fois-ci la sélection est plus restreinte :

	INHIBITION	190708
	INTERACTION	146467
4		342774
5	HELMINTH+/T OU CESTO?D+/T OU ECHINOCOCC+/T	2618
6	1 OU 2 OU 3	35385
7	6 ET 4	2613
8	7 ET 5	3

Les chiffres obtenues pour les questions 7 et 8 ont été
différents lors des différents essais . Ils ne peuvent être
considérés comme corrects : les problèmes du à la mémoire ayant
sérieusement perturbé la recherche ..

Malgré ces problèmes , 2 références sont intéressantes ,
dont 1 du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de la Faculté de
Pharmacie de Lyon , avec la participation du Dr AUDIN.

II - 2 - 5 IPA

II - 2 - 5 - 1 Présentation de la base

ORIGINE American Society of Hospital Pharmacists
4630 Montgomery Avenue
BETHESDA MD 20814 - USA
Tél : (301) 657 30 00

DOMAINES PHARMACIE
Médicaments : fabrication, développement et
emploi. Aspects cliniques, théoriques, pratiques,
scientifiques...Applications thérapeutiques...

NATURE Références bibliographiques.

DONNEES Articles publiés dans plus de 1000 périodiques
pharmaceutiques et médicaux.
Volume : 115 000 + 12 000 réf./an.

DEBUT 1970

MISE A JOUR Mensuelle.

PUBLICATIONS International Pharmaceutical Abstracts (IPA).

AIDES IPA Users Guide (1987); IPA Thesaurus of Subject
Terms...

SERVEURS Différents serveurs dont DIALOG (74).

II - 2 - 5 - 2 Méthode de recherche

S1	ALKALINE	(w)	PHOSPHATASE
S2	ACID (w) PHOSPHATASE		
S3	GLYCOGEN (w) SYNTH?		
S4	LACTATE (w) DEHYDROGENASE		
S5	INHIBIT? OR SUPPRESS? OR INACTIVAT? OR INTERACT?	16170	
S6	S1 OR S2 OR S3 OR S4		320
S7	S6 AND S5	48	
S8	S7 AND (CESTOD? OR HELMINTH?)	0	

Cette réponse est surprenante.

III - RECAPITULATION DES RESULTATS

BASES	REFERENCES EXPLOITABLES
BIOSIS	
1 ère formulation (1)	7
2 ème formulation (2)	11
PASCAL	2
CAS	1

BASES	NUMERO DES REFERENCES									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
BIOSIS (1)		*	*						*	
BIOSIS (2)		*	*	*	*	*	*	*		
PASCAL			*							*
CAS	*									

BASES	NUMERO DES REFERENCES						
	11	12	13	14	15	16	17
BIOSIS (1)	*	*	*	*			
BIOSIS (2)	*				*	*	*
PASCAL							
CAS							

Nous avons obtenu finalement 17 références exploitables sur 21.

IV - SUJET DE SYNTHÈSE

L' intérêt de l' action sur l' équipement enzymatique des helminthes est récente (depuis les années 1975) et beaucoup d' articles présentent des constatations des effets des antihelminthiques, mais sans vraiment préciser la cible au niveau du cycle de la glycolyse . Certains émettent seulement des hypothèses quant au mode d' action des inhibiteurs qu' ils étudient .

IV - 1 - ACTIONS SUR LES PHOSPHATASES ACIDES ET ALCALINES

La tetramisole est un antihelminthique efficace contre les nématodes KHATOON, H., BAQUI, A. (1982) . Après 15 jours, la population adulte de *Setaria cervi* diminue jusqu' à 60% chez des rats, traités oralement avec 15 mg/kg pendant 5 jours. On observe une action sur les phosphatases acides et alcalines chez ces parasites traités :

* diminution de la concentration de l' alcaline phosphatase au niveau sous-cuticulaire, musculaire...

* diminution de la concentration de l' acide phosphatase au niveau de l' uterus, de l' intestin, au niveau musculaire...

Mais aucune précision n' est donnée sur le mode d' action de la tetramisole.

GUPTA, P.C. , BAHADUR, R. (1984) ont observé une diminution de l' activité des phosphatases acides et alcalines chez deux trématodes *Gastrothylax crumenifer* et *Cotylophoron orientale* en présence de 0,1% de L-Tetramisole . Voici leur résultats :

Table 1. Effect of various anthelmintics on the activities of acid and alkaline phosphatases in <i>Gastrothylax crumenifer</i> and <i>Cotylophoron orientale</i> .					
S. No.	Anthelmintics (Conc. 0.1%)	Percent inhibition on activation			
		Acid phosphatase		Alkaline phosphatase	
		<i>G. crumenifer</i>	<i>C. orientale</i>	<i>G. crumenifer</i>	<i>C. orientale</i>
1.	Vermisol-150 (L-Tetramisole)	-6.89±0.85	-12.35±0.97	-21.15±0.68	-19.12±0.88
2.	Besantin (Mebendazole)	-10.44±0.59	-13.34±0.58	-18.29±0.68	-14.87±0.63
3.	Alcopar (Bephenium hydroxynaphthoate)	+100.00±0.0	+100.00±0.0	+100.00±0.0	+100.00±0.0
4.	Helmacid (Piperazine phosphate with calcium sennosides)	+16.36±0.96	+25.62±0.45	+22.17±0.71	+41.34±0.51

— denotes inhibition; + denotes activation

The data given in the table are based on three observations.

La L-Tetramisole et le menbendazole sont des inhibiteurs.

SHARMA, R.K., SINGH, K., SAXENA, K.K. (1987) ont étudié l' action du parabendazole et de piperazine adipate sur l' activité de quelques enzymes (phosphatases acides et alcalines , lactate déshydrogénase ..).chez *Ascaridia galli* et *Heterakis gallinae* . Ces deux parasites ,prélevés sur des oiseaux, sont incubés avec du glucose ,puis l' antihelminthique est ajouté au milieu d' incubation . Ils ont obtenus les résultats suivants :

TABLE IV

Inhibition(%) of acid and alkaline phosphomonoesterase activity in *A. galli* and *H. gallinae* following the incubation in vitro with parbendazole and piperazine adipate

Parasite	Parbendazole					Piperazine adipate				
	10^{-2} M	10^{-3} M	10^{-4} M	I_{50}^a	r^b	10^{-2} M	10^{-3} M	10^{-4} M	I_{50}	r
Acid phosphomonoesterase										
<i>A. galli</i>	41.86 ± 0.16 ^c	30.15 ± 0.24	12.81 ± 0.33	1.1×10^{-2} M	0.576	48.11 ± 1.31	23.66 ± 0.48	9.2 ± 0.19	1.1×10^{-2} M	0.641
<i>H. gallinae</i>	34.65 ± 0.28	23.22 ± 1.11	10.64 ± 0.12	1.5×10^{-2} M	0.521	42.44 ± 0.14	26.33 ± 0.14	6.28 ± 0.19	1.2×10^{-2} M	0.623
Alkaline phosphomonoesterase										
<i>A. galli</i>	13.24 ± 0.33	6.18 ± 0.07	—	5.7×10^{-2} M	0.426	18.33 ± 0.19	10.14 ± 0.24	4.06 ± 0.11	3.2×10^{-2} M	0.476
<i>H. gallinae</i>	14.26 ± 0.18	5.83 ± 0.37	—	4.8×10^{-2} M	0.441	16.31 ± 0.29	5.67 ± 0.17	—	3.9×10^{-2} M	0.457

^aConcentration required for 50% inhibition.

^b r = correlation coefficient of the activity of control and treated samples.

^cMean ± S.D. ($n \geq 10$).

Le parbendazole et la piperazine adipate ont sensiblement la même action ; l'activité de la phosphatase acide est réduite (forte inhibition à 10^{-2} M). Ceci est une indication de l'interférence des deux antihelminthiques avec le métabolisme du glucose

Cette inhibition est plus marquée chez *Ascaridia galli* que chez *Heterakis gallinae*.

Par contre, on n'observe aucune inhibition de la phosphatase alcaline (ni de la lactate déshydrogénase).

PARSHAD, V.R., GURAYA, S.S. (1978) ont cherché à montrer l'importance du pH sur les activités enzymatiques (phosphatases) de différents helminthes .

PHOSPHATASES
ACIDES ALCALINES
(pH optimum)

<i>Ascaridia galli</i> (nématode)	5,4	9,1
<i>Centrorhynchus corvi</i> (acanthocephala)	4,5	9,5
<i>Cotylophoron cotylophorum</i> (trématode)	5,0	8,4
<i>Raillietina cesticillus</i> (cestode)	4,7	8,7

De plus *Ascaridia galli* et *Cotylophoron cotylophorum* ont une activité phosphatasique acide supérieure à l'activité phosphatasique alcaline . Ceci étant l'inverse chez *Centrorhynchus corvi* et *Raillietina cesticillus* .

Ces deux auteurs ont voulu déterminer les effets de différentes substances chimiques sur ces helminthes .

Après une incubation de 30 mn à 4°C ,en utilisant 2 tampons ,voici leur résultats :

TABLE II

Effects of chemical substances on the enzyme activities (-% inhibition or +% activation) in different helminths

	Concentration (M)	<i>A. galli</i>		<i>C. corvi</i>		<i>R. cesticillus</i>		<i>C. cotylophorum</i>	
		pH 5.0	pH 9.0	pH 5.0	pH 9.0	pH 5.0	pH 9.0	pH 5.0	pH 9.0
MgSO ₄	0.01	-12.4	+23.4	0	+14.3	0	+13.0	-7.3	+11.8
CuSO ₄	0.001	-27.3	-53.9	-13.8	-47.6	-43.1	-63.3	-14.8	-19.3
FeCl ₃	0.001	-36.8	-40.0	-43.2	-63.6	-56.2	-58.7	-24.4	-32.8
KcN	0.001	-5.2	-4.66	-16.3	-87.3	-4.2	-48.7	0	-79.3
	0.01	-24.9	-93.6	-54.0	-100	-34.4	-79.2	-24.0	-100.0
NaF	0.001	-24.4	-7.3	-49.1	-26.3	-32.3	-12.3	43.3	4.8
	0.01	-91.4	-23.7	-100	-53.8	-100	-46.3	100	34.6
Sodiumcitrate	0.01	0	0	-7.4	+16.3	0	0	0	0
Glycine	0.01	+13.4	+26.6	0	+27.6	+12.3	+22.8	0	+12.6
Formaldehyde	0.1	-9.8	0	-12.3	-7.3	-14.6	0	-21.2	-16.3

Cu²⁺ (0,001 M) ,Fe³⁺ (0,001 M) inhibent les phosphatases de tous les helminthes à différents degrés .

Mg²⁺ inhibe la phosphatase acide chez *Ascaridia galli* (12,4%) et *Cotylophoron cotylophorum* (7,3%) .

Les ions cyanide (KCN 0,001 M) inhibent la phosphatase alcaline : 87,3% d' inhibition chez *Centrorhynchus corvi* et 79,3% chez *Cotylophoron cotylophorum* .Et si la concentration de KCN est de 0,01 M , on observe 100% d' inhibition chez *Centrorhynchus corvi* et *Cotylophoron cotylophorum* .

NaF inhibe surtout les phosphatases acides ; à 0,01 M , l' inhibition atteint 100% chez *Centrorhynchus corvi* , *Raillietina cesticillus* , *Cotylophoron cotylophorum* et 91,4% chez *Ascaridia galli* .

Le Sodium citrate (0,01 M) inhibe la phosphatase acide (7,4%) chez *Centrorhynchus corvi* .

D'autres antihelminthiques ont été étudiés :

TABLE III

Effects of anthelmintics on the enzyme activities (% inhibition) in four helminths

Anthelmintic	Concentration (%)	<i>A. galli</i>		<i>C. corvi</i>		<i>R. cesticillus</i>		<i>C. cotylophorum</i>	
		pH 5.0	pH 9.0	pH 5.0	pH 9.0	pH 5.0	pH 9.0	pH 5.0	pH 9.0
1. Bilevon (5,5'-dichloro-2,2'- dihydroxy-3,2' dinitro- phenyl)	0.015	0	0	3.2	0	13.2	14.6	43.4	28.6
	0.030	14.3	3.6	8.2	16.2	26.3	36.4	73.6	57.3
2. Mansonil (piperazine salt of N- (2'-chloro 4'-netrophenyl) -5' chlorosalicylanlide)	0.062	0	0	0	0	54.1	38.6	0	6.2
	0.125	23.2	13.9	16.2	17.3	83.6	69.3	14.8	16.3
3. Vermex (piperazine hexalydrate)	0.082	0	3.8	0	0	18.2	28.6	3.9	7.2
	0.164	36.2	9.3	16.8	2.8	24.6	42.3	11.1	19.8
4. Zanil(oxyclozaide)	0.034	0	0	31.7	14.3	16.2	12.3	32.8	0
	0.34	13.6	13.4	62.6	21.8	20.8	34.8	63.6	13.6
5. Distodin (hexachlorophene)	0.01	0	0	17.6	0	16.8	26.3	29.4	17.6
	0.02	0	0	26.3	20.3	62.3	38.7	63.9	36.3
6. Carbon tetrachloride	0.1	6.9	8.3	12.3	0	12.3	12.8	0	0
	0.2	19.7	26.4	26.3	7.6	38.9	29.3	3.2	7.9

En résumé :

Mansonil et Carbon tetrachloride ont un maximum d'efficacité chez *Ascaridia galli* .

Zanil chez *Centrorhynchus corvi* .

Mansonil et Distodin chez *Raillietina cesticillus* .

Bilevon et Distodin chez *Cotylophoron cotylophorum* .

MAKI, J., YANAGISAWA, T. (1980) ont recherché également l'effet de différentes substances sur la phosphatase acide de *Dirofilaria immitis* (dont la plus forte activité se trouve dans l'intervalle de pH3,8-pH5,8) ou *Angiostrongylus cantonensis* (pH4,5-pH6,0) (formes intactes ou homogénats de parasites) .

Leurs résultats ci-dessous montrent un fort effet inhibiteur de Na_2MoO_4 , CuCl_2 , NaF , ZnCl_2 et le L(+)-Sodium tartrate (plus de 90% d'inhibition pour les trois premiers chez les deux nématodes).

Le Sodium tartrate provoquant une plus forte inhibition chez *Angiostrongylus cantonensis*.

Table 1. *The inhibitory effect of various additives on the acid phosphatase activity in Dirofilaria immitis and Angiostrongylus cantonensis*

Additives (10 mM)	Inhibition in <i>D. immitis</i> *		Inhibition in <i>A. cantonensis</i> *	
	Whole-worm homogenate	Intact worms	Whole-worm homogenate	Intact worms
Na_2MoO_4	100	95	96	100
CuCl_2	100	77	92	70†
NaF	93	92	93	97
ZnCl_2	83	69	76	53
L(+)-Sodium tartrate	32	37	88	85
D(-)-Sodium tartrate	0	0	8	N.D.
D,L-Sodium tartrate	N.D.	N.D.	80	N.D.
CoCl_2	17	23	6	0
MgCl_2	12	21	4	0
Cysteine	N.D.	N.D.	N.D.	0
KCN	N.D.	N.D.	N.D.	0

* Substrate used was 100 mM β -glycerophosphate in Veronal-buffered saline (pH 5.5) with *D. immitis* and 10 mM β -glycerophosphate in Veronal-buffered saline (pH 5.1) with *A. cantonensis*.

† 1 mM.

N.D., Not done.

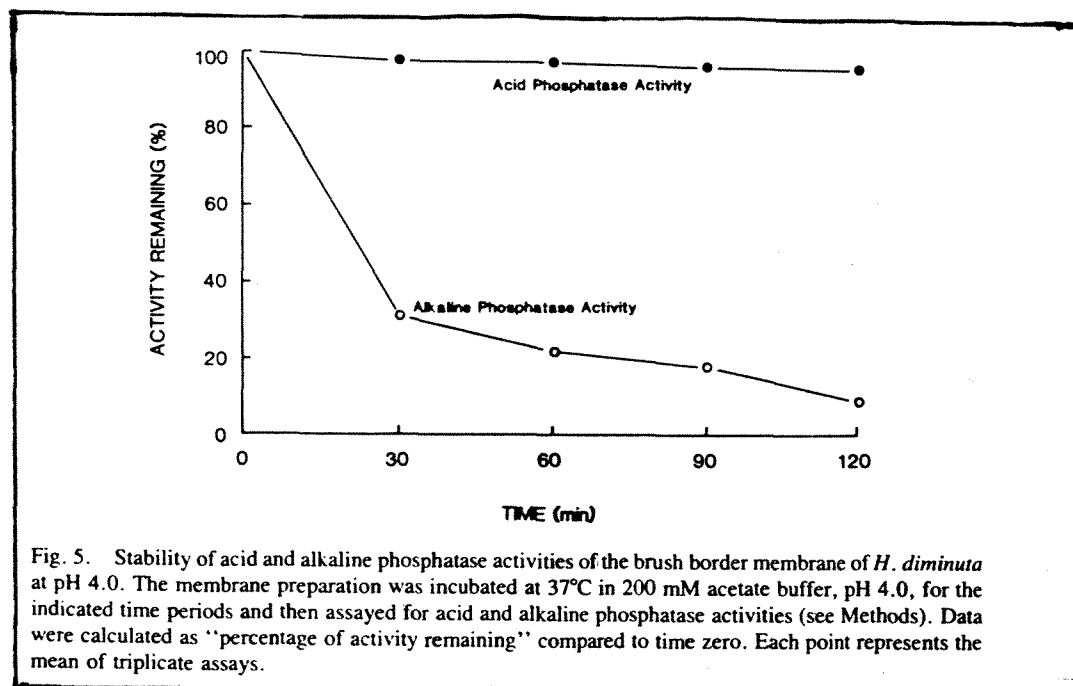
Ils ont également publié les résultats d'autres études montrant les effets des mêmes inhibiteurs (NaF , Cu^{+++} , Tartrate) sur les phosphatases acides d'autres helminthes. On retrouve les mêmes résultats :

Table 4. The effect of substances on acid phosphatase from various sources

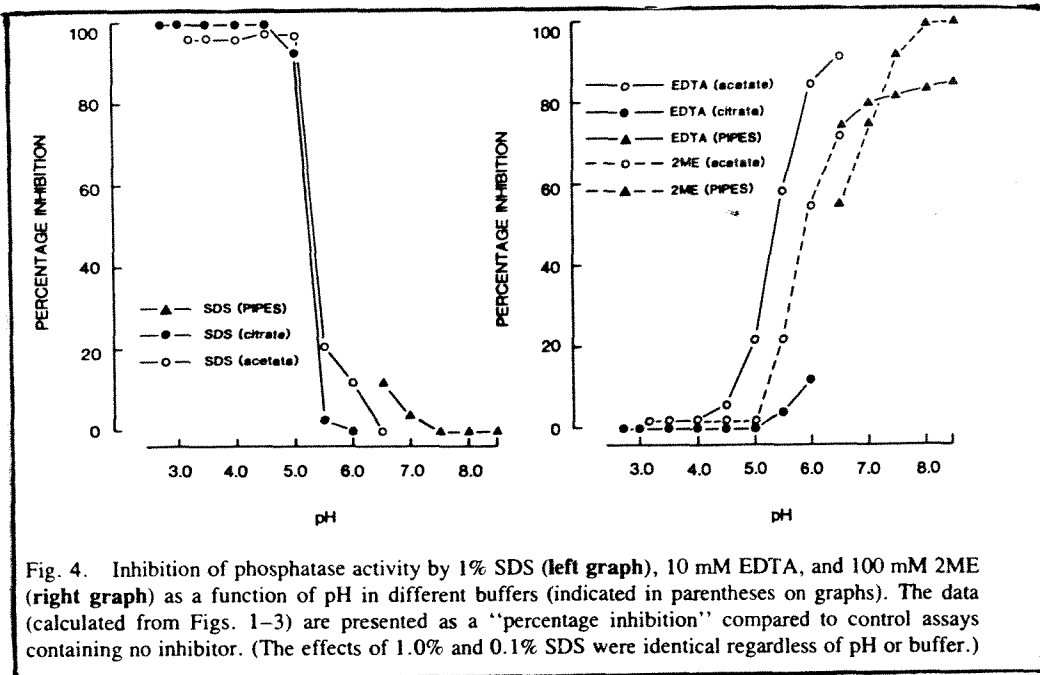
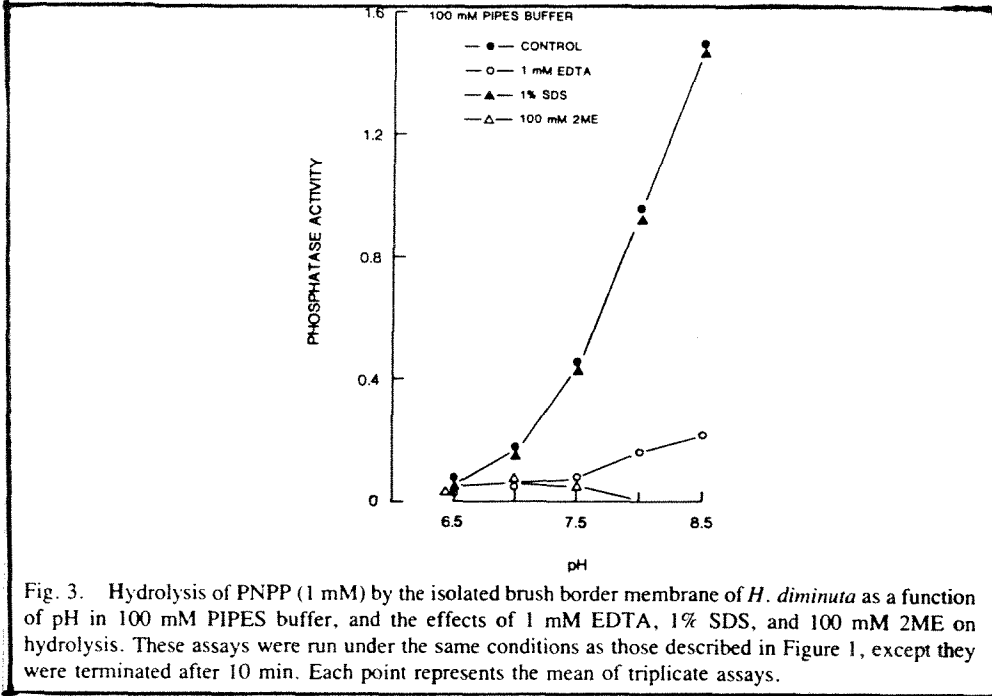
Source of the enzyme	10 mM of			Reference
	NaF	Cu ⁺⁺	Tartrate	
<i>Paramphistomum explanatum</i>	-100*	-100**	-70	Goil (1975)
<i>Fasciolopsis buski</i>	-100	-43†	-80	Goil (1973)
<i>Gastrodiscus aegyptiacus</i>	-97	-63†	-90	Goil (1973)
<i>Schistosoma mansoni</i>	-100	-90‡	-90‡	Nimmo-Smith & Standen (1963)
<i>Dirofilaria immitis</i>	-93	-100	-32	The present authors
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	-93	-92	-88	The present authors
<i>Ascaris suum</i>	-93	N.D.	-30	Butterworth & Probert (1970)
Prostate	-97	0	-95	Abul-Fadl & King (1949)
Red cells	-10	-96**	0	Abul-Fadl & King (1949)
Blood plasma	-30	N.D.	0	Abul-Fadl & King (1949)

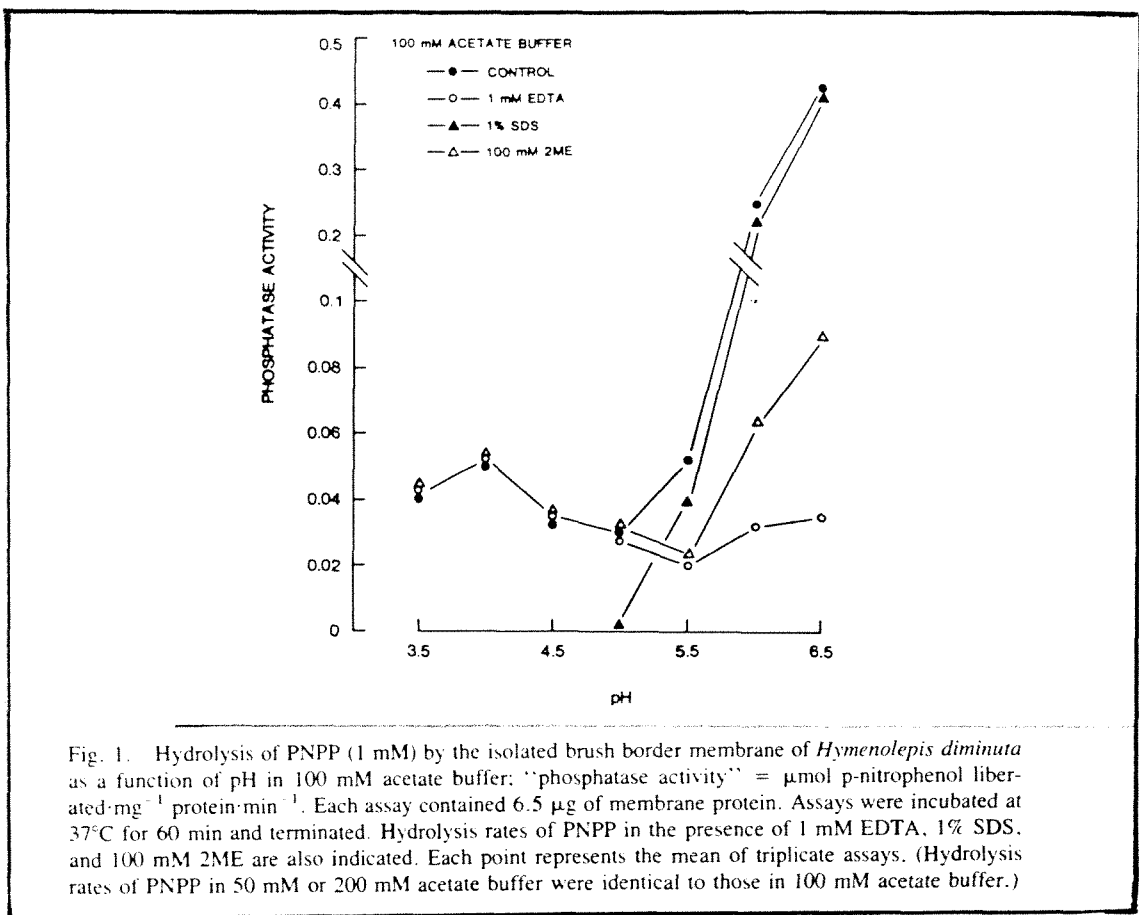
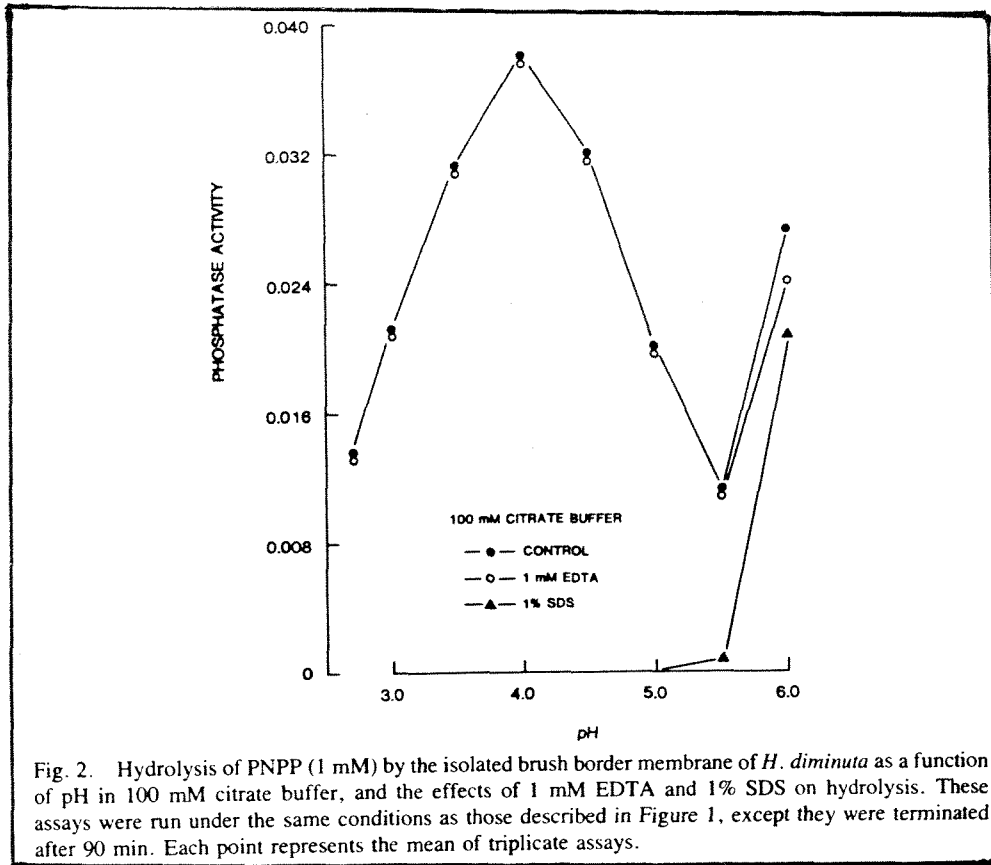
* 5 mM, ** 1 mM, † 1.6 mM, ‡ at pH 5.2, N.D., not done.

PAPPAS, P.W. (1988) a montré la stabilité des activités phosphatases acides et alcalines de la membrane d' un cestode (*Hymenolepis diminuta*) à pH 4,0 :



La membrane de ce cestode a été préincubée avec différents tampons pendant 5 mn ,à 37°C , on ajoute un substrat (p-nitrophenyl phosphate) et différents inhibiteurs :





Les essais d' inhibition des activités phosphatasiques par différents composés dans différents tampons montrent que :

- * L' activité phosphatasique acide (pH optimum 4,0) est inhibée spécifiquement par :
 - le sodium dodecyl sulfate (SDS)
 - (d' autres études montrent également une inhibition avec 1,25 mM de NaF)
- * L' activité phosphatasique alcaline (pH optimum 8,8) est inhibée spécifiquement par :
 - le 2-mercaptoethanol (2ME)
 - l' ethylenediaminetetra-acetate (EDTA)
 - (d' autres études montrent une inhibition de 58% avec 10 mM de levamisole)

GUPTA, P.C. , BAHADUR, R. (1984) ont par contre trouvé une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines et acides chez deux trématodes étudiés Gastrothylax crumenifer et Cotylophoron orientale .

En même temps que ces essais de différents inhibiteurs , beaucoup d' auteurs ont cherché à déterminer la localisation des phosphatases .

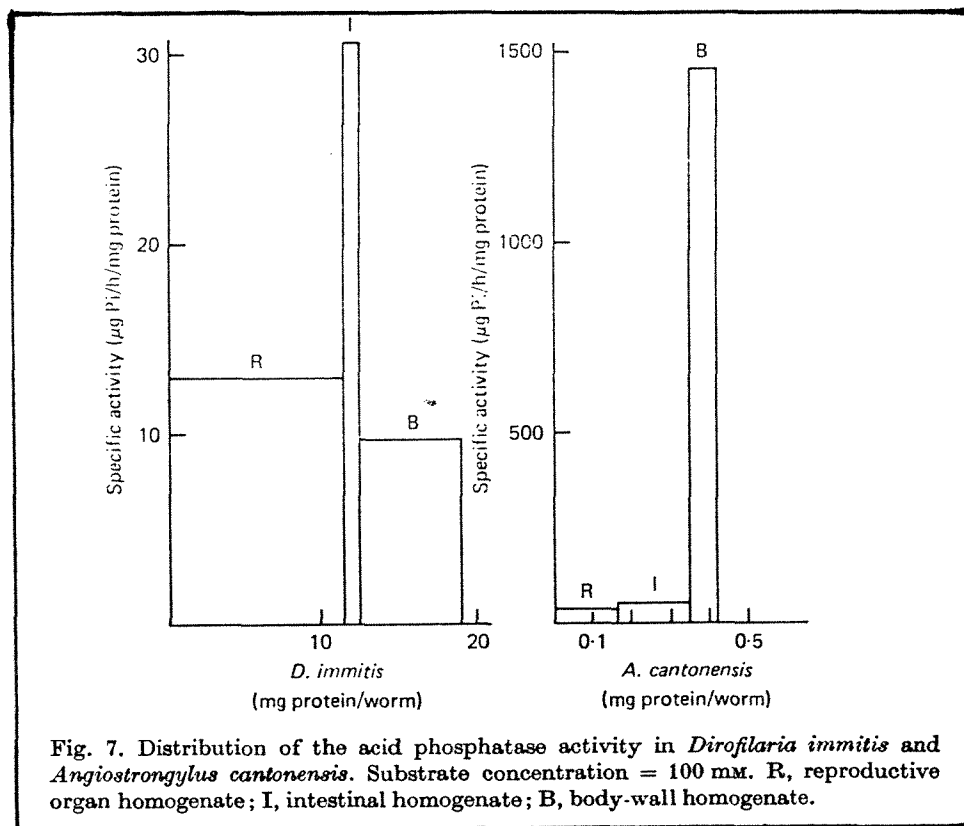
Les phosphatases sont détectées dans les sites où se produisent les phénomènes de sécrétion, d' excrétion et particulièrement d' absorption de nutriments .

D' après PARSHAD, V.R., GURAYA, S.S. (1978) ,la phosphatase acide se trouve principalement localisée dans le gastroderme chez Ascaridia galli et Cotylophoron cotylophorum . Par contre, le tégument chez Centrorhynchus corvi et Raillietina cesticillum , est le lieu d' une intense activité phosphatasique alcaline .

Toujours d' après ces mêmes auteurs, les phosphatases acides semblent plus impliquées pour l' hydrolyse des phosphates chez les nématodes et les trématodes (parasites présentant un intestin), tandis que ce sont les phosphatases alcalines chez les cestodes et les acanthocephalans (sans intestin) .

Les études de PAPPAS, P.W. (1988) a montré également l'intervention de la phosphatase acide chez *Hymenolepis diminuta* (cestode) qui joue un rôle dans la nutrition comme la phosphatase alcaline : ces deux enzymes sont liées à la membrane limitant l'épithélium syncytial. C'est à ce niveau que se produisent les phénomènes d'absorption et de digestion; ces enzymes produisent des petites molécules, et même si la phosphatase acide est inactive au pH(6,7-7,5) existant dans l'intestin du rat (hôte ici de ce parasite), *Hymenolepis diminuta* excrète des substances acides qui pourrait diminuer le pH autour du parasite et ainsi la phosphatase acide pourrait être active.

MAKI, J., YANAGISAWA, T. (1980) ont cherché à localiser l'activité de la phosphatase acide chez *Dirofilaria immitis* et *Angiostrongylus cantonensis*. Voici ce qu'ils ont trouvé chez ces deux nématodes :



Ainsi, chez *Dirofilaria immitis*, on observe de large taux de phosphatase acide dans les organes reproducteurs et dans la membrane externe du parasite. Alors que le site majeur chez *Angiostrongylus cantonensis* est la membrane externe.

Cette activité phosphatasique acide est en relation avec l'absorption transcuticulaire du glucose chez ces deux parasites. Les nutriments passent ainsi à travers les téguments, par exemple chez *Hymenolepis diminuta*, *Schistosoma mansoni*, *Fasciola hepatica* ... Certains nématodes ont une haute activité phosphatasique acide au niveau intestinal. Et d'autres nématodes ont une forte concentration de phosphatase acide dans les couches sous-cuticulaires. Ainsi chez *Dirofilaria immitis* et *Angiostrongylus cantonensis*, l'activité phosphatasique acide est en relation avec l'absorption transcuticulaire du glucose.

Les antihelminthiques peuvent modifier les activités enzymatiques (phosphatases) au niveau des surfaces d'absorption et ainsi modifier l'absorption des nutriments.

AHMAD, M., NIZAMI, W.A. (1987) étudient l'effet du mebendazole sur le métabolisme des sucres chez *Avitellina Lahorea* (cestode).

Le mebendazole est efficace contre les nématodes et cestodes. Ils observent une disparition des microtubules cytoplasmiques des cellules intestinales ou tégumentales, suivi du blocage du transport de vésicules sécrétoires conduisant à une altération des membranes externes. On observe plus tard une autolyse cytoplasmique et la mort du parasite.

Au niveau du métabolisme glucidique, ils observent :

TABLE I. *In vitro* effect of mebendazole on the glycogen content of *Avitellina lahorea*

Additions	Mebendazole concentration in μmol	Glycogen content in mg/g wet weight \pm S.E.M.			
		0 hour (Normal content)	3 hours	6 hours	9 hours
0	0		32.076 \pm 1.935 (4)	23.632 \pm 0.724 (4)	21.545 \pm 1.043 (4)
	3.3		34.815 \pm 1.513 (4)	23.909 \pm 0.350 (4)	22.507 \pm 0.395 (4)
		57.063 \pm 2.804 (9)			
Glucose*	0		45.681 \pm 1.162 (4)	34.573 \pm 1.631 (4)	28.794 \pm 1.501 (4)
	3.3		43.718 \pm 0.947 ^a (3)	20.525 \pm 0.430 ^b (4)	15.165 \pm 0.801 ^c (4)
	6.6		41.540 \pm 0.886 ^b (4)	19.570 \pm 0.412 ^b (4)	13.457 \pm 0.883 ^c (6)

*Glucose concentration in incubation mixture for 3, 6 and 9 hours were 10, 20 and 30 mM respectively. Figures within brackets represent number of replicates.
^a($p < 0.05$) Insignificant, ^b($p < 0.005$) significant and ^c($p < 0.001$) very significant from their respective controls.

En présence de glucose, le mebendazole (3,3-6,6 Mol.) provoque une diminution significative du taux de glycogène chez ce cestode.

Les résultats suivants montrent également une inhibition de la capture du glucose (inhibition dépendante du temps) : après une période d'incubation de 9H, on atteint plus de 80% d'inhibition :

TABLE II. *In vitro* effect of mebendazole on the glucose uptake in *A. lahorea*

Incubation period	Glucose uptake in mg/g wet weight \pm S.E.M.*		
	Control	With mebendazole (3.3 μ mol)	Percent inhibition
3 hours	4.557 \pm 0.169	2.474 \pm 0.200 ^a	-45.71%
6 hours	31.616 \pm 0.313	17.038 \pm 0.259 ^a	-46.11%
9 hours	143.840 \pm 5.044	24.653 \pm 0.750 ^a	-82.86%

*Uptake values are mean of five separate determinations with three replicates in each case.
^a($p < 0.001$) very significant.

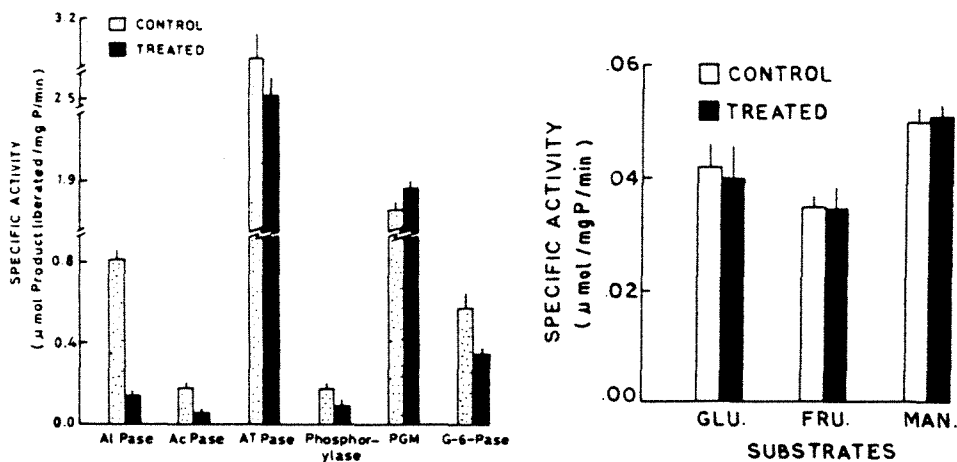


FIG. 1. Effect of mebendazole on some phosphatases and glycolytic enzymes of *A. lahorea*. AlPase=Alkaline phosphatase; AcPase=Acid phosphatase; ATPase=Adenosine triphosphatase; PGM=Phosphoglucomutase; G-6-Pase=Glucose-6-Phosphatase. Results are expressed as standard mean \pm standard deviation (n=6).

FIG. 2. Effect of mebendazole on the hexokinases of *A. lahorea*. GLU=Glucose; FRU=Fructose; MAN=Mannose. Results are expressed as in Fig. 1.

L'activité de la phosphatase acide est inhibée de 66% , la phosphatase alcaline de 82% .

GUPTA, P.C. , BAHADUR, R. (1984) avait également trouvé une inhibition de ces phosphatases chez deux trématodes par le mebendazole .

Le mebendazole induit une augmentation de l' utilisation du glycogène endogène de *Avitellina lahorea* quand le glucose est présent dans le milieu .

La diminution du taux de glycogène est due à l' inhibition de la capture du glucose : le mebendazole provoquant des altérations de la structure des nématodes et des cestodes , entraînerait une inhibition des enzymes impliquées dans les fonctions de nutrition (ces enzymes sont probablement synthétisées dans les cellules tégumentales et transportées vers la surface du parasite).

BAQUI, A., KHATOON, H. (1982) ont traité des rats infectés par *Setaria cervi* , avec 9 mg/kg/j de levamisole en dose orale et sous-cutanée pendant 5-10 jours :

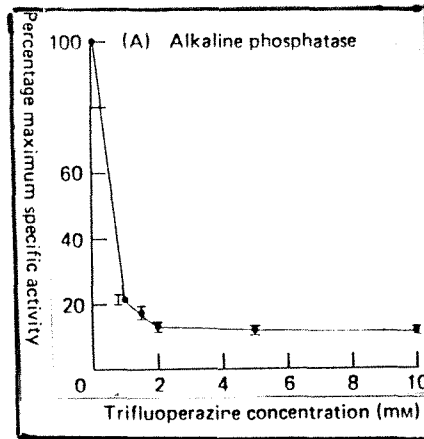
ils ont observé une diminution du taux de glycogène ainsi que du taux de phosphatase alcaline .

La levamisole agit sur le métabolisme glucidique de la même façon que le mebendazole, c' est-à-dire en inhibant l' absorption du glucose ,provoquant ainsi une diminution des réserves d' énergie et entraînant la mort du parasite par blocage du système neuromusculaire (hypothèse émise par ces auteurs) .

HIPKISS, J.B., SKINNER, A., WHITE, C.J.B. (1987) ont aussi observé les mêmes effets que **AHMAD, M., NIZAMI, W.A. (1987)** chez un autre cestode ,en traitant par la trifluoperazine dihydrochloride (TFP) *Hymenolepis diminuta* :

après incubation de 10 mn du parasite avec 1 mM de TFP ,on retrouve les mêmes altérations au niveau de la membrane externe (tégument) qui n' est plus reconnaissable (spécialement avec Ca^{2+}) , le cytoplasme distal est désorganisé , les granules de glycogène sont moins denses...

Après une incubation de la membrane pendant 10 mn avec 1mM de TFP , on observe une inhibition de l' activité de la phosphatase alcaline de 80% (mais aucun effet observé avec la trifluoperazine sulphoxide dihydrochloride trihydrate (TFP-SO))



Une autre étude (citée dans cet article) montre une diminution de l' incorporation du glucose contenu dans le milieu d' incubation si on traite le cestode in vivo (c' est-à-dire chez des rats) avec 0-5 mM de TFP pendant 10 jours (diminution en relation avec la concentration du TFP) .

IV - 2 - ACTIONS SUR LA GLYCOGENE SYNTHASE

Les benzimidazoles, la levamisole et d' autres produits ont été testés sur une autre enzyme de la métabolisation des glucides :

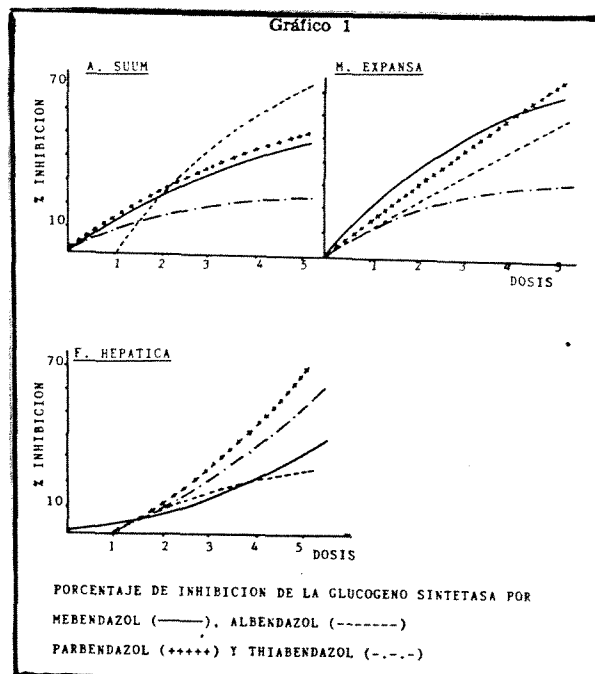
la Glycogène synthase .

GOMEZ-BANQUERI, H., GARCIA-RUIZ , M.A., MONTEOLIVA, M., SANCHEZ-MORENO, M. (1987) ont étudié l' effet des benzimidazoles sur les formes adultes de *Ascaris suum*, *Fasciola hepatica*, *Moniezia expansa* .

On sait que les benzimidazoles entraînent une diminution de la capture du glucose ainsi qu' une diminution des composés phosphorylés (énergétiques) chez les nématodes, les cestodes et les trématodes .

Après purification de la glycogène synthase, ils ont incubé cette enzyme avec différents antihelminthiques, comme l' albendazole (A), le parabendazole (P), le thiabendazole (T), le mebendazole (M) pendant 30 mn (à des concentrations de 0,05-0,1-0,15-0,3 mg à 30 mn et à 37°C).

D' après leur résultats :



On peut classer ces antihelminthiques par ordre d'efficacité :

Chez *Ascaris suum* :

* A (50% d'inhibition à 0,15 mg > P (50% à 0,3 mg), M > T
70% à 0,3 mg)

Chez *Moniezia expansa* :

* P, A > A > T

Chez *Fasciola hepatica* :

* P > T > M, A

En conclusion , le parabendazole est le plus puissant, le Thiabendazole le moins puissant, et Albendazole-Mebendazole sont des inhibiteurs faibles par rapport au parabendazole .

L' action de l'amoscanate (4-isothiocyanato-4'-nitrodiphenylamine) a été étudiée sur *Hymenolepis diminuta* par NELSON, N.F., SAZ, H.J. (1983) .

Tout d'abord ils mesurent l'effet de la durée du traitement sur quelques éléments du métabolisme glucidique :

Hours post-Amoscanate therapy	Concentration ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)			mg Total carbohydrate/ mg worm protein
	Glucose disappearance	Succinate formed	Lactate formed	
0	3.42 \pm 0.25	0.66 \pm 0.06	3.05 \pm 0.24	0.64 \pm 0.06
2	3.19 \pm 0.17	0.57 \pm 0.04	2.70 \pm 0.23	0.46 \pm 0.07 ^a
3	3.09 \pm 0.10 ^a	0.56 \pm 0.04 ^a	2.33 \pm 0.28 ^a	0.45 \pm 0.05 ^a
4	2.96 \pm 0.08 ^a	0.52 \pm 0.02 ^a	2.25 \pm 0.30 ^a	0.41 \pm 0.05 ^a
6	2.88 \pm 0.10 ^a	0.44 \pm 0.05 ^a	1.61 \pm 0.08 ^a	0.40 \pm 0.03 ^a
8	2.61 \pm 0.06 ^a	0.26 \pm 0.04 ^a	1.43 \pm 0.08 ^a	0.39 \pm 0.06 ^a
% change/8 hr	-24	-61	-53	-39

Note. 100 mg/kg, single dose of Amoscanate by gastric intubation to infected rats. Worms recovered from rats at indicated time intervals were incubated in the presence of glucose for 90 min at 38 C and quantitation of products were performed as described under Materials and Methods. Rats were treated 18 to 60 days postinfection. Values represent means \pm SD; n = eight incubations utilizing helminths from four different rats.
^a P < 0.05, by Student's t test in comparison with helminths obtained from rats which were not treated with Amoscanate (0-hr worms).

Ainsi, 8 Heures après une dose unique de 100 mg/kg d'amoscanate, on peut observer une diminution de 24% de l'utilisation du glucose .

Et si on fait varier les doses (de 0 à 100 mg/kg d' amoscanate) ,la diminution sera de plus en plus forte avec l' augmentation des doses :

Amoscanate dosage (mg/kg)	Concentration ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)			
	Glucose disappearance	Succinate formed	Lactate formed	ATP content
0	2.76 \pm 0.14	0.97 \pm 0.11	0.45 \pm 0.09	0.023 \pm 0.004
25	2.88 \pm 0.18	1.07 \pm 0.19	0.53 \pm 0.15	0.023 \pm 0.002
75	2.22 \pm 0.13*	0.58 \pm 0.18	0.67 \pm 0.18	0.011 \pm 0.003*
100	2.04 \pm 0.18*	0.38 \pm 0.18*	0.50 \pm 0.16	0.010 \pm 0.001*

Note. Amoscanate was administered as a single dose at the specified concentrations *via* gastric intubation, 8 hr prior to sacrifice. All rats were treated 14 days postinfection. Recovered *H. diminuta* were incubated 90 min *in vitro* in the presence of glucose as described under Materials and Methods. Values represent means \pm SD; $n = 4$.

* $P < 0.05$, by Student's *t* test, in comparison with incubations which did not contain Amoscanate.

Ils ont également mesuré l' action de l' amoscanate sur l' activité de la Glycogène synthase et l' incorporation du glucose (en particulier dans le glycogène) :

Component	1- ^{14}C Glucose incorporated		Percentage change
	No Amoscanate	8 hr post-Amoscanate	
Acetate	0.346 \pm 0.072	0.271 \pm 0.062	-22
Lactate	1.037 \pm 0.109	0.726 \pm 0.082*	-30
Succinate	0.588 \pm 0.041	0.213 \pm 0.019*	-64
Glycogen	0.671 \pm 0.114	0.204 \pm 0.019*	-70
Glucose disappearance	2.956 \pm 0.197	2.365 \pm 0.124*	-20
Percentage recovery	89.4	59.8	

Note. Amoscanate was administered at 100 mg/kg as a single dose *via* gastric intubation 8 hr prior to sacrifice. Rats were treated 14 days postinfection. Except where percentages are listed, all figures represent the mean micromoles of ^{14}C incorporated per milligram worm protein \pm SD; $n = 4$. Incubations and isolation procedures were carried out as described in the text.

* $P < 0.05$ by Student's *t* test, for corresponding incubations without Amoscanate.

TABLE V
Effect of Amoscanate on Glycogen Synthase I Activity of *Hymenolepis diminuta*

Expt	Treatment prior to assay	[¹⁴ C]Glycogen isolated (μmol/mg protein)		Percentage change
		No Amoscanate	8 hr post-Amoscanate	
1	None ^a	0.698 ± 0.046	0.537 ± 0.028	-23
2	None	0.692 ± 0.092	0.267 ± 0.039	-61
3	None	0.461 ± 0.005	0.193 ± 0.027	-58
4	Incubated ^b	0.324 ± 0.004	0.327 ± 0.022	0
	None	0.735 ± 0.027	0.588 ± 0.012	-20
5	Incubated	0.878 ± 0.030	0.875 ± 0.003	0
	None	0.433 ± 0.045	0.362 ± 0.053	-16
6	Incubated	0.624 ± 0.023	0.623 ± 0.025	0
	None	0.421 ± 0.022	0.311 ± 0.066	-26
	Incubated	0.558 ± 0.024	0.543 ± 0.024	0

Note. Cestodes were isolated and assayed for glycogen synthase I activity as described under Materials and Methods. Amoscanate was administered to infected rats at 100 mg/kg in a single dose via gastric intubation. All worms were 14 days postinfection prior to therapy, except in experiment 1 where parasites were 90 days postinfection. Values represent mean ± SD of duplicate determinations.

^a Worms with no treatment prior to assay were homogenized immediately upon isolation from the host.

^b Worms incubated *in vitro* in Krebs-Ringer bicarbonate buffer plus 17 mM glucose for 90 min prior to homogenizing.

La même dose d' amoscanate (100 mg/kg) provoque 8 Heures après, une diminution de 70% de l' incorporation du 1- (¹⁴C)glucose dans le glycogène ainsi qu' une diminution de la capture du glucose contenu dans le milieu d' incubation de 20% et l' activité de la Glycogène synthase est inhibée de 16 à 61%.

On peut noter cependant que cette inhibition est réversible si les cestodes sont incubés dans un milieu glucosé pendant 90 mn avant leur homogénéisation.

De plus cette inhibition de la Glycogène synthase par l' amoscanate ne marche pas *in-vitro* , mais seulement si les parasites incubés avec cet antihelminthique proviennent de rats traités par l' amoscanate

L' observation de l' ultrastructure des parasites montrent des altérations au niveau de la surface externe des téguments et de l' épithélium du canal néphridien .

Ces altérations pourraient d' ailleurs être secondaires aux perturbations biochimiques .

Des effets contraires concernant la Glycogène synthase et l' incorporation de glucose dans le glycogène ont été observés chez *Litomosoides carinii* avec un autre antihelminthique : levamisole .

KOMUNIECKI, P.R., SAZ, H.J. (1982) ont cherché l'effet de la levamisole sur l'utilisation du glucose, l'incorporation du glucose dans le glycogène, et la formation du glycogène chez *Litomosoides carinii*.

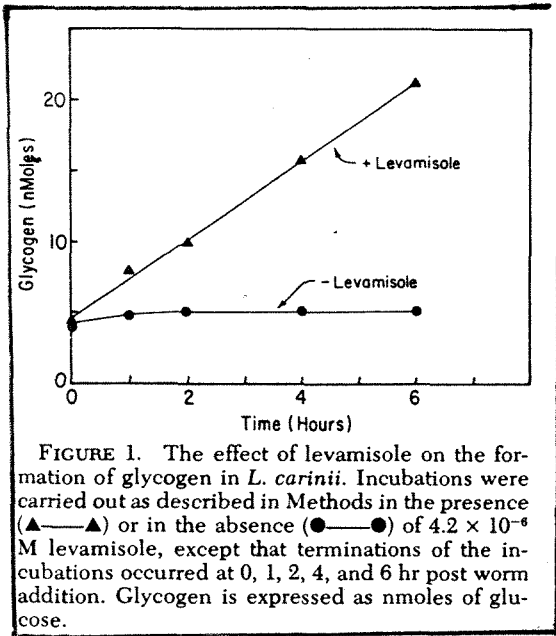


FIGURE 1. The effect of levamisole on the formation of glycogen in *L. carinii*. Incubations were carried out as described in Methods in the presence (\blacktriangle — \blacktriangle) or in the absence (\bullet — \bullet) of 4.2×10^{-6} M levamisole, except that terminations of the incubations occurred at 0, 1, 2, 4, and 6 hr post worm addition. Glycogen is expressed as nmoles of glucose.

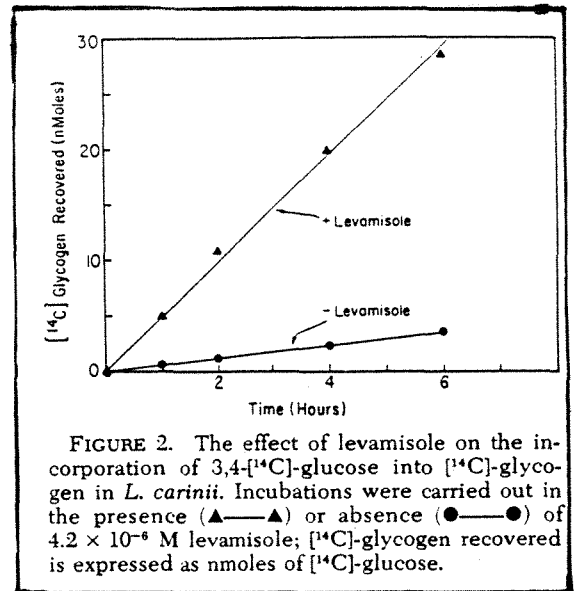


FIGURE 2. The effect of levamisole on the incorporation of 3,4- 14 C-glucose into 14 C-glycogen in *L. carinii*. Incubations were carried out in the presence (\blacktriangle — \blacktriangle) or absence (\bullet — \bullet) of 4.2×10^{-6} M levamisole; 14 C-glycogen recovered is expressed as nmoles of 14 C-glucose.

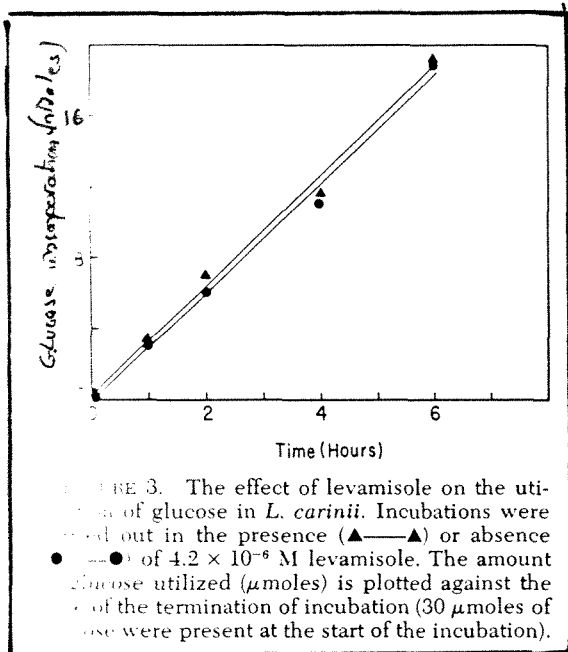


FIGURE 3. The effect of levamisole on the utilization of glucose in *L. carinii*. Incubations were carried out in the presence (\blacktriangle — \blacktriangle) or absence (\bullet — \bullet) of 4.2×10^{-6} M levamisole. The amount of glucose utilized (μ moles) is plotted against the time of the termination of incubation (30 μ moles of glucose were present at the start of the incubation).

Une incubation de 6 Heures avec $4,2 \cdot 10^{-6}$ M de Levamisole montrent :

- * une augmentation du taux de glycogène (4x/control) .
- * une augmentation de l'incorporation du glucose dans le glycogène (6x/control).
- * mais aucun changement dans l'utilisation du glucose . (sans doute parce-que ceci reflète la formation du lactate qui n'est pas touchée par la levamisole)

Cette augmentation du taux de glycogène provient bien d' une augmentation de sa synthèse et non d' une inhibition de sa dégradation .

Ceci a été confirmé par les résultats suivants :

TABLE III. Glycogen synthase activity in *L. carinii* after incubation of the intact worms in the presence or absence of levamisole.

Additions	Duration (min) of incubation	Activity ratio (-G-6-P' - G-6-P)
None	0	0.300 ± 0.014 (n = 4)
	120	0.282 ± 0.012 (n = 8)
Levamisole (4.2 × 10 ⁻⁶ M)	0	0.311 ± 0.016 (n = 4)
	120	0.370 ± 0.01* (n = 8)

* P < 0.001 for the corresponding incubation in the absence of levamisole.

Une incubation de 2 Heures avec la levamisole montre une augmentation de la forme déphosphorylée de la Glycogène synthase (forme la plus active) .

Cette conversion de la forme la moins active (G6P dépendante) vers la plus active (G6P indépendante) se fait probablement sous l' influence de la levamisole .

TABLE I. The effects of levamisole on glucose incorporation into glycogen and on the formation of CO₂ and lactate in *L. carinii*.

Exp.*	Additions	Product		
		[¹⁴ C]-glycogen (n moles/mg protein)	¹⁴ CO ₂ (n moles/mg protein)	Lactate (n moles)
1	1-[¹⁴ C]-glucose	0.77 ± 0.20	54 ± 8	—
	1-[¹⁴ C]-glucose + levamisole	4.35 ± 2.52†	42 ± 2	—
2	3,4-[¹⁴ C]-glucose	0.75 ± 0.02	199 ± 1	—
	3,4-[¹⁴ C]-glucose + levamisole	4.01 ± 1.37†	191 ± 29	—
3	Glucose	—	—	2,730 ± 500
	Glucose + levamisole	—	—	2,850 ± 530

* Worms were incubated for 2 hr at 37 C as described in the text. Where indicated, the final concentration of levamisole was 4.2 × 10⁻⁶ M in basic filarial medium. Values represent the mean ± SEM (n = 4).

† P < 0.10 compared to the corresponding incubation without levamisole.

Dans cette expérience in vitro, quelques secondes après l' addition de l' antihelminthique, une paralysie spasmodique suivie d' une paralysie "molle" ont été observées . Cette étude essaie d' établir une corrélation entre l' utilisation du glucose avec les contractions musculaires . Seule l' association entre la paralysie "molle" et une stimulation de la Glycogène synthase a été trouvée .

IV - 3 - ACTIONS SUR LA LACTATE DESHYDROGENASE

Les effets in vitro du p-Chloromercuribenzoate (p-CMB) et du N-ethylmaleimide (NEM) (PAPPAS, P.W., SCHROEDER, L.L.(1979)) sur le Lactate déshydrogénase de Hymenolepis microstoma donne les résultats suivants :

* 1 mM de p-CMB (incubation de 5 mn) provoque une perte de 100% de l' activité de la Lactate déshydrogénase .

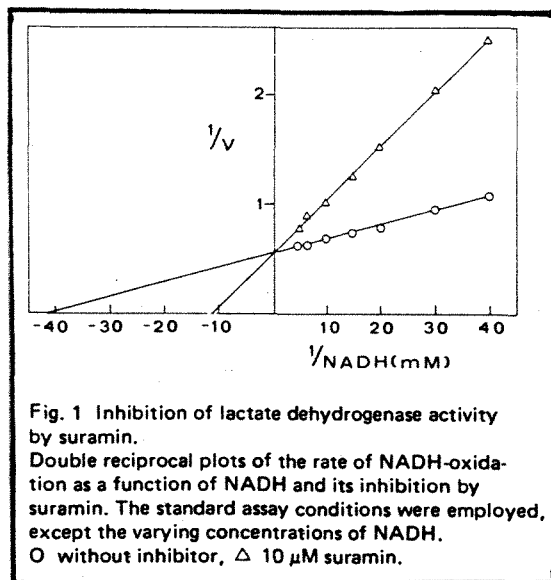
* 1 mM de NEM (incubation de 5 mn) ----> perte de 38%
 (incubation de 10 mn) ----> perte de 71%
 (incubation de 15 mn) ----> perte de 86%

NEM et p-CMB inhibent fortement Hymenolepis microstoma et Hymenolepis diminuta : ceci indique un groupe thiol actif .

La suramine est un fort inhibiteur de la Lactate déshydrogénase.

WALTER, R.D. (1979) et WALTER, R.D., SCHULZ KEY, H. (1980) trouvent une inhibition compétitive par rapport aux Coenzymes NAD et NADH et une inhibition non compétitive par rapport aux substrats pyruvate et lactate quand ils utilisent la suramine . Probablement , cette inhibition de la Lactate déshydrogénase bloque la réoxydation du NADH et ainsi bloque la glycolyse .

La constante d' inhibition chez Dirofilaria immitis est de 6 M, et chez Onchocerca volvulus de 5 M .



KAUR, R., SOOD, M.L. (1981) cherchent l' action in vitro de la DL-Tetramisole sur *Haemonchus contortus* : ce produit est actif sur différents enzymes du cycle glycolytique mais pas sur la Lactate déshydrogénase, alors qu' elle inhibe cette même enzyme chez *Ascaridia galli* .

MENDIS AHW. (1985) essaie de faire le point sur les différents inhibiteurs de la Lactate déshydrogénase :

Table 1 The results of the kinetic evaluation of 12 literature inhibitors with respect to parasite and host LDH isozymes

Compound	$SS_{I_{50}}$ LDH (M)			
	<i>O. volvulus</i>	<i>O. gibsoni</i>	Porcine LDH ₅	Porcine LDH ₁
Gossypol	—	NI	NI	NI *
Suramin	2 -3 x 10 ⁻⁵	2.5-3.0 x 10 ⁻⁵	2.0-3.0 x 10 ⁻⁶	1 -2 x 10 ⁻⁶
Oxamate	1 -2 x 10 ⁻⁴	1 -1.5 x 10 ⁻⁴	1 -1.1 x 10 ⁻⁴	1 -1.5 x 10 ⁻⁴
263C (Sheffield)	—	3 -4 x 10 ⁻⁴	1.5-3 x 10 ⁻⁴	1 -2 x 10 ⁻⁴
14 X (Sheffield)	—	3 -4 x 10 ⁻⁴	5 -6 x 10 ⁻⁴	3 -4 x 10 ⁻⁴
403C (Baker)	—	1 -2 x 10 ⁻⁴	1 -3 x 10 ⁻⁵	3 -5 x 10 ⁻⁵ *
42 X (Caravajal)	—	2 -3 x 10 ⁻³	2 -3 x 10 ⁻³	2 -3 x 10 ⁻³ *
4-ISA (Baker)	2.5-3.0 x 10 ⁻³	2 -3 x 10 ⁻³	3.5-4 x 10 ⁻³	— *
51 C (Wright et al.)	—	1.5-2.0 x 10 ⁻³	1.5-2.0 x 10 ⁻³	1.5-2.0 x 10 ⁻³
41 X (Maurer)	—	>1.3 x 10 ⁻³	>1.3 x 10 ⁻³	— *
648C (Willsmore)	—	1.5-1.7 x 10 ⁻²	—	—
651C (Willsmore)	—	1 -2 x 10 ⁻²	—	—

Compounds which had significant time-dependent components of inhibition

$SS_{I_{50}}$ est la concentration d' inhibiteur requise pour diminuer la vitesse initiale de 50% pour une concentration de pyruvate égale au K_m du pyruvate et une concentration de NADH = 100 M .

D' après ce tableau , la suramine est le meilleur inhibiteur avec un $SS_{I_{50}}$ de 10⁻⁵ M , puis vient le sodium oxamate ($SS_{I_{50}}$ de 10⁻⁴ M) . Les autres composés , y compris les oxamates substitués sont de faibles inhibiteurs (10⁻⁴ M < $SS_{I_{50}}$ < 10⁻² M) .

In vivo , seul la suramine est effective sur *Brugia pahangi* à des doses de 5x100 mg/kg administrées en sous-cutané . Alors que in vitro, la suramine a peu d' effet sur la production de lactate (ceci est peut être du à un problème de perméabilité cuticulaire).

Toujours chez *Brugia pahangi*, le 4-idioacetamidosalicylate (4-ISA) entraîne une réduction de la production de lactate de 90% à 10⁻⁴ M et 46% à 10⁻⁵ M .

MENDIS AHW. (1985) émet l' hypothèse d' un switch qui se produirait sous certaines conditions de blocage du cycle glycolytique .

Et ainsi ,l' action de l'antihelminthique pourrait n' être pas suffisante .

V - CONCLUSION

La consultation des différentes bases de données montre le peu de publications sur ce sujet .

De plus, il existe peu d'études sur la glycogène synthase et ses inhibiteurs (comme le souligne un article), car cette enzyme est très instable .

Par ailleurs, l'activité de certains enzymes varie selon l'espèce utilisée (ainsi pour la glycogène synthase, le glycogène est emmagasiné en plus grande quantité chez les cestodes par rapport aux nématodes et aux trématodes).

Les inhibiteurs n'ont pas le même effet selon les espèces (par exemple la DL-Tetramisole inhibe la lactate déshydrogénase d'un nématode et n'a pas d'effet sur un autre).

Les résultats peuvent être différents in vivo et in vitro (un inhibiteur peut n'être actif que dans une de ces conditions).

Et tous ces mécanismes ne sont pas vraiment détaillés .

Dernier problème ; celui de la spécificité de l'interaction d'un inhibiteur avec l'enzyme du parasite ; d'autres études restent nécessaires pour connaître la sensibilité des enzymes de l'hôte et du parasite (exemple : la suramine sur la lactate déshydrogénase). De même, le problème de la spécificité pour une enzyme : certains articles précisent qu' un antihelminthique pourrait toucher une autre enzyme du cycle glycolytique sans encore pouvoir le déterminer .

VI - PRESENTATION DES RESULTATS

- 1 - AHMAD, M., NIZAMI, W.A. In vitro effects of mebendazole on the carbohydrate metabolism of *Avitellina Lahorea* (Cestoda). *J. Helminthol.*, 1987, 61(3), p.247-252 .

- 2 - BAQUI, A., KHATOON, H. Histochemical changes in *Setaria-Cervi* caused by certain anti-helminthics . *Proc. Indian Acad. Sci. Anim. Sci.*, 1982, 91(2), p.135-142 .

- 3 - GOMEZ-BANQUERI, H., GARCIA-RUIZ , M.A., MONTEOLIVA, M., SANCHEZ-MORENO, M. The inhibitor effect of benzimidazoles in the glycogen synthetase of helminthic parasites . *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* , 1987, 29(4), p.200-204 .

- 4 - GUPTA, P.C. , BAHADUR, R. Effect of certain factors on the activities of Phosphatases in trematodes *Gastrothylax-Crumenifer* and *Cotylophoron-Orientalis* . *Indian Vet. Med. J.* , 1984 (RECD. 1985), 8 (3), p.164-170 .

- 5 - HIPKISS, J.B., SKINNER, A., WHITE, C.J.B. Biochemical and ultrastructural investigation of the effect of stelazine trifluoperazine on *Hymenolepis-Diminuta* cestoda . *Parasitology* , 1987, 94 (1), p.135-150 .

- 6 - KAUR, R., SOOD, M.L. *Haemonchus-Contortus* the in-vitro effects of D L tetramisole and rafoxanide on glycolytic enzymes. *Int. J. Parasitol.*, 1982 (REDC. 1983), 12 (6), p. 585-588 .

- 7 - KHATOON, H., BAQUI, A. Effect of tetramisole on the histochemistry of the bovine Filariid *Setaria-Cervi* . *Indian J. Anim. Sci.* , 1982 , 52 (7), p. 497-501 .

- 8 - KOMUNIECKI, P.R., SAZ, H.J. The effect of levamisole on Glycogen Synthase and the metabolism of *Litomosoides-Carinii* . *J. Parasitol.*, 1982 , 68 (2),p. 221-227 .

- 9 - MAKI, J., YANAGISAWA, T. Acid Phosphatase activity demonstrated in the nematodes *Dirofilaria-Immitis* and *Angiostrongylus-Cantonensis* with special reference to the characters and distribution .
Parasitology, 1980, 80(1), p.23-38 .
- 10 - MENDIS AHW. Energy generation in filariae - a target for chemotherapy.
Tropical Medicine and Parasitology, 1985, 36(1), NO. suppl., p.15-19.
- 11 - NELSON, N.F., SAZ, H.J. Hymenolepis-Diminuta effects of amoscanate on energy metabolism and ultrastructure .
Exp. Parasitol., 1983, 56(1), p.55-69 .
- 12 - PAPPAS, P.W. Acid Phosphatase activity in the isolated brush border membrane of the tapeworm *Hymenolepis-Diminuta* partial characterization and differentiation from the Alkaline Phosphatase activity .
J. Cell. Biochem., 1988, 37 (4), p.395-404
- 13 - PAPPAS, P.W., SCHROEDER, L.L. Hymenolepis-Microstoma Lactate Dehydrogenase (EC-1.1.1.27) and Malate Dehydrogenase (EC 1.1.1.37) of the adult worm .
Exp. Parasitol., 1979, 47(2), p. 134-139 .
- 14 - PARSHAD, V.R., GURAYA, S.S. Phosphatases in helminths effects of pH and various chemicals and antihelminthics on the enzyme activities.
Vet. Parasitol., 1978, 4(2), p.111-120.
- 15 - SHARMA, R.K., SINGH, K., SAXENA, K.K. Effect of parbendazole and piperazine adipate on the activity of some enzymes of *Ascaridia-Galli* and *Heterakis-Gallinae* .
Vet. parasitol. 1987, 24 (3-4), p. 211-220 .
- 16 - WALTER, R.D. Inhibition of lactate dehydrogenase activity from *Dirofilaria-immitis* by suramin .
Tropenmed. Parasitol., 1979, 30(4), p.463-465 .
- 17 - WALTER, R.D., SCHULZ KEY, H. *Onchocerca Volvulus* effect of suramin on Lactate Dehydrogenase and Malate Dehydrogenase .
Tropenmed. Parasitol., 1980, 31 (1), p. 55-58

