

2V050 1154

REPUBLIQUE DU SENEGAL
MINISTERE DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

INSTITUT SENEGALAIS DE RECHERCHES
AGRICOLES (I.S.R.A.)
DEPARTEMENT DE RECHERCHES SUR
LA SANTE ET LES PRODUCTIONS ANIMALES

MANIFESTATIONS IMMUNOLOGIQUES ASSOCIEES
AU PHENOMENE D'AUTOSTERILISATION DANS LES
STRONGYLOSIS GASTRO-INTESTINALES DES RUMINANTS :
CAS DE L'HAEMONCHOSE OVINE

COMMUNICATION PRESENTEE AU SYMPOSIUM SUR
L'IMMUNOLOGIE DES RUMINANTS

NAIROBI, KENIA 23 - 26/9/1983

Par J. SARR
Laboratoire national de l'Elevage
et de Recherches vétérinaires
B.P 2057 DAKAR-HANN
Sénégal

REF. N° 66/VIROLOGIE
Septembre 1983

INTRODUCTION

Haemonchus contortus (RUDOLPHI 1803) parasite de la caillette de mouton appartient à la classe des *Nématodes*, à la famille des *Trichostrongylidés* (7).

C'est un parasite cosmopolite très répandu dans les régions chaudes et humides, en particulier au Sénégal où on le retrouve aussi bien chez les bovins (36), les ovins et les caprins.

Le phénomène d'autostérilisation ou "self-cure" est une résistance acquise par des animaux infestés qui se traduit généralement par une élimination totale ou partielle de la population de vers présents dans la caillette des animaux lors d'une réinfestation par le même parasite.

L'initiation du phénomène est spécifique mais la manifestation ne l'est pas.

Par conséquent, nous allons tenter d'établir d'une part, une corrélation entre la résistance à l'haemonchose et les mécanismes immunitaires tant humoraux que cellulaires mis en place lors de l'infestation, et d'autre part l'influence du relargage d'histamine dans la muqueuse gastrique sur le rejet du parasite.

L'expérience (*) est faite sur des brebis de phénotype Hb - B pour l'hémoglobine, de race pré-Alpes du sud, âgées toutes de huit mois environ et provenant d'une bergerie de l'I.N.R.A. (Institut national de la Recherche agronomique, 78, Brouessy Yvelines (France)).

Tous les animaux sont indemnes d'haemonchose et sont maintenus à l'abri de toute infestation.

Pour la clarté de notre exposé, nous aborderons dans l'ordre :

- les antigènes parasitaires,
- la réponse immunitaire humorale,
- l'immunité à médiation lymphocytaire,
- le relargage d'histamine dans l'haemonchose ovine.

Enfin nous évoquerons la signification immunologique de l'histamine libérée dans les strongyloses gastro-intestinales.

.../...

(*) Ce travail a été réalisé au Laboratoire d'Immunologie parasitaire de l'I.N.R.A. de Thiverval Grignon - France.

A - LES ANTIGENES PARASITAIRES

La surface d'*Haemonchus contortus*, lieu de contact avec les fluides biologiques et les tissus, représente une importante source d'antigènes potentiels.

Une analyse (4) comparative par cross-immuno-électrophorèse des extraits de *Nippostrongylus brasiliensis* et d'*Haemonchus contortus* avec un sérum de lapin anti-*Nippostrongylus brasiliensis* (*), a révélé la présence de sept. antigènes communs. Lorsqu'on élimine par épauvements successifs les antigènes communs aux deux parasites dans un extrait de vers adultes d'*Haemonchus contortus* par un serum de lapin anti *Nippostrongylus brasiliensis*, il reste au moins un antigène qui réagit avec un serum de lapin anti *Haemonchus contortus*. Cet antigène, utilisé dans le test ELISA, révèle encore une faible activité des anticorps dans le serum normal de mouton.

A la différence avec des parasites comme *Ascaris suum*, *Trichinella spiralis*, *Nippostrongylus brasiliensis*, ou *Fasciola hepatica* qui possède deux allergènes dont l'un est spécifique d'espèce (26), on ne connaît rien à l'heure actuelle sur le et/ou les allergènes d'*Haemonchus contortus*.

Mais le test d'anaphylaxie cutanée passive, toujours positive chez les animaux qui déclenchent le phénomène de "self-cure" (33) suggère l'existence d'un ou plusieurs allergènes.

On peut donc penser que la difficulté majeure demeure la présence d'antigènes ubiquitaires comme les substances voisines du polysaccharide C du pneumocoque, les antigènes portant la phosphorylcholine, l'antigène de Forsmann ou certaines substances des groupes sanguins, qui compliquent l'étude de la réponse immunitaire spécifique contre *Haemonchus contortus*.

B - LA REPOSE IMMUNITAIRE HUMORALE

Lorsqu'on infeste des moutons par *Haemonchus contortus*, ils développent une réaction immunitaire qui conduit lors de réinfestation, à une résistance plus grande à l'installation de la population réinfestante et à l'apparition d'anticorps circulants (3, 5, 32). Cette concomitance justifie à elle seule que l'on cherche la relation de cause à effet qui existe entre les deux phénomènes.

(*) Parasite du Rat.

1) Etude de l'évolution du taux d'anticorps fixant le complément à l'aide d'extraits bruts de vers adultes ou de Larves L3 comme source d'antigènes

Des expériences conduites par G. LUFFAU et coll. (16) ont montré que la réponse immunitaire en anticorps fixant le complément lors d'une primo-infestation avec 5.000 L3 ou 50.000 L3 ou 5.000 L3 x 10 jours, est indépendante de la dose de larves L3 administrée. Les anticorps détectés à l'aide d'extraits bruts de vers adultes, n'apparaissent que vers le 18^e jour, mais le titre reste faible et ne dépasse guère 1/16^{ème}. Ils ont également montré que ces anticorps disparaissent rapidement avec l'administration d'un anthelminthique (fig. n° 1).

2) Mise en évidence d'antigènes spécifiques des stades de développement parasitaire lors d'une réinfestation

Si l'on fait un rappel (16) avec une dose unique de 10.000 L3, une semaine après l'administration d'un anthelminthique chez des animaux primo-infestés avec 5.000 L3 ou 50.000 L3, la réponse immunitaire en anticorps fixant le complément est différente selon qu'on utilise des extraits bruts de vers adultes ou des extraits de larves L3 comme source d'antigènes. Avec les extraits de vers adultes, la réponse secondaire est semblable chez les animaux ayant reçu 5.000 L3 ou 50.000 L3 en une dose unique ou multiple lors de la primo-infestation.

Avec les extraits de larves L3, le taux d'anticorps sériques qui est voisin de 1/16^{ème} ne varie pas malgré le rappel avec 10.000 L3. Puis il décroît très lentement pour atteindre le seuil initial (1/4^{ème}) vers la 22^{ème} semaine alors que les anticorps mis en évidence par les extraits de vers adultes atteignent leur titre maximum (1/256^{ème}) (fig. n° 1 et 2).

Il existe donc au moins deux classes d'antigènes dans l'haemonchose suscitant deux réponses immunitaires humorales différentes :

- celle mise en évidence dans les extraits de larves L3 ;
- celle présente dans les extraits de vers adultes et qui n'est pas retrouvée chez la larve L3 infestante.

3) Rôle de l'immunité humorale dans la résistance à l'infestation

CHARLEY (J. et coll. (4) ont montré que des sérums de mutons normaux aussi bien que des sérums de mutons infestés par *Haemonchus contortus* analysés

Figure 1 : Evolution du taux des anticorps fixant le complément après infestation des animaux (Ag₁ extrait de vers adultes)

primo-infestation : 5.000 L₃

réinfestation : 10.000 L₃

A.H. : administration d'un anthelminthique

(d'après G. LUFFAU et coll., 1977)

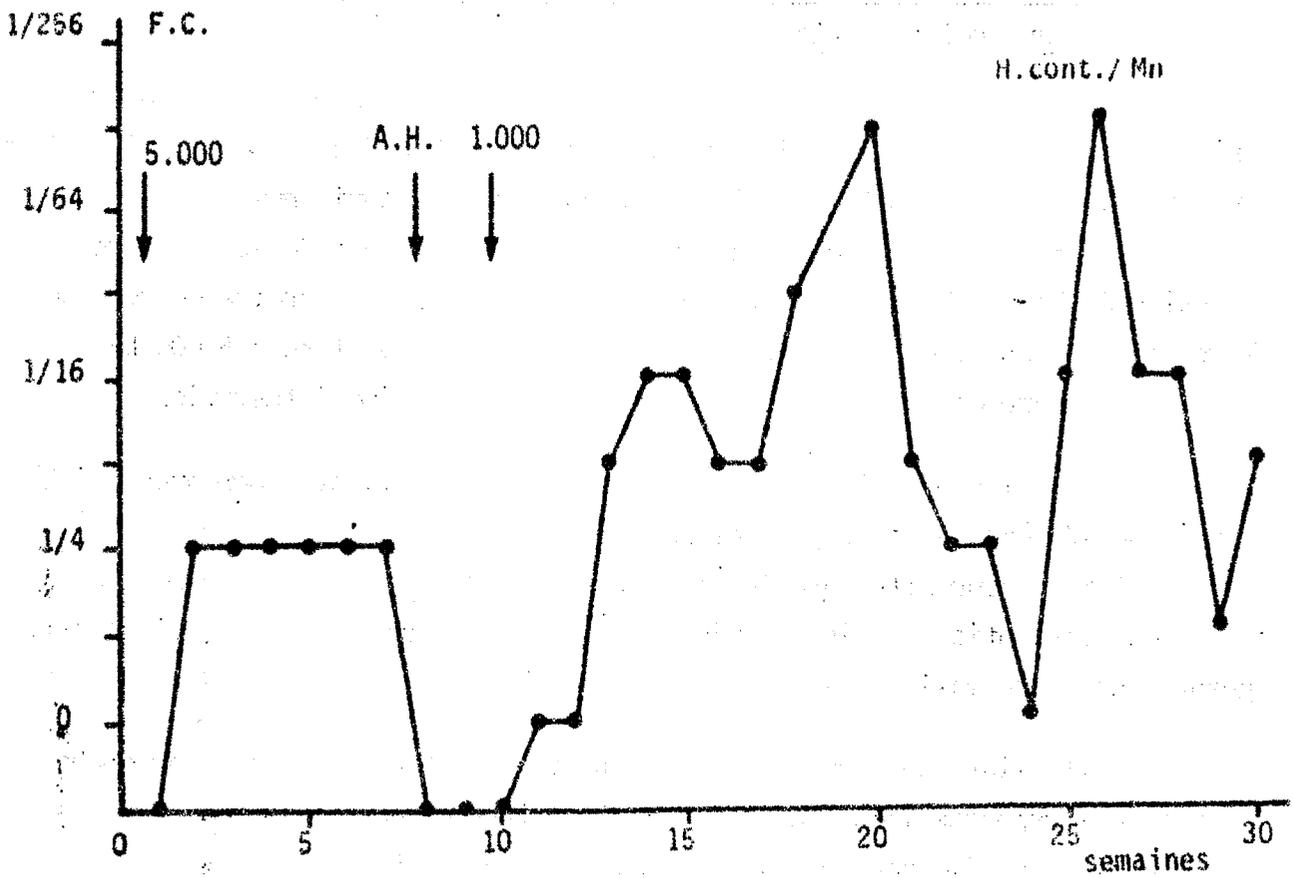
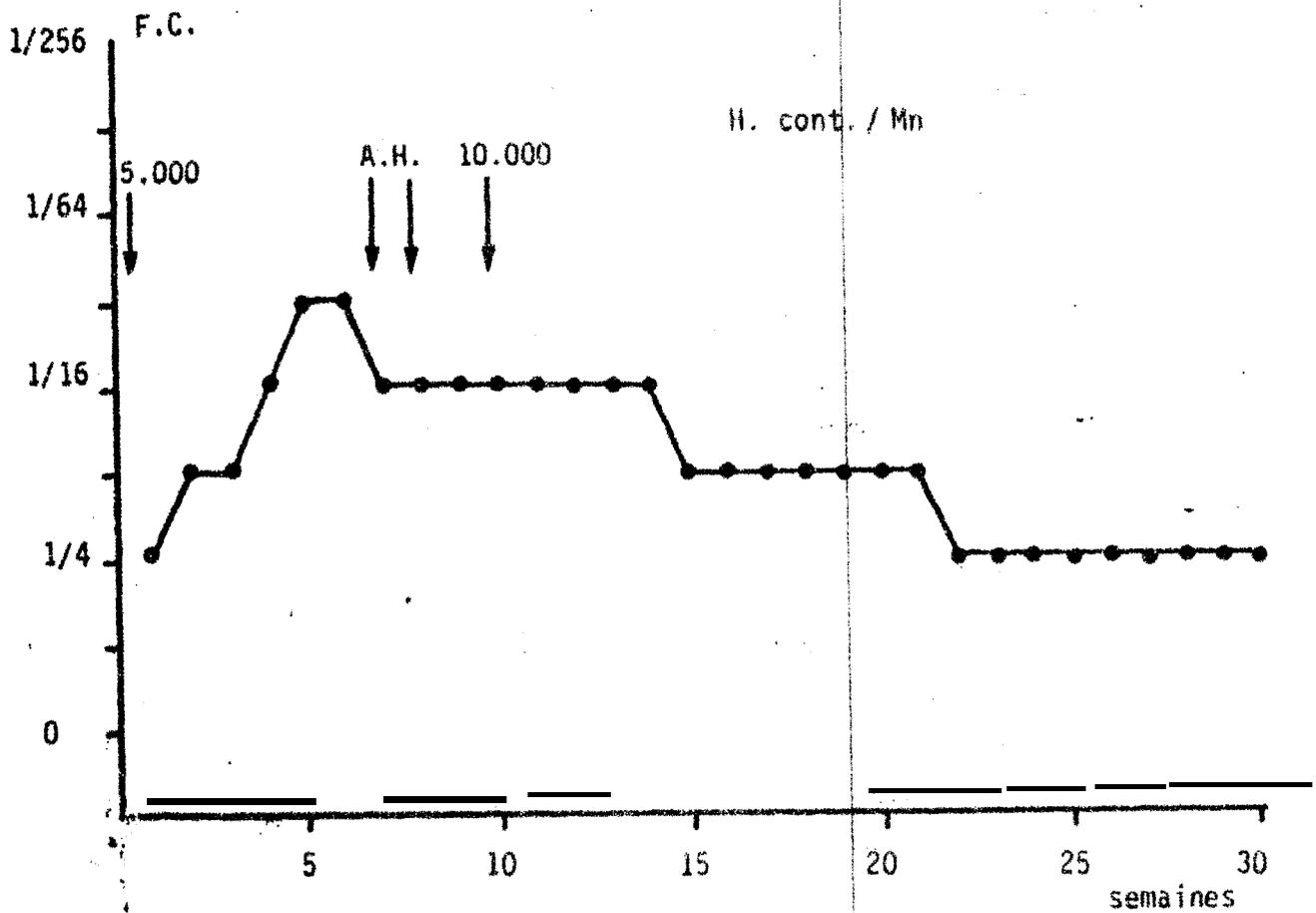


Figure 2 : Evolution du taux des anticorps fixant le complément après infestation (Ag = extrait de larves L₃)
 primo infestation : 5.000 L₃
 réinfestation : 10.000 L₃
 A.H. : administration d'un anthelminthique
 (d'après DUFFAU et coll. 1977)



par la technique ELISA possèdent des anticorps anti *Haemonchus contortus*. Ces anticorps peuvent en partie être éliminés après l'adsorption par un extrait de *Nippostrongylus brasiliensis* qui est un parasite du rat.

Les antigènes responsables de la synthèse de ces anticorps sont communs à *Nippostrongylus brasiliensis*, et aux larves L3 d'*Haemonchus contortus* et peut-être même à l'ensemble des Helminthes (Nématodes). Ce type de réponse immunitaire ne peut donc être lié au phénomène de "self-cure".

La présence d'anticorps étroitement liée à la présence du parasite dans la lumière intestinale, ne suffit pas non plus à elle seule à déclencher le phénomène d'autostérilisation.

Chez le rat, le transfert passif de serum provenant d'animaux hyperimmunisés par *Nippostrongylus brasiliensis*, protège efficacement contre l'infestation par ce parasite (19). Le serum débarassé des anticorps IgE garde toute son activité s'il est injecté au rat quatre jours après l'infestation (15).

Par contre, chez le mouton, toutes les immunisations passives contre *Haemonchus contortus* se sont montrées à l'heure actuelle inefficaces,

Il semble donc que les anticorps circulants, qui évoluent indépendamment de la dose d'antigènes administrée (5.000 L3 ou 50.000 L3) soient beaucoup plus le reflet de la présence de parasites, que le reflet direct d'un état de protection oui, selon toute vraisemblance, relève de phénomènes immunitaires locaux au niveau de la muqueuse intestinale.

C - LA REPONSE IMMUNITAIRE A MEDIATION CELLULAIRE

En expérimentation animale, pour ce qui est de l'étude de la réponse immunitaire à médiation cellulaire en parasitologie, c'est l'infestation de la souris et du rat par *Nippostrongylus brasiliensis* et *Trichinella spiralis* qui représente le modèle d'étude le mieux connu.

Nippostrongylus brasiliensis induit chez le rat une très forte hyperplasie mastocytaire au niveau de la muqueuse intestinale (14, 18) et du ganglion mésentérique (12).

KELLER (11) et WELLS (37) ont également montré une corrélation étroite entre l'hyperplasie mastocytaire et le taux local d'histamine au moment du rejet. Chez le mouton infesté par *Haemonchus contortus*, le mécanisme de rejet est encore mal compris, mais relève probablement aussi d'une réponse immune anamnestique.

1) Rôle des lymphocytes dans les mécanismes de protection

Le transfert de cellules du canal thoracique de rat immunisé contre *Nippostrongylus brasiliensis* à des individus normaux irradiés, leur confère une protection efficace (23). Ce transfert de protection par les cellules a été également décrit par WAKELIN D. et coll. (34) chez la souris infestée par *Trichinella spiralis*, à partir de cellules provenant des ganglions mésentériques d'animaux immunisés. Le fractionnement et le transfert de lymphocytes immuns à des animaux primo-infestés, montrent que les cellules effectrices qui sont responsables du rejet du parasite, appartiennent à la population des cellules T. (21, 24, 35). La souris athymique est généralement incapable de se débarrasser de ses parasites gastro-intestinaux mais l'injection de cellules T lui restitue cette capacité (17).

Quant aux cellules B provenant d'une souris immunisée contre *Trichinella spiralis*, WAKELIN et coll. (35) ont également montré qu'elles sont capables de réduire la ponte des femelles de ce parasite lorsqu'elles sont complémentées par des cellules T normales. Mais transférées seules chez la souris irradiée, elles demeurent incapables de provoquer le rejet du parasite.

Chez le mouton infesté par *Haemonchus contortus*, l'idée de la participation des cellules T aux mécanismes de protection est renforcée par le transfert grâce aux facteurs dits de transfert de l'immunité produits par les lymphocytes T (29).

Les lymphocytes T sensibilisés aux antigènes parasitaires jouent donc un rôle important dans l'acquisition d'un état de protection non transférable, dans le cas de l'haemonchose ovine, par des anticorps sériques.

2) Rôle probable du mastocyte dans les strongylosis gastro-intestinales

Les mastocytes ont un récepteur pour le fragment Fc des IgE et constituent une population de cellules mononuclées à granulations riches en substances biologiquement actives. Une interaction antigène - anticorps à la surface des mastocytes impliquant l'IgE ou/et IgG₂ pour certaines espèces animales, est le plus souvent responsable de la libération de ces substances vaso-actives.

Les anaphylatoxines telles C_{5a} et C_{3a} du complément, certains produits utilisés expérimentalement comme le dextran, la concanavaleine A, la polymyxine, les anticorps anti IgE et anti récepteur-IgE sont également capables de provoquer cette dégranulation observable in vitro en présence d'ions Ca⁺⁺.

Chez le rat et la souris (8, 9, 20, 30), seuls les mastocytes de la muqueuse digestive (mastocytes muqueux) qui se multiplient activement dans le chorion de la muqueuse (lamina propria) et dans l'épithélium entre les cellules épithéliales des glandes et des villosités, semblent jouer un rôle dans les phénomènes d'autostérilisation pour les misons suivantes :

- leur nombre est faible chez l'animal non parasité, thymectomisé et infesté, ou nude (souris) ;
- la colonisation de la muqueuse est en rapport étroit avec la présence du parasite ;
- leur nombre décroît lorsque l'animal est déparasité ;
- la modulation de leur nombre au cours de l'infestation ne semble intéresser les mastocytes des tissus séreux et conjonctifs ;
- enfin fait physiologique essentiel, l'apparition et la multiplication des mastocytes de la muqueuse gastrique seraient thymodépendantes (2, 27, 30).

Chez le mouton infesté par *Haemonchus contortus*, les cinétiques d'apparition et de multiplication des mastocytes de la muqueuse gastrique ne sont pas connues.

Mais par analogie, en rapport avec l'étroite corrélation qui existe entre le taux d'histamine local et le nombre de mastocytes muqueux chez le rat infesté par *N. brasiliensis* (13, 37) ou le cobaye par *Trichostrongylus colubriformis* (10), SARR J. et coll. (31) se sont intéressés à l'analyse des variations de cette histamine locale au cours de l'infestation du mouton par *Haemonchus contortus*.

D - RELOGAGE D'HISTAMINE DANS L'HAEMONCHOSE

L'histamine totale, c'est à dire l'histamine contenue dans les cellules et l'histamine libre, est dosée dans le sang et la muqueuse intestinale (25, 31) au cours du cycle parasitaire.

1) Histamine du sang

a) Histamine chez les animaux sains

L'histamine totale des basophiles circulants; des plaquettes et plasmatique

.../...

est en quantité très faible chez les animaux dépourvus de tout parasite .
taux moyen : 0,07 µg/ml de sang,,

b) Histamine des animaux primo-infestés

L'administration par voie buccale de 5.000 L3 à des animaux sains entraîne des variations discrètes mais. par vagues successives du taux sanguin d'histamine (tableau n° 1, fig. n° 3). La première est observée après 24 heures et atteint 0,12 µg/ml. Une élévation plus importante le 9ème jour avec 0,16 µg/ml accompagne l'apparition des premières formes adultes du parasite dans la lumière intestinale,

c) Fluctuations du taux sanguin d'histamine au cours de la réinfestation

Le rappel avec 5.000 L3 à des animaux qui éliminent 4.003 oeufs/g de fécès induit dans les 24 heures suivant l'infection, une poussée du taux sanguin d'histamine (0,13 µg/ml). La plus importante est observée le 15ème jour avec un taux voisin de 0,15 µg/ml (tableau n° 2 fig. n° 3).

2) Histamine de la caillette

Nous avons montré que l'administration par voie orale de larves L3 provoque dans le sang des décharges successives d'histamine.

Si cette histamine transitoire est le reflet de phénomènes locaux entre les allergènes parasitaires et les mastocytes sensibilisés de la muqueuse intestinale, l'existence d'une corrélation étroite entre la présence du parasite dans la caillette et le taux local d'histamine peut être présumée.

a) Histamine de la muqueuse intestinale chez les animaux sains

Le taux moyen d'histamine de la muqueuse intestinale d'animaux dépourvus de tout parasite gastro-intestinal est de 5 µg/g de tissu.

b) Variation de cette histamine au cours de la primo-infestation

L'administration de 5.000 L3 à des animaux normaux dont le taux d'histamine de la muqueuse intestinale est voisin de 5 µg/g de tissu, provoque une chute soudaine dès le 3ème jour.

Puis ce taux s'élève très rapidement à partir du 25ème jour pour atteindre 8 µg/g le 39ème jour pour une population moyenne de 2.000 vers environ (tableau n° 3).

Tableau n°

L'HISTAMINE DES ANIMAUX PRIMO-INFESTES EN ZG/ML DE SANG

N°	-3	Jo	1	2	3	4	7	8	9	10	11	14	15	16	17	18	21	22	23	24	25
617	0,11	0,08	0,15	0,16	0,08	0,15	0,03	0,16	0,23	0,09	0,08	0,11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
618	0,05	0,06	0,14	-	0,11	0,10	0,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
620	0,05	0,06	0,08	0,07	0,14	0,09	0,11	0,16	0,21	0,09	0,07	0,09	-	-	-	-	-	-	-	-	-
622	0,10	0,15	0,15	0,10	0,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
631	0,05	0,06	0,06	0,11	0,10	0,10	0,13	0,09	0,09	0,17	0,09	0,07	0,12	0,07	0,09	0,11	0,12	0,11	0,12	0,09	0,10
632	0,05	0,06	0,18	0,06	0,10	0,07	0,11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
633	0,05	0,07	0,06	0,13	0,08	0,08	0,14	0,09	0,11	0,09	0,11	0,08	0,07	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,12	0,17	0,10
635	0,05	0,13	0,18	0,14	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moyenne/ jour	0,08	0,09	0,12	0,11	0,10	0,10	0,12	0,12	0,16	0,13	0,09	0,09	0,10	0,08	0,09	0,10	0,10	0,10	0,12	0,13	0,10
	± 0,02	± 0,03	± 0,04	± 0,03	± 0,02	± 0,03	± 0,02	± 0,03	± 0,05	± 0,04	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,01	± 0,00	± 0,01	± 0,01	± 0,005	± 0,00	± 0,04	± 0,05

c) Influence de la réinfestation sur le taux local d'histamine chez les animaux primo-infestés

Une dose de rappel chez des animaux primo-infestés déclenche une chute brutale du taux d'histamine de la muqueuse intestinale.

Cette diminution est déjà perceptible dès le 3^{ème} jour et atteint son maximum vers le 7^{ème} jour avec des valeurs voisines du taux normal (tableau n° 3 fig. 4).

E - SIGNIFICATION IMMUNOLOGIQUE DU RELARGAGE D'HISTAMINE

1) Au niveau du sang

Le premier pic d'histamine observé vingt quatre heures après l'administration de larves L3 lors de la primo-infestation, peut avoir deux significations :

- soit une augmentation du taux de basophiles du sang périphérique ou/et une activité plus grande dans la synthèse d'histamine des basophiles mobilisables en réponse à l'arrivée massive d'antigènes larvaires dans le sang ;
- soit un débordement de phénomènes locaux. Les antigènes larvaires contiennent un ou plusieurs allergènes capables de réagir avec les anticorps IgE fixés à la surface des mastocytes muqueux mobilisés au cours des premières vingt quatre heures. La mise en place d'un système de régulation (libération d'histamine, d'histamine méthyl-transférase, etc..) par les neutrophiles et les éosinophiles ou la disparition des antigènes responsables de la dégranulation des mastocytes, pourrait être dans ce cas à l'origine de la disparition du pic d'histamine.

L'élévation du taux sanguin d'histamine au 9^{ème} jour pourrait alors s'expliquer par l'apparition d'allergènes spécifiques du stade adulte, alors que la muqueuse intestinale est déjà largement colonisée par les mastocytes muqueux.

Chez le rat, infesté par *Nippostrongylus brasiliensis*, la réaction de "self-cure" se produit entre le 9^{ème} et le 11^{ème} jour et s'accompagne d'une importante élévation du taux local d'histamine (11).

Lors de la réinfestation, ces remontées rapides du taux sanguin d'histamine sont plus fréquentes mais ne dépassent guère 0,13 µg/ml de sang. L'augmentation la plus importante de ce taux s'observe le 15^{ème} jour, c'est à dire vingt quatre heures après que le phénomène d'autostérilisation ait atteint son effet maximum.

Tableau n° 3

VARIATIONS DU TAUX D'HISTAMINE DE LA MUCOUSE INTESTINALE
DANS L'HAEMONCHOSE OVINE (CG/ML DE TISSU)

Jours	J + 3	J + 7	J + 14	J + 25	J + 39
En primo-infestation (II)	4,1	4,4	3,95	2,8	10,25
	4,8	2,25	3,95	3,75	5,95
\bar{x}	4,45	3,48	3,95	3,28	8,10
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	0,35	1,075	0,00	0,475	2,15
En infestation secondaire (I)	7,9	4,4	7,05	10,68	12,55
	11,10	7,8	7,9	6,95	10,10
\bar{x}	9,50	6,10	7,48	8,78	11,13
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	1,60	1,7	0,42	1,8	1,2

\bar{x} = valeur moyenne

Tableau n° 2

FLUCTUATIONS DU TAUX SANGUIN D'HISTAMINE AU COURS DE LA REINFESTATION
EN 2G/ML DE SANG

Jours

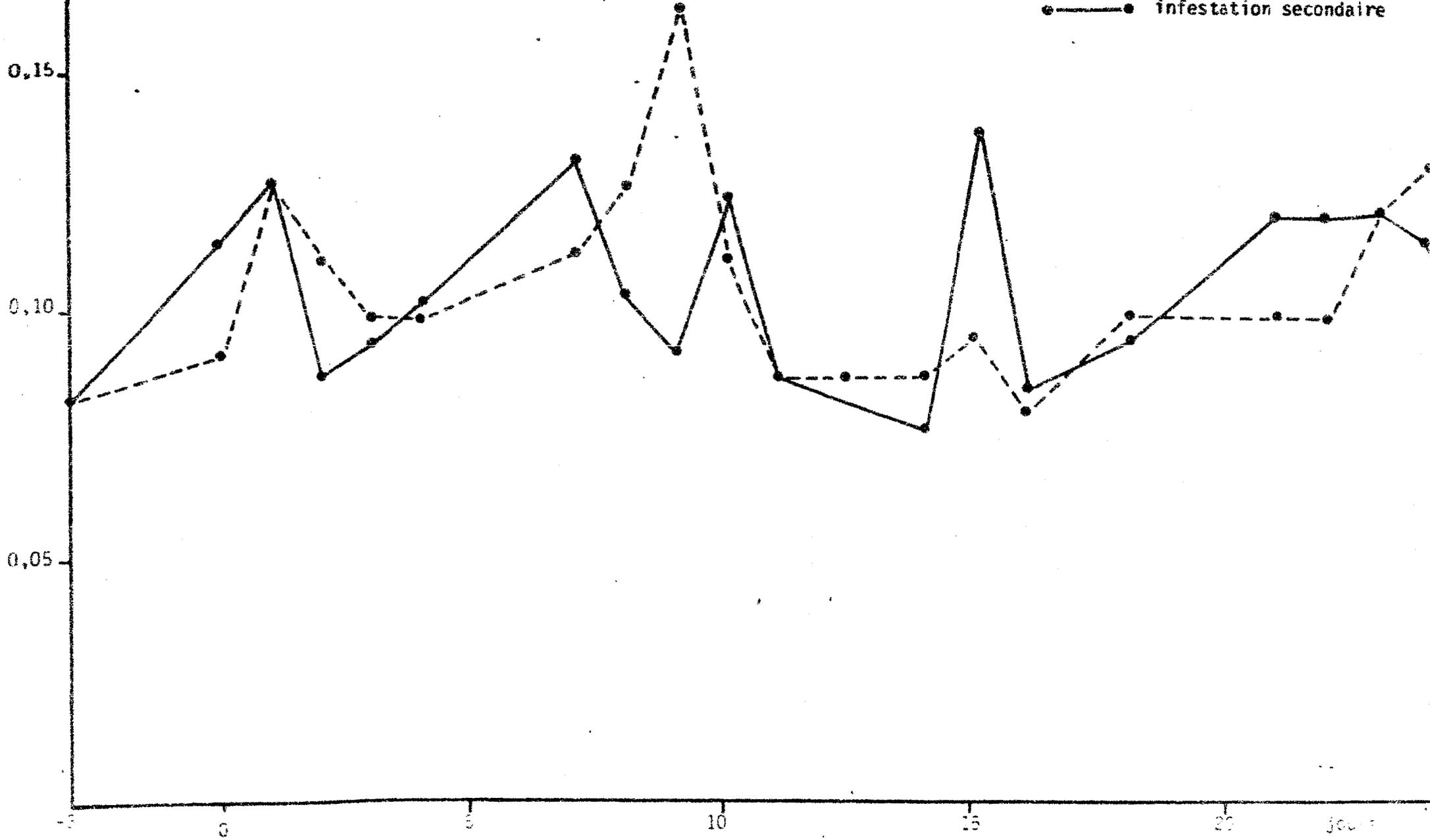
N°	-3	0	1	2	3	4	7	8	9	10	11	14	15	16	17	18	21	22	23	24	25	
616	0,08	0,18	0,18	0,10	0,12	0,14	0,15	(**)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
619	0,06	0,07	0,06	0,10	0,09	0,14	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	(**)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
621	0,09	0,07	0,07	0,08	0,10	0,10	0,15	0,12	0,12	0,15	0,11	0,08	0,16	0,09	0,08	0,10	0,14	0,14	0,13	0,10	0,09	-
625	0,14	0,13	0,07	0,10	0,08	(**)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
626	0,05	0,13	0,12	0,07	0,04	0,12	0,11	0,08	0,11	0,16	0,07	0,08	0,11	0,08	0,10	0,09	0,10	0,10	0,11	0,11	0,10	-
628	0,11	0,17	0,18	0,06	0,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
630	0,05	0,06	0,16	0,07	0,13	0,05	0,18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
631	0,08	0,06	0,15	0,12	0,08	0,06	0,10	0,12	0,07	0,09	0,08	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moyenne/ jour	0,08	0,11	0,13	0,09	0,09	0,10	0,13	0,10	0,09	0,12	0,09	0,08	0,14	0,08	0,09	0,09	0,12	0,12	0,12	0,11	0,09	-
	± 0,02	± 0,03	± 0,04	± 0,02	± 0,02	± 0,04	± 0,03	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,03	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,01	± 0,01	± 0,02

(**) animaux autopsiés

Figure 3 Fluctuations du taux sanguin d'histamine au cours de primo et infestation secondaire.

histamine
ug/ml

●- - - ● primo-infestation
●- - - ● infestation secondaire



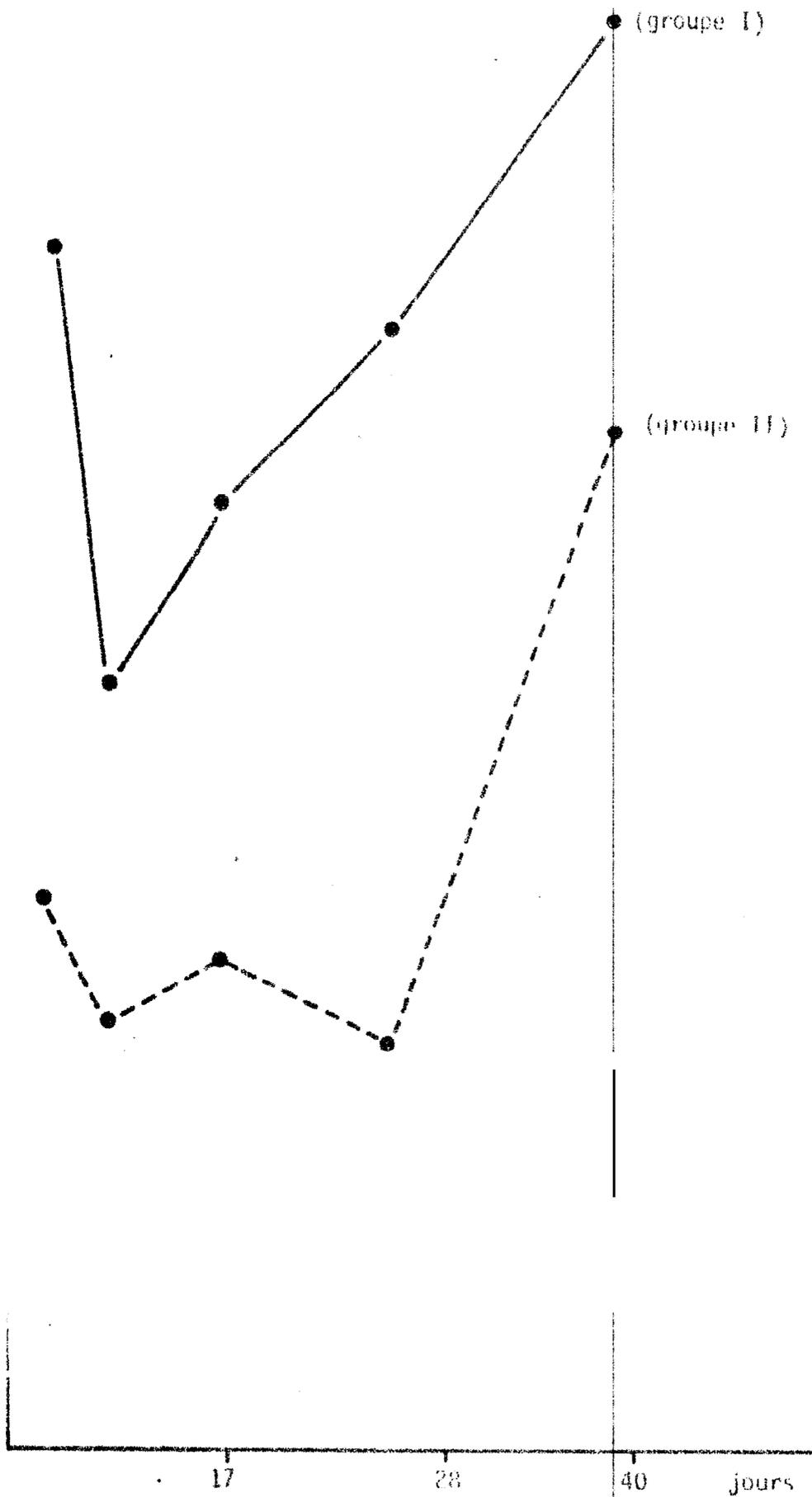
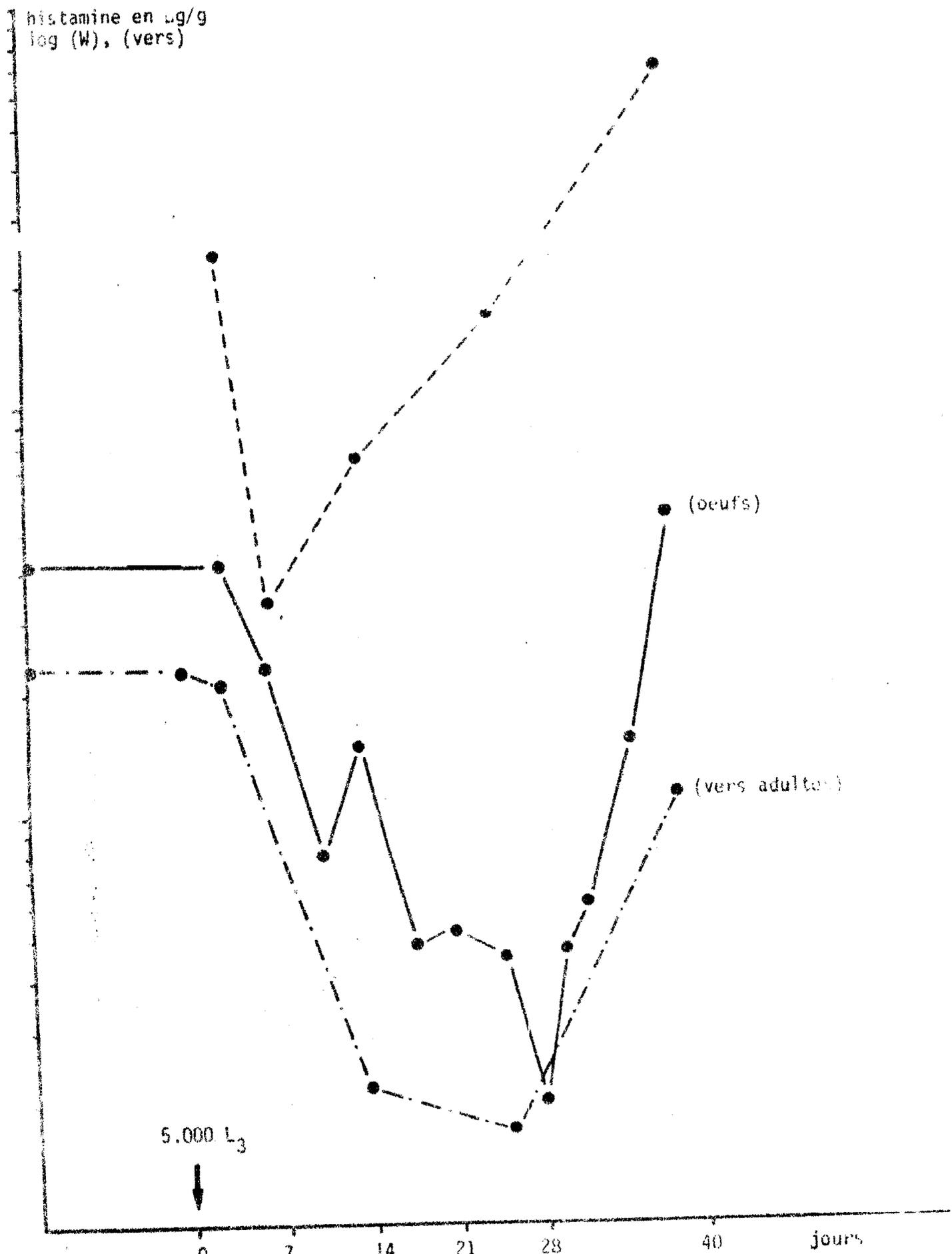


Figure 4 : Variations de l'histamine de la ailette

Figure 5 : Reinfestation : variations de l'histamine, de la population de vers adultes et des oeufs emis.



L'hypothèse selon laquelle l'élévation du taux sanguin d'histamine s'explique par un débordement de phénomènes locaux, semble donc plus vraisemblable. Si cette hypothèse est exacte, les anticorps IgE des mastocytes mobilisés dans les vingt quatre heures suivant la primo-infestation et responsables du premier pic d'histamine dans le sang, pourraient être induits par des antigènes ubiquitaires à l'image de ceux mis en évidence dans l'étude de la réponse immunitaire humorale à l'aide d'extraits larvaires d'*Haemonchus contortus* comme source d'antigènes. La présence d'anticorps fixant le complément avec l'extrait de larves L3 peut également être à l'origine de la libération d'anaphyloxygènes responsables de la dégranulation non spécifique des mastocytes.

2) Au niveau local (caillette)

L'histamine de la muqueuse intestinale varie de manière plus régulière au cours de l'infestation parasitaire. Lors de la primo-infestation, la chute du taux local d'histamine dans la caillette dès le 3ème jour traduit une réaction anaphylactique déclenchée par les allergènes larvaires, alors que la muqueuse gastrique est encore faiblement colonisée par les mastocytes muqueux. L'absence d'élévation de cette histamine locale avant le 25ème jour peut s'expliquer par une dégranulation progressive des mastocytes suivant leur apparition sous la muqueuse intestinale.

Après le 25ème jour, la population mastocytaire est suffisamment importante pour inverser la tendance,

De plus, l'apparition d'anticorps de nature IgM et IgA susceptibles d'entrer en compétition avec les anticorps IgE des mastocytes, pourrait concourir à l'élévation du taux local d'histamine en bloquant la dégranulation, mais aussi participer avec les éosinophiles à l'installation d'un état d'équilibre.

L'apport massif d'allergènes lors du rappel serait alors responsable de la rupture de cet équilibre fragile.

Mais la mise en contact direct du parasite avec les anticorps spécifiques et les protéines du complément lors du choc anaphylactique qui aboutit au rejet de celui-ci n'explique pas la co-autostérilisation entre deux parasites vivant dans le même tissu, sauf si les médiateurs non spécifiques de l'anaphylaxie pouvaient rendre compte de cette co-autostérilisation.

En effet, l'injection par voie intraveineuse du vaccin bactérien (seul) *Salmonella typhi murium* (33) à des moutons infestés par *Haemonchus contortus*, entraîne fréquemment une chute aiguë de l'élimination des oeufs dans les fécès pendant plusieurs jours.

Nous pouvons cependant faire deux hypothèses :

La première est qu'il existe une communauté antigénique entre *Haemonchus contortus* et *Salmonella typhi murium* qui partagent le même site d'attachement chez leur hôte commun, la muqueuse intestinale. Un effet potentialisant de l'affection parasitaire (22) pourrait accroître de façon importante la réponse en anticorps IgE contre les antigènes communs. L'injection d'un vaccin bactérien *Salmonella typhi murium* peut, dans ces conditions, mimer l'effet d'une réinfestation par *Haemonchus contortus*.

La deuxième est que la mise en contact du parasite avec les anticorps et les protéines du complément n'aurait pas un effet direct sur l'expulsion d'*Haemonchus contortus*. Ce sont les lésions inflammatoires et les modifications prolongées du micro-environnant parasitaire qui seraient à l'origine de perturbations nerveuse et métaboliques conduisant au rejet.

Cette hypothèse explique mieux la réciprocité du phénomène d'autostérilisation entre parasites vivant dans le même tissu ou le mimétisme du vaccin salminélique sur la "self-cure" et semble, à l'heure actuelle, la plus probable.

L'injection journalière de substances antihistaminiques (1) lors de la réinfestation inhibe le phénomène d'autostérilisation et maintient une ponte normale des femelles,

L'histamine qui, selon toute vraisemblance, n'a aucun effet direct sur le parasite mais a un effet certain sur la muqueuse gastro-intestinale apparaît ainsi comme le signal déclenchant une réaction qui s'accompagne du relâchement d'autres médiateurs qui sont peut-être les vrais effecteurs du rejet du parasite (prostaglandines, phospholipases, ions super oxydes, etc...).

Le phénomène de "self-cure" est plus intense chez la brebis. Une influence du système endocrinien ne peut donc être exclue et renforce l'idée de l'existence d'un contrôle hormonal quant aux mécanismes effecteurs du rejet.

3) Sur le rôle de l'histamine comme substance immuno-modulatrice dans les Strongyloides gastro-intestinales

Au niveau des greffes allogéniques de peau chez la souris, l'infiltration lymphocytaire au moment du rejet est importante.

Ces lymphocytes sensibilisés produisent des lymphokines dont le HCSF (Histamine producing cell stimulating factor). Cette lymphokine a la propriété in vitro d'accroître la multiplication et la différenciation des précurseurs des mastocytes et des basophiles mais est sans action sur le mastocyte différencié (6).

On peut donc penser que la prolifération locale de mastocytes sous la muqueuse intestinale d'animaux infestés par *Haemonchus contortus* ou tout autre parasite gastro-intestinal pourrait être assimilée à celle qui se produit pendant une réaction immunitaire de type allogénique.

Dans ces conditions, l'histamine relarguée au cours des phénomènes anaphylactiques stimulerait les lymphocytes T suppressives ou/et cytotoxiques au niveau des foyers inflammatoires.

Ces cellules T. suppressives et/ou cytotoxiques auraient pour rôle principal de supprimer la production de lymphokines (24) et par rétro-action, la réponse immunitaire locale (inhibition de la prolifération mastocytaire, réponse IgE, etc)

Un tel système a l'avantage de limiter dans son étendue et dans le temps la réaction immunitaire au niveau du tissu cible.

Ainsi l'histamine, en dehors de son rôle de signal dans le phénomène d'autostérilisation, apparaît aussi comme un agent immuno-modulateur des réactions immunitaires locales.

Et l'absence de "self-cure" chez certains animaux infestés par *Haemonchus contortus* pourrait s'expliquer par le développement d'une forte suppression des réponses immunitaires locales médiée par l'histamine libérée.

CONCLUSION

Le phénomène d'autostérilisation ou "self-cure" n'est observé que chez des animaux positifs au test d'anaphylaxie cutanée passive et l'injection d'antihistaminiques bloque le déclenchement du rejet,

Les composantes majeures de la "self-cure" demeurent ainsi :

- une colonisation importante de la muqueuse gastrique par les mastocytes muqueux portant des IgE et/ou IgG₂ à leur surface : les anticorps circulants étant beaucoup plus le reflet de la présence de parasites que le reflet direct d'un état de protection contrairement à ce que l'on observe chez le rat infesté par *Nippostrongylus brasiliensis*;
- l'histamine, d'abord comme substance vaso-active entraînerait une réaction inflammatoire au niveau du site d'attachement du parasite. Elle intervient également comme substance immunomodulatrice au niveau local pour limiter dans le temps et dans son étendu la réaction immunitaire au niveau du tissu cible.

L'absence de "self-cure" chez certains animaux peut alors s'expliquer par le développement d'une forte suppression des réponses immunitaires locales.

RESUME

La résistance acquise à l'haemonchose ovine est analysée.

Seuls les anticorps de nature IgE et/ou IgG₂ pourraient jouer un rôle direct dans le phénomène de rejet du parasite.

L'histamine intervient comme le signal déclenchant d'une réaction qui s'accompagne du relâchement d'autres médiateurs qui sont peut-être les vrais effecteurs du rejet du parasite, Elle intervient également comme substance immunomodulatrice locale dans la "self-cure".

SUMMARY

Immunity against haemonchosis is discussed.

Only IgE and/or IgG₂ antibodies would interfere directly in the self-cure phenomenon.

Histamine is the signal which starts the mechanism of self-cure. It interferes also as a local immunomodulatory substance in the limitation of anaphylaxis reactions.

BIBLIOGRAPHIE

*** ** ** ** **

1. BOURNE (H.R.), LICHTENSTEIN (L.M.), MELMON (K.L.), HENNEY (C.S.), VEINSTEIN (Y.) and SHEARER (G.M.).- Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. *Science*, 1974, 184, 19 - 28.
2. BURNET (F.M.).- The probable relationship of some or all mast cells to the T cell system. *Cell, Immunol.*, 1977, 30, 358 - 360.
3. CAMPBELL (W.C.).- Attempts to demonstrate immunity to *Schistosoma mansoni* in mice previously subjected to chemically abbreviated infections. *J. Parasitol.*, 1963, 49, 824.
4. CHARLEY (J.), LUFFAN (G.), PERY (P.).- Presence d'antigènes communs entre parasites dans les extraits d'*Haemonchus contortus*. Réunion de la Soc. franç. de Parasitol., 1980, 5 - 6 déc.
5. CHRISTIE (M.G.), BRAMBELL (M.R.) and CHARLESTON (W.A.G.).- Resistance to a challenge infection with *Haemonchus contortus* conferred by previous experience of immature stage only. *J. Comp. pathol.*, 1964, 74, 427 - 434.
6. DY (M.), LEBEL (B.), KAMOUN (P.) and HAMBURGER (J.).- Histamine production during the anti-allograft response : Demonstration of a new lymphokine enhancing histamine synthesis. *J. exp. Med.*, 1981, 153, 293 - 309.
7. FUZEBY (J.).- Les maladies vermineuses des animaux domestiques et leur incidence sur la pathologie humaine, Tome I : Maladies dues aux Nematelminthes. Vigot Frères éd, Fasc. 2, 1963.
8. GUY-GRAND (D.), GRISCELLI (C.) and VASSALI (P.).- The mouse gut T lymphocyte, a novel type of T cell. Nature, origin and traffic in mice in normal and graft-versus-host conditions. *J. Exp. Med.*, 1978 148, 1661.
9. JARRET (W.F.H.), JARRET (F.E.E.), MILLER (H.R.P.) and UROUHART (G.M.).- Quantitative studies on the mechanism of self-cure in *Nippostrongylus brasiliensis* infections, Proc. of 3rd inter. Conf. of the World Ass. for the Adv. of Vet. Parasitol. Ed. E. 3. L. Soulsby, 1968, 191 - 197, Elvert Marburg.

10. JONES (W.O.), ROTHWELL (T.L.W.) and ADAMS (D.B.).- Studies on the role of histamine and 5-hydroxy-Tryptamine in immunity against the nematode *Trichostrongylus colubriformis*. V - Changes in amine levels in the intestine following infection of guinea pig of different immune states. Inst. Arch. of Allerg. and Appl. Immunol. 1978, 57, 48 - 56.
11. KELLER (R.).- *Nippostrongylus brasiliensis* in the rat: Failure to relate intestinal histamine and mast cell levels with worm expulsion. Parasitol., 1971, 63, 473 - 481,
12. KELLER (R.), COTTIER (H.) and HESS (M.W.).- Mast cell responses in mesenteric lymph nodes to infection of rats with the nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. Immunol., 1974, 27, 1039 - 1044,
13. KELLER (R.) and JONES (V.F.).- Immunological and pharmacological analysis of the primary and secondary reagin response to *Nippostrongylus brasiliensis* in the rat Immunol. 1971, 21, 565 - 574.
14. KELLY (J.D.) and OGILVIE (B.M.).- Intestinal mast cell and eosinophils numbers during worm expulsion in nulliparous and lactating rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. Int. Arch. of Allerg. and Appl. Immunol., 1972, 43, 497 - 509,
- 150 LUFFAU (G.).- Propriétés biologiques du serum hyperimmum Provenant de rats infestés par *Nippostrongylus brasiliensis*. Ann. Rec. Vet., 1972, 3, 319 - 346.
16. LUFFAU (G.), PERY (P.) and MISHRA (G.S.).- La réponse immunitaire à l'haemonchose ovine. Path. des ovins et caprins. 3e Journée ITOVIC - INRA. 30 nov, - 1 déc, 1977. 33 - 42.
17. MITCHELL (G.F.).- Response to infection with metazoan and protozoan parasites in mice. Adv, Imm., 1979, 28, 451 - 511,
18. MILLER (H.R.P.) and JARRET (W.F.H.).- Immune reactions in mucous membranes. 1 - Intestinal mast cell response during helminth expulsion in the rat. Immunol., 1971, 20, 277 - 288.

19. MULLIGAN (W.), UROUHART (G.M.), JENNINGS (F.W.) and NELSON (J.TM). - Immunological studies on *Nippostrongylus brasiliensis* infections in the rat : the self-cure phenomenon. *Exp. Parasitol.*, 1965, 16, 341.
20. MURRAY (M.) .- Immediate hypersensitivity effector mechanisms II - In vivo reactions in immunity to animal parasites. Ed. E.JL. Soulsby, 1972, 155 - 190. Acad. Press 5 N.Y./London.
21. OGILVIE (B.M.), LOVE (R. J.), JARRA (W.), BROWN (K.N.) .- *Nippostrongylus* infection in rats, The cellular requirement for worm expulsion, *Immunol.* 1977, 3: 521 - 527.
22. ORR (I.S.C.) and BLAIR (A.M.J.N.) .- Potentiated reagin response to egg albumin and conalbumin in *Nippostrongylus brasiliensis* infected rats.. *Life Science*, 1969, 8 - 1083,
23. NAWA (Y.), MILLER (H.R.P.). Protection against *Nippostrongylus brasiliensis* by adaptative immunization with immune thoracic duct lymphocytes. *Cell. Imm.*, 1978, 37, 51 - 60.
24. NAWA (Y.), PARISH (C.R.), MILLER (H.R.P.) .- The protective capacities of fractionated immune thoracic duct lymphocytes against *Nippostrongylus brasiliensis* *Cell. Imm.*, 1978, 37, 43. - 50,
25. PARKHURST (A.), SHORE, BURKHALTER (A.) and VICTOR (H. Colin Jr) .- A method for fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1959, V, 127 - 182.
26. PERY (P.) .- Cours d'immunologie microbienne. Institut Pasteur Paris, 1981, (polycopié).
27. PHILIP (W.), ASKENASE (M.D.) .- Immunopathology of parasitic diseases. Involvement of basophils and mast cells. Springer seminars in Immunopathology. 1979, vol. 2, n° 4, 1 - 59.

28. ROCKLIN (R.E.), GREINER (D.K.) and MELMON (K.L.) .- Histamine-induced suppressor factor (H.S.F.) Further Studies on the nature of the stimulus and the cell which produces it. *Cell. Imm.* 1979, 44, 404.
29. ROSS (J.G.), DUNCAN (J.L.), HALLIDAY (W.G.) .- Investigation of *Haemonchus contortus* infections in sheep. Comparison of irradiated larvae and transfer factor treatment. *Res. Vet. Sci.*, 1978, 27, 258 - 259.
30. RUITENBERG (E.J.) ELGERSMA (A.) .- Absence of intestinal mast cell response in congenitally athymic mice during *Trichinella spiralis* infection. *Nature*, 1976, 264 - 258.
31. SARR (J.) 1982.- Sur le relargage local d'histamine dans le phénomène d'autostérilisation lors de ré-infestation par *Haemonchus contortus* chez le mouton. *DER Immunogénétique et Immunopathologie Paris 7 France*.
32. SOULSBY (E.J.L.), STEWART (D.F.) .- Serological studies on the self-cure reaction in sheep infested with *Haemonchus contortus*. *Aust. J. Agr. Res.*, 1960, 11, 535 - 603,
33. STEWART (D.F.) .- Studies on resistance of sheep to infestation with *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus* spp. and on the immunological reactions of sheep exposed to infestation. V - The nature of self-cure phenomenon. *Aust. J. Agr. Res.*, 1953, 4, 100 - 117,
34. WAKELIN (D.), WILSON (M.M.) .- Transfer of immunity to *Trichinella spiralis* in the mouse with mesenteric lymph node cells. Time of appearance of effective cells in donors and expression of immunity in recipients. *J. Parasit.*, 1977, 74, 215 - 224,
35. WAKELIN (D.), WILSON (M.M.) .- Immunity to *Trichinella spiralis* in irradiated mice. *Int. J. Parasit.*, 1980, 10, 37 - 41.
36. VASSILIADES (G.) 1978.- Les affections parasitaires dues à des helminthes chez les bovins du Sénégal. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 31 (2) 157.

37. VASSILIADES (G.) 1981.- Parasitisme gastro-intestinal chez le mouton du S&i--
@c 1981, 34 (2) : 162 - 177.
38. WELLS (P.D.).- Mast cell, eosinophil and histamine levels in *Nippostrongylus bra-*
siliensis infected rats. Exp. Parasitol., 1962, 32, 82 - 101.