

Sommaire

LISTE DES ENSEIGNANTS DEDICACES AU JURY.....	2
DEDICACES AU JURY.....	3
REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE.....	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
INTRODUCTION	9
CHAPITRE I : DES HOTES ET DES PARASITES.....	10
I. BIOLOGIE DES STRONGLES DES RUMINANTS.....	12
1. Classification	12
2. Cycle	12
2.1. Développement de l'œuf à la larve L3	13
2.2. Développement de L3 jusqu'au stade adulte	14
3. Régime alimentaire	15
4. Localisation.....	16
II. EFFETS DES PARASITES SUR L'HOTE	18
1. Pathogénie	18
1.1. Action irritante et traumatique	18
1.2. Attaque chimique	18
1.3. Action spoliatrice	19
a- spoliation de chyme	19
b- spoliation de sang.....	19
1.4. Action anorexigène	19
1.5. Perturbation du métabolisme.....	19
1.6. Action favorisant des infections et autres infestations vermineuses	20
1.7. Action allergisante	20
2. Symptômes des strongyloses.....	20
2.1. Les signes généraux	21
2.2. Les troubles digestifs.....	21
2.3. Autres manifestations.....	21
3. Lésions	22
3.1. Lésions générales	22
3.2. Lésions locales	22
III. EPIDEMIOLOGIE	23
1. Conditions d'Infestation.....	23
1.1. Animaux sensibles	23
1.2. Mode de contamination.....	23
1.3. Période de contamination au cours de l'année	24
2. Périodes d'expression clinique des strongyloses	25
2.1. Au cours de l'année.....	25
2.2. Au fil des saisons	25
3. Les Manifestations de l'immunité	26
3.1. Expulsion des strongles adultes.....	26
3.2. Réduction de la taille des vers adultes.....	27
3.3. Diminution de la fécondité.....	27
3.4. Empêchement de l'établissement des larves infestantes.....	27
IV. CONCLUSIONS.....	29
1. Concernant les strongles.....	29
2. Concernant les hôtes	29
CHAPITRE II : MECANISMES DE L'IMMUNITE AU COURS DES STRONGYLOSES DIGESTIVES 30	
I. PARTICULARITES IMMUNOLOGIQUES DU SYSTEME DIGESTIF.....	31
1. Le tissu lymphoïde.....	31
1.1. Les Lymphocytes Intra Epithéliaux (LIE).....	31
1.2. Les lymphocytes de la lamina propria.....	31
2. Présentation des antigènes.....	32
3. Les anticorps.....	32

3.1. Les IgA.....	33
3.2. Les IgE.....	33
3.3. Les IgG.....	33
4. <i>Les cellules caliciformes</i>	34
5. <i>Les mastocytes dans la muqueuse digestive</i>	34
5.1. Les mastocytes dans le chorion.....	34
5.2. Les globule leucocytes.....	35
6. <i>Les cellules éosinophiles</i>	35
II. MECANISMES IMMUNITAIRES AU COURS DES STRONGYLOSES DIGESTIVES.....	36
1. <i>Nature et présentation des antigènes parasitaires</i>	36
2. <i>La réaction lymphocytaire</i>	37
2.1. Au cours de la primo-infection.....	37
2.2. Au cours des épisodes de réinfection.....	37
3. <i>Les Cytokines</i>	38
4. <i>La réponse anticorps</i>	39
4.1. Les IgA.....	39
a- Cinétique des IgA au cours des strongyloses.....	40
b- IgA et résistance.....	40
c- Action des IgA.....	40
d- IgA et longueur et fécondité des strongles adultes.....	41
4.2. Les IgE.....	42
a- Cinétique des IgE au cours des strongyloses.....	42
b- IgE et résistance.....	43
c- Mécanisme d'action des IgE.....	43
4.3. Les IgG.....	44
a- Cinétique des IgG au cours des strongyloses.....	44
b- IgG et résistance aux strongles.....	44
c- Mécanisme d'action des IgG.....	44
5. <i>Eosinophilie</i>	45
5.1. Cinétique des éosinophiles.....	45
a- primo-infestation.....	45
b- Réinfestation.....	46
5.2. Mécanisme d'action des Eosinophiles.....	47
5.3. Eosinophiles et résistance.....	48
5.4. Eosinophiles et pathogénie.....	48
6. <i>La réaction mastocytaire</i>	49
6.1. Cinétique au cours des strongyloses.....	49
6.2. Action des mastocytes.....	50
6.3. Mastocytes et pathogénie.....	50
6.4. Mastocytes et résistance.....	50
7. <i>Les cellules caliciformes et importance du mucus</i>	51
III. DERIVES PATHOLOGIQUES DE LA REPOSE IMMUNITAIRE.....	52
1. <i>La réaction d'hypersensibilité immédiate</i>	52
2. <i>La réaction d'hypersensibilité retardée</i>	54
IV. BILAN SUR L'IMMUNITE CONTRE LES STRONGYLOSES.....	55
1. <i>Au cours de la primoinfection</i>	55
2. <i>Au cours des réinfections</i>	56
3. <i>Cinétique et Persistance de l'immunité</i>	57

CHAPITRE III : VARIATIONS DE LA REPOSE IMMUNITAIRE ET APPLICATIONS PRATIQUES 59

I. GENETIQUE ET IMMUNITE- SELECTION DES ANIMAUX.....	60
1. <i>Indicateurs de Résistance et Critères de Sélection</i>	60
1.1. Taux d'excrétion d'œufs dans les matières fécales.....	60
1.2. Nombre de larves L4.....	61
1.3. Taille des vers adultes.....	61
1.4. Intensité de l'éosinophilie.....	61
1.5. Taux d'anticorps.....	61
1.6. Complexe majeur d'histocompatibilité.....	62
1.7. Hématocrite.....	62
2. <i>Sélection et Races résistantes</i>	63
II. VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'IMMUNITE ET CONSEQUENCES PRATIQUES.....	65
1. <i>Mécanismes endocriniens mis en jeu [92]</i>	65
1.1. Récepteurs pour hormones et neuropeptides sur les cellules lymphoïdes.....	65

1.2. Hormones et neuropeptides agissant sur le système immunitaire.....	66
a- L'ACTH et les glucocorticoïdes	66
b- Hormone de croissance et la prolactine.....	66
c- La thyroïdostimuline et les hormones thyroïdiennes (T3 et T4).....	67
d- Les opioïdes	67
e- Autres neuropeptides	67
1.3. Les hormones synthétisées par les cellules du système immunitaire.....	68
1.4. Cytokines et action sur le système nerveux central	68
2. <i>Applications Pratiques</i>	68
2.1. Les effets du Stress.....	68
2.2. Influence de la Mise Bas	69
III. CONDUITE DU TROUPEAU ET IMMUNISATION DES ANIMAUX	70
1. <i>Age au sevrage</i>	70
2. <i>Importance de l'Alimentation</i>	70
2.1. Taux protéique de l'alimentation et immunisation.....	71
a- Protéines et développement de l'immunité chez le jeune.....	71
b- Protéines et expression de l'immunité chez le jeune en croissance.....	71
c- Protéines et immunité chez la femelle en péripartum.....	72
2.2. Autres éléments alimentaires et immunité.....	72
a- Les minéraux	72
b- Les tanins	73
3. <i>Gestion du pâturage et Immunisation</i>	73
3.1. Pratiques culturales sur les parcelles pâturées.....	74
3.2. Pâturage mixte ou alterné.....	74
a- Avec un type d'hôte.....	74
b- Avec plusieurs espèces hôtes	74
3.3. Rotation et abandon des parcelles	75
4. <i>Traitements anthelminthiques et Immunisation</i>	76
4.1. Traitement et contamination du pâturage.....	76
4.2. Pratiques de traitement et immunisation	77
a- Traitement par bolus anthelminthique.....	77
b- Vermifugation ponctuelle	78
4.3. Traitement et prise de poids	78
4.4. Tendances actuelles de traitement.....	79
IV. STIMULATION DE L'IMMUNITE : VACCINATION	80
1.1. Les antigènes des strongles gastro-intestinaux	80
1.2. Vacciner contre <i>Haemonchus contortus</i>	81
a- Vaccination avec des antigènes de surface du parasite	81
b- Vaccination par infection « tronquée ».....	82
c- Vaccination avec des molécules de faible poids moléculaire issues de homogénats de vers adultes	82
d- Vaccination avec des produits de sécrétion/excrétion	82
e- Vaccination avec des antigènes de la membrane intestinale de <i>Haemonchus contortus</i>	82
1.3. Vacciner contre l'Ostertagiose	84
a- Vaccination avec des antigènes de surface du parasite	84
b- Vaccination contre les larves L3 et L4.....	84
c- Vaccination avec des antigènes de la membrane intestinale	84
1.4. Vacciner contre <i>Oesophagostomum spp.</i>	85
a- Vaccination par infection atténuée.....	85
b- Vaccination avec des homogénats de vers adultes	85
c- Vaccination avec des produits de sécrétion/excrétion	86
1.5. Vacciner contre la <i>Cooperiose</i>	86
1.6. Conclusion sur la vaccination contre les strongyloses.....	86
CONCLUSION	87
LISTE BIBLIOGRAPHIQUE	88

Table des Illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Cycle de vie général des strongles.....	13
Figure 2 : Localisations des larves de strongle dans la muqueuse digestive.....	17
Figure 3 : Importance de l'infestation au cours de l'année selon les strongles en causes.....	24
Figure 4 : Sécrétion de IgA dans la lumière digestive.....	33
Figure 5 : Rôle et origine des cytokines impliqués dans la résistance aux strongyloses.....	39
Figure 6 : Voies d'activation des éosinophiles.....	47
Figure 7 : Mécanisme et conséquences de l'hypersensibilité immédiate.....	53
Figure 8 : Mécanisme et conséquences de l'hypersensibilité retardée de type II.....	54
Figure 9 : Interactions du système neuroendocrinien avec le système immunitaire.....	65

Liste des tableaux

Tableau I : Strongles des ruminants (Ordre des Strongylidea),	11
Tableau II : Régime alimentaire des strongles gastro-intestinaux,.....	15
Tableau III : Localisation au cours du cycle de vie des différents strongles gastrointestinaux,	16
Tableau IV : Prévalence des différentes strongyloses chez les bovins	26
Tableau V : Effet des cytokines intervenant dans la résistance face aux strongyloses.	38
Tableau VI : Réponse IgE au cours de différentes strongyloses	43
Tableau VII : Priorités de traitement pour les bovins laitiers , en fonction de leur exposition aux strongles.	79
Tableau VIII : Priorités de traitement pour les bovins allaitant , en fonction de leur exposition aux strongles. ...	79

Introduction

Les helminthoses constituent un problème très répandu chez les ruminants : les nématodes de l'ordre Strongylida et plus particulièrement la famille des Trichostrongyloidea sont à l'origine de pertes économiques non négligeables, limitant la croissance, la prise de poids et la production laitière des animaux atteints.

Le contrôle du parasitisme repose encore actuellement sur des traitements chimiques anthelminthiques. La persistance de résidus dans les produits d'origine animale et le développement inquiétant de résistances chez les helminthes contre la plupart des familles thérapeutiques nécessite aujourd'hui l'investigation d'autres méthodes de lutte.

La vaccination constitue un moyen de prévention et de traitement très intéressant contre les bactéries et les virus ; elle n'a pas été développée pour les helminthes, bien qu'une stimulation immunitaire soit obtenue suite à des infections naturelles ou expérimentales, les mécanismes immunitaires mis en jeu lors de l'expulsion des helminthes par les ruminants sont mal connus.

Dans cette étude nous allons donc nous intéresser aux interactions hôte-parasite pour explorer ensuite les mécanismes immunitaires. Enfin, il sera intéressant de se pencher sur les variations de l'immunité et les moyens de l'exploiter, afin de lutter contre les strongyloses tout en raisonnant l'emploi des anthelminthiques.

CHAPITRE I : DES HOTES ET DES PARASITES

Tableau I : Strongles des ruminants (Ordre des Strongylida), [188]

Familles	Sous-familles	Genres et espèces	Hôte*	Localisation	
Ancylostomidae	<i>Bunostominae</i>	<i>Bunostomum trigonocephalum</i>	OV, CP,	Intestin grêle	
		<i>Bunostomum phlebotomum</i>	BV, OV	Intestin grêle	
Cyathostomidae	<i>Oesophagostominae</i>	<i>Oesophagostomum venulosum</i>	OV, CP	Gros intestin	
		<i>Oesophagostomum columbianum</i>	OV, CP	Gros intestin	
		<i>Oesophagostomum radiatum</i>	BV	Gros intestin	
		<i>Chabertia ovina</i>	OV, CP	Gros intestin	
Trichostrongylidae	<i>Trichostrongylinae</i>	<i>Trichostrongylus axei</i>	BV, OV, CP	Caillette	
		<i>Trichostrongylus vitrinus</i>	OV, CP, BV	Intestin grêle, Caillette	
		<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	OV, CP, BV	Intestin grêle	
		<i>Trichostrongylus capricola</i>	CP	Intestin grêle, Caillette	
		<i>Trichostrongylus extenuatus</i>	BV, OV, CP	Caillette	
		<i>Cooperia punctata</i>	BV	Caillette, Intestin grêle	
		<i>Cooperia curticei</i>	OV, CP	Intestin grêle	
		<i>Cooperia oncophora</i>	BV, OV	Intestin grêle	
		<i>Marshallagia marshalli</i>	OV	Intestin grêle, caillette	
		<i>Ostertagia ostertagi</i>	BV	caillette	
		<i>Teladorsagia circumcincta</i>	OV, CP	Caillette, Intestin grêle	
		<i>Ostertagia occidentalis</i>	OV	Caillette, Intestin grêle	
		<i>Ostertagia trifurcata</i>	OV, CP	Caillette, Intestin grêle	
		<i>Haemonchinae</i>	<i>Haemonchus contortus</i>	OV, CP, BV	Caillette
			<i>Haemonchus placei</i>	BV	Caillette
<i>Nematodirinae</i>	<i>Nematodirus filicollis</i>	OV, CP, BV	Intestin grêle		
	<i>Nematodirus spathiger</i>	OV, CP, BV	Intestin grêle		
	<i>Nematodirus battus</i>	OV, CP	Intestin grêle		
	<i>Nematodirus helvetianus</i>	BV	Intestin grêle		

* : Les hôtes sont cités par ordre de fréquence d'infestation.

Abréviations : BV : Bovins ; OV : Ovins ; CP : Caprins.

I. BIOLOGIE DES STRONGLES DES RUMINANTS

Pour comprendre les phénomènes immunitaires mis en jeu au cours des strongyloses, il faut d'abord en saisir les enjeux, par l'étude de la biologie, de l'épidémiologie et de la pathogénie des strongles.

1. CLASSIFICATION

Les strongles gastro-intestinaux font partie de l'ordre des Strongiloidea qui se divise en cinq grandes familles, découpées elles mêmes en sous-familles (tableau I). Cette classification repose sur des critères distinctifs morphologiques, mais aussi biologiques.

Parmi l'ensemble des strongles cités, certains revêtent une importance particulière dans nos pays soit par leur prévalence, soit par leur pathogénie : *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* et *O. ostertagi*, *Trichostrongylus colubriformis* et *T. axei*, *Oesophagostomum radiatum*, *Cooperia oncophora* [23], [1].

2. CYCLE

La vie des strongles se partage en deux grandes phases : le développement hors de l'hôte définitif de l'œuf jusqu'au stade larvaire L3, forme infestante, et l'évolution au sein de l'hôte définitif, au cours de laquelle la larve L3 devient adulte capable de pondre des œufs, excrétés dans le milieu extérieur avec les matières fécales de l'hôte.

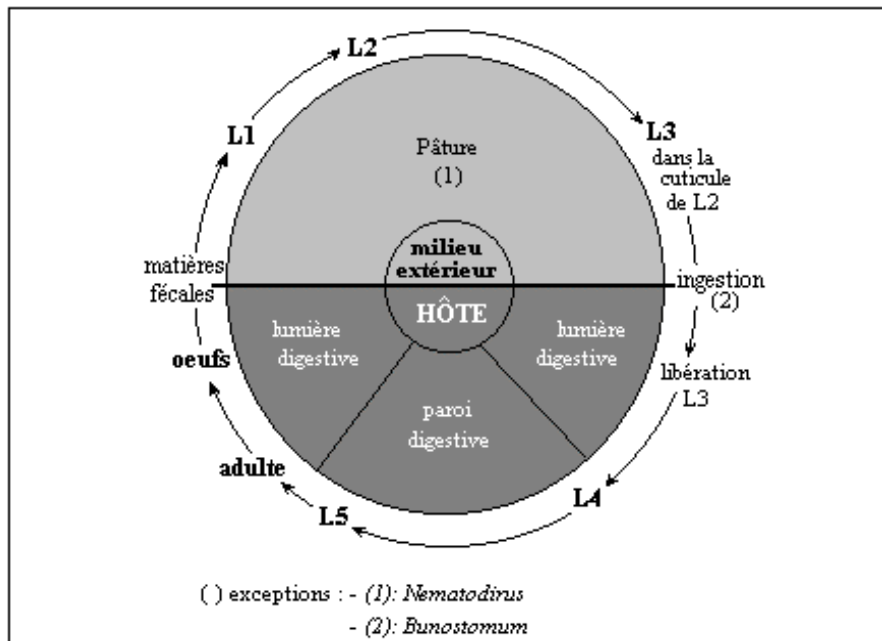


Figure 1 : Cycle de vie général des strongles.

2.1. Développement de l'œuf à la larve L3

Les œufs sont émis dans le milieu extérieur avec les matières fécales de l'hôte. Les strongles gastro-intestinaux ne nécessitent pas d'hôte intermédiaire, l'évolution de l'œuf jusqu'à la forme larvaire L3 se fait dans le milieu extérieur. Les stades L1 et L2 sont libres et se nourrissent. La larve L3 reste dans la cuticule de L2 et ne la quitte qu'après avoir été ingérée par l'hôte.

Il existe deux exceptions : pour le genre *Nematodirus*, les stades L1 et L2 restent dans la coque de l'œuf et seule la forme L3 est libre ; pour *Bunostomum*, le cycle est celui des Ankylostomidés : la larve L3 infestante pénètre chez l'hôte par voie orale, mais aussi par voie transcutanée ou galactogène.

La durée minimale de la phase externe du cycle est variable en fonction de l'espèce. Dans les conditions idéales de température, humidité et oxygénation, le temps de l'évolution des œufs en larves L3 est de :

- 5 jours pour *Ostertagia* et *Cooperia*,
- 7 jours pour *Oesophagostomum* et *Chabertia*,
- 18 jours pour *Nematodirus spathiger*,
- 24 jours pour *N. filicollis*,
- 30 jours pour *N. battus* (après refroidissement).



2.2. Développement de L3 jusqu'au stade adulte

La plupart des strongles parasitent une espèce hôte spécifique, il arrive toutefois que l'on puisse les trouver chez une espèce hôte différent. *Trichostrongylus axei* et *Haemonchus contortus* par exemple sont polyvalents, ils parasitent les bovins, les ovins et les caprins.

Après avoir été ingérées, les larves L3 pénètrent dans la muqueuse digestive. Commence alors un périple plus ou moins important dans les tissus, au cours duquel les larves vont poursuivre leur développement.

Pour la majorité des strongles, les larves L3 restent dans la muqueuse digestive pour évoluer en larves L4. Ce sont les pré-adultes (stade 5) qui émergent dans la lumière et se transforment rapidement en adultes. Ces derniers vont alors pondre et les œufs sont excrétés dans les matières fécales.

Concernant le genre *Bunostomum*, les larves L3 passent par voie lymphatique jusqu'au cœur droit, puis au poumon par l'artère pulmonaire, elles remontent ensuite par les voies aérifères pour être dégluties et arriver dans le tube digestif. La période pré patente est de 4 à 8 semaines.

On constate que le cycle des strongles est relativement homogène. Le passage par le milieu extérieur est une phase décisive dans le cycle des strongles et conditionne leur épidémiologie. Mais ce sont les étapes d'évolution au sein de l'hôte, la localisation et le régime alimentaire des larves et des adultes, qui vont conditionner la pathogénie de chaque espèce et la réaction immunitaire de l'hôte.

3. REGIME ALIMENTAIRE

Les divers genres de strongles n'ont pas les mêmes régimes alimentaires. Le tableau II présente les différents régimes, en fonction de l'espèce et du stade de développement.

Tableau II : Régime alimentaire des strongles gastro-intestinaux, (d'après [43]).

Régime	Genres/espèces de strongles
<i>Chymivore</i>	La plupart des strongles de l'intestin grêle
<i>Détritivore</i>	<i>Oesophagostomum</i> adultes
<i>Histophage</i>	<i>Chabertia</i> adulte
<i>Hématophage</i>	<i>Haemonchus</i> , <i>Bunostomum</i> : stades immatures et adultes <i>Oesophagostomum</i> , <i>Chabertia</i> : stades immatures <i>Ostertagia</i> , <i>Teladorsagia</i> , <i>Cooperia punctata</i> , <i>T. axei</i> (peu)

Les strongles histophages ou hématophages sont plus pathogènes, car ils engendrent des lésions et anémient leur hôte. Le caractère chymivore est à l'origine de spoliation et de carences.

Il est intéressant de constater que le régime alimentaire des larves et des adultes d'une même espèce peut être différent. Ceci, associé à la localisation des parasites, peut ainsi être mis en parallèle avec la période d'apparition des troubles.

4. LOCALISATION

Comme décrit avec le cycle de développement, les larves L3 pénètrent dans la muqueuse, y évoluent en L5, voir en adulte, puis émergent dans la lumière digestive.

Deux aspects sont alors intéressants : la localisation des différents stades de développement d'une même espèce le long du tube digestif (tableau III) ; la profondeur de pénétration des larves dans la muqueuse (figure 2).

Tableau III : Localisation au cours du cycle de vie des différents strongles gastrointestinaux, [8].

	L3	L4	Adulte
<i>Haemonchus contortus</i>	Caillette Muqueuse/lumière	Caillette Muqueuse/lumière	Caillette Lumière
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	Caillette Muqueuse/lumière	Caillette Muqueuse	Caillette Lumière
<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	Intestin grêle Epithélium	Intestin grêle Epithélium	Intestin grêle Epithélium/lumière
<i>Trichostrongylus axei</i>	Caillette Epithélium	Caillette Epithélium	Caillette Epithélium/lumière
<i>Ostertagia ostertagi</i>	Caillette Muqueuse/lumière	Caillette Muqueuse	Caillette Lumière
<i>Nematodirus battus</i> & <i>Cooperia oncophora</i>	Intestin grêle Lumière	Intestin grêle Sous-muqueuse/lumière	Intestin grêle Lumière
<i>Oesophagostomum</i> <i>spp.</i>	Intestin Sous-muqueuse	Intestin Sous-muqueuse/lumière	Gros intestin Lumière

Ce tableau permet de constater que chaque espèce de strongle est inféodée à un compartiment digestif (caillette ou intestin grêle), exception faite d'*Oesophagostomum spp.*, pour qui les larves se situent dans l'intestin grêle et les adultes dans le gros intestin.

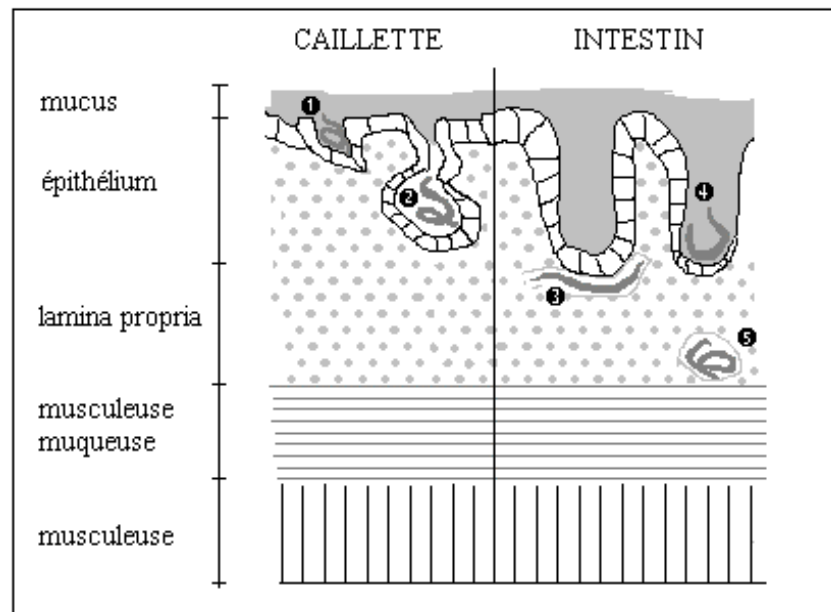


Figure 2 : Localisations des larves de strongle dans la muqueuse digestive.

- ❶ *Haemonchus contortus* : les larves se dissimulent dans les plis de la muqueuse abomasale.
- ❷ *Ostertagia ostertagi* et *Teladorsagia circumcincta* : Les larves se développent dans la muqueuse abomasale et dilatent les glandes digestives.
- ❸ *Trichostrongylus colubriformis* et *T. axei* : Les larves pénètrent et se développent dans des cavités creusées entre l'épithélium digestif et la lamina propria
- ❹ *Nematodirus battus* et *Cooperia oncophora* : Les larves L3 se trouvent dans les cryptes de la muqueuse de l'intestin grêle. Les larves L4 pénètrent dans la sous-muqueuse.
- ❺ *Oesophagostomum columbianum* : Les larves L3 pénètrent profondément dans la muqueuse et forment des kystes adjacents à la musculeuse muqueuse. Les larves L4 reviennent dans la lumière digestive pour migrer jusqu'au colon.

La localisation des différents stades larvaires et des adultes combiné au régime alimentaire expliquent la pathogénie des strongles.

II. EFFETS DES PARASITES SUR L'HOTE

1. PATHOGENIE

1.1. Action irritante et traumatique

Les strongles exercent presque tous une action traumatique. Elle est le fait de la pénétration et du déplacement des larves dans les tissus : les larves de *T. axei*, *O. ostertagi*, *H. contortus*, *H. placei*, *Nematodirus spp.* traumatisent la partie du tube digestif dans laquelle elles se déplacent. Les strongles adultes exercent une action traumatique par les mouvements sur la muqueuse digestive : *Trichostrongylus spp.*, *Nematodirus*, *Cooperia spp.*

Lorsque l'irritation se prolonge, l'action pathogène peut aboutir à la destruction de portions plus ou moins étendues de l'épithélium digestif [160], [104], [21], [52].

Les formes adultes du genre *Haemonchus* sont pourvues d'une dent buccale. Son caractère vulnérant explique en partie les hémorragies de la muqueuse qui se produisent aux points de fixation des parasites [52], [160].

1.2. Attaque chimique

Les strongles digestifs libèrent à tout stade de développement des produits de sécrétion/excrétion (E/S). Ces molécules peuvent être de trois origines : produits finaux de diverses voies métaboliques, molécules relarguées par des organes spécialisés associés à la partie antérieure du tube digestif ou encore de molécules provenant de composants de la cuticule.

La nature des E/S est également variée : il peut s'agir de macromolécules (lipides, stéroïdes, mucopolysaccharides, protéines, glycoprotéines) comme de molécules de faible poids moléculaire (peptides, acides aminés, urée, acides gras) avec ou sans propriété enzymatique.

Ces E/S exercent différentes fonctions, parmi lesquelles la lyse des tissus de l'hôte au site de pénétration de la larve [75].

1.3. Action spoliatrice

Les strongles détritviores ne sont pas spoliateurs et l'action des histophages s'exprime plutôt par leur caractère irritant. L'action spoliatrice s'observe ainsi surtout pour les chymivores et hématophages.

a- spoliation de chyme

La plupart de strongles sont chymivores. La spoliation dont ils sont responsables est surtout qualitative, car les soustractions qu'ils opèrent sont sélectives et portent sur des éléments nutritifs importants, tel que des acides aminés essentiels, des sels minéraux et oligo-éléments : phosphore, calcium, cobalt (surtout *H. contortus* et *H. placei*), cuivre (*H. contortus*) et des vitamines [52].

b- spoliation de sang

L'action spoliatrice des strongles hématophages est exercée en particulier par le genre *Haemonchus*. Ce ver est en effet un véritable gaspilleur de sang : les ponctions qu'il inflige à la muqueuse de la caillette saignent pendant plusieurs minutes après le repas du vers en relation avec leur salive hémolytique et anticoagulante [75]. L'action pathogène est évidemment fonction du nombre de parasites présents [52], [160], [21].

1.4. Action anorexigène

Pour l'ensemble des strongyloses la présence des larves dans la muqueuse digestive augmente la production de cholécystokinine par les cellules intestinales. Cette hormone agit au niveau central sur le site de régulation de l'ingestion et serait en partie responsable de l'anorexie observée au cours des strongyloses [21], [159].

1.5. Perturbation du métabolisme

L'irritation de la muqueuse digestive modifie ses caractéristiques de perméabilité et d'absorption. Ainsi, se produisent des perturbations métaboliques générales et spécifiques : diminution de la digestibilité des glucides (hypoglycémie), des protides et des lipides (cétoses), modification de la protidémie (hypoalbuminémie, hyperglobulinémie) [52].

D'autre part, il se produit un phénomène particulier à l'ostertagiose : l'émergence simultanée des vers adultes dans la lumière de la caillette (ostertagiose de type II) cause une gastrite sévère (glandes abomasales deviennent hyperplasiques et les jonctions intercellulaires se relâchent), qui conduit à l'augmentation du taux de pepsinogène plasmatique.

Dans les conditions normales le pepsinogène est produit par les cellules de la paroi abomasale. Lors des repas, il est sécrété dans la lumière gastrique et transformé en pepsine par l'action du pH acide. L'irritation induite par les strongles gêne la sécrétion d'acide chlorhydrique et cause l'élévation du pH de la caillette, d'où diminution de transformation du pepsinogène en pepsine ; le taux de pepsinogène abomasale augmente et les lésions de la barrière épithéliale permettent alors la diffusion du pepsinogène vers la lymphe puis le sang.

1.6. Action favorisant des infections et autres infestations vermineuses

L'affaiblissement de l'état général des animaux infestés par les strongles et les lésions traumatiques infligées à la muqueuse favorisent sans aucun doute diverses surinfections. La pyobacillose de l'agneau infesté par *Nematodirus* en est un exemple [52].

1.7. Action allergisante

Les antigènes des strongles sont allergisants. Les signes cliniques observés chez les animaux adultes sont en effet souvent dus à des réactions d'hypersensibilité de type I ou de type IV. L'infiltration éosinophilique des muqueuses traduit ce phénomène.

La réaction allergique survient surtout au printemps, après quelques semaines de vie au pâturage, chez des animaux parasités qui absorbent une quantité importante de larves infestantes. La réaction allergique se traduit par une réduction brutale du nombre de parasites présents. Il arrive cependant que l'intensité du phénomène dépasse l'effet bénéfique pour l'hôte et conduise alors à une gastrite œdémateuse [52].

2. SYMPTOMES DES STRONGYLOSES

Les animaux sont rarement infestés par une seule espèce de strongle. D'autre part, les strongyloses sont rarement aiguës, on observe cependant des morts « subites » suite à une

hémorragie (haemonchose). Les strongyloses sont le plus souvent chroniques [52], [160], [104], [159].

2.1. Les signes généraux

L'amaigrissement résulte de l'anorexie associée à la diarrhée et à la modification de l'absorption des nutriments, des protéides en particulier. L'amaigrissement évolue souvent vers un état cachectique qui peut s'accompagner d'œdèmes de cachexie, liés à la perte protéique. Il s'accompagne alors d'une baisse de l'état général avec des signes de mal nutrition (poil piqué, peau sèche). Les animaux atteints perdent donc du poids, leur croissance et leur productivité diminuent.

2.2. Les troubles digestifs

Ils sont surtout caractérisés par de la diarrhée due à l'irritation gastro-intestinale (irritation mécanique et perturbation active du processus digestif). Cette diarrhée peut-être très aqueuse et nauséabonde (ostertagiose), plutôt noirâtre (cooperiose et la nematodirose) ou encore très mucoïde (oesophagostomose). Dans certains cas, les animaux présentent des coliques (oesophagostomose).

2.3. Autres manifestations

L'haemonchose et l'oesophagostomose entraînent une anémie suite à la spoliation sanguine et l'inhibition de l'hématopoïèse par carence d'éléments de base (protéines, glucides, fer...) et de facteurs hématopoïétiques (cobalt).

Dans de rares cas, on peut également observer des avortements, liés à la dénutrition ou à l'apparition d'un œdème du placenta [52].

Il existe aussi des formes subcliniques caractérisées par de l'inappétence, un retard de croissance, une adynamie discrète, sans anémie apparente, ni diarrhée.

3. LÉSIONS

3.1. Lésions générales

Les animaux fortement parasités par les strongles présentent en général de la cachexie et de l'anémie. On peut d'autre part rencontrer de l'ascite suite à l'hypoprotéinémie.

3.2. Lésions locales

Il s'agit de lésions au niveau du tractus digestif. L'irruption des adultes *d'Ostertagia spp.* dans la lumière de la caillette entraîne une gastrite aiguë avec une hyperplasie glandulaire. *Oesophagostomum columbianum* laisse des nodules caséux dans la muqueuse intestinale, la rupture des nodules entraîne signes de péritonite ou des adhésions avec obstruction plus ou moins partielle de la lumière digestive, on observe aussi des signes de colite. *Trichostrongylus spp.* est responsable de l'abrasion de l'épithélium de la muqueuse pouvant être associée à un œdème sous-muqueux. *Trichostrongylus colubriformis*, *Nematodirus spp.* et *Cooperia spp.* causent l'atrophie des villosités intestinales et des signes d'entérite éosinophile [52], [160], [159].

III. EPIDEMIOLOGIE

Un des points clé de l'épidémiologie des strongyloses réside dans la phase externe à l'hôte. Pour le bon développement de l'œuf en larve infestante il est indispensable que certaines conditions d'oxygénation, d'humidité et de température soient réunies. Ces points ne seront pas approfondis, car sans incidence directe sur le développement immunitaire de l'hôte. Par contre, les conditions d'infestation des animaux présentent un impact direct sur le développement de l'immunité et les périodes d'expression clinique des strongyloses en sont un reflet.

1. CONDITIONS D'INFESTATION

1.1. Animaux sensibles

Les animaux les plus sensibles sont les jeunes de l'année : veaux, agneaux, chevreaux. Les ovins adultes et surtout les bovins adultes s'infestent peu ; les caprins adultes quant à eux, présentent une mauvaise immunisation contre les strongles et il arrive régulièrement de trouver des chèvres adultes succomber à une infestation massive par ces parasites.

1.2. Mode de contamination

Les animaux s'infestent par ingestion d'herbe contaminée. Cela concerne donc essentiellement ceux qui ont accès à un pâturage et en moindre mesure ceux auxquels on distribue de l'herbe fraîche récoltée sur une prairie contaminée.

D'autre part, les animaux peuvent éventuellement contracter différentes strongyloses en consommant de l'eau dans des mares peu profondes ou dans des fossés à faible courant, ayant été souillés par des fèces d'animaux excréteurs.

La contamination percutanée existe également pour le genre *Bunostomum*.

1.3. Période de contamination au cours de l'année

L'étude des conditions de développement des strongles a mis en évidence deux saisons critiques : le printemps et l'automne. Cependant, on constate que les périodes d'infestation peuvent varier en fonction de l'espèce de strongle (figure 3).

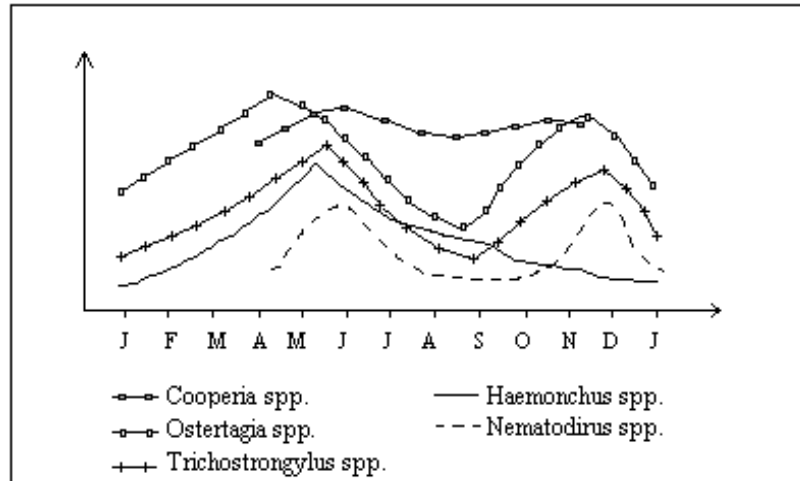


Figure 3 : Importance de l'infestation au cours de l'année selon les strongles en causes (d'après [52]).

- La **cooperiose** s'installe relativement tardivement au cours du printemps, mais persiste ensuite tout au long de l'été.
- L'**ostertagiose** apparaît parfois très précocement, dès la fin de l'hiver et atteint un premier pic d'infestation au début du printemps. Après une baisse en été on observe une seconde poussée en automne.
- Les strongyloses à *Trichostrongylus axei*, *T. vitrinus* ou *T. colubriformis* suivent une évolution semblable à celle de l'ostertagiose, mais légèrement décalée plus tard dans l'année. Ainsi, le pic de printemps ne s'exprime qu'au mois de juin et le pic d'automne, qui peut être très marqué, s'étend quelque fois jusqu'au début de l'hiver. Ceci est en rapport avec la possibilité des larves d'évoluer à des températures relativement basses.
- L'**haemonchose** apparaît également assez tardivement. Elle suit d'abord une évolution assez semblable à *Trichostrongylus*, mais il n'y a pas de seconde poussée en automne.
- Les **nématodiroses** sont concomitantes des trichostrongyloses. Elles font toutefois leur apparition qu'à partir de début avril.

On constate donc que les animaux contractent les strongyloses gastro-intestinales au pâturage, pendant toute la belle saison, avec deux périodes particulièrement favorables sous nos

climats : avril- juin et fin septembre – novembre. « L'accalmie » de l'été s'explique par les conditions de température et de sécheresse peu favorables au développement des œufs.

2. PERIODES D'EXPRESSION CLINIQUE DES STRONGYLOSES

2.1. Au cours de l'année

Au cours de l'année on distingue les strongyloses imaginales et les strongyloses larvaires. Comme évoqué précédemment, il y a sous nos climats deux mauvaises saisons pour les œufs et larves de strongles libres : l'été car chaud et sec et l'hiver trop froid. Pendant ces périodes la durée de la phase interne du cycle de développement des strongles augmente. Ainsi, la durée du séjour intramuqueux des larves s'allonge à plusieurs mois et on observe un phénomène d'accumulation des larves dans la muqueuse digestive. La présence d'un nombre important de larves dans la muqueuse, puis leur irruption simultanée sont à l'origine de signes cliniques graves. On parle de *strongyloses larvaires*. Ceci concerne en particulier les strongyloses dues aux genres *Ostertagia* et *Oesophagostomum*.

Pendant la belle saison (printemps et automne) le séjour des larves dans la muqueuse est bref et elles causent ainsi peu de dommages, les signes cliniques sont causés majoritairement par les formes adultes, alors en pleine activité et avec un fort taux de ponte. Dans ce cas on parle de *strongylose imaginale* surtout observée pour les genres *Haemonchus*, *Cooperia* et *Nematodirus* [43].

2.2. Au fil des saisons

On constate que les différentes strongyloses, ne présentent pas la même prévalence en fonction de l'âge des animaux et de la saison. Ceci est illustré dans le tableau IV.

Tableau IV : Prévalence des différentes strongyloses chez les bovins [78].

Parasite	1 ^{ère} saison de pâture	1 ^{er} hivernage	2 ^{ème} saison de pâture
<i>Ostertagiose</i>	+	++++	+++
<i>Cooperiose</i>	+++	+	-
<i>Nématodirose</i>	++	+	-
<i>Oesophagostomose</i>	+	+	++

D'après ces données, il s'avère que *Nematodirus* et *Cooperia* sont des parasites des animaux jeunes en première saison de pâture ; en revanche *Ostertagia* et *Oesophagostomum* entraînent davantage de signes cliniques chez les animaux plus âgés. Il en est de même de *Haemonchus*. Ces observations laissent présupposer que la réaction immunitaire est variable. Est-ce dû à la localisation des parasites, à leur nature antigénique, à leur capacité d'échappement aux défenses immunitaires ?

3. LES MANIFESTATIONS DE L'IMMUNITE

3.1. Expulsion des strongles adultes

Chez les rongeurs avec *Nippostrongylus*, on observe l'expulsion des vers adultes dès la primo-infestation. Ceci n'est pas le cas chez les ruminants, chez lesquels ce phénomène se développe et s'accroît au fil des ré-infestations, exception faite du genre *Nematodirus*. En effet, des moutons subissant une première infestation par *Nematodirus battus* expulsent ensuite la majorité des adultes [125], [8].

L'expulsion des strongles adultes a été démontrée chez des moutons immunisés pour *Haemonchus contortus*, *Ostertagia leptospicularis*, *Trichostrongylus colubriformis*, *T. vitrinus* et *Teladorsagia circumcincta* et chez les bovins pour *Ostertagia ostertagi*.

L'intensité et le délai d'expulsion sont variables en fonction de la dose de L3 infestantes [8].

Le mécanisme de l'expulsion serait surtout lié à la réaction d'hypersensibilité. Cependant, des mécanismes plus spécifiques semblent également être mis en jeu [8].

3.2. Réduction de la taille des vers adultes

Il est désormais admis que l'immunisation de l'hôte s'exprime par la réduction de la taille des strongles adultes [8], [32], ce qui s'accompagne généralement aussi de la disparition des languettes vulvaires des femelles.

Ceci a été observé chez des moutons immunisés et infectés par *Teladorsagia circumcincta*, *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis* et chez des bovins immunisés et infectés par *Ostertagia ostertagi* [83].

La réduction de la taille des strongles adultes est en relation avec la densité de la population infestante, mais surtout avec une réponse IgA dirigée contre les larves L4, qui intervient pour 38% dans ce phénomène [175].

Comme nous allons voir, la réduction de la taille des strongles adultes entraîne la réduction de leur fécondité. Il s'agit là du mécanisme de défense majeur des jeunes ruminants, dont le système immunitaire ne permet pas encore l'expulsion des strongles adultes [175].

3.3. Diminution de la fécondité

Il a été décrit que l'infestation répétée de moutons par *Trichostrongylus colubriformis* et de *Teladorsagia circumcincta* entraînent la réduction du nombre d'œufs dans l'utérus des strongles femelles [83]. Les mêmes faits ont été observés chez les caprins de race Saanen et infectés par *Trichostrongylus colubriformis* [134].

Il s'agit là d'un des points clé de l'expression immunitaire : la décroissance du nombre d'œufs par femelle est corrélée à la réponse IgA locale dirigée contre les antigènes de sécrétion-excrétion des larves L4 [175]. L'efficacité de cette manifestation de résistance chez les moutons dépend de la génétique de l'hôte et du taux d'infection [8].

3.4. Empêchement de l'établissement des larves infestantes

La réduction du nombre de larves qui s'établissent est une manifestation majeure de l'immunité acquise contre les strongyloses chez les ruminants [8]. Il faut des périodes

d'infestations répétées et de durée assez longue pour que ce mécanisme de défense se mette en place : trois à quatre semaines d'exposition à *Ostertagia ostertagi* chez les bovins [30] ; 6 à 8 semaines pour *Teladorsagia circumcincta* ou *Haemonchus contortus* chez les moutons [83]. L'expression de cette manifestation immunitaire est spécifique de l'agent sensibilisant, il arrive toutefois qu'on observe des actions hétérospécifiques quand les larves de différentes espèces se situent dans le même site anatomique. L'expulsion des larves peut survenir dans les heures suivant l'infection ou seulement après quelques jours, ce qui laisse supposer que différents mécanismes immunitaires sont mis en jeu [83].

Le maintien des larves en hypobiose est une forme « atténuée » de l'empêchement de l'établissement des larves infestantes. Ce phénomène est commun chez les ruminants, mais pas décrit chez les rongeurs. La présence des larves hypobiotiques signe l'augmentation de la résistance de l'hôte, mais elle est aussi liée à d'autres facteurs : le changement de saison, la densité de la population de vers, l'espèce de strongle en cause [125]. Il reste néanmoins que la présence de larves L4 de *Teladorsagia circumcincta* chez les moutons est associée à la production d'IgA anti-L4 et de IgG1 anti-L3 [175], mais les mécanismes précis de ce phénomène restent encore mal connus [53].

IV. CONCLUSIONS

Ce chapitre conduit à plusieurs constatations :

1. CONCERNANT LES STRONGLES

- Plusieurs espèces de strongles parasitent les ruminants. Leurs cycles de développement et leur pathogénie sont assez homogènes.
- Les différentes espèces de strongles se déclinent en groupes spécialisés par espèce hôte. Seules quelques espèces de strongles sont capables de se développer chez plusieurs espèces hôtes différentes.
- Le développement des strongles est lié aux conditions du milieu.
- Les strongles semblent être très bien adaptés : ils infestent un grand nombre d'animaux et causent, sauf exception, des signes cliniques chroniques, à l'origine de pertes économiques, mais rarement de la mort des animaux.

2. CONCERNANT LES HOTES

- La susceptibilité des bovins, ovins et caprins est différente, elle est liée au système d'élevage, au mode d'alimentation et à des mécanismes immunitaires propres.
- Au sein d'un groupe d'animaux, certains individus sont plus sensibles, en particulier les jeunes et les animaux débilités par d'autres affections. La capacité immunitaire des hôtes semble ainsi être un facteur essentiel dans le développement des signes cliniques.
- L'immunisation des ruminants contre les strongles gastro-intestinaux semble être progressive. Avec l'immunité croissante, les animaux sont capables de réduire la fécondité des strongles adultes puis de les expulser, de même que les nouvelles larves infestantes.
- La durée du développement d'une bonne immunité est variable en fonction du strongle et de l'intensité d'infection.

La nuance de l'expression immunitaire, fonction de degré d'immunisation, du parasite en cause et de l'intensité d'infection porte à s'interroger sur les mécanismes en cause.

**CHAPITRE II : MECANISMES DE L'IMMUNITE
AU COURS DES STRONGYLOSES DIGESTIVES**

I. PARTICULARITES IMMUNOLOGIQUES DU SYSTEME DIGESTIF

La muqueuse digestive est soumise à de nombreuses agressions, chimiques, physiques et biologiques : nutriments, toxines, bactéries, virus et parasites. Elle présente ainsi un dispositif de défense particulier.

Elle se compose d'un épithélium de surface qui dessine les villosités intestinales et d'une couche appelée lamina propria, ou chorion, traversée par les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

1. LE TISSU LYMPHOÏDE

1.1. Les Lymphocytes Intra Epithéliaux (LIE)

Il s'agit majoritairement de lymphocytes $\gamma\delta$ T (environ 90% des LIE chez les ruminants, [189], qui expriment pour la plupart le récepteur CD8 et reconnaissent ainsi le complexe majeur d'histocompatibilité I (CMH I).

Ces lymphocytes se distinguent nettement des lymphocytes circulants et semblent spécialisés à la « surveillance épithéliale ». Une propriété unique des $\gamma\delta$ T est leur aptitude à reconnaître des antigènes directement, ne nécessitant pas l'intermédiaire des cellules présentatrices d'antigène. En réponse à cette stimulation les $\gamma\delta$ T sécrètent des cytokines, dont IFN- γ , qui stimule à son tour les macrophages et les cellules épithéliales voisines qui libèrent alors de l'oxyde nitrique (NO) dans la lumière digestive. Les interactions entre les $\gamma\delta$ T avec les cellules épithéliales laissent d'autre part supposer qu'un rôle de ces lymphocytes est l'élimination des cellules épithéliales endommagées et donc la limitation des dommages de la muqueuse digestive [17], [8].

1.2. Les lymphocytes de la lamina propria

Les lymphocytes du chorion sont essentiellement des CD4 [66], ils reconnaissent donc le CMH II. Ils constituent un tissu lymphoïde diffus, et forment aussi des structures lymphoïdes organisées, tout au long du tractus digestif, de taille variable. Les plus grandes se situent dans l'intestin grêle (Plaques de Peyer), les gros intestin, le rectum et le carrefour aéro-

oesophagien. Ces structures sont les sites d'induction de la réponse immunitaire vis à vis d'antigènes pénétrants à travers l'épithélium. En effet, ces plaques lymphoïdes sont coiffées d'un dôme épithélial de cellules M, qui assurent le transport des antigènes de la lumière digestive vers les cellules dendritiques, les cellules B ou les macrophages, qui vont à leur tour transmettre le signal aux lymphocytes T CD4 ou CD8 [189]. Les lymphocytes T et B, ainsi activés spécifiquement au sein de la plaque de Peyer, vont ensuite migrer vers les nœuds lymphatiques mésentériques, puis la circulation sanguine et lymphatique, grâce auxquelles ils reviennent dans le chorion et rejoignent l'ensemble des territoires muqueux et glandulaires de l'organisme. Ce phénomène assure l'unicité du système immunitaire [83].

2. PRESENTATION DES ANTIGENES

Comme évoqué ci-dessus, dans le modèle murin on a mis en évidence le rôle des cellules M, incérées dans l'épithélium digestif en regard des plaques de Peyer. Elles captent les antigènes présents dans la lumière digestive, puis les présentent aux cellules lymphoïdes (cellules dendritiques, cellules B ou macrophages) de la lamina propria.

3. LES ANTICORPS

Les anticorps mis en jeu dans l'immunité de surface sont les IgA, IgM, IgE et IgG. Au niveau de la lumière digestive, on trouve majoritairement des IgM et des IgA, mais le rôle majeur revient aux IgA qui résistent mieux à la dégradation par les sucs digestifs [17], [189]. Les IgM sont surtout importants pour les nouveau-nés, car ce sont les premiers anticorps présents dans la lumière digestive.

3.1. Les IgA

Les IgA sont produites par les plasmocytes de la lamina propria. Ces cellules correspondent à des lymphocytes B ayant été en contact avec un antigène, qui synthétisent alors des anticorps spécifiques.

Dans la muqueuse digestive, les plasmocytes se situent majoritairement en regard des cryptes intestinales. Ils sécrètent les IgA à proximité des cellules épithéliales qui les phagocytent pour les libérer ensuite dans la lumière digestive, munies d'une fraction glycoprotéique SC (secretory component) qui va les protéger contre l'attaque par les protéases.

Les IgA sont ainsi pleinement adaptées à l'action au niveau de la lumière digestive [17].

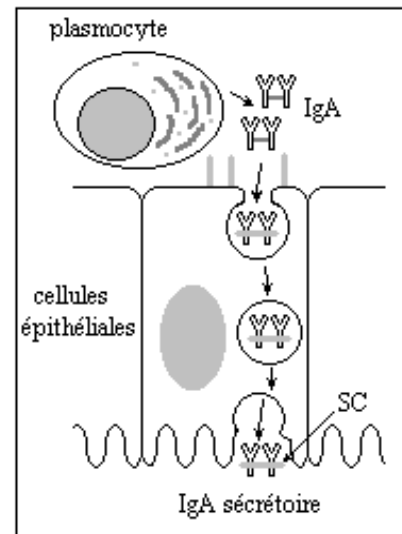


Figure 4 : Sécrétion de IgA dans la lumière digestive, [189].

3.2. Les IgE

Les anticorps IgE sont produits majoritairement dans les tissus de surface et jouent un rôle complémentaire aux IgA dans la protection des muqueuses. Ils sont synthétisés par les lymphocytes B dans nœuds lymphatiques locaux, stimulés par les interleukines 3, 5 et 13.

Concernant le tractus digestif, on trouve les IgE essentiellement sous forme liée, fixées à la surface des mastocytes dans la lamina propria ; ils interviennent ainsi quand la barrière des IgA dans la lumière digestive a été franchie par l'organisme envahisseur.

3.3. Les IgG

Les IgG sont les anticorps majoritaires dans l'organisme. Grâce à leur petite taille ces anticorps quittent facilement le réseau vasculaire suite au phénomène inflammatoire local induit par les IgE. Ils peuvent ainsi entrer directement en contact avec les agents pathogènes.

Suite à l'exposition à un antigène dans la lumière digestive, on trouve des IgG spécifiques à l'intérieur de cellules productrices d'IgG dans la lamina propria et les nœuds lymphatiques digestifs et dans le mucus [106].

Chez les ruminants, on distingue plusieurs sous types d'IgG : chez les bovins on divise les IgG en IgG1 et IgG2 ; chez les ovins on distingue les IgG1, IgG2 et IgG3, [189].

Il apparaît que chez les bovins les IgG1 tendent à remplacer les IgA [68].

4. LES CELLULES CALICIFORMES

Les cellules caliciformes de l'épithélium sont spécialisées dans la production du mucus. Elles sont localisées tout au long de l'intestin, mais sont particulièrement nombreuses au niveau du gros intestin. La caillette ne présente pas de cellules caliciformes dans sa muqueuse ; le mucus est sécrété continuellement par ces cellules épithéliales et par des cellules situées dans les cryptes glandulaires.

Le mucus lubrifie et protège la muqueuse, mais il joue également un rôle fondamental dans la protection de la muqueuse contre les agents pathogènes : il permet de maintenir un micro environnement d'interaction entre les agents du système immunitaire et l'agent pathogène. Lors d'infestation par les nématodes, on note une hyperplasie de ces cellules et une modification de la nature du mucus produit.

5. LES MASTOCYTES DANS LA MUQUEUSE DIGESTIVE

5.1. Les mastocytes dans le chorion

Les mastocytes rencontrés au niveau des muqueuses se distinguent des mastocytes circulants tant au niveau morphologique, biochimique, pharmacologique que fonctionnel [17]. Les mastocytes rencontrés au niveau digestif se caractérisent par des granules renfermant du sulfate de chondroïtine, peu d'histamine, des prostaglandines, des leukotriènes, des protéases, des facteurs d'activation plaquettaire (PAF) et de nombreuses cytokines (IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, TNF- α , GM-CSF) et chemokines [8], [17], [189].

Les mastocytes présentent de plus une autre propriété intéressante : l'interrelation étroite avec le système nerveux digestif [124]. En effet, la dégranulation des mastocytes augmente l'influx électrique des cellules nerveuses. Ceci conduit au déclenchement d'un « système d'alarme » : augmentation de la sécrétion d'eau dans la lumière digestive et de la force de contraction intestinale. Il s'agit donc d'un effet « chasse d'eau » destiné à éliminer les antigènes, en l'occurrence les parasites, présents dans la lumière ou sur la muqueuse digestive.

Les mastocytes apparaissent ainsi comme des agents très impliqués dans la protection de la muqueuse digestive, mais leur dégranulation peut également entraîner des phénomènes pathologiques, rencontrés au cours de réactions d'hypersensibilité immédiate, décrite dans la partie consacrée aux dérives pathologiques de la réaction immunitaire.

La réaction d'hypersensibilité implique également les cellules éosinophiles.

5.2. Les globule leucocytes

Ces cellules sont considérées comme étant des mastocytes du chorion « mûrs », venant s'insérer dans l'épithélium pour libérer le contenu de leurs granules dans la lumière digestive. D'ailleurs, elles présentent généralement des granules plus volumineux que ces derniers, d'où leur nom. On a aussi trouvé des globule leucocytes dans la lumière intestinale de moutons parasités [8].

6. LES CELLULES EOSINOPHILES

La population éosinophilique est très homogène contrairement à ce que nous venons de voir pour les mastocytes. Les granules éosinophiliques sont de deux types : des petits granules contenant majoritairement des peroxydases et des granules cristalloïdes renfermant des protéines cationiques (MBP : Major Basic Protein, ECP : Eosinophil Cationic Protein, EPO : Eosinophil Peroxidase, EDN : Eosinophil Derived Neurotoxin). Les éosinophiles activés sécrètent d'autre part des molécules pro-inflammatoires (métabolites d'oxygène, leucotriènes, facteurs d'activation plaquettaire...), des chemokines et des interleukines (IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, GM-CSF, TNF- α , TGF- β , IFN- γ).

Les éosinophiles présentent des récepteurs pour les immunoglobulines : IgG, IgA, ainsi que des récepteurs de faible affinité pour les IgE. D'autre part, les éosinophiles expriment également un récepteur pour la fraction SC (secretory component) des IgA. Ceci est important dans les mécanismes de défense au niveau de la muqueuse digestive, car la fixation de cette glycoprotéine apparaît comme le stimulus majeur de dégranulation [8].

II. MECANISMES IMMUNITAIRES AU COURS DES STRONGYLOSES DIGESTIVES

1. NATURE ET PRESENTATION DES ANTIGENES PARASITAIRES

L'immunité naturelle est stimulée par, et se dirige contre les antigènes exposés :

- Les antigènes de surface sont responsables des réactions immunitaires et de résistance de l'hôte face au parasite [134] . Ils sont aussi responsables de la reconnaissance spécifique du parasite par l'hôte.
- Les antigènes de sécrétion/excrétion correspondent aux molécules libérées par les strongles. Il s'agit en particulier d'enzymes qui facilitent la pénétration des strongles dans la muqueuse digestive ou qui inactivent les anticorps de l'hôte ; mais il y a aussi d'autres molécules de natures diverses, par exemple un facteur anticoagulant libéré par *Haemonchus contortus*.

Le mécanisme de présentation des antigènes au niveau de la muqueuse digestive par les cellules M, décrit précédemment, correspond aux observations chez les murins. Il n'a pas été mis en évidence chez les ruminants [125].

Chez les veaux on sait que, peu de temps après l'infestation par *Ostertagia ostertagi*, les antigènes sont présentés aux cellules hôtes au niveau des nœuds lymphatiques abomasaux [57]. Mais actuellement on connaît encore mal les antigènes impliqués, comment ils sont récupérés et quelles cellules interviennent pour leur présentation.

D'après H.R.P. Miller et al. (1996) [115], ce seraient les cellules dendritiques, présentes dans les plaques de Peyer et dans la lamina propria, qui migreraient vers les nœuds lymphatiques locaux pour présenter les antigènes parasitaires aux lymphocytes T. Les cellules dendritiques expriment dans les proportions importantes le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) ce qui semble confirmer leur rôle dans la présentation des antigènes, car on sait que l'interaction complexe entre les antigènes parasitaires avec le CMH II conditionne le profil de sécrétion des anticorps [115].

On ne sait donc pas encore faire le lien entre la présence des antigènes et la réaction IgE, éosinophilique et mastocytaire observée au cours des strongyloses [16].

2. LA REACTION LYMPHOCYTAIRE

Plusieurs études ont montré que l'immunité de protection contre les nématodes gastrointestinaux dépendent des lymphocytes T.

2.1. Au cours de la primo-infection

D'après Balic et al. (2000) [8] et T. De Marez et al. (2000) [40], il semblerait que chez les bovins la primo-infection par les larves de strongles entraîne essentiellement une augmentation des lymphocytes B et des $\gamma\delta$ T dans les jours suivant l'infection. On observe alors une infiltration lymphocytaire locale au niveau de la muqueuse abomasale lors d'infection par *O. ostertagi* et de *H. contortus* ; de la muqueuse intestinale dans le cas de *Trichostrongylus colubriformis*. Cette réaction s'accompagne également d'une augmentation du volume des nœuds lymphatiques mésentériques. C'est seulement chez les moutons infectés par *Haemonchus contortus*, qu'on a pu observer des lymphocytes CD4 activés.

Lors de l'apparition des stades adultes, environ 28 jours post-infection, le nombre de lymphocytes diminue.

2.2. Au cours des épisodes de réinfection

Lors de l'infestation d'animaux immunisés par les strongles, on observe une infiltration massive des sites d'attachement des strongles par les lymphocytes T [189]. Par exemple, l'administration de larves de *Trichostrongylus colubriformis* à des moutons adultes entraîne une augmentation des lymphocytes T avec un pic dans la lymphe gastrique 2 à 5 jours post-infection (p.i.) ; l'infestation par des larves d'*Haemonchus contortus* est suivie d'une augmentation du taux de lymphocytes T avec un pic 3 jours p.i. et de lymphocytes B avec un pic 5 jours p.i. [9].

Au sein de cette population lymphocytaire réactionnelle, le rapport CD4/CD8 est très élevé : les lymphocytes CD8 n'interviennent pas dans la réaction immunitaire face aux strongles [9]. Le rôle des lymphocytes CD4 dans l'immunité est montré chez les petits ruminants face à *Haemonchus contortus* par S. Almeria et al. (1998) [2] et chez les bovins face à *Ostertagia*

ostertagi par F.N. Karanu et al. (1997) [90]. D'autre part, pour la population CD4, ce sont les lymphocytes Th2 qui jouent un rôle prépondérant [190], [111], [64]. D'après Balic et al. (2000), cette réaction lymphocytaire est intimement liée à la pénétration des larves dans la muqueuse digestive et elle est suivie d'une augmentation des IgA plasmatiques.

La réponse Th2 à l'infestation par les strongles présente différentes conséquences, liées au profil de sécrétion de cytokines spécifique de ces lymphocytes.

3. LES CYTOKINES

Au cours de la primo-infection, on ne constate pas de variation de production de cytokines par les lymphocytes. Ce sont les lymphocytes Th2, qui interviennent lors des épisodes de réinfection, qui libèrent les cytokines IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. Parmi ces cytokines IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 semblent associés à la résistance de l'hôte [125]. En effet, différents essais chez les rongeurs avec des anticorps anti-cytokine spécifiques ou sur des animaux génétiquement déficients d'une cytokine ont montré que l'absence d'une des cytokines citées est liée à une baisse de la résistance. Ces études ont d'autre part, permis d'identifier les rôles respectifs de ces cytokines.

Tableau V : Effet des cytokines intervenant dans la résistance face aux strongyloses.

	Principaux effets
IL-4	Croissance et différenciation des lymphocytes B (LB), synthèse IgE et IgG1 par LB [136], [189]
IL-5	Croissance lymphocytes B, croissance et activation éosinophiles [11], synthèse IgA par les plasmocytes [115]
IL-9	Croissance lymphocytes T [136], [189]
IL-13	Croissance lymphocytes B ; inhibition activité macrophages ; hyperplasie des cellules caliciformes [110]

Il est d'autre part important de se rappeler que mastocytes et éosinophiles libèrent également des cytokines lorsqu'ils sont activés, ils participent ainsi à ces phénomènes et à la régulation de la réponse immunitaire, figure 6.

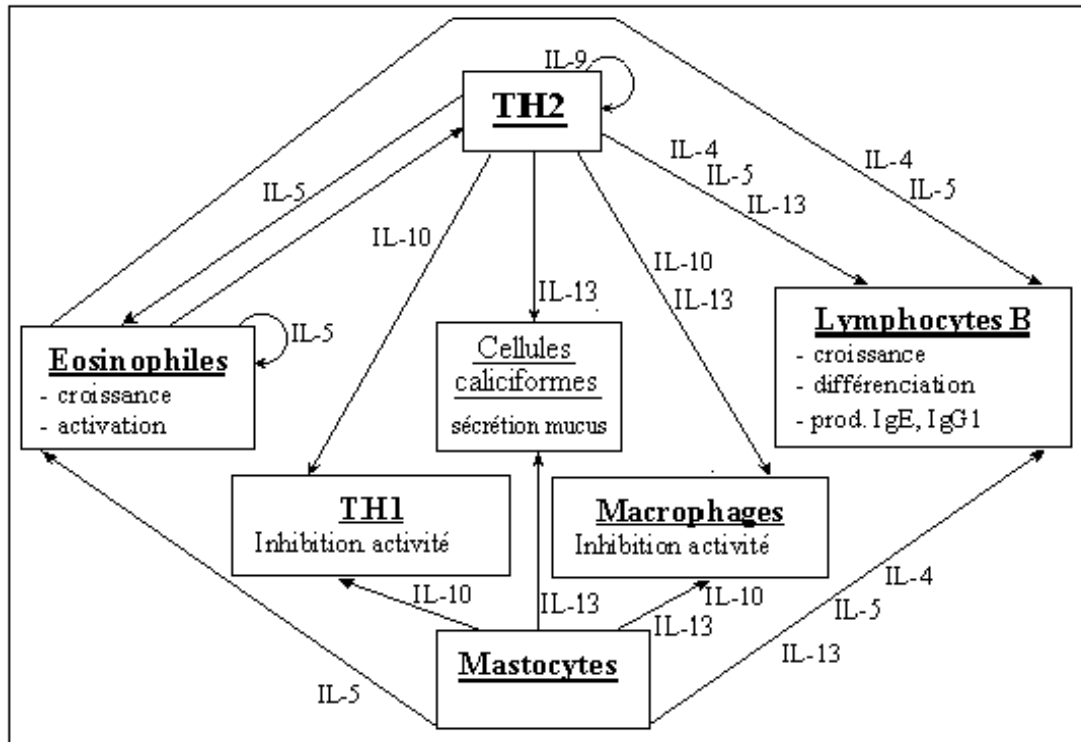


Figure 5 : Rôle et origine des cytokines impliqués dans la résistance aux strongyloses.

Parmi ces cytokines, Il-4 joue un rôle important, car elle augmente la réaction humorale et intervient ainsi dans la régulation des infections strongyloïdiennes chroniques [190]. On observe en effet chez les souris une association entre la présence d'IL-4 et la réduction de la fécondité des vers. D'autre part, les Il-4 sont impliqués dans les changements physiologiques, observés au niveau digestif au cours des strongyloses et qui créent un environnement hostile pour les parasites [190].

4. LA REPONSE ANTICORPS

4.1. Les IgA

Au cours des strongyloses, la réponse IgA est essentiellement locale : les taux d'IgA des animaux infectés augmentent de manière significative au niveau du site d'infestation dans la muqueuse, les nœuds lymphatiques et la lymphe [8]. Leur synthèse est induite par les interleukines IL-5 [115]. Les IgA sériques spécifiques sont présents à des concentrations très faibles et ne sont pas représentatifs de la réponse locale [62], [46], [147], [158].

a- Cinétique des IgA au cours des strongyloses

Dans un essai mené au Danemark, sur le développement de l'immunité chez les veaux parasités par *Ostertagia ostertagi*, Gronvold et al. (1992) [67] ont mis en évidence qu'au cours de la primo-infection les IgA augmentent fortement après 6 à 8 semaines au pâturage avec un pic au mois de juillet, suivi d'un autre pic au mois de septembre. La baisse des IgA au mois d'août est peut-être à mettre en relation avec la fragilité des œufs à la sécheresse et la chaleur, d'où d'un taux d'infection plus bas. Au cours de l'automne le taux des IgA diminue ensuite pour atteindre presque le niveau initial. Lors de la deuxième saison de pâture les IgA augmentent ensuite fortement et rapidement dès la sortie des animaux. Ils suivent alors une cinétique comparable à celle de la 1^{ère} année.

Il s'est avéré d'autre part que la cinétique des IgA au cours de l'immunisation contre *Ostertagia leptospicularis* chez l'agneau suit celle des taux de gastrine et de pepsinogène plasmatique [70] de même pour *Ostertagia ostertagi* chez les veaux [67]. Ceci laisse supposer qu'il existe un mécanisme commun d'excrétion de ces molécules.

b- IgA et résistance

Les agneaux infectés à répétition par *Ostertagia circumcincta* développent une certaine résistance, qui s'accompagne de taux d'IgA dans la muqueuse abomasale cinq fois supérieurs à la normale, tandis que les taux des IgG et des IgM restent inchangés [163].

Gill et al. (1994) [65] ont constaté que des moutons résistants à *Haemonchus contortus* présentent un nombre important de plasmocytes à IgA dans la muqueuse abomasale.

c- Action des IgA

Le rôle majeur des IgA au niveau gastro-intestinal, est d'empêcher la fixation des agents infectieux ou parasitaires sur la paroi digestive. Pour ce faire, les IgA libres se fixent à la surface de l'agent envahisseur et sur ses molécules de sécrétion (enzymes, toxines, etc.).

Ainsi, les IgA peuvent neutraliser des protéases excrétées par les larves pour pénétrer dans la muqueuse digestive. Toutefois, cet effet est souvent insuffisant pour empêcher la pénétration des larves L3 dans la muqueuse intestinale.

Les IgA présents dans la sous muqueuse peuvent aussi intervenir pour limiter la prolifération des parasites. On a identifié des récepteurs spécifiques à IgA sur des macrophages, des lymphocytes Th, des neutrophiles et des monocytes [17], il est donc probable que ces anticorps interviennent dans des phénomènes de cytotoxicité dépendante des anticorps.

D'autre part, on a observé que les IgA bloquent les orifices buccaux et anaux des larves L4, par précipitation de complexes immuns, et gênent le développement des larves en adultes. D'ailleurs, les IgA sont intimement impliqués dans la réduction de la longueur des strongles adultes [180], [174], [186].

d- IgA et longueur et fécondité des strongles adultes

En effet, Stear et al. (1995) [158] ont montré que chez les moutons ayant des taux élevés d'IgA contre les antigènes de *Haemonchus contortus*, les vers adultes étaient plus petits et moins prolifiques.

Le coefficient de corrélation entre la longueur des strongles et le taux d'IgA à été déterminé dans plusieurs essais menés sur des agneaux : au sein d'un groupe d'animaux d'âge homogène il atteint 0,96. La puissance de cette corrélation diminue lorsque les animaux sont d'âges variables, car les strongles sont plus longs chez les jeunes que chez les adultes [178]. Les IgA impliqués dans ce phénomène sont surtout les IgA dirigés spécifiquement contre les larves L4 [178].

La corrélation entre la longueur des strongles adultes et leur fécondité à été déterminée par M.J. Stear et al. pour *Ostertagia circumcincta* avec $r = 0,4$ [175], [174]. Ainsi, les IgA régulent la fécondité des strongles, puisque celle-ci est liée à la longueur des femelles adultes.

Les IgA agissent ainsi directement sur tous les stades de développement larvaire et indirectement contre les adultes [129], [175], [8].

L'action des IgA est donc généralement insuffisante pour empêcher la pénétration des larves L3 dans la muqueuse digestive, mais ils jouent un rôle fondamental dans la réduction de la prolifération de la population parasitaire. Ce phénomène est particulièrement important chez les jeunes, qui n'ont pas encore les compétences immunitaires pour expulser les strongles adultes.

L'élimination des parasites semble plutôt associée à l'action des IgE, acteurs principaux de l'« immunité d'élimination ».

4.2. Les IgE

Dans le modèle murin et chez l'humain, le rôle des IgE dans l'expulsion et la résistance face aux parasites n'est plus à démontrer. Chez les ruminants, la situation ne semble pas aussi claire. En effet, le profil cinétique et les cibles des IgE sont variables en fonction de l'espèce de strongle.

a- Cinétique des IgE au cours des strongyloses

La synthèse des IgE par les lymphocytes B est induite par les interleukines 3, 5 et 13 au niveau des nœuds lymphatiques locaux. Elle est donc principalement sous le contrôle des lymphocytes Th2. Au cours de la primo-infection par *Haemonchus contortus* chez les moutons, le taux des IgE augmente avec un pic après 2 à 3 semaines post-infection. Au cours des réinfections le profil change peu [97]. Ces IgE sont surtout dirigées contre les produits de sécrétion / excrétion des adultes.

Shaw et al. [152], [154] se sont intéressés à la réaction IgE chez le mouton, lors de l'infection par *Trichostrongylus colubriformis*. Au cours de la primo-infection, on observe une forte augmentation des IgE spécifiques des antigènes des formes adultes, après environ 20 jours d'infection. Au cours des réinfections, les IgE se dirigent contre les larves L3 et les adultes et leur vitesse d'apparition est de plus en plus rapide : à partir de 21 jours la première fois, 7 jours lors de réinfections.

Lors de la primo-infestation de moutons par *T. axei*, on note également une augmentation des IgE avec un délai de 9 à 16 jours et atteignant un pic vers 35 à 38 jours.

Pour *Teladorsagia circumcincta*, par contre, la réponse IgE n'a rien de commun avec ce que nous venons de voir, car il n'y a pas de réponse IgE au cours de la primo-infection et lors des ré-infestations, seuls quelques animaux expriment une augmentation d'IgE dirigés contre les antigènes des vers adultes.

Ces données sont résumées dans le tableau VI.

Tableau VI : Réponse IgE au cours de différentes strongyloses

	Primo-infection	Réinfections	Référence
<i>H. contortus</i>	↑ en 2 à 3 semaines p.i. ¹ contre prod. S/E des adultes	↑ en 2 à 3 semaines p.i. contre prod. S/E des adultes	[97]
<i>T. colubriformis</i>	↑ après 20 jours contre Ag ² adultes	↑ de plus en plus rapide (21j, puis 7j) ; contre Ag L3 et adultes	[152], [154]
<i>T. axei</i>	↑ à partir de 9 à 16 jours p.i., max. 35 à 38 jours p.i.	Pas de données	[153]
<i>T. circumcinta</i>	Pas d'augmentation significative	Rares augmentations des IgE anti Ag adultes	[8]

¹ : p.i. = post-infection ; ² : Ag = antigène

b- IgE et résistance

L'avis des auteurs est donc partagé en fonction des résultats observés.

Pour *Teladorsagia circumcinta* aucune relation directe n'a pu être mise en évidence entre le titre en IgE et la protection [83]. Shaw et al. [154] concluent à une corrélation entre le taux d'IgE et le taux d'excrétion fécal des œufs de *T. colubriformis* chez le mouton.

La réponse IgE semble inversement proportionnelle au nombre de vers présents dans le cas de *Haemonchus contortus* chez le mouton [97] et d'*Ostertagia ostertagi* [117], [187] et de *Cooperia oncophora* chez le veau [187].

L'étude de D.G. Baker et al. [7] quant à elle permet peut-être de trouver un dénominateur commun à ces observations : pour *Ostertagia ostertagi* le taux des IgE circulants est proportionnel au degré d'infection si ce dernier est faible ; par contre, si les animaux sont fortement parasités, la relation avec le taux d'IgE est inversement proportionnel. Ce phénomène s'explique par la présence de cellules inflammatoires (mastocytes, éosinophiles, etc.) lors des fortes infections. Ces cellules présentent des récepteurs spécifiques de IgE ; leur présence diminue ainsi le taux des IgE circulants.

c- Mécanisme d'action des IgE

Les IgE libres peuvent se fixer à la surface des strongyles ou sur leurs produits de sécrétion/excrétion, ils interviennent alors dans un phénomène de cytotoxicité anticorps dépendante effectué principalement par les éosinophiles, qui présentent des récepteurs R(Fcε) à haute ou faible affinité, et par les mastocytes, munis de récepteurs à haute affinité. L'effet des IgE est donc bénéfique.

Cependant, comme évoqué précédemment, les IgE jouent aussi un rôle important sous forme fixée. Chez les animaux sensibilisés, les IgE spécifiques se lient aux cellules inflammatoires (éosinophiles, mastocytes, globules leucocytes), parmi lesquelles le rôle principal incombe aux mastocytes [130]. La fixation des antigènes parasitaires sur les mastocytes, ainsi activés par les IgE, conduit à leur dégranulation. Il s'agit du phénomène d'hypersensibilité immédiate qui présente des répercussions pathogènes. Ceci sera détaillé ultérieurement.

4.3. Les IgG

a- Cinétique des IgG au cours des strongyloses

La primo-infection entraîne un pic sérique d'IgG1 dans un délai de 5 à 8 semaines en fonction de l'espèce hôte et du parasite. Les veaux présentent une augmentation significative d'anticorps après deux mois, en particulier des IgG1, mais aussi des IgG2 spécifiques d'*Ostertagia ostertagi* et de *Cooperia oncophora* [62].

Au cours des réinfestations ce pic apparaît ensuite plus rapidement (dans les 24 heures lors d'infection par *Haemonchus contortus* et en 2 à 3 semaines pour *Ostertagia ostertagi*) et de manière plus intense [62], [8]. La réinfestation des moutons par *Teladorsagia circumcincta* est suivie d'une augmentation des IgG dirigés spécifiquement contre les stades L3 et non contre les adultes [184]. *A contrario*, Nieuwland et al. [123] ont montré une augmentation significative des IgG au cours de l'infection des moutons par *Cooperia oncophora* de manière proportionnelle au taux d'infection et dirigés majoritairement de manière spécifique contre un complexe anticorps des stades adultes (protéine de 12 à 15 kDa).

L'augmentation des IgG2 au cours des strongyloses est bien plus faible par rapport aux IgG1, mais significative [45], [147].

b- IgG et résistance aux strongles

S.A. Bisset et al., 1996 [20], ont mis en évidence une corrélation positive entre l'intensité de la réponse IgG1 et le taux d'excrétion fécal d'œufs de strongles chez les agneaux infectés par *Trichostrongylus colubriformis*.

c- Mécanisme d'action des IgG

Les IgG interviennent au cours des parasitoses pour activer les propriétés cytotoxiques des éosinophiles.

Toutefois, le rôle précis des IgG reste à définir, en particulier lors de l'infection par *H. contortus* [142].

5. EOSINOPHILIE

Les éosinophiles sont les marqueurs habituels des infections par les helminthes à côté des IgE. On décrit en effet souvent une augmentation importante du taux d'éosinophiles dans la muqueuse intestinale [138] et dans le sang d'animaux parasités par les helminthes. Il semblerait qu'ils soient les principaux acteurs de l'élimination des stades tissulaires des parasites dont la taille empêche la phagocytose.

La synthèse des polynucléaires éosinophiles par la moelle osseuse est stimulée par des cytokines, en particulier IL-3 et IL-5, toutes deux libérées par les lymphocytes Th2 et les mastocytes [98], [208]. Ces mêmes cellules et les polynucléaires basophiles libèrent également des facteurs chimiotactiques (ECF-A : eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis) pour attirer les éosinophiles vers les sites d'infection parasitaire [136].

5.1. Cinétique des éosinophiles

a- primo-infestation

Au cours de la primo-infestation, on constate une infiltration de la muqueuse digestive locale par les éosinophiles. Le taux étant maximal dans un délai de 5 à 20 jours selon les espèces de strongles. Ainsi, lors de l'infestation par *Haemonchus contortus* [25], [140], [8] et par *Teladorsagia circumcincta* [179] chez le mouton on observe une éosinophilie dans la paroi abomasale ; lors de l'infestation des moutons par *Nematodirus battus* [203] les éosinophiles affluent dans la muqueuse intestinale. L'éosinophilie tissulaire observée lors de l'infection primaire par *Nematodirus battus* ou *Oesophagostomum columbianum* est particulièrement élevée, car leurs larves pénètrent profondément dans la muqueuse intestinale [203].

La primo-infestation s'accompagne également d'une éosinophilie systémique. Elle apparaît toutefois relativement tardivement (après le 25^{ième} d'infection) et reste à des niveaux modérés.

L'éosinophilie locale et sanguine diminue par la suite, parallèlement à la réduction du nombre de larves présentes dans la muqueuse digestive [155].

Ces données indiquent par conséquent, qu'au cours de la primoinfestation, une éosinophilie se développe à la fois localement dans les tissus envahis par les larves et dans le sang. L'éosinophilie semble donc être une réponse directe à l'invasion de la muqueuse par les larves et être indépendante de la présence de formes adultes dans la lumière digestive. Cependant, les cellules éosinophiles ne paraissent pas avoir de réel impact sur l'établissement des strongles dans les tissus : aucun contact direct entre les éosinophiles et les larves tissulaires n'a pu être observé au cours d'une infection primaire [155], [8]. Il est probable que lors de la première infection les éosinophiles ne sont pas assez activés pour leur permettre d'être efficaces [114].

b- Réinfestation

Lors d'infections répétées, le taux d'éosinophiles augmente significativement dans le sang et dans les tissus [10], [94]. On observe une éosinophilie marquée au niveau du site d'infection, mais l'ensemble des muqueuses sont infiltrées : on observe ainsi une éosinophilie de la muqueuse abomasale et aussi de la muqueuse nasale, lors de l'infestation ovine par *Trichostrongylus colubriformis* qui est inféodé à l'intestin grêle [209].

Chez le mouton infecté par *T. colubriformis*, l'éosinophilie atteint un pic 6 semaines post-infection [94]. Stevenson et al. (1994) [179] ont, de plus, mis en évidence une plus forte activité des éosinophiles qu'au cours des primo-infections.

Les éosinophiles semblent majoritairement dirigés contre les larves L4 : lors d'une réinfection par *Oesophagostomum columbianum* les éosinophiles affluent lors de l'émergence des larves L4 [155] et leur accumulation permet de suivre le trajet de migration de larves L4. Balic et al. (2000c) [10] ont montré que lors de la réinfection de moutons par *Haemonchus contortus*, les éosinophiles affluent seulement lorsque les larves ont atteint leur niche tissulaire.

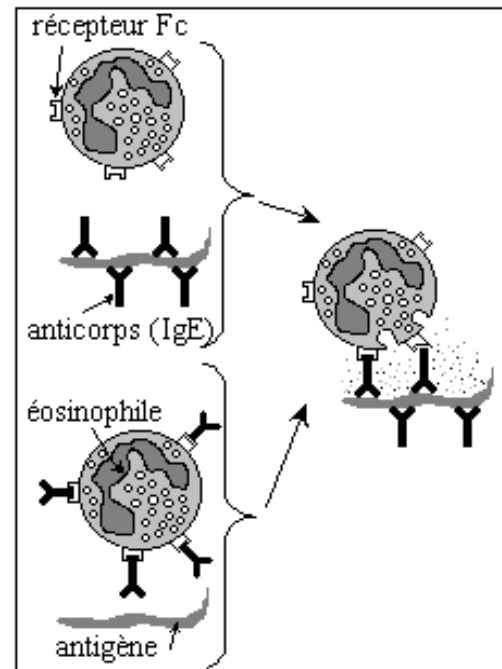
Il semble que les éosinophiles ne peuvent séquestrer les larves en migration, mais lorsque celle-ci sont immobilisées elles entrent en contact avec leur surface et dégranulent. Les larves ainsi entourées par les cellules éosinophiles sont fortement endommagées ou tuées [135], [10].

Les larves de certaines espèces de strongles échappent à l'action des éosinophiles : les larves d'*Ostertagia* et de *Teladorsagia* colonisent les glandes abomasales où les éosinophiles ne peuvent accéder ; les larves L4 d'*Oesophagostomum* sont protégées par le kyste dans lequel elles séjournent avant d'entamer leur migration vers le gros intestin [155].

5.2. Mécanisme d'action des Eosinophiles

Les éosinophiles peuvent être activés par deux voies qui font toutes deux intervenir les anticorps, qu'ils fixent grâce à leurs récepteurs Fc, et les antigènes parasitaires : ainsi les éosinophiles dégranulent lorsqu'ils se fixent aux anticorps recouvrant le parasite, mais ils peuvent aussi fixer les anticorps libres (en particulier les IgE) et dégranuler alors lorsqu'un antigène est reconnu. Au cours des strongyloses on observe un grand nombre d'éosinophiles IgE positifs [130].

Figure 6 : Voies d'activation des éosinophiles



La dégranulation des éosinophiles libère des peroxidases, aryl-sulfatases, phosphatases, radicaux libres et différentes protéines au contact du parasite. Parmi les protéines libérées, on distingue en particulier une protéine cationique (ECP : eosinophil cationic protein) et une protéine neurotoxique (EDN : eosinophil derived protein), toutes deux létales pour les helminthes. De plus, les éosinophiles libèrent aussi des molécules pro-inflammatoires qui augmentent la perméabilité vasculaire et de la contraction des muscles lisses [189], [10].

Les éosinophiles ont donc bien un rôle de défense de l'organisme hôte [136], [189]. L'étude de différentes strongyloses chez les rongeurs a montré que les éosinophiles ne sont pas nécessaires pour l'immunité contre les stades intra-luminaux, mais qu'ils sont très efficaces contre les larves dans la muqueuse [125], [112].

Cependant, la réponse éosinophilique IgE dépendante est aussi à l'origine de réactions d'hypersensibilité immédiate et de l'hypersensibilité retardée.

Ainsi, parallèlement aux propriétés protectrices pour l'hôte, il semblerait que les polynucléaires éosinophiles soient aussi responsables de phénomènes pathologiques observés au cours des strongyloses.

5.3. Eosinophiles et résistance

Lors de différents essais d'infection d'agneaux avec *T. colubriformis*, il s'est avéré que les animaux à forte réaction immunitaire présentaient des taux éosinophiliques nettement supérieurs à ceux mesurés chez des animaux moins résistants [38], [24], [139], [208]. De plus, le taux d'éosinophiles circulants était proportionnel au taux d'excrétion des œufs de *T. colubriformis* dans les matières fécales. Cependant, aucune corrélation avec le nombre de vers adultes n'a pu être mise en évidence. Selon ces auteurs, l'éosinophilie permet donc d'évaluer la résistance de l'hôte à l'infection par *T. colubriformis*, mais non son degré d'infection. L'étude de A. Pernthaner et al. (1995) [128] concernant la réaction immunitaire des moutons Romney sélectionnés pour la résistance aux strongyloses, conclut à l'absence de corrélation entre l'éosinophilie périphérique et le nombre d'œufs dans les fèces.

Woolaston et al. (1996) [207] se sont intéressés de manière plus générale à la corrélation entre l'éosinophilie induite au cours des strongyloses et la résistance de l'hôte. Leurs études ont également mis en évidence une corrélation significative entre la réponse éosinophilique chez les moutons mérinos et leur degré de résistance face à *T. colubriformis*. Cependant, ceci ne s'est pas vérifié avec d'autres races de moutons (race tropicale) et avec d'autres strongles (*Haemonchus contortus*). L'intensité de l'éosinophilie observée au cours des strongyloses ne semble donc pas être un critère de fiable pour la sélection d'individus résistants.

5.4. Eosinophiles et pathogénie

En effet, il apparaît que la présence des éosinophiles dans la muqueuse intestinale est directement liée au développement de diarrhée lors d'infection par *T. colubriformis* [100].

Effectivement, les éosinophiles participent à des phénomènes immunitaires exacerbés, observés au cours des strongyloses, qui se manifestent immédiatement lors de la mise en présence avec les antigènes impliqués (hypersensibilité immédiate, HS I) et de manière différée dans le temps (hypersensibilité retardée, HS IV). Cet aspect sera détaillé ultérieurement.

6. LA REACTION MASTOCYTAIRE

Quelle que soit l'espèce en cause, les strongyloses sont toujours accompagnées d'une importante hyperplasie mastocytaire au niveau de la muqueuse digestive, concernant aussi bien les mastocytes de la muqueuse que les globule leucocytes.

6.1. Cinétique au cours des strongyloses

En réponse à l'infestation strongyloïdienne, on note une importante hyperplasie mastocytaire de la muqueuse digestive [17]. Plusieurs études montrent que ceci est en relation avec la présence de strongles adultes dans la lumière digestive [8], [125]. L'infiltration mastocytaire de la muqueuse s'étend en général sur une portion importante du tractus digestif, mais leur activité de dégranulation est augmentée au niveau des sites privilégiés du parasite [19].

Lors de la primo-infection d'agneaux le nombre de mastocytes augmente 14 à 15 jours post-infection avec *H. contortus*, 11 à 14 jours p.i. avec *T. axei* et 18 jours p.i. avec *Nematodirus battus* [9].

Il faut toutefois plusieurs semaines avant d'observer une augmentation d'activité (dégranulation) des mastocytes : 8 semaines lors d'une primo-infestation par *Trichostrongylus colubriformis* et plus de 12 semaines lors d'une primo-infection par *Haemonchus contortus*. Ces durées correspondent au temps de synthèse des anticorps qui, fixés à la surface des mastocytes, induisent leur dégranulation en présence d'antigènes parasitaires [19].

Chez les moutons immunisés, les mastocytes dégranulent ensuite en plus grand nombre [69] et plus rapidement : 1 à 4 jours après de réinfestation par *T. colubriformis* et 7 à 10 jours après réinfestation par *H. contortus* [19].

Concernant plus particulièrement les globule leucocytes, chez le mouton on observe au fil des infections par *Trichostrongylus colubriformis*, *Teladorsagia circumcincta* [170] et *Trichostrongylus axei* [130] une augmentation significative de leur concentration dans la muqueuse (TGLs : tissu globule leucocytes) et dans la lumière intestinale (LuGLs : luminal globule leucocytes).

6.2. Action des mastocytes

Les mastocytes exercent une action destructrice directe sur les strongles grâce aux protéases libérées à leur contact. Mais leur importance s'exprime plutôt par un rôle indirect.

Les mastocytes créent un environnement défavorable aux strongles par leurs molécules chimiotactiques (leukotriènes) qui attirent des neutrophiles, basophiles et éosinophiles sur le site de l'infestation et leurs médiateurs pro-inflammatoires (histamine, prostaglandines, leukotriènes, facteurs d'activation plaquettaire...) [136]. L'inflammation s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, qui permet alors l'exsudation d'anticorps sériques au contact des parasites, et de la formation d'un œdème de la muqueuse digestive.

De plus, les mastocytes initient un mécanisme d'expulsion des vers présents dans la lumière digestive. L'histamine, les leukotriènes et les protéases augmentent la sécrétion de mucus et les leukotriènes présentent également une action prokinétique qui stimule la contraction des muscles lisses [189]. Ce phénomène est amplifié par la stimulation de cellules nerveuses : l'influx électrique déclenche un système d'alarme avec augmentation de la sécrétion d'eau dans la lumière digestive et de la force de contraction intestinale [124].

Les mastocytes induisent ainsi un mécanisme de « chasse d'eau » qui expulse les parasites présents dans la lumière digestive et piégés dans le mucus.

Les mastocytes sont ainsi des agents immunitaires très puissants dans la défense contre les strongyloses digestives. Leur dégranulation peut cependant aussi entraîner des phénomènes pathologiques.

6.3. Mastocytes et pathogénie

Les mécanismes immunitaires peuvent s'accompagner d'effets néfastes pour l'hôte. Si la réaction est exacerbée, elle cause alors des symptômes cliniques chez l'animal tel que des coliques et de la diarrhée, voire réaction d'hypersensibilité immédiate.

6.4. Mastocytes et résistance

L'intensité de la dégranulation des mastocytes chez des ovins peut être mesurée par la concentration de protéases SMCP (sheep mast cell-derived protease) dans la muqueuse

digestive. Lors de réinfection par des larves de *H. contortus*, l'augmentation de SMCP est suivie d'une expulsion rapide des larves [8]. Stevenson et al. (1994) [179] ont mis en évidence une corrélation négative entre la charge parasitaire et le taux de SMCP dans la muqueuse abomasale et le mucus. De même, Bisset et al. (1996) [20] ont montré que les moutons présentant un taux d'excrétion d'œufs de *H. contortus* faible présentaient un nombre significativement plus important de mastocytes et globule leucocytes au niveau de leur muqueuse digestive et l'étude de T. Bendixsen et al. (1995) [19] permet de conclure que la dégranulation des mastocytes muqueux est intimement liée au développement de l'immunité contre *T. colubriformis* et contre *H. contortus* chez le mouton.

D'autre part, Stankiewicz et al. (1993 et 1995) [169], [170] ont démontré chez les moutons infectés par *Trichostrongylus colubriformis* une forte corrélation entre la concentration des globule leucocytes intraluminaux et l'inhibition de la migration larvaire ($r=0.92$) ainsi qu'avec le nombre de parasites et leur fécondité.

Il apparaît ainsi que la réponse mastocytaire de l'hôte est directement liée à la résistance.

7. LES CELLULES CALICIFORMES ET IMPORTANCE DU MUCUS

Au cours de nombreuses parasitoses digestives on observe une hyperplasie des cellules caliciformes qui présentent alors des modifications structurelles et fonctionnelles [115]. L'hyperplasie semble liée à la stimulation par les interleukines-13 libérées par les lymphocytes Th2 [110]. Le mucus sécrété joue un rôle important dans la protection de la muqueuse digestive contre la pénétration des larves des strongles L3 [125]. Ceci a été vérifié en particulier chez les moutons infestés par *Trichostrongylus colubriformis* [8]. On a en effet observé chez rongeurs, mais aussi chez les ovins immunisés, que les larves L3 sont piégées dans le mucus avant d'être expulsées [69].

La nature du mucus d'animaux parasités et immunisés diffère d'un point de vue biochimique et fonctionnel de celui d'animaux naïfs [115] : on constate en particulier chez le mouton, que le mucus d'animaux immunisés présente des propriétés paralysantes et inhibitrices sur les larves de strongles de manière significativement plus importantes [94].

Cette propriété protectrice du mucus se développe avec l'immunisation de l'animal : chez les moutons naïfs infectés par *Trichostrongylus colubriformis*, l'inhibition de la migration

larvaire (LMI) s'observe à partir de la 6^{ième} semaine post-infection, puis augmente progressivement [94] ; lors des épisodes de réinfection la LMI s'exprime dès la 2^{ième} semaine p.i. [94] et atteint un pic 5 à 8 semaines p.i. [8].

L'explication de ce phénomène réside dans la nature du mucus sécrété. Les études chez les rongeurs ont mis en évidence des modifications qualitatives des glucides terminaux des glycoprotéines composant le mucus : les glucides se lient par de fortes liaisons à des lectines [115], [125]. D'autre part, le mucus piège aussi les immunoglobulines et autres molécules actives à proximité des parasites. Ainsi, les leucotriènes libérées par les globule leucocytes dans le lumière digestive, semblent être à l'origine de l'inhibition de la migration larvaire [8].

Le mucus joue ainsi un rôle important dans l'immunité des hôtes face aux strongyloses. Plus les animaux sont immunisés plus le nombre de vers piégés dans le mucus augmente [115]. Associé à l'augmentation de la motilité digestive et de la sécrétion de chlorures, il s'agit là d'un puissant moteur de l'élimination des strongles de la lumière digestive.

III. DERIVES PATHOLOGIQUES DE LA REPOSE IMMUNITAIRE

L'immunité mise en place au cours des strongyloses vise à l'élimination rapide des parasites, mais les vers développent des stratégies d'évasion, afin d'assurer leur survie et leur multiplication. L'efficacité seulement partielle de la défense immunitaire conduit à la persistance des strongles et à une stimulation antigénique chronique qui est alors à l'origine de réactions d'hypersensibilité et de phénomènes pathologiques.

Parmi les différentes hypersensibilités connues, deux types s'expriment au cours des strongyloses gastro-intestinales : l'hypersensibilité immédiate de type I, ou hypersensibilité par IgE, et l'hypersensibilité retardée de type II, ou hypersensibilité à lymphocytes Th2 [113].

1. LA REACTION D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE

L'étude des mécanismes immunitaires mis en jeu au cours des strongyloses a mis en évidence la possibilité d'apparition de phénomènes pathologiques associés impliquant les éosinophiles et les mastocytes et qui apparaissent dans un délai de 2 à 30 minutes après la stimulation antigénique.

Le mécanisme d'action de l'hypersensibilité immédiate et ses conséquences sont illustrés par la figure 7.

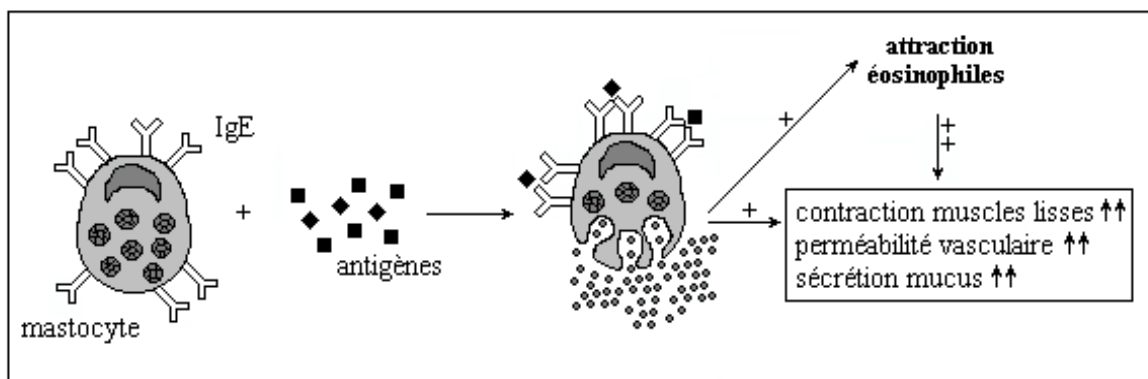


Figure 7 : Mécanisme et conséquences de l'hypersensibilité immédiate.

Lors de l'infestation par les larves de strongles, les mastocytes font partie des premiers bastions et comme évoqué précédemment, ils libèrent alors différents médiateurs, parmi lesquels des molécules d'attraction chimique pour différentes cellules du système immunitaire : lymphocytes, macrophages, basophiles, neutrophiles et éosinophiles. Ces cellules libèrent à leur tour des médiateurs.

La dégranulation des mastocytes et éosinophiles, par activation des récepteurs IgE, libère des protéases très actives, en particulier celles des éosinophiles, qui renforcent l'action des mastocytes et peuvent endommager les cellules épithéliales de l'hôte [113].

Ce phénomène conduit à une inflammation importante de la muqueuse digestive suivie de diarrhée et de coliques. Les pertes métaboliques et hydriques des animaux sont alors importantes.

Notons toutefois que les éosinophiles libèrent également une histaminase et une aryl-sulfatase, qui inhibent respectivement l'histamine et la SRS-A (slow reactive substance of anaphylaxis), produites par les mastocytes [136]. Les éosinophiles diminuent ainsi la réaction inflammatoire et la migration des leucocytes vers le site d'infection.

2. LA REACTION D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE

Lorsque les parasites persistent, l'attraction et la stimulation prolongée des éosinophiles via les cytokines libérés par les lymphocytes Th2, conduit à une autre vague éosinophile et à une exacerbation de leurs effets néfastes pour l'hôte : formation de granulomes éosinophiliques et dommages cellulaires chez l'hôte [113]. Il s'agit du phénomène d'hypersensibilité retardée, qui s'exprime dans un délai de 24 à 72 heures après réinfection (figure 8).

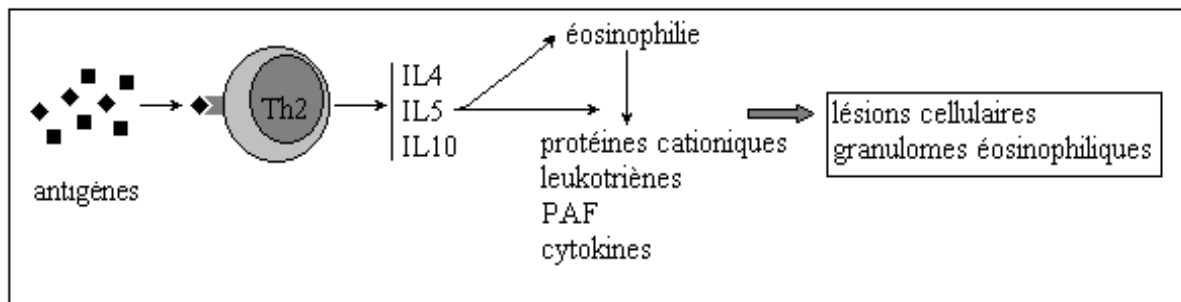


Figure 8 : Mécanisme et conséquences de l'hypersensibilité retardée de type II.

La réaction d'hypersensibilité retardée se dirige en général contre les larves de strongles persistantes (*Ostertagia* ou *Oesophagostomum*).

Dans ce phénomène se sont les effets des protéines cationiques libérées par les éosinophiles qui causent des dommages cellulaires importants au niveau de la muqueuse digestive de l'hôte [114]. Associé à la formation de granulomes éosinophiliques autour des larves dans la muqueuse, l'hypersensibilité retardée affecte le bon fonctionnement de la muqueuse digestive et conduit à des symptômes de maldigestion/malabsorption.

Ces déviations à effet pathologique de la réaction immunitaire, pourraient constituer un frein à l'utilisation de la vaccination, qui risque en effet d'induire des symptômes cliniques [115].

IV. BILAN SUR L'IMMUNITÉ CONTRE LES STRONGYLOSES

Le bilan suivant expose une situation générale, qui fait la synthèse des mécanismes rencontrés au cours de strongyloses. La cinétique d'apparition des différents acteurs immunitaires varie en fonction de l'espèce de strongle impliquée.

1. AU COURS DE LA PRIMOIINFECTION

La primo-infection induit dans les jours suivant l'infestation une infiltration lymphocytaire locale de la muqueuse digestive (essentiellement par les lymphocytes B et $\delta\gamma$ T), et des nœuds lymphatiques régionaux. Les lymphocytes $\delta\gamma$ T peuvent reconnaître les antigènes parasitaires de manière autonome, la présentation des antigènes aux lymphocytes B n'est pas encore bien connue mais paraît impliquer les cellules dendritiques de la muqueuse.

Les cellules $\delta\gamma$ T libèrent alors différentes cytokines, induisent la libération de NO par les cellules épithéliales et l'élimination et de cellules épithéliales endommagées. Les lymphocytes B se différencient et libèrent des IgE dans un délai de 2 à 3 semaines p.i., des IgA et des IgG environ 5 à 8 semaines p.i.

Les IgA se dirigent surtout contre les larves L3 et L4 et sont ainsi à l'origine de la baisse de fécondité des futurs strongles adultes. Les IgE semblent plutôt reconnaître les antigènes des adultes et les IgG les antigènes des larves L3 et des adultes.

L'hyperplasie mastocytaire de la muqueuse, typique des strongyloses, apparaît chez les moutons après environ 2 semaines, mais ils ne deviennent actifs qu'après 8 à 12 semaines d'infection. Leur présence semble liée à celle des larves L4 et des adultes.

Au cours de la primo-infection se développe aussi une hyperplasie des cellules caliciformes de la muqueuse digestive. Leur mucus permet de concentrer des molécules actives à proximité des larves et on note une action inhibitrice du mucus de la paroi digestive sur les larves à partir de la 6^{ième} semaine p.i.

Une éosinophilie locale se développe entre 5 à 20 jours p.i., puis une éosinophilie systémique à partir de 25 jours p.i. Les éosinophiles attaquent particulièrement les larves L4, mais leur impact paraît limité au cours de la primo-infection. En effet, comme détaillé précédemment, l'efficacité des éosinophiles et mastocytes est liée à leur liaison avec les IgE spécifiques.

Ainsi, les ruminants ne sont pas capables d'expulser les strongles (larves ou adultes) au cours de la primo-infection (sauf *Nematodirus battus*). Les mécanismes immunitaires mis en jeu au cours de la primo-infection ne permettent pas de limiter l'infection, ils réduisent seulement le renouvellement de la population de strongles, en diminuant la taille des strongles adultes et ainsi leur fécondité.

2. AU COURS DES REINFECTIONS

Au cours des réinfections, l'organisme de l'hôte sensibilisé, réagit plus vite et plus intensément.

Les antigènes parasitaires provoquent en quelques jours une infiltration massive de la muqueuse par des lymphocytes Th2. Les cytokines libérées induisent ensuite une mastocytose locale, une hyperplasie des cellules caliciformes, ainsi qu'une éosinophilie locale et systémique. D'autre part, les immunoglobulines IgA, IgG et IgE sont produites rapidement.

Les larves L3 et les adultes présents dans la lumière digestive sont alors piégés dans le mucus où ils sont exposés à l'action des IgG, présents en grande quantité grâce à l'inflammation locale, aux IgA et aux molécules toxiques libérées par les globule leucocytes. L'action combinée des mastocytes et des éosinophiles, sensibilisés par les IgE, conduit à l'effet « chasse d'eau » (flux hydrique vers la lumière digestive associé à l'augmentation du péristaltisme intestinal) qui permet alors l'expulsion des parasites.

Les larves L4 présentes dans la muqueuse digestive sont elles soumises à l'action des IgA et surtout aux éosinophiles qui libèrent leurs médiateurs toxiques à leur contact.

Malgré ces mécanismes, les ruminants se libèrent rarement totalement de leurs strongles.

Notons d'autre part, qu'au niveau de la caillette, il n'y a pas de cellules caliciformes et les mécanismes d'expulsion sont moins efficaces. Ceci ne porte pas tellement à conséquences pour les strongles du genre *Haemonchus*, car ils subissent aussi une attaque immunitaire par le sang qu'ils ingèrent. Par contre, les ruminants se libèrent que difficilement des strongles du

genre *Ostertagia*, dont les larves L4 sont de plus protégées de l'attaque éosinophilique, car logées dans les cryptes glandulaires de la paroi abomasale.

3. CINETIQUE ET PERSISTANCE DE L'IMMUNITE

La durée d'acquisition de l'immunité et son efficacité contre les strongyloses sont variables. Elle dépend de l'état physiologique de l'hôte, mais surtout des caractéristiques propres à chaque espèce infestante : qualité immunogène, mécanismes d'échappement à la réaction immunitaire, autorégulation de la population....

Ostertagiose : il faut un temps de contact prolongé avec les parasites avant que l'hôte n'acquière une certaine protection. La population totale ne décline que lentement, car les adultes sont remplacés en permanence par les réinfestations [44]. On s'est interrogé sur le rôle des larves en hypobiose dans le maintien de l'immunité. Leur nombre augmente avec l'acquisition de l'immunité [72]. Leur présence semble présenter un intérêt pour le maintien de l'immunité seulement chez les animaux ayant été faiblement immunisés au cours de la saison de pâture [31].

Cooperiose* et *Nématodirose : l'immunité s'installe très vite. Ainsi après une forte infestation des jeunes, la population résiduelle chez les animaux adultes est très faible [44]. En absence de stimulation, l'immunité est maintenue pendant 12 semaines dans le cas de *Nematodirus battus* chez les moutons [80].

Strongylose à Trichostrongylus sp. : la population infestante s'accumule progressivement jusqu'à un seuil qui ne sera pas dépassé. Au-delà les larves infestantes ne s'installent plus quelle que soit leur quantité [44].

Chez les ovins il semblerait que l'immunité soit acquise après environ 12 semaines d'exposition continue, lors de l'infection par *Trichostrongylus colubriformis* [14] et aussi par *Trichostrongylus vitrinus* [149].

Haemonchose : *Haemonchus contortus* s'installe également progressivement jusqu'à un maximum, à partir duquel l'hôte a acquis une immunité suffisante pour éliminer le parasite. Il reste toutefois toujours une population résiduelle relativement importante [44].

On sait que l'immunité acquise au cours d'une infection par les strongles n'est pas durable dans le temps, en absence de stimulation. La persistance de l'immunité acquise varie en fonction de nombreux facteurs (voir chapitre III) et en particulier de la qualité de l'immunisation : intensité et durée d'exposition.

**CHAPITRE III : VARIATIONS DE LA REPOSE IMMUNITAIRE
ET APPLICATIONS PRATIQUES**

I. GENETIQUE ET IMMUNITE- SELECTION DES ANIMAUX

On constate depuis longtemps qu'il existe une grande hétérogénéité de réponse des ruminants domestiques face aux infestations par les strongles. L'âge et l'état physiologique (gestation, lactation) jouent certes un rôle, mais on observe au-delà de ces facteurs une variabilité interindividuelle et interraciales, aussi bien chez les bovins que chez ovins et caprins.

De nombreuses études traitent du rôle de la génétique de l'hôte pour le contrôle des infections parasitaires. Ainsi, Withlock (1955, 1958) [205] a montré qu'il existe des différences significatives dans l'aptitude des moutons à résister aux infections par les strongles gastro-intestinaux [204], [205]. Il a été par la suite mis en évidence que ces différences sont sous contrôle génétique avec des taux d'héritabilité de 0.49 +/- 0.17 permettant une sélection [202], [41], [166].

1. INDICATEURS DE RESISTANCE ET CRITERES DE SELECTION

1.1. Taux d'excrétion d'œufs dans les matières fécales

Il est communément admis que le nombre d'œufs de strongles dans les fèces des animaux est représentatif de l'intensité de l'infection. Ainsi, au sein d'un groupe d'animaux exposés aux mêmes conditions d'infection, le dénombrement des œufs excrétés est un indicateur de résistance. Bisset et al. [20] ont mis en évidence un coefficient de corrélation de 0,85 à 0,91 entre le taux d'excrétion d'œufs et le nombre de trichostrongles présents chez les moutons de race Romney.

Il semblerait que chez les bovins comme chez les ovins, le taux d'excrétion d'œufs de nématodes gastro-intestinaux dans les matières fécales au cours de la première saison de pâture, soit lié à la race avec une héritabilité de 20 à 30% [101], [176], [201]. Cet effet génétique est observable à partir de 2 à 3 mois de pâture pour les veaux [60] et à partir de 3 mois d'âge chez les agneaux [177]. Les animaux sélectionnés présentent significativement moins d'œufs de strongles dans leurs matières fécales que la moyenne des animaux.

L'importance de l'augmentation du nombre d'œufs de strongles excrétés en période péripartum chez les moutons, serait également liée à la race : E. Romjali et al. [137] ont

démonstré qu'en période péripartum les brebis de race Sumatra présentaient plus d'œufs de strongles dans les matières fécales que les brebis de races croisées et en particulier les croisées Sumatra x Blackbelly.

1.2. Nombre de larves L4

Le nombre de larves L4 établies est dépendant de la réaction immunitaire de l'hôte. Cependant, d'après Stear et al. (1990a et 1997a) il n'y a pas d'héritabilité concernant de nombre de larves L4 chez les ovins parasités [176], [173]. Ceci pourrait suggérer selon l'auteur, que la réaction, immunitaire contre les larves 4 n'est pas un élément majeur dans le mécanisme de résistance des hôtes contre les strongles.

1.3. Taille des vers adultes

La taille des strongles adultes diminue chez les animaux immunisés. Stear et al. ont montré que chez les ovins, il existe une forte héritabilité concernant la taille des strongles qu'ils hébergent (0.62 ± 0.20) [176] et que le coefficient de corrélation entre la taille des strongles adultes et leur taux de fécondité est élevé (0.7) [173].

La mesure de la taille des strongles adultes pourrait ainsi constituer un moyen de sélection, mais il implique l'abattage des animaux, il n'est donc pas facilement applicable dans un schéma de sélection.

1.4. Intensité de l'éosinophilie

L'éosinophilie est caractéristique des strongyloses et leur rôle est important dans les mécanismes d'expulsion des strongles. Cependant la corrélation entre l'éosinophilie et la résistance aux strongles n'est pas systématique. L'intensité de l'éosinophilie observée au cours des strongyloses ne semble donc pas être un critère fiable pour la sélection d'individus résistants.

1.5. Taux d'anticorps

L.C. Gasbarre et al. (1993) [61] ont constaté que l'infection par *Ostertagia ostertagi*, *Haemonchus placei* ou *Cooperia oncophora* induisait en particulier une augmentation

significative des anticorps IgG1 au cours de l'été et ce avec une héritabilité de 70 à 80%. D'autre part, ils ont également montré que la réponse IgG2 anti-*Ostertagia*, importante en fin d'été, présentait une héritabilité de plus de 90%. Cependant, aucune corrélation entre le taux d'excrétion fécal d'œufs de strongles et ces taux d'anticorps n'ont pu être mis en évidence. Les auteurs ont donc conclu que ces deux paramètres sont sous contrôle génétique chez le veau au cours de la première saison de pâture, mais que les gènes en cause ne sont pas identiques.

Une étude semblable a été menée sur le mouton, infecté par *Cooperia curticei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Haemonchus contortus* ou *Ostertagia circumcincta*, en 1995 par Dough P.G. et al. [45]. Leurs résultats indiquent une héritabilité moyenne (0,2 à 0,4) pour les taux sériques d'anticorps contre chacune des 4 espèces de nématodes, de même pour l'héritabilité des taux d'IgG1 contre les larves L3 de *Cooperia* et *Trichostrongylus* (environ 0,15 à 0,25). Par contre, la corrélation génétique entre les taux d'IgG1 anti-*Cooperia* et anti-*Trichostrongylus* est importante (0,82). La corrélation génétique entre les taux d'anticorps et le taux d'excrétion fécal d'œufs est ici aussi négative.

Le dosage du taux d'anticorps pourrait par conséquent constituer un critère de sélection.

1.6. Complexe majeur d'histocompatibilité

Un gène majeur pour la résistance contre *Ostertagia circumcincta* a été identifié chez le mouton [171]. Ce gène OLA est en relation avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et constitue le gène le plus important impliqué dans la résistance contre les parasites découvert jusqu'ici. Les allèles SY1a et SY1b sont associés à la résistance contre *Trichostrongylus colubriformis* [74].

1.7. Hématocrite

Une équipe allemande s'est intéressée à la sélection des moutons de race Rhön pour la résistance aux trichostrongyloses. Ils ont identifié une corrélation négative entre l'hématocrite et le nombre d'œufs dans les fèces ($r = 0.3$) [63].

2. SELECTION ET RACES RESISTANTES

Il existe une variabilité génétique de la réponse immunitaire au cours des strongyloses et que la résistance/résilience aux strongyloses est héréditaire avec un coefficient d'hérédité intéressant (0.23 à 0.49) [166]. Il paraît ainsi intéressant d'exploiter les potentiels génétiques de certaines races ou de certains individus au sein d'une race dans la lutte contre les helminthoses et surtout dans la lutte contre les pertes économiques qu'elles engendrent. D'après R.R. Woolaston (1997), la sélection génétique est la méthode la plus efficace parmi les moyens de contrôle alternatifs (sélection, alimentation....) des strongyloses [206].

Il existe plusieurs indicateurs phénotypiques qui peuvent servir de critère de sélection. Le plus communément utilisé actuellement est le dénombrement du nombre d'œufs de strongles dans les matières fécales ; en Australie on se sert déjà du dosage des taux d'anticorps.

Le dosage du taux d'anticorps présente l'avantage de pouvoir comparer la résistance d'animaux infectés par des strongles différents, car le coefficient de corrélation entre la réponse IgG1 dirigée contre deux espèces différentes est élevé (0,82 dans le cas de la réponse IgG1 anti-Cooperia et anti-Trichostrongylus). Ceci n'est pas le cas pour le nombre d'œufs dans les fèces puisque les différents strongles ne présentent pas la même prolificité ; la comparaison de la résistance de deux animaux parasités par des strongles gastrointestinaux différents ne peut donc pas se baser sur ce critère.

Néanmoins, le dénombrement du nombre d'œufs de strongles dans les matières fécales a servi d'indicateur pour l'identification de races plus ou moins résistantes aux espèces de strongles majoritaires dans des régions données :

- Chez les ovins, J.E. Miller et al. [116] ont mis en évidence qu'en Louisiane, la race locale « Gulf Coast Native » est plus résistante à l'infection par les strongles gastrointestinaux et en particulier *Haemonchus contortus* que la race importée Suffolk.
- Au Kenya, c'est la race Red Massai qui présente des signes de résistance nettement supérieurs à l'haemonchose que les races Blackheaded Somali, Dorper et Romney [119].
- En milieu tropical, les moutons Blackbelly sont réputés pour leur résistance à *Haemonchus contortus* en comparaison avec d'autres races exotiques pures ou croisées [36].

- Chez les bovins, les animaux de race Aberdeen Angus et les animaux croisés Angus x Santa Gertrudis sont plus résistants aux trichostrongyloses que les animaux pur race Santa Gertrudis [182].
- Egalement en Louisiane, les bovins de race Brangus se sont avérés plus résistants à l'infection mixte à *Haemonchus contortus* et *Cooperia oncophora* que les Angus [127].

Ce type de résultat est intéressant, car il permet d'élever les races les plus résistantes. Dans les régions à forte prévalence de *Haemonchus contortus* ce sont les races locales qui semblent présenter la meilleure défense immunitaire.

Il convient en ce point de s'interroger sur la multirésistance des animaux sélectionnés. Il semblerait que les moutons sélectionnés pour la résistance à *Haemonchus contortus* et/ou *Trichostrongylus colubriformis* soient également plus résistants, bien qu'en moindre degré au parasitisme par d'autres strongles gastrointestinaux (*T. axei*, *O. circumcincta*...). Ainsi, en sélectionnant les animaux pour la résistance à une espèce de strongle gastro-intestinale donnée, ceci augmente également la résistance contre nombre d'autres nématodes [166].

L'exploitation des potentiels génétiques paraît ainsi être une alternative intéressante dans la lutte contre les helminthoses et surtout dans la lutte contre les pertes économiques qu'elles engendrent. D'après R.G. Windon (1996) [201] des programmes de sélection devraient permettre d'obtenir une bonne amélioration de la résistance des animaux face aux helminthes. En Australie, la sélection des moutons tient compte de ce critère, aux Pays-Bas la sélection des taureaux reproducteurs en fonction de leur résistance à une infection test par *Cooperia oncophora* a été proposée par Klosterman, mais n'est pas à ce jour pratiquée.

Des avancées dans la sélection d'animaux plus résistants aux strongyloses gastro-intestinales permettraient de limiter de manière durable l'impact du parasitisme chez l'hôte, la contamination du milieu et l'emploi des traitements antiparasitaires.

II. VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'IMMUNITÉ ET CONSEQUENCES PRATIQUES

1. MECANISMES ENDOCRINIENS MIS EN JEU [92]

La réponse immunitaire peut être modifiée par des signaux du système nerveux et du système endocrinien. En effet, ces deux systèmes présentent des interactions régulatrices entre eux et avec le système immunitaire.

Les interactions qui s'opèrent sont très complexes (figure 9).

Les tissus lymphoïdes sont traversés par des vaisseaux sanguins, qui véhiculent l'information hormonale, et la plupart d'entre eux reçoivent également des informations par une innervation sympathique.

Le système nerveux contrôle directement ou indirectement la sécrétion d'hormones comme les corticostéroïdes, l'hormone de croissance, la thyroxine et l'adrénaline.

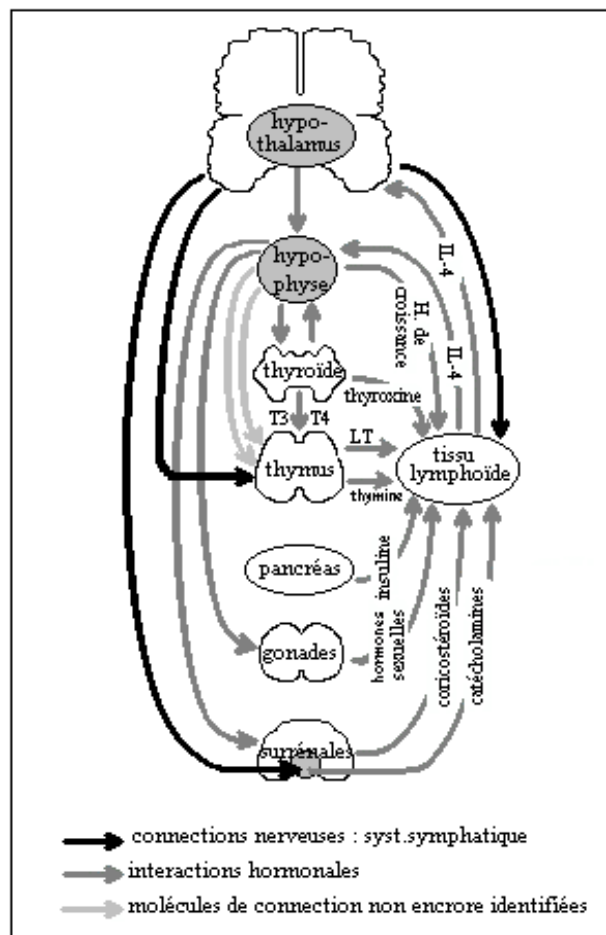


Figure 9 : Interactions du système neuroendocrinien avec le système immunitaire [136].

1.1. Récepteurs pour hormones et neuropeptides sur les cellules lymphoïdes

Les leucocytes expriment des récepteurs pour de nombreuses hormones tel l'ACTH, l'hormone de croissance, l'hormone de croissance nerveuse, la prolactine, l'insuline et la somatostatine. Ils présentent également des récepteurs spécifiques pour différents neurotransmetteurs et neuropeptides, en particulier pour les catécholamines, les enképhalines, les endorphines, la substance P et le peptide intestinal vasoactif (VIP). L'expression des

récepteurs et la réponse cellulaire varient selon les sous-populations lymphocytaires et monocytaires, de sorte que l'effet de différents médiateurs peut être différent selon les circonstances.

1.2. Hormones et neuropeptides agissant sur le système immunitaire

a- L'ACTH et les glucocorticoïdes

L'ACTH, ou hormone adénocorticotrope, a un effet complexe sur les lymphocytes B : elle inhibe la synthèse d'anticorps, tout en stimulant la prolifération de ces cellules. D'autre part, l'ACTH bloque la synthèse de l'interféron γ (INF γ) par les lymphocytes T et inhibe son action sur les macrophages, empêchant ainsi leur activité cytotoxique. L'ACTH présente également une action indirecte, mais non moins importante, sur le système immunitaire, par son aptitude à stimuler la synthèse des glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes suppriment quasi tout mécanisme immunitaire à médiation cellulaire. Ils inhibent par exemple la synthèse de l'interleukine-2 (IL-2) et de ses récepteurs, la synthèse de l'interféron γ (INF γ), de l'interleukine-1 (IL-1) et du facteur de nécrose tumorale α (TNF α). Les glucocorticoïdes empêchent aussi l'expression du gène codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité. Les glucocorticoïdes inhibent ainsi l'activité des lymphocytes T et des phagocytes, même aux concentrations physiologiques atteintes lors d'états de stress.

Lors d'un essai terrain réalisé par D.L. Lee et al. en 1997 [203], il a en effet été montré que le traitement à la dexaméthasone empêche la mise en place de la réaction immunitaire chez des agneaux, âgés de huit mois, face à *Nematodirus battus* : les taux d'éosinophiles et de mastocytes tissulaires sont restés nettement inférieurs aux taux observés chez les animaux non traités.

b- Hormone de croissance et la prolactine

L'hormone de croissance et la prolactine sont structurellement très proches et induisent toutes deux l'augmentation de la synthèse d'anticorps. En effet, ces deux hormones agissent sur les cellules épithéliales du thymus et stimulent la production d'hormone thymique, appelée thymuline.

En outre, l'hormone de croissance présente d'autres actions sur les mécanismes immunitaires : elle stimule l'activité cytotoxique des lymphocytes T et agit sur les macrophages qui augmentent alors leur production d'anions superoxydes. Il semblerait que

l'administration d'hormone de croissance chez les bovins augmente le nombre de neutrophiles circulants et induit la production de molécules précurseurs de l'oxygène actif.

c- La thyroïdostimuline et les hormones thyroïdiennes (T3 et T4)

La thyroïdostimuline (TSH) est une hormone hypophysaire responsable de la stimulation thyroïdienne, mais elle est également synthétisée par les lymphocytes T activés. Elle induit une augmentation de la synthèse d'anticorps dépendante des lymphocytes T. D'autre part, la TSH interagit avec la cytokine $INF\gamma$ ce qui provoque la synthèse d'antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité par les cellules épithéliales de la glande thyroïde.

La stimulation de la thyroïde par la TSH stimule la production d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4). Celles-ci interviennent aussi à différents niveaux de la réaction immunitaire : T3 stimule la prolifération des cellules thymiques ; T3 et T4 agissent sur le thymus et induisent la production de thymuline.

d- Les opioïdes

L'étude du rôle des opioïdes sur le système immunitaire est intéressante pour les animaux de rente, car leur taux augmente dans des conditions de stress. Il a été montré que les opiates inhibent l'activité des cellules cytotoxiques ; chez l'humain la β -endorphine inhibe la synthèse T-dépendante d'anticorps et d'intermédiaires oxygénés toxiques par les monocytes. Malheureusement, les publications sur l'action des opioïdes sur le système immunitaire chez les animaux de rente sont rares.

Toutefois, M.A. Hohenhaus et al. [73] ont montré que l'augmentation des opioïdes endogènes chez le mouton induit une augmentation de la cortisolémie. Ils suggèrent aussi que la résistance de certains animaux aux strongyloses gastro-intestinales soit en fait le reflet d'une meilleure résistance au stress.

e- Autres neuropeptides

Le système nerveux, central et périphérique, libère différents neuropeptides qui modulent la réaction immunitaire. Les neuropeptides intervenant sur le système immunitaire les mieux connues sont la substance P, la somatostatine et le peptide intestinal vasoactif.

1.3. Les hormones synthétisées par les cellules du système immunitaire

Différents travaux réalisés au cours des années '80 ont mis en évidence la synthèse de plusieurs hormones par les leucocytes comme l'ACTH, les enképhalines, les β -endorphines, l'hormone de croissance, la prolactine, la vasopressine, l'ocytocine, la TSH, la gonadotropine chorionique et le peptide vasoactif intestinal. L'action de ces hormones semble s'exercer par voie autocrine. Le mode d'induction de leur synthèse n'est pas encore identifié.

1.4. Cytokines et action sur le système nerveux central

Les symptômes non spécifiques observés au cours de processus infectieux tel que l'hyperthermie, l'anorexie et l'apathie suggèrent que les cytokines, outre leur action spécifique au cours de la réaction immunitaire, remplissent également une fonction importante d'information du cerveau de la présence d'un processus infection dans les tissus périphériques. Le cerveau intègre alors cette information et initie les réponses physiologiques et comportementales appropriées pour maintenir l'homéostasie.

Il existe ainsi une communication bidirectionnelle entre le système nerveux central et le système immunitaire [92].

2. APPLICATIONS PRATIQUES

L'interrelation entre le système neuroendocrinien et le système immunitaire permet de comprendre et de mesurer d'importantes applications pratiques, en particulier les effets du stress sur le système immunitaire et les perturbations liées à la mise-bas.

2.1. Les effets du Stress

Les stimuli qui dépassent le seuil de confort, déclenchent des décharges d'ACTH au niveau adénohypophysaire. L'augmentation d'ACTH entraîne alors la libération de glucocorticoïdes qui présentent des propriétés immunosuppressives. Ainsi, des conditions de stress, surtout quand elles s'exercent pendant des périodes prolongées, peuvent conduire à l'inhibition de certaines fonctions immunitaires.

En conditions d'élevage, les facteurs de stress sont nombreux : le stress alimentaire, stress lié aux conditions climatiques et en particulier à la température ; stress du à l'impossibilité d'exprimer des comportements naturels, stress induit par l'interaction avec les congénères, etc. J.J. McGlone (1990) [109] relate des perturbations de l'immunité liées au comportement. Il constate entre autres que les animaux dominants et les animaux soumis souffrent de stress du à leur statut social ; au sein d'un troupeau, les animaux à statut social intermédiaire auraient le système immunitaire le plus performant. Par ailleurs, il semblerait que la présence de congénères facilite l'adaptation à un facteur de stress, de même que l'adoption de mouvements stéréotypés (léchage, pica, etc.) que l'on peut quelquefois observer chez certains individus. D'autres hormones, telles que l'hormone de croissance ou la prolactine, et certaines cytokines peuvent intervenir et freiner l'effet immunosuppresseur.

2.2. Influence de la Mise Bas

Le taux d'excrétion d'œufs de strongles augmente fortement juste avant la mise-bas chez les ruminants [85], [13], [137], [26]. La prolactine a été suspectée d'être responsable de ce phénomène.

Chez la brebis, E. Romjali et al. (1997) [137] ont observé une augmentation significative du taux d'excrétion fécal d'œufs de strongles seulement après la mise-bas, avec une intensité en relation avec le génotype (phénomène beaucoup plus accentué chez des brebis de race Sumatra que chez des brebis croisées Blackbelly-Sumatra). I.A. Jeffcoat et al., (1990) [85] ont également observé un accroissement post-partum du taux d'œufs de strongles dans les matières fécales, débutant une semaine après la mise-bas : aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre l'augmentation du taux de prolactine et celui du nombre d'œufs de strongles dans les matières fécales. I.A. Barger (1993) [13] est arrivé à cette même conclusion : le rôle de la prolactine dans ce phénomène n'a pas été identifié.

Chez la chèvre, l'augmentation du nombre d'œufs dans les matières fécales commence plus tôt. D'après C. Chartier et al. (1998) [26], le taux d'œufs dans les matières fécales augmente de manière significative deux semaines avant la mise-bas et dure jusqu'à deux semaines post-partum. Les chèvres connaissent ainsi un relâchement de l'immunité en période peri-partum comme les brebis (A. Vlassoff et al., 1999) [196]. D'autre part, C. Chartier et al. (1998) [26] ont également pu mettre en évidence une corrélation positive entre le taux de prolactine plasmatique et le nombre d'œufs dénombrés dans les fèces des chèvres.

L'augmentation de l'excrétion d'œufs de strongles dans les matières fécales autour de la mise-bas est de grande importance épidémiologique. En effet, ce phénomène conduit à la présence d'un grand nombre de larves infestantes dans le milieu au moment de la présence des jeunes animaux, particulièrement réceptifs à l'infection.

III. CONDUITE DU TROUPEAU ET IMMUNISATION DES ANIMAUX

1. AGE AU SEVRAGE

D.L. Watson et H.S. Gill se sont penchés sur l'effet du sevrage chez l'agneau Mérinos sur la susceptibilité à l'infection par les nématodes. Dans une première étude, ils ont conclu que les agneaux nouveau-nés ne développent aucune résistance [197]. Puis, ils ont montré que les agneaux sevrés avant l'âge de trois mois sont beaucoup plus fragiles face à l'infection par des nématodes que des agneaux de même âge non sevrés ou des agneaux sevrés après trois mois [198]. Les conclusions de K.L. Shaw et al. (1995) [151] rejoignent ces résultats : le sevrage à 4 mois n'a pas d'impact sur le développement de l'immunité face à *Haemonchus contortus*.

2. IMPORTANCE DE L'ALIMENTATION

Les animaux parasités par les strongles gastro-intestinaux subissent le double effet de l'anorexie induite et des pertes de protéines dues à la production accrue de mucoprotéines, au renouvellement accéléré des cellules épithéliales de l'intestin et éventuellement à la diarrhée [193], [35]. Ces pertes ont pour conséquence directe un ralentissement de la croissance osseuse et musculaire, de la production de lait et de laine.

De nombreux travaux se sont ainsi intéressés à la complémentation des animaux parasités pour prévenir les pertes économiques liées au parasitisme.

2.1. Taux protéique de l'alimentation et immunisation

a- Protéines et développement de l'immunité chez le jeune

De nombreuses expériences ont été menées sur la mise en place de l'immunité chez le jeune ruminant, en fonction de la teneur en protéines de la ration alimentaire dispensée.

Les résultats sont unanimes : un déficit de protéines dans la ration freine le bon développement de l'immunité et la croissance de l'animal [89].

Il semblerait que chez les jeunes animaux soumis à une primo-infection, l'apport d'une ration enrichie en protéines n'a pas d'incidence sur le nombre de larves pouvant s'établir [191], [99], [35], mais sur le développement de l'immunité. T. Kambara et al. (1996) [88], ont montré que les agneaux exposés à *T. colubriformis* et nourris avec une ration enrichie en protéines présentent une meilleure réponse des lymphocytes CD4+ et localement des lymphocytes T19+. D.A. Israf et al. (1996) [79] vont dans le même sens puisqu'ils observent une meilleure réponse des cellules éosinophiles et de mastocytes au niveau de la muqueuse digestive des agneaux parasités par *Nematodirus battus* et nourris avec une ration riche en protéines.

b- Protéines et expression de l'immunité chez le jeune en croissance

Chez les animaux en croissance, l'expression de l'immunité face aux strongyloses gastro-intestinales est largement influencée par l'apport en énergie et en protéines [103], [35].

M.F. Van Houtert et al. présentent des articles très nuancés : ils montrent que l'effet bénéfique des protéines dans la ration dépend de la nature des protéines apportées [192], et de la quantité [193] ; la réponse à l'apport en protéines dépend aussi de la race de l'hôte [193]. Stear et al. (2000) [172] insistent également sur l'effet génétique dans la réponse favorable à une ration hyperprotéique : il faut associer le bénéfice génétique et alimentaire pour obtenir des résultats intéressants.

F.U. Datta et al. (1999) [37] ont montré qu'il suffit d'alimenter les agneaux pendant une courte période après le sevrage avec un aliment enrichi en protéines pour améliorer la qualité des défenses immunitaires contre *Haemonchus contortus* et *Trichostrongylus colubriformis*, le taux de croissance et la production de laine.

c- Protéines et immunité chez la femelle en péripartum

Chez les femelles, en particulier les brebis, on observe une baisse de l'immunité face aux strongles gastro-intestinaux dans la période peri-partum. Cette baisse semble liée à plusieurs facteurs parmi lesquels on identifie surtout un rôle hormonal (rôle de la prolactine, des corticoïdes, de la progestérone et des oestrogènes...), mais aussi une influence nutritionnelle puisque le taux d'ingestion diminue fortement en fin de gestation. Ainsi on constate que le taux d'excrétion d'œufs augmente de manière significativement plus importante chez les brebis ne recevant pas de supplémentation protéique ; ce taux peut-être divisé par 8 par un apport de farine de poisson.

L'apport de protéines métabolisables semble ainsi avoir une influence directe sur l'expression de l'immunité chez les brebis [193], [35], [87], [12], [76].

Chez la chèvre, l'apport de protéines semble également améliorer la résistance face aux strongles gastro-intestinaux. Ceci paraît particulièrement marqué chez les femelles fortes laitières. En effet, la production de lait entre en compétition avec la résistance face au parasitisme. Setter et al. (2000) [51] ont montré que l'apport de protéines à la femelle gestante ou en lactation diminue le taux d'excrétion fécal d'œufs de strongles et augmente le taux d'éosinophiles circulants.

2.2. Autres éléments alimentaires et immunité

a- Les minéraux

Le sélénium n'a d'effet significatif sur l'immunité des animaux [186], [105].

En revanche, une carence en Cobalt semble augmenter la sensibilité des ruminants aux infections parasitaires [186].

D'après S.J. McClure et al. (1999) [107], il existe un apport optimal de molybdène dans l'alimentation (4 à 8mg par ovin) pour lequel le taux d'excrétion fécal des œufs de strongles diminue de 90%. Associé à cela ils ont observé que l'apport de molybdène induit une augmentation des taux d'anticorps et de lymphocytes spécifiques des strongles, ainsi que des granulocytes dans la muqueuse digestive.

b- Les tanins

Les tanins sont apportés dans l'alimentation par les fourrages, se fixent aux protéines du rumen et les rendent non dégradables. Ainsi, le taux de protéines disponibles pour l'animal augmente. Au regard de l'effet favorable des protéines sur l'immunisation, les tanins jouent donc un rôle positif indirect [34]. Une étude de S. Athanasiadou (2000) [5], approfondie par V. Paolini (2002) [126], démontre que l'apport de longue durée de tanins dans l'alimentation des moutons limite l'établissement des larves de *Trichostrongylus colubriformis* et agit sur les adultes établis. Il apparaît de plus dans cette étude que les tanins condensés présentent une action anthelminthique.

Pour conclure, l'alimentation des animaux présente une importance dans le développement et l'expression de l'immunité face aux strongyloses tant d'un point de vue quantitatif (en particulier des protéines et des minéraux) que qualitatif (présence d'acides aminés particuliers, de tanins...).

3. GESTION DU PÂTURAGE ET IMMUNISATION

Comme évoqué au cours du chapitre II et précisé par J.H. Boon et al. [22] et H.W. Ploeger [131], [133], la bonne immunisation des animaux dépend du taux d'infection auxquels ils sont soumis au cours de leur première année de pâturage : une trop faible exposition aux strongles limite le développement de l'immunité, une infestation très importante stimule beaucoup le système immunitaire, mais provoque aussi des signes cliniques.

La gestion du pâturage a pour but de contrôler la population de larves infestantes, afin de limiter l'infection des animaux qui y pâturent. Il faut rechercher l'équilibre entre la qualité de l'immunisation des animaux et l'intensité des signes cliniques. Trois types de stratégies permettent de réduire la charge parasitaire des pâtures : la stratégie de prévention (pratiques culturales sur les parcelles pour exporter les œufs et larves infestantes avant la pâture), la stratégie de dilution (mélange d'animaux de sensibilité différente) et la stratégie d'échappement (abandon des parcelles contaminées).

3.1. Pratiques culturelles sur les parcelles pâturées

La pratique de cultures dérobées ou le retournement des prairies tous les 2 à 3 ans permet de réduire les populations parasitaires dans des proportions intéressantes, sans pour autant les éliminer.

3.2. Pâturage mixte ou alterné

a- Avec un type d'hôte

Il peut être intéressant d'exploiter la différence de sensibilité entre animaux jeunes, très réceptifs à la contamination parasitaire et adultes immunisés. Sur des parcelles saines il est convenant de faire pâturer d'abord les animaux les plus réceptifs, les jeunes, puis les adultes. Sur des parcelles contaminées, il faut inverser l'ordre, car la contamination peut diminuer si seuls des adultes pâturent.

Une autre stratégie consiste à mélanger des animaux de réceptivité différente. Les adultes diluent alors la forte contamination de la parcelle par les plus jeunes.

Ces systèmes ont surtout été recommandés en élevage ovin et bovin, mais ne sont pas applicables en l'état chez les caprins. En effet, la capacité d'immunisation des chèvres adultes vis à vis des strongles semble tout à fait modérée.

b- Avec plusieurs espèces hôtes

Ce système propose de diluer la charge parasitaire de la parcelle par un pâturage commun ou alterné de deux espèces non susceptibles aux mêmes parasites. Par exemple : petits ruminants et bovins ou équins ; bovins et équins, etc. Il faut cependant veiller à ce que *Trichostrongylus axei* ne soit pas l'espèce majeure sur la parcelle, car ce strongle est commun à tous les herbivores, de même pour *Haemonchus placei* qui est pathogène chez les ovins, caprins et bovins. Dans la plupart des régions tempérées, on peut associer sans crainte les différentes espèces d'hôtes [12], [181].

L'association la plus courante dans nos pays est la combinaison ovin-bovin. Il semblerait qu'elle permette de réduire le parasitisme chez les deux espèces surtout durant la seconde saison d'herbe [124]. Cependant, au bout de la quatrième année la tendance est inversée [6].

3.3. Rotation et abandon des parcelles

Dans ce système de pâturage, la surface de pâturage est subdivisée en plusieurs parcelles occupées, puis inoccupées pendant des périodes définies. Il faut trouver un équilibre satisfaisant entre le nombre de parcelles, le nombre de rotations, la période de pâture et la durée d'assainissement [12].

Dans les régions tempérées le repos long (6 à 9 mois) est le seul moyen pour réduire efficacement la population parasitaire de la parcelle [181]. Pour ce faire, deux stratégies sont envisageables :

- mise à l'herbe en début de saison de pâture sur des parcelles non pâturées depuis au moins le mois de juillet de la saison précédente.
- mise à l'herbe tardive sur des parcelles déjà récoltées (foin, ensilage...). Cette méthode est coûteuse, car elle force à garder les animaux à l'intérieur plus longtemps ; de plus, elle est aussi dépendante des aléas climatiques.

L'idéal consisterait peut-être dans la combinaison des deux systèmes, mais nécessite alors une gestion lourde et rigoureuse des parcelles.

Pour limiter l'apparition de signes cliniques et maintenir une dose infestante efficace des périodes de repos plus court peuvent suffire. Eysker et al. [54], [55], [56], ont testé différents systèmes de rotation susceptibles de limiter la charge parasitaire des pâturages. Au vu de leurs résultats il s'avère que changer les veaux toutes les semaines de pâture en tournant sur six parcelles [54] et [55], prévient l'apparition de signes cliniques graves ; ceci n'est pas le cas si l'on réalise des rotations par quinzaine [55], sur trois pâtures. Eysker et al. concluent que la rotation toutes les semaines ou toutes les deux semaines ne permet pas d'obtenir l'objectif souhaité. Ils ont obtenu le meilleur résultat en changeant les veaux de pâture tous les mois : début juillet, début août et début septembre, avec le retour à l'étable au mois d'octobre, afin d'éviter les fortes contaminations de fin de saison. Les animaux ayant suivi ces trois rotations n'ont présenté qu'un faible taux d'infestation en fin de saison et une bonne immunisation. En effet, l'infection test a montré une diminution de l'établissement des larves d'*Ostertagia ostertagi* de près de 70%.

Sous nos latitudes des périodes de repos courtes ne permettent donc pas d'obtenir un assainissement des parcelles, mais la diminution de charge parasitaire après un mois de repos semble être suffisante pour limiter les signes cliniques déclarés par les animaux.

On peut optimiser le système en appliquant la méthode « treat and move », qui consiste à déplacer les animaux sur des parcelles propres après traitement. Il est toutefois déconseillé d'appliquer ce principe en présence de parasites résistants, car il risque alors de conduire à une contamination généralisée des parcelles avec des populations parasitaires résistantes.

4. TRAITEMENTS ANTHELMINTHIQUES ET IMMUNISATION

Actuellement, l'emploi des anthelminthiques est généralisé pour lutter contre les pertes économiques dues aux strongyloses.

Les animaux jeunes constituent le groupe à risque majeur, en particulier lors de leur première saison de pâture. En absence de mesures préventives, ils sont alors souvent victimes de signes cliniques plus ou moins sévères qui engendrent des pertes de production, voir la mort de l'animal. Dans nos pays, les jeunes animaux de l'année sont donc traités quasi systématiquement.

Les sujets traités en première saison de pâture ne déclarent pas de signes cliniques en relation avec des infections helminthiques, mais en subissent souvent les effets pathogènes l'année suivante.

De nombreux auteurs se sont intéressés à l'incidence des traitements anthelminthiques sur l'acquisition de l'immunité. Les études se déclinent en fonction de la stratégie de traitement (traitement continu par administration d'un bolus ou traitements ponctuels) et de la nature de la molécule anthelminthique adoptées.

4.1. Traitement et contamination du pâturage

L'influence du traitement sur la contamination du pâturage est un point important car, l'immunisation des animaux est souvent fonction du taux d'infestation : une relation parabolique relie la prise de poids (signe de résistance et/ou de résilience) et le niveau d'infection [22], [131], [133]. Il existe donc un niveau d'infection optimal au-delà duquel les

animaux risquent de déclarer des signes cliniques et en dessous duquel l'immunisation des animaux n'est pas suffisante.

L'intensité du traitement doit donc être adaptée à la charge parasitaire du terrain de pâture :

- si le taux de larves infestantes est bas, il n'est pas nécessaire, ni recommandé de traiter trop et avec des molécules trop puissantes. Ceci ne présenterait en effet aucun avantage en terme de production, mais risque au contraire de sélectionner des résistances et d'empêcher une bonne immunisation des animaux.
- si le niveau de contamination du pâturage est élevé, le traitement s'impose pour limiter le nombre de cas cliniques et les pertes économiques. De plus, le système immunitaire des animaux continue à être stimulé malgré le traitement, car le taux de larves infestantes ingéré est élevé.

4.2. Pratiques de traitement et immunisation

Actuellement, la vermifugation est pratiquée avec des bolus, qui libèrent de façon continue ou périodique une molécule anthelminthique, ou par des traitements ponctuels à des moments plus ou moins raisonnés, en fonction de l'épidémiologie des strongyloses.

La nature des molécules employées est diversifiée : actuellement 6 principales familles existent sur le marché pour traiter les strongyloses gastro-intestinales : les avermectines (ivermectine, doramectine, eprinomectine...), les milbémycines (moxidectine), les benzimidazoles (albendazole, oxfendazole, fenbendazole...) , les organophosphorés , les imidazothiazoles (tetramisole, levamisole) et les tetrahydropyrimidines (pyrantel, morantel).

a- Traitement par bolus anthelminthique

Divers travaux ont été menés sur l'administration de bolus anthelminthiques et le développement de l'immunité. Ainsi, l'impact des bolus d'albendazole [185], [184], [18], de fenbendazole [93], [15], d'oxfendazole [81], [47], d'ivermectine [148], [29], [28] et de morantel [194] a été étudié.

Les résultats sont concordants : l'utilisation de bolus anthelminthiques limite très certainement l'immunisation des animaux, car elle diminue les contacts hôte-parasite. Cependant, il semblerait que la résistance aux effets pathogènes de la réinfestation se développe plus rapidement et à des niveaux d'exposition plus faibles que la résistance contre l'établissement des larves [133]. Ainsi, comme nous l'avons vu, les animaux traités en première saison de

pâture s'infectent davantage que des animaux non traités, mais ne déclarent pas de signes cliniques, ou avec une symptomatologie relativement frustrée.

L'utilisation des bolus pose un autre problème : la sélection de parasites résistants. I.A. Sutherland et al. (2000) [183] ont en effet montré que les doses résiduelles libérées par les bolus peuvent favoriser la sélection de parasites résistants.

b- Vermifugation ponctuelle

L'effet du traitement anthelminthique sur l'immunité est fonction de la molécule administrée. Les benzimidazoles permettent l'installation d'une immunité protectrice intéressante [167], [143], le lévamisole [167] et les avermectines [210], [195], [141] par contre paraissent être trop immunosuppresseurs et leur utilisation exagérée en première année engendre des problèmes au cours de la seconde période de pâture.

Ainsi, on peut dire que la réduction du contact hôte - parasite au cours de la première saison de pâture, liée aux traitements anthelminthiques, entraîne une diminution de la résistance. D'après E. Claerebout et al. (2000) [33], le niveau de résistance acquise et la suppression du contact hôte- parasite sont liés dans une relation inversement proportionnelle. Au cours de la seconde saison de pâture, les différences d'immunisation s'atténuent entre les animaux traités et non traités.

Alors quel bilan entre la protection de première année et le manque de protection immunitaire la seconde saison ? (tableaux VII et VIII).

4.3. Traitement et prise de poids

La plupart des auteurs ont observé une meilleure prise de poids au cours de la première année chez les animaux vermifugés par rapport aux animaux non-traités ; puis, une inversion en deuxième année, avec finalement des moyennes de poids équivalentes entre ces deux groupes d'animaux à la fin de la seconde saison de pâture [29], [28], [148], [18], [93], [167]. Ploeger et al. (1990) [132] avaient effectivement montré que chez des jeunes non-traités en première saison de pâture, l'immunisation avait un effet positif sur la prise de poids en deuxième année. Il serait ainsi aisé de conclure que le traitement n'apporte pas de gain économique, puisque le bénéfice de la première année est perdu l'année d'après, suite au manque d'immunisation.

Cependant, Entrocasso et al. [50], [49] ont montré que l'infection parasitaire en première année réduisait l'anabolisme protéique, qui sera compensé en seconde année par un dépôt accru de graisses. Ceci signifie, qu'à poids égal, la qualité de carcasse d'un animal n'ayant pas souffert du parasitisme en première saison de pâture est meilleure.

4.4. Tendances actuelles de traitement

La fréquence et l'intensité du traitement ont un effet sur le développement de l'immunité contre les strongles, et associées aux erreurs de posologie constituent autant de facteurs favorisant l'apparition de résistances chez les parasites que l'on cherche à combattre.

Ainsi, plusieurs programmes de recommandations aux éleveurs ont été fondés, afin de les encourager à une utilisation plus judicieuse des traitements (par exemple : Wormkill, Drenchplan ou Crack.).

J.L. Howard et R.A. Smith [77] recommandent un schéma de traitement, illustré dans les tableaux VII et VIII, qui tiennent compte du type d'animal, de son statut immunitaire et de son exposition aux strongles.

Tableau VII : Priorités de traitement pour les **bovins laitiers**, en fonction de leur exposition aux strongles.

Classe d'animaux	Statut immunitaire	Exposition	Action
Taureaux	Variable	Variable	Traiter
Vaches au pâturage	Elevé	Faible	Pas de traitement
	Faible	Elevée	Traiter
Génisses 1 ^{ère} année de pâture	Faible	Elevée	Traiter
Génisses 2 ^{ème} année de pâture	Variable	Variable	+/- traiter

Tableau VIII : Priorités de traitement pour les **bovins allaitant**, en fonction de leur exposition aux strongles.

Classe d'animaux	Statut immunitaire	Exposition	Action
Taureaux	Variable	Variable	Traiter
Vaches au pâturage	Elevé	Faible	Pas de traitement
	Faible	Elevée	Traiter
Veaux non sevrés	Faible	Variable	+/- traiter
Veaux sevrés	Faible	Elevée	traiter
Taurillons	Variable	Faible	traiter à l'achat

IV. STIMULATION DE L'IMMUNITE : VACCINATION

La recherche de méthodes vaccinales est motivée par l'apparition de plus en plus inquiétante de résistances aux anthelminthiques. Associé à cela, l'emploi des anthelminthiques a aussi des conséquences sur l'environnement (effet sur la faune du sol...) et éventuellement sur les consommateurs (résidus...).

Cependant, la vaccination contre les strongyloses semble confrontée à des contraintes. D'après ce que nous avons vu au cours de l'étude des mécanismes immunitaires mis en jeu au cours des strongyloses, il apparaît que seul une partie du cortège de défense est spécifique de l'agent pathogène en cause. D'autre part, les mécanismes non spécifiques contribuent à l'apparition de manifestations pathogènes.

Pour être efficaces les vaccins doivent donc stimuler l'immunité de protection de l'hôte ou diriger la réponse immunitaire contre des éléments essentiels à la survie des parasites tels les produits de sécrétion et excrétion, les protéines de la cuticule ou encore du tube digestif.

Faisons dans un premier temps un point sur les antigènes connus des différents strongles, puis intéressons-nous à l'état de la recherche sur les vaccins.

1.1. Les antigènes des strongles gastro-intestinaux

On distingue deux grands groupes d'antigènes : les antigènes exposés et les antigènes cachés.

Les antigènes exposés constituent la « carte de visite » du parasite, chaque espèce, chaque stade parasites présentant des antigènes spécifiques. C'est contre ces antigènes que se dirige la réaction immunitaire de l'hôte.

De nombreux antigènes exposés ont été identifiés. Cependant, leur utilisation pour la vaccination des animaux pose le problème du risque d'apparition de réactions d'hypersensibilité et donc d'un effet pathogène pour l'hôte. En effet, des animaux infectés par un parasite peuvent se sensibiliser à un antigène donné, puis déclarer une réaction d'hypersensibilité lors de l'injection d'un vaccin contenant cet antigène.

Ainsi, ces antigènes servent plutôt au diagnostic des strongyloses qu'à la vaccination des animaux.

L'étude des antigènes cachés a débuté lorsque l'on s'est rendu compte que la vaccination avec des antigènes exposés pouvait être à l'origine de réactions d'hypersensibilité. Ces antigènes correspondent à des éléments parasitaires qui ne rencontrent pas les cellules du système immunitaire de l'hôte et ne sont donc pas la cible des défenses immunitaires naturelles. Ils présentent alors un intérêt pour la vaccination s'ils peuvent être atteints par les éléments immunitaires solubles.

Les antigènes cachés les plus intéressants paraissent de ce fait être les antigènes de la membrane du tube digestif des parasites : l'hôte n'est pas sensibilisé contre ces antigènes, mais suite à la vaccination, le parasite subit « l'attaque immunitaire » en absorbant ses repas.

Cette stratégie vaccinale est ainsi intéressante en particulier pour les strongles hématophages, mais aussi pour les strongles chymivores qui absorbent les éléments immunitaires libérés dans le mucus digestif.

La vaccination avec des antigènes cachés présente l'avantage de ne pas susciter de phénomènes d'adaptation du parasite puisqu'il ne s'agit pas d'une cible naturelle du système immunitaire des hôtes.

Jusqu'ici les études ont été orientées vers les strongyloses les plus pathogènes, à l'origine des plus grandes pertes économiques : l'haemonchose et l'ostertagiose, mais aussi l'oesophagostomose et la cooperiose.

1.2. Vacciner contre *Haemonchus contortus*

Depuis plusieurs années les chercheurs se penchent sur la vaccination des ovins contre *Haemonchus contortus*. On peut constater en effet, nombre de publications relatant de protocoles de vaccination utilisant divers antigènes.

a- Vaccination avec des antigènes de surface du parasite

H.J. Jacobs et al. (1990) [82] ont identifié et purifié un antigène de surface (Hc-sL3), spécifique des larves infestantes L3 de *H. contortus*. La vaccination par injection directe dans

la paroi de la caillette de cet antigène combinée à de l'hydroxyde d'aluminium qui stimule la réponse Th2, a diminué le taux d'excrétion fécale d'œufs de *H. contortus* de 64%.

b- Vaccination par infection « tronquée »

L'infection artificielle avec des larves L3, tronquée par un traitement anti-parasitaire, a permis d'obtenir des résultats encourageants quant à l'immunité conférée. Les résultats semblent d'autant plus intéressants que l'immunité induite protège aussi contre les infections par *Ostertagia circumcincta* [168].

c- Vaccination avec des molécules de faible poids moléculaire issues de homogénats de vers adultes

La vaccination avec deux peptides p26/23 chez des agnelles a permis d'obtenir une réduction supérieure à 60% du taux d'excrétion fécal d'œufs parasites et une diminution de la population de *H. contortus* de 61,6% [42]. Les essais de vaccination par Schallig et al. (1997) [146] avec des antigènes de faible poids moléculaire isolés à partir d'homogénats de vers adultes entiers semble plus efficace, car le nombre d'œufs dans les fèces après infection à été réduit de 99,9% et le nombre de vers présents dans la caillette de 97,6%.

Chez la chèvre, l'immunisation avec des antigènes de *Haemonchus contortus* adultes confère une certaine immunité. Cependant, il apparaît que l'adjuvant de Freud, souvent utilisé, induit une immunosuppression contre *H. contortus* et limite ainsi l'effet du vaccin [91].

d- Vaccination avec des produits de sécrétion/excrétion

H.D.F.H. Schallig et al. [147], [145], [144], se sont penchés sur la vaccination contre *Haemonchus contortus* grâce à des molécules de sécrétion/excrétion. L'efficacité obtenue était moyenne : une réduction de 32,2% du nombre d'œufs excrétés dans les fèces et la population de vers dans la caillette restreinte à 63,7% par rapport à celle observée chez des animaux non vaccinés.

La vaccination avec deux protéines de 15 et 24 kDa sécrétés par les *H. contortus* adultes paraît également intéressante [145], [144], [146], [162].

e- Vaccination avec des antigènes de la membrane intestinale de *Haemonchus contortus*

Vaccination avec l'antigène H11

Un antigène en particulier, H11, identifié chez *Haemonchus contortus* au stade adulte, a donné des résultats vaccinaux très prometteurs [120], [3], [4], [95]. La vaccination a permis

de réduire la population de vers de 90% et le taux de ponte de 94% chez le mouton [121], [162]. Chez la chèvre, la population de vers se trouve réduite de 60% et le taux d'excrétion d'œufs de 87 à 95% [84]. L'efficacité prouvée du vaccin est de plusieurs mois (au-delà de 168 jours) [4]. D'autre part, S.J. Andrews et al. (1995) [3] a également mis en évidence l'efficacité du vaccin sur les brebis gestantes (réduction du taux d'excrétion fécal d'œufs de strongles de 98 à 99%) et un transfert de cette immunité aux agneaux.

Vaccination avec l'antigène H-gal-GP

En 1996, Smith et al. [161] ont testé la vaccination de moutons avec une grande glycoprotéine H-gal-GP, extraite de la membrane intestinale du parasite *Haemonchus contortus*. Les essais de vaccination avec des sous-unités de cette glycoprotéine n'ont pas permis d'obtenir une immunisation comparable à celle obtenue par la vaccination avec la molécule entière, suggérant ainsi l'effet complémentaire des différentes sous-unités dans la vaccination [161].

Vaccination avec la protéine intestinale TSBP

L'équipe de Knox et al. (1999) [96] a testé une protéine intestinale (TSBP) de *Haemonchus contortus* combinée à divers peptides augmentant l'activité cystéine protéasique. L'immunisation obtenue a réduit l'excrétion fécale d'œufs du parasite de 47 à 74%.

D'autres antigènes de la membrane intestinale d'*Haemonchus contortus* ont permis la vaccination chez le mouton : le complexe glycoprotéique H-sialgal-GP et les protéines p46 et p52 [165].

La vaccination de veaux avec un homogénat du tube digestif d'*Haemonchus placei* donne également des résultats très satisfaisants [157], [86].

Un résultat vaccinal intéressant à été obtenu en 2000 par l'équipe de Smith et al. [165]. Ils ont mis en évidence la ressemblance des antigènes intestinaux de *H. contortus* avec ceux isolés d'*Ostertagia ostertagi*. La vaccination des moutons avec ces antigènes induit une bonne protection contre *H. contortus* avec une diminution du taux de ponte de 81 à 97% et une réduction de la population parasitaire de 57 à 84%.

1.3. Vacciner contre l'Ostertagiose

a- Vaccination avec des antigènes de surface du parasite

La vaccination contre *Teladorsagia circumcincta* chez le mouton avec des antigènes de surface de ce parasite a été testée par Wedrychowicz et al. (1992 et 1995), [200], [199]. L'infection artificielle des animaux vaccinés a montré une protection de 72%.

b- Vaccination contre les larves L3 et L4

La pathogénie d'*Ostertagia spp.* est surtout liée aux larves, en particulier à leur comportement d'hypobiose. Différentes approches vaccinales contre les larves L3 et L4 ont ainsi été envisagées.

E. Claerebout et al. (1996) ont testé l'immunisation de jeunes veaux contre *O. ostertagi* par des infections artificielles tronquées avec des larves L3 : administration de larves L3 aux animaux, puis traitement anthelminthique après 21 jours avant l'apparition des stades 5 et adultes. Le développement immunitaire obtenu après ce type de mise en contact est insuffisant [30].

D'autres auteurs ont entrepris d'immuniser des veaux avec des larves L3 d'*O. ostertagi*. L'administration mensuelle de larves L3 normales ou hypobiotiques dès le mois de janvier permet d'immuniser les animaux avant la mise à l'herbe [27].

D.J. McGillivray et al. (1992) [108] ont isolé un antigène de 31 kDa spécifique des larves L3. L'immunisation avec cet antigène stimule de manière significative les défenses humorales et cellulaires. L'auteur ne donne pas de précisions quant à l'effet sur la population parasitaire de l'hôte.

Les essais sur la vaccination de bovins avec des produits de sécrétion/excrétion et d'antigènes somatiques de larves L4 sont restés jusqu'ici sans succès de protection, bien qu'il y ait une augmentation des IgG1 et IgG2 [71].

c- Vaccination avec des antigènes de la membrane intestinale

Bien que les strongles du genre *Ostertagia* ne soient pas hématophages, il semble qu'ils absorbent néanmoins des anticorps de l'hôte [122]. La vaccination avec ce type d'antigène peut ainsi être envisagée. S'inspirant de la recherche sur la vaccination contre *H. contortus* avec des antigènes issus de la membrane intestinale du parasite, Smith et al. (1981, 2000)

[163], [164] ont cherché à isoler ce type d'antigène chez *O. ostertagi*. Pour ce faire, l'équipe a utilisé deux ligands Peanut et Con A. La vaccination de bovins avec les fractions se liant à ces deux ligands a induit une protection modérée, mais significative s'exerçant essentiellement sur le taux de ponte de vers. Ce vaccin a d'autre part fait preuve d'une caractéristique intéressante : il induit une bonne protection contre *Haemonchus contortus* chez le mouton.

La vaccination croisée inverse a été examinée : Siefker et al. (2000) [156] ont récemment essayé de vacciner des bovins avec des extraits intestinaux de *Haemonchus contortus*. La vaccination a induit une stimulation de l'immunité avec une augmentation des taux sanguins de IgG1 et IgG2, cependant aucun effet sur la population de *Ostertagia* n'a pu être mise en évidence. En effet, les valeurs du taux de ponte, de la taille de la population d'*Ostertagia* dénombrée dans la caillette et de la longueur des vers adultes sont restés comparables à celles observés chez des animaux non vaccinés. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer cet échec : les antigènes utilisés n'induisent pas d'immunité dirigée contre des éléments constitutifs d'*O. ostertagi* ; l'immunité induite agit bien sur *O. ostertagi*, mais ne nuit pas au parasite parce que l'antigène cible n'est pas essentiel ou parce que le taux d'anticorps reste trop faible pour être efficace.

1.4. Vacciner contre *Oesophagostomum spp.*

a- Vaccination par infection atténuée

La vaccination de bovins, avec des larves L3 irradiées d'*Oesophagostomum radiatum* a induit une forte immunité mais qui conduit à une augmentation importante de nombre nodules dans l'intestin. L'intérêt de ce type de vaccin est donc discuté [150].

b- Vaccination avec des homogénats de vers adultes

L.C. Gasbarre et al. ont identifié cinq immunogènes solubles issus d'homogénats de vers adultes de poids moléculaire entre 70 et 150 kDa [58] et ont testé la vaccination de bovins contre *O. radiatum*. L'immunité conférée était significative et s'exprimait surtout par l'augmentation des anticorps IgG2 [62].

La vaccination avec des antigènes somatiques extraits de vers adultes par East I.J. et al. (1994) [48] a également induit une bonne protection avec une diminution du taux de production d'œufs de 51% et une réduction de la population parasitaire de 47%.

c- Vaccination avec des produits de sécrétion/excrétion

La vaccination avec des produits issus de la sécrétion/excrétion de larves d'*O. radiatum* L3 et L4 ne diminue pas le nombre de parasites présents après infection, mais elle stimule néanmoins l'immunité (augmentation des IgG et des IgA) et permet de prévenir la perte de poids observée chez les bovins atteints non vaccinés [59].

1.5. Vacciner contre la *Cooperiose*

D.C. De Graaf et al. ont identifié deux antigènes de 14,2 et 14,9 kDa dans les extraits d'homogénats de *Cooperia oncophora* [39], mais ces molécules semblent surtout présenter un intérêt diagnostic.

La vaccination avec des molécules de sécrétion/ excrétion de *Cooperia punctata* donne des résultats variables. La diminution de la population parasitaire est très variable (16 à 80 %) [102].

1.6. Conclusion sur la vaccination contre les strongyloses

L'étude des avancées scientifiques sur la vaccination contre les strongyloses permet de constater que la vaccination contre *Ostertagia spp.* pose encore beaucoup de problèmes, mais que pour d'autres genres il existe des pistes intéressantes. Les recherches sont les plus avancées et les plus prometteuses pour le vaccin contre *Haemonchus contortus* avec la protéine intestinale H11. Il s'avère toutefois que, encore aujourd'hui, aucun vaccin n'a été mis sur le marché.

Il est aussi intéressant de constater qu'il existe des antigènes communs à différentes espèces de strongles et une « l'homologie extensive » entre les antigènes des larves des différentes espèces de strongles [118]. Il est peut-être envisageable de concevoir un vaccin polyvalent.

Conclusion

L'immunité au cours des strongyloses chez les ruminants fait l'objet des réflexions de nombreuses équipes de recherche et motive le travail sur ses divers aspects.

Les mécanismes immunitaires sont complexes et il reste de nombreux points obscurs : l'extrapolation à partir du modèle murin, bien connu aujourd'hui, n'est que partiellement possible ; il existe des variations en fonction de l'espèce, de la race, de l'âge des animaux et de l'espèce de strongle étudiée.

Le sujet est d'importance, car les strongyloses font partie de la gestion quotidienne dans les élevages et leur expression clinique et le diagnostic font l'objet de l'activité banale des vétérinaires. Leur impact économique est notable : pertes de production et coût des traitements anthelminthiques. D'ailleurs, la maîtrise des strongyloses représente un vaste marché pour l'industrie pharmaceutique : recherche et développement de molécules anthelminthiques, confrontées au problème de l'apparition de résistances, de la rémanence des produits, de l'impact sur l'environnement et la santé publique, et le marché des vaccins qui reste jusqu'alors peu investi.

Les connaissances actuelles sur la réaction immunitaire contre les strongyloses chez les ruminants permettent de comprendre l'expression de certains signes cliniques et suggèrent des moyens de prévention (gestion du pâturage, programme de vermifugation, maîtrise du stress des animaux, etc.), mais des connaissances plus poussées et précises sont encore nécessaires pour développer pleinement une gestion raisonnée des strongyloses et les méthodes vaccinales polyvalentes.

Liste Bibliographique

1. AGNEESSENS J., CLAEREBOUT E., DORNY P., BORGSTEEDE F.H., VERCRUYSSSE J. Nematode parasitism in dairy cows in Belgium. *Veterinary Parasitology* 2000; **90**: 83-92.
2. ALMERIA S., CANALS A., GOMEZ-MUNOZ M.T., ZARLENGA D.S., GASBARRE L.C. Characterisation of protective immune responses in local lymphoid tissues after drug-attenuated infections with *Ostertagia ostertagi* in calves. *Veterinary Parasitology* 1998; **80**: 53-64.
3. ANDREWS S.J., HOLE N.J.K., MUNN E.A., ROLPH T.P. Vaccination of sheep against haemonchosis with H11, a gut membrane-derived protective antigen from the adult parasite: prevention of the preparturient rise and colostral transfer of protective immunity. *International Journal for Parasitology* 1995; **25**: 839-846.
4. ANDREWS S.J., ROLPH T.P., MUNN E.A. Duration of protective immunity against ovine haemonchosis following vaccination with the nematode gut membrane antigen H11. *Research in Veterinary Science* 1997; **62**: 223-227.
5. ATHANASIADOU S., KYRIAZAKIS I., JACKSON F., COOP R.L. Consequences of long-term feeding with condensed tannins on sheep parasited with *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal for Parasitology* 2000; **30**: 1025-1033.
6. BAIRDEN K., ARMOUR J., DUNCAN J.L. A 4-year study on the effectiveness of alternate grazing of cattle and sheep in the control of bovine parasitic gastro-enteritis. *Veterinary Parasitology* 1995; **60**: 119-132.
7. BAKER D.G., GERSHWIN L.J. Immunoglobulin E and type I hypersensitivity in bovine ostertagiosis. *Veterinary Parasitology* 1993; **46**: 93-102.
8. BALIC A., BOWLES V.M., MEEUSEN E.N.T. The immunobiology of gastrointestinal nematode infections in ruminants. *Advances in Veterinary Parasitology* 2000a; **45**: 181-241.
9. BALIC A., BOWLES V.M., MEEUSEN E.N.T. Cellular profiles in the abomasal mucosa and lymph node during primar infection with *Haemonchus contortus* in sheep. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2000b; **75**: 109-120.
10. BALIC A., CUNNINGHAM C., MEEUSEN E.N.T. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitology Today* 2000c; **16**: 95-101.
11. BAO S.S., McCLURE S.J., EMERY D.L., HUSBAND A.J., BAO S.S. Interleukin-5 mRNA expressed by eosinophils and gamma/delta T cells in parasite-immune sheep. *European Journal of Immunology* 1996; **26**: 552-556.
12. BARGER I.A. The role of epidemiological knowledge and grazing management for helminth control in small ruminants. *International Journal for Parasitology* 1999; **29**: 41-47.
13. BARGER I.A., GERSHWIN L.J. Immunoglobulin E and type I hypersensitivity in bovine ostertagiosis. *Veterinary Parasitology* 1993; **46**: 93-102.
14. BARNES E.H., DOBSON R.J. Persistence of acquired immunity to *Trichostrongylus colubriformis* in sheep after termination of infection. *International Journal of Parasitology* 1993; **23**: 1019-1026.
15. BAUER C. Effects of the fenbendazole SR bolus on *Trichostrongylus* infections in young calves during two consecutive grazing periods. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1999; **106**: 101-105.
16. BEFUS A.D. Immune responses: protective immunity, adaptation and pathogenesis. In: *Enteric Infection* 2 Capman and Hall Medical, London, 1st edition Farthing M.J.G. & Keusch G.T., 1995; 49-70.

17. BEFUS D., LEE T. Unique characteristics of local responses in host resistance to mucosal parasitic infections. *Veterinary Parasitology* 1986; **20**: 175-194.
18. BELL S.L., PERRY K.W., ROWLINSON P. Control of gastrointestinal parasitism in calves with albendazole delivered via intraruminal controlled-release device. *Veterinary Parasitology* 1996; **62**: 275-290.
19. BENDIXSEN T., EMERY D.L., JONES W.O. The sensitisation of Mucosal Mast Cells during infections with *Trichostrongylus colubriformis* or *Haemonchus contortus* in sheep. *International Journal for Parasitology* 1995; **25**: 741-748.
20. BISSET S.A., VLASSOFF A., DOUCH P.G.C., JONAS W.E., WEST C.J., GREEN R.S. Nematode burdens and immunological responses following natural challenge in Romney lambs selectively bred for low or high faecal worm egg count. *Veterinary Parasitology* 1996; **61**: 249-263.
21. BLOOD D.C. and RADOSTITS O.M. *Veterinary Medicine*, 8^{ème} edition. 1502 pages. 1994.
22. BOON J.H., PLOEGER H.W. Weight gain of calves during natural lungworm challenge infection is non-linear related to previous infection history. *Veterinary Parasitology* 1996; **63**: 247-255.
23. BORGSTEEDE F.H., TIBBEN J., CORNELISSEN J.B., AGNEESSENS J., GAASENBEEK C.P. Nematode parasites of adult dairy cattle in the Netherlands. *Veterinary Parasitology* 2000; **89**: 287-296.
24. BUDDLE B.M., JOWETT G., GREEN R.S., DOUCH P.G., RISDON S.L. Association of blood eosinophilia with the expression of resistance in Romney lambs to nematodes. *International Journal for Parasitology* 1992; **22**: 955-960.
25. CHARLESTON W.A.G. Pathogenesis of experimental haemonchosis in sheep with special reference to the development of resistance. *Journal of Comparative Pathology* 1965; **75**: 55-67.
26. CHARTIER C., HOSTE H., BOUQUET W., MALPAUX B., PORS I., KOCH C. Periparturient rise in faecal egg counts associated with prolactin concentration increase in French Alpine dairy goats. *Parasitology Research* 1998; **84**: 806-810.
27. CHRISTENSEN C.M., NANSEN P., HENRIKSEN S.A., MONRAD J., SATRIJA F. Attempts to immunise cattle against *Ostertagia ostertagi* infections employing "normal" and "chilled" third stage larvae. *Veterinary Parasitology* 1992; **44**: 247-261.
28. CLAEREBOUT E., DORNY P., AGNEESSENS J., DEMEULENAERE D., VERCRUYSSSE J. The effect of first season chemoprophylaxis in calves on second pasture contamination and acquired resistance and resilience to gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology* 1999; **80**: 289-301.
29. CLAEREBOUT E., DORNY P., VERCRUYSSSE J., AGNEESSENS J., DEMEULENAERE D. Effects of preventive anthelmintic treatment on acquired resistance to gastrointestinal nematodes in naturally infected cattle. *Veterinary Parasitology* 1998; **76**: 287-303.
30. CLAEREBOUT E., HILDERSON H., MEEUS P., DE MAREZ T., BEHNKE J., HUNTLEY J., VERCRUYSSSE J. The effect of truncated infections with *O. ostertagi* on the development of acquired resistance in calves. *Veterinary Parasitology* 1996; **66**: 225-239.
31. CLAEREBOUT E., HILDERSON H., SHAW D.J., VERCRUYSSSE J. The presence of an early L4 population in relation to the acquired resistance of calves naturally infected with *Ostertagia ostertagi*. *Veterinary Parasitology* 1997; **68**: 337-346.
32. CLAEREBOUT E., VERCRUYSSSE J. The immune response and the evaluation of acquired immunity against gastrointestinal nematodes in cattle : a review. *Parasitology* **120**: S25-S42.
33. CLAEREBOUT E. and VERCRUYSSSE J. Immunité et utilisation prolongée des parasitocides. NAVETAT H. et DORCHIES P. Parasitisme bovin. 2000. Société Française de Buiatrie.

34. COOP R.L. Nutrition / Parasite interaction. NAVETAT H. and DORCHIES P. Parasitisme bovin. 2000. Société Française de Buiatrie.
35. COOP R.L., KYRIAZAKIS I. Nutrition parasite interaction. *Veterinary Parasitology* 1999; **84**: 187-204.
36. COURTNEY C.H., PARKER C.F., McCLURE K.E., HERD R.P. Comparison of the periparturient rise in faecal egg counts of exotic and domestic ewes. *International Journal of Parasitology* 1984; **14**: 377-381.
37. DATTA F.U., NOLAN J.V., ROWE J.B., GRAY G.D., CROOK B.J. Long-term provision of protein-enriched diets on resistance to nematode infection, and live-weight gain and wool growth in sheep. *International Journal for Parasitology* 1999; **29**: 479-488.
38. DAWKINS H.J., WINDON R.G., EAGLESON G.K. Eosinophil responses in sheep selected for high and low responsiveness to *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal for Parasitology* 1989; **19**: 199-205.
39. DE GRAAF D.C., BERGHENP., HILDERSON H., DE COOK H., VERCRUYSSSE J. Identification and purification of *Cooperia oncophora* antigens to improve serological diagnosis. *International Journal for Parasitology* 1993; **23**: 141-144.
40. DE MAREZ T., COX E., VERCRUYSSSE J., GODDEERIS B.M. Identification of *Ostertagia ostertagi* specific cells in bovine abomasal lymph nodes. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2000; **73**: 145-154.
41. DINEEN J.K., OUTERIDGE P.M., WINDON R.G. Genetic resistance to *Trichostrongylus colubriformis* in the sheep. *N. S. W. Vet. Proc.* 1982; 31-33.
42. DOMINGUEZ-TORRANO I.A. Vaccination of Manchego lambs against *Haemonchus contortus* with a somatic fraction (p26/23) of adult parasites. *Parasite Immunology* 2000; **22**: 131-138.
43. DORCHIES P. Strongyloses des ruminants: cours troisième année de deuxième cycle. 1999-2000. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
44. DORCHIES P. L'immunité au cours des strongyloses chez les ruminants. *Cahier du Vetomecum* 2000; 15-24.
45. DOUCH P.G., GREEN R.S., MORRIS C.A., HICKEY S.M. Genetic factors affecting antibody responses to four species of nematode parasite in Romney ewe lambs. *International Journal for Parasitology* 1995; **25**: 823-828.
46. DOUCH P.G., GREEN R.S., RISDON P.L. Antibody responses of sheep to challenge with *Trichostrongylus colubriformis* and effect of dexamethazone treatment. *International Journal for Parasitology* 1994; **24**: 921-928.
47. DOWNEY N.E. Effect of treatment of first season calves with OPRB on their immunity to lungworm in the second season. *Veterinary Record* 1988; **123**: 571-572.
48. EAST I.J. An association between successful vaccination against the bovine nodular worm, *Oesophagostomum radiatum* and induction of eosinophilia. *Immunology and Cell Biology* 1994; **72**: 333-337.
49. ENTROCASSO C.M., McKELLAR Q., PARKINS J.J., BAIRDEN K., ARMOUR J., KLOOSTERMAN A. The sequential development of type I and II ostertagiosis in young cattle with special reference to biochemical and serological changes. *Veterinary Parasitology* 1986b; **21**: 173-188.
50. ENTROCASSO C.M., PARKINS J.J., ARMOUR J., BAIRDEN K., McWILLIAM P.N. Metabolism and growth in housed and exposed calves given a morantel sustained release bolus and exposed to natural trichostrongyle infection. *Research in Veterinary Science* 1986a; **40**: 65-75.

51. ETTER E., HOSTE H., CHARTIER C., PORS I., KOCH C., BROQUA C., COUTINEAU H. The effect of two levels of dietary protein on resistance and resilience of dairy goats experimentally infected with *Trichostrongylus colubriformis*: comparison between high and low producers. *Veterinary Research* 2000; **31**: 247-258.
52. EUZEBY J. Les maladies vermineuses des animaux domestiques et leur incidence sur la pathologie humaine. Tome I, fascicule premier: Maladies dues aux Nématelminthes. 473 pages. 1961.
53. EYSKER M. Some aspects of inhibited development of trichostrongylids in ruminants. *Veterinary Parasitology* 1997; **72**: 265-283.
54. EYSKER M., BOERSEMA J.H., CORNELISSEN J.B., KOOYMAN F.N., DE LEEW W.A. *Dictyocaulus viviparus* in calves: effect of rotational grazing on the development of infections. *Veterinary Parasitology* 1992; **41**: 127-135.
55. EYSKER M., BOERSEMA J.H., CORNELISSEN J.B., KOOYMAN F.N., DE LEEW W.A., SAATKAMP H.W. The effect of rotational grazing for periods of one or two weeks on the build-up of lungworm and gastrointestinal nematode infections in calves. *Vet Q* 1993; **15**: 20-24.
56. EYSKER M., VAN DER AAR W.M., BOERSEMA J.H., GITHIORI J.B., KOOYMAN F.N. The effect of repeated moves to clean pasture on the build up of gastrointestinal nematode infection in calves. *Veterinary Parasitology* 1998; **76**: 81-94.
57. GASBARRE L.C. Effects of gastrointestinal nematode infection on the ruminant immune system. *Veterinary Parasitology* 1997; **72**: 327-343.
58. GASBARRE L.C., CANALS A. Induction of protective immunity in calves immunized with adult *Oesophagostomum radiatum* somatic antigens. *Veterinary Parasitology* 1989; **34**: 223-238.
59. GASBARRE L.C., DOUVRES F.W. Protection from parasitic induced weight loss by the vaccination of calves with excretory-secretory products of larval *Oesophagostomum radiatum*. *Veterinary Parasitology* 1987; **26**: 95-105.
60. GASBARRE L.C., LEIGHTON E.A., DAVIES C.J. Genetic control of immunity to gastrointestinal nematodes of cattle. *Veterinary Parasitology* 1990; **37**: 257-272.
61. GASBARRE L.C., LEIGHTON E.A., DAVIES C.J. Influence of host genetics upon antibody responses against gastrointestinal nematode infections in cattle. *Veterinary Parasitology* 1993; **46**: 81-91.
62. GASBARRE L.C., NANSEN P., MONRAD J., GRONVELD J., STEFFAN P., HENRIKSEN S.A. Serum anti-trichostrongyle antibody responses of first and second season grazing calves. *Research in Veterinary Science* 1993; **54**: 340-344.
63. GAULY M., ERHARDT G. Genetic resistance to gastrointestinal nematode parasites in Rhön sheep following natural infection. *Veterinary Parasitology* 2001; **102**: 253-259.
64. GILL H.S., ALTMAN K., CROSS M.L., HUSBAND A.J. Induction of T helper 1- and T helper 2- type immune responses during *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Immunology* 2000; **99**: 458-463.
65. GILL H.S., HUSBAND A.J., WATSON D.L., GRAY G.D. Antibody-contained cells in the abomasal mucosa of sheep with genetic resistance to *Haemonchus contortus*. *Research in Veterinary Science* 1994; **56**: 41-47.
66. GORRELL M.D., WILLIS G., BRANDON M.R., LASCELLES A.K. Lymphocyte phenotypes in the intestinal mucosa of sheep infected with *Trichostrongylus colubriformis*. *Clinical and Experimental Immunology* 1988; **72**: 274-299.
67. GRONVOLD J., NANSEN P., GASBARRE L.C., CHRISTENSEN C.M., LARSEN M., MONRAD J., MIDTGAARD N. Development of Immunity to *Ostertagia ostertagi* in Pasture Young cattle. *Acta Vet. Scand* 1992; **33**: 305-316.

68. HALL J.G. Physiology of intestinal immunity. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1981; **13**: 623-632.
69. HARRISON G.B., PULFORD H.D., GATEHOUSE T.K., SHAW R.J., PFEFFER A., SHOEMAKER C.B. Studies on the role of mucus and mucosal hypersensitivity reaction during rejection of *Trichostrongylus colubriformis* from the intestine of immune sheep using an experimental challenge model. *International Journal for Parasitology* 1999; **29**: 459-468.
70. HERTZBERG H., SCHALLIG H.D., DEPLAZES P. Development of a protective immunity against *Ostertagia leptospicularis* in trickle-infected sheep and parallel changes of serum gastrin, pepsinogen and antibody level. *Veterinary Journal* 1999; **157**: 148-159.
71. HILDERSON H., BERGHEN P., DE GRAAF D.C., CLAEREBOUW E., VERCRUYSSSE J. Immunisation of calves with *O. ostertagi* fourth stage larval antigens failed to protect calves from infection. *International Journal for Parasitology* 1995; **25**: 757-760.
72. HILDERSON H., VERCRUYSSSE J., DE GRAAF D.C., BASTIAENSEN P., FRANSEN J., BERGHEN P. The presence of an early L-4 larvae population in relation to the immune response of calves against *Ostertagia ostertagi*. *Veterinary Parasitology* 1993; **47**: 2255-266.
73. HOHENHAUS M.A., JOSEY M.J., DOBSON C., OUTERIDGE P.M. The eosinophil leucocyte, a phenotypic marker of resistance to nematode parasites, is associated with calm behaviour in sheep. *Immunology and Cell Biology* 1998; **76**: 153-158.
74. HOHENHAUS M.A., OUTERIDGE P.M. The immunogenetics of resistance to *Trichostrongylus colubriformis* and *Haemonchus contortus* parasites in sheep. *British Veterinary Journal* 1995; **151**: 119-138.
75. HOSTE H. and DORCHIES P. Strongyloses bovines : Physiopathologie et immunité. NAVETAT H. and DORCHIES P. Parasitisme bovin. 2000. Société Française de buiatrie.
76. HOUDJIK J.G., KYRIAZAKIS I., JACKSON F., HUNTLEY J.F., COOP R.L. Can an increased intake of metabolizable protein affect the periparturient relaxation in immunity against *Teladorsagia circumcincta*? *Veterinary Parasitology* 2000; **91**: 43-62.
77. HOWARD J.L. and SMITH R.A. Current Veterinary Therapy 4: Food Animal Practice. 766. 1999.
78. INSTITUT DE L'ELEVAGE. Maladies des bovins 3^{ème} édition. 540 pages. 2000 .
79. ISRAF D.A., COOP R.L., STEVENSON L.M., JONES D.G., JACKSON F., JACKSON E., MacKELLAR A., HUNTLEY J.F. Dietary protein influences upon immunity to *Nematodirus battus* infection in lambs. *Veterinary Parasitology* 1996; **61**: 273-286.
80. ISRAF D.A., JACKSON F., STEVENSON L.M., JONES D.G., JACKSON D.E., HUNTLEY J.F., COOP R.L. Persistence of immunity of *Nematodirus battus* infection in lambs. *Veterinary Parasitology* 1997; **71**: 39-52.
81. JACOBS D.E., PITT S.R., FOSTER J., FOX M.T. Interactions between chemoprophylaxis and immunity to bovine parasitic gastroenteritis and bronchitis: pilot studies using an oxfendazole pulse release bolus. *Research in Veterinary Science* 1987; **43**: 273-275.
82. JACOBS H.J., WILTSHIRE C., ASHMAN K., MEEUSEN E.N.T. Vaccination against the gastrointestinal nematode, *Haemonchus contortus* , using a purified larval surface antigen. *Vaccine* 1999; **17**: 362-368.
83. JACQUIET P. L'acquisition de l'immunité dans les strongyloses des ruminants: bases théoriques. Vaccins et Immunité. 2001. SNGTV.
84. JASMER D.P., McGUIRE T.C. Protective immunity to a blood-feeding nematode (*Haemonchus contortus*) induced by parasite gut antigen. *Infection and Immunity* 1991; **59**: 4412-4417.

85. JEFFCOATE J.A., WEDRYDROWICZ H., FISHWICK G., DUNLOP E.M., DUNCAN J.L., HOLMES P.H. Pathophysiology of the periparturient egg rise in sheep: a possible role for IgA. *Research in Veterinary Science* 1990; **53**: 212-218.
86. KABAGAMBE E.K., BARRAS S.R., LI Y., PENA M.T., SMITH W.D., MILLER J.E. Attempts to control haemonchosis in grazing ewes by vaccination with gut membrane proteins of the parasite. *Veterinary Parasitology* 2000; **92**: 15-23.
87. KAHN L.P., KYRIAZAKIS I., JACKSON F., COOP R.L. Temporal effect of protein nutrition on the growth and immunity of lambs infected with *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal for Parasitology* 2000; **30**: 193-205.
88. KAMBARA T., McFARLANE R.G. Changes in T cell subpopulations of sheep due to age and dietary protein intake; association with protective immunity to *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1996; **51**: 127-135.
89. KAMBARA T., McFARLANE R.G., ABELL T.J., McANULTY R.W., SYKES A.R. The effect of age and dietary protein on immunity and resistance in lambs vaccinated with *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal for Parasitology* 1993; **23**: 471-476.
90. KARANU F.N., MC GUIRE T.C., DAVIS W.C., BESSER T.E., JASMER D.P. CD4+ T lymphocytes contribute to protective immunity induced in sheep and goats by *Haemonchus contortus* gut antigens. *Parasite Immunology* **19**: 435-445.
91. KATOCH R. Effect of adjuvant on the vaccination of goats against *Haemonchus contortus*. *Journal for Veterinary Parasitology* 1998; **12**: 82-84.
92. KEITH W., DANTZER R. Neuroendocrine-Immune Interactions. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* 1990; **35**: 383-305.
93. KERBOEUF D., HOSTE H., HUBERT J., STANG J.P. Response of cattle treated with fenbendazole slow release bolus to challenge from nematodes the following season. *Veterinary Parasitology* 1996; **62**: 107-118.
94. KIMAMBO A.E., MacRAE J.C., DEWEY P.J. The effect of daily challenge with *Trichostrongylus colubriformis* larvae on the nutrition and performance of immunologically-resistant sheep. *Veterinary Parasitology* 1988; **28**: 205-212.
95. KNOX D.P., SKUCE P.J., NEWLANDS G.F., REDMOND D.L. Nematode gut peptidases, proteins and vaccination. In: *Parasitic Nematodes, Molecular Biology, Biochemistry and Immunology* CABI Publishing edition M.W. Kennedy and W. Harnett: 2001; 249-267.
96. KNOX D.P., SMITH S.K., SMITH W.D. Immunisation with an affinity purified protein extract from the adult parasite protects lambs against infection with *Haemonchus contortus*. *Parasite Immunology* 1999; **21**: 201-210.
97. KOOYMAN F.N., VAN KOOTEN P.J., HUNTLEY J.F., MacKELLAR A., CORNELISSEN A.W., SCHALLIG H.D. Production of a monoclonal antibody specific for ovine immunoglobulin E and its application to monitor serum IgE responses to *Haemonchus contortus* infection. *Parasitology* 1997; **114**: 395-406.
98. KORENAGA M., TADA I. The role of IL-5 in the immune response to nematode in rodents. *Parasitology Today* 1994; **10**: 234-236.
99. KYRIAZAKIS I., ANDERSON D.H., COOP R.L., JACKSON F. The pathophysiology and development of immunity during long-term subclinical infection with *Trichostrongylus colubriformis* of sheep receiving different nutritional treatments. *Veterinary Parasitology* 1996; **65**: 41-54.

100. LARSEN J.W., ANDERSON N., VIZARD A.L., ANDERSON G.A., HOSTE H. Diarrhoea in Merino ewes during winter: association with trichostrongilid larvae. *Australian Veterinary Journal* 1994; **71**: 365-372.
101. LEIGHTON E.A., MURREL K.D., GASBARRE L.C. Evidence for genetic control of nematode egg-shedding rates in calves. *International Journal for Parasitology* 1989; **75**: 498-504.
102. LELAND S.E. Jr, SOFIELD W.L., MINOCHA H.C. Immunogenic effects of culture-derived exoantigens of *Cooperia punctata* on calves before and after challenge exposure with infective larvae. *American Journal of Veterinary Research* 1988; **49**: 366-379.
103. MANSOUR M.M., DDIXON J.B., ROWAN T.G., CARTER S.D. Modulation of calf immune responses by *Ostertagia ostertagi*: the effect of diet during trickle infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1992; **33**: 261-269.
104. MARTIN W.B. and AITKEN I.D. Diseases of sheep, 3rd edition. 512 pages. 2000 .
105. Mc DONALD J.W., OVEREND D.J., PAYNTER D.I. Influence of selenium status in merino weaners on resistance to trichostrongylid infection. *Research in Veterinary Science* 1989; **47**: 319-322.
106. McCLURE S. Mucosal Immunity in Sheep and Goats. In: *Handbook of Vertebrate Immunology* Academic Press edition Pastoret P.P., Griebel P., Bazin H. & Govaerts A.: 1998; 523-528.
107. McCLURE S.J., McCLURE T.J., EMERY D.L. Effects of Molybdenum intake on primary infection and subsequent challenge by nematode parasite *Trichostrongylus colubriformis* in weaned Merino lambs. *Research in Veterinary Science* 1999; **67**: 17-22.
108. McGILLIVERY D.J., YOUNG W.K., ADLER B., RIFFIN G.G. A purified stage specific 31 kDa antigen as a potential protective antigen against *Ostertagia circumcincta* infection in lambs. *Vaccine* 1992; **10**: 607-613.
109. McGLONE J.J. Potential for improving animal health by modulation of behaviour and immune function. *Advances in Veterinary Science comp med* 1990; **35**: 307-315.
110. McKENZIE G.J., BANCROFT A., GRENCIS R.K., McKENZIE A.N.J. A distinct role for interleukin-13 in Th2-cell-mediated immune response. *Current Biology* 1998; **8**: 339-342.
111. MEEUSEN E.N. Rational design of nematode vaccines; natural antigens. *International Journal for Parasitology* 1996; **28**: 813-818.
112. MEEUSEN E.N. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitology Today* 2000; **16**: 95-101.
113. MEEUSEN E.N.T. Immunology of helminth infections, with special reference to immunopathology. *Veterinary Parasitology* 1999; **84**: 259-273.
114. MEEUSEN E.N.T., BALIC A. Do eosinophils have a role in killing of helminth parasites? *Parasitology Today* 1999; **16**: 95-101.
115. MILLER H.R.P. Prospects for the Immunological Control of Ruminant gastrointestinal nematodes: Natural Immunity, Can it be Harnessed? *International Journal for Parasitology* 1996; **26**: 801-811.
116. MILLER J.E., BAHIRATHAN M., LEMARIE S.L., HEMBRY F.G., KEARNEY M.T., BARRAS S.R. Epidemiology of gastrointestinal nematode parasitism in Suffolk and Gulf Coast Native sheep with special emphasis on relative susceptibility to *Haemonchus contortus* infection. *Veterinary Parasitology* 1998; **74**: 55-74.
117. MILLER J.E., BAKER D.G., GERSHWIN L.J., CANALAS J., KEARNEY M.T. Serum IgE level in dairy calves: evaluation of exposure as possible determinants of IgE exposure. *Veterinary Parasitology* 1996; **63**: 337-343.

118. MILNER A.R., BEALL J.A., ORWAT A. Two dimensional electrophoretic comparison of the antigens and biosynthetically labelled proteins of *Trichostrongylus colubriformis* and *O. circumcincta*. *Parasite Immunology* 1987; **9**: 615-626.
119. MUGAMBI J.M., BAIN R.K., WANYANGU S.W., IHIGA M.A., DUNCAN J.L., MURRAY M., STEAR M.J. Resistance of four sheep breeds to natural challenge and subsequent artificial *Haemonchus contortus* infection. *Veterinary Parasitology* 1997; **69**: 265-273.
120. MUNN E.A., SMITH T.S., GRAHAM M., TAVERNOR A.S., GREENWOOD C.A. The potential value of integral membrane proteins in the vaccination of lambs against *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology* 1993; **23**: 261-269.
121. MUNN E.A., SMITH T.S., SMITH H., JAMES F.M., SMITH F.M., ANDREWS S.J. Vaccination against *Haemonchus contortus* with denatured forms of the protective antigen H11. *Parasite Immunology* 1997; **19**: 243-248.
122. MURRAY J., SMITH W.D. Ingestion of host immunoglobulin by three non-blood-feeding nematode parasites of ruminants. *Research in Veterinary Science* 1994; **57**: 387-389.
123. NIEUWLAND M.G.B., PLOEGER H.W., KLOOSTERMAN A., PARMENTIER H.K. Systemic antibody responses of calves to low molecular weight *Cooperia oncophora* antigens. *Veterinary Parasitology* 1995; **59**: 231-239.
124. NIEZEN J.H., CHARLESTON W.A., HODGSON J., MACKAY A.D., LEATHWICK D.M. Controlling internal parasites in grazing ruminants without recourse to anthelmintics: approaches, experiences and prospects. 1996; **28**: 983-992.
125. ONAH D.N., NAWA Y. Mucosal immunity against parasitic gastrointestinal nematodes. *The Korean Journal for Parasitology* 2000; **38**: 209-236.
126. PAOLINI V., ATHANASIADOU S., DORCHIES P., and HOSTE H. Condensed Tannins in the control of gastrointestinal nematodes in sheep and goats. VII Symposium Toulouse-Munich. 2002.
127. PENA M.T., MILLER J.E., WYATT W., KEARNEY M.T. Differences in susceptibility to gastrointestinal nematode infection between Angus and Brangus cattle in south Louisiana. *Veterinary Parasitology* 2000; **89**: 51-61.
128. PERNTHANER A., STANKIEWICZ M., BISSET S.A., JONAS W.E., CABAJ W., PULFORD H.D. The immune responsiveness of Romney sheep selected for resistance or susceptibility to gastrointestinal nematodes: lymphocyte blastogenic activity, eosinophilia and total blood cell counts. *International Journal for Parasitology* 1995; **25**: 523-529.
129. PERY P., LUFFAU G., and CHARLY-POULAIN J. Local antibody in gastrointestinal helminthiasis: a summing-up. L.Israel, P. h. Lagrange & S. C. Salomon. Immunologie anti-tumorale et anti-parasitaire. 1981.
130. PFEFFER A., DOUCH P.G.C., SHAW R.J., GATEHOUSE T.K., RABEL B., GREEN R.S., SHIRER C.L., JONAS W.E., BISSET S. Sequential cellular and humoral responses in the abomasal mucosa and blood of Romney sheep dosed with *Trichostrongylus axei*. *International Journal for Parasitology* 1996; **26**: 765-773.
131. PLOEGER H.W., KLOOSTERMAN A. Gastrointestinal nematode infections and weight gain in dairy replacement stock: first-year calves. *Veterinary Parasitology* 1993; **46**: 223-241.
132. PLOEGER H.W., KLOOSTERMAN A., BORGSTEEDE F.H.M., EYSKER M. Effect of naturally occurring nematode infections in the first and second grazing season on the growth performance of second-year cattle. *Veterinary Parasitology* 1990; **36**: 57-70.

133. PLOEGER H.W., KLOOSTERMAN A., RIETVELD F.W., HILDERSON H., BERGHEN P., PIEKE E.J. Production of dairy replacement stock in relation to level of exposure to gastrointestinal nematode infection in the first grazing season: second-year calves and heifers. *Veterinary Parasitology* 1996; **65**: 99-115.
134. POMROY W.E., CHARLESTON W.A. Development of resistance to *Trichostrongylus colubriformis* in goats. *Veterinary Parasitology* 1989; **33**: 283-288.
135. RAINBIRD M.A., MACMILLAN D., MEEUSEN E.N.T. Eosinophil-mediated killing of *Haemonchus contortus* larvae: effects of eosinophil activation and role of antibody, complement and IL-5. *Parasite Immunology* 1998; **20**: 93-103.
136. ROITT I., BROSTOFF J., and MALE D. Immunologie, 4^{ème} édition. 408 pages. 1997.
137. ROMJALI E., DORNY P., BATUBARA A., PANDEY V.S., GATENBY R.M. Periparturient rise in faecal strongyle egg counts of different genotype of sheep in North Sumatra, Indonesia. *Veterinary Parasitology* 1997; **68**: 191-196.
138. ROTHWELL T.L., MERRITT G.C. Immune expulsion of parasitic nematodes from alimentary tract. *International Journal for Parasitology* 1989; **4**: 63-71.
139. ROTHWELL T.L., WINDON R.G., HORSBURGH B.A., ANDERSON B.H. Relationship between eosinophilia and responsiveness to infection with *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *International Journal for Parasitology* 1993; **23**: 203-211.
140. SALMAN S.K., DUNCAN J.L. The abomasal histology of worm-free sheep given primary and challenge infections of *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology* 1984; **16**: 43-54.
141. SATRIJA F., NANSEN P., JORGENSEN R.J., MONRAD J., ESFANDIARI A. The effect of first-season grazing strategic and tactical ivermectin treatments on trichostrongylosis in the first- and second-season grazing. *Veterinary Parasitology* 1996; **64**: 219-237.
142. SCHALLIG H.D.F.H. Immunological responses of sheep to *Haemonchus contortus*. *Parasitology* 2000; **120 suppl**: S63-72.
143. SCHALLIG H.D.F.H., VAN DER AAR W.M., BOERSEMA J.H. The effect of oxfendazole terminated infections with *Haemonchus contortus* on the development of immunity in sheep. *Veterinary Parasitology* 2000; **88**: 61-72.
144. SCHALLIG H.D.F.H., VAN LEEUVEN M.A., CORNELISSEN A.W.C.A. Protective immunity induced by vaccination with two *Haemonchus contortus* excretory secretory proteins in sheep. *Parasite Immunology* 1997b; **19**: 447-453.
145. SCHALLIG H.D.F.H., VAN LEEUVEN M.A., VERSTREPEN B.E., CORNELISSEN A.W.C.A. Molecular characterisation and expression of two putative protective excretory secretory proteins of *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology* 1997a; **88**: 203-213.
146. SCHALLIG H.D.F.H., VAN LEEUWEN M.A. Protective immunity to the blood-feeding nematode *H. contortus* induced by vaccination with parasite low molecular weight antigens. *Parasitology* 1997c; **114**: 293-299.
147. SCHALLIG H.D.F.H., VAN LEEUWEN M.A., HENDRIKX W.M. Isotype-specific serum antibody responses of sheep to *Haemonchus contortus* antigens. *Veterinary Parasitology* 1995; **56**: 149-162.
148. SCHNIEDER T., EPE C., SAMSON-HIMELSTJERNA G.V., KOHLMETZ C. The development of protective immunity against gastrointestinal nematode and lungworm infections after use of an ivermectin bolus in first-year grazing calves. *Veterinary Parasitology* 1996; **64**: 239-250.

149. SEATON D.S., JACKSON F., SMITH W.D., ANGUS K.W. Development of immunity to incoming radiolabelled larvae in lambs continuously infected with *Trichostrongylus vitrinus*. *Research in Veterinary Science* 1989; **46**: 22-26.
150. SHARMA R.L., DHAR D.N. *Oesophagostomum columbianum*: gamma-irradiated third-stage larvae for immunisation in lambs. *Journal of Helminthology* 1983; **57**: 325-330.
151. SHAW K.L., NOLAN J.V./LYNCH J.J., COVERDALE O.R., GILL H.S. Effects of weaning, supplementation and gender on acquired immunity to *Haemonchus contortus* in lambs. *International Journal for Parasitology* 1995; **25**: 381-387.
152. SHAW R.J., GATEHOUSE T.K., McNEILL M.M. Serum IgE responses during primary and challenge infections of sheep with *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal for Parasitology* 1998; **28**: 293-302.
153. SHAW R.J., McNEILL M.M., GATEHOUSE T.K., DOUCH P.G. Quantification of total sheep IgE concentration using anti-ovine IgE monoclonal antibodies in an enzyme immunoassay. *Veterinary Immunopathology* 1997; **57**: 253-65.
154. SHAW R.J., MORRIS C.A., GREEN R.S., WHEELER M., BISSET S.A., VLASSOFF A., DOUCH P.G.C. Genetic and phenotypic relationships among *Trichostrongylus colubriformis*-specific immunoglobulin E, anti-*Trichostrongylus colubriformis* antibody, immunoglobulin G1, faecal egg count and body weight traits in grazing Romney lamb. *Livestock Production Science* 1999; **58**: 25-32.
155. SHELTON G.C., GRIFFITH H.J. *Oesophagostomum columbianum*: experimental infection in lambs; effects of different types of exposure on the intestinal lesions. *Pathologica Veterinaria* 1967; **4**: 413-434.
156. SIEFKER C., RICKARD L.G. *Ostertagia ostertagi* challenge of calves vaccinated with *Haemonchus placei* intestinal homogenate. *Veterinary Parasitology* 2000; **90**: 103-110.
157. SIEFKER C., RICKARD L.G. Vaccination of calves with *Haemonchus placei* intestinal homogenate. *Veterinary Parasitology* 2000b; **88**: 249-260.
158. SINSKI E., BAIRDEN K., DUNCAN J.L., EISLER M.C., HOLMES P.H., McKELLAR Q.A., MURRAY M., STEAR M.J. Local and plasma antibody responses to the parasitic larval stages of the abomasal nematode *Ostertagia circumcincta*. *Veterinary Parasitology* 1995; **59**: 107-118.
159. SMITH B.P. Large Animal Internal Medicine. 1787 pages. 1990.
160. SMITH M.C. and SHERMAN D.M. Goat Medicine. 620 pages. 1994.
161. SMITH S.K., SMITH W.D. Immunisation of sheep with an integral membrane glycoprotein complex of *H. contortus* and with its major polypeptide components. *Research in Veterinary Science* 1996; **60**: 1-6.
162. SMITH W.D. Prospects for vaccines of helminth parasites of grazing animals. *International Journal for Parasitology* 1999; **29**: 17-24.
163. SMITH W.D., JACKSON E., DAWSON A., BURRELLS C. Studies on the local immune response of sheep infected with *Ostertagia circumcincta*. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1981; **137**: 829.
164. SMITH W.D., SMITH S.K., PETIT D. Evaluation of immunisation with gut membrane glycoproteins of *Ostertagia ostertagi* against homologous challenge in calves and against *Haemonchus contortus* in sheep. *Parasite Immunology* 2000; **22**: 239-247.
165. SMITH W.D., SMITH S.K., PETTIT D., NEWLANDS G.F., SKUCE P.J. Relative protective properties of three membrane glycoprotein fractions from *Haemonchus contortus*. *Parasite Immunology* 2000; **22**: 63-71.

166. SRETER T., KASSAI T., TAKACS E. The heritability and specificity of responsiveness to infection with *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology* 1994; **24**: 871-876.
167. STANKIEWICZ M., CABAJ W., PERNTHANER A., JONAS W., RABEL B. Drug-abbreviated infections and development of immunity against *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *International Journal for Parasitology* 1996; **26**: 97-103.
168. STANKIEWICZ M., HADAS E., SHAW R., GREEN R. Immunisation of lambs with drug abbreviated *Haemonchus contortus* infections: protection against homologous and heterologous challenge. *Parasitology Research* 2000; **86**: 758-761.
169. STANKIEWICZ M., JONAS W.E., DOUCH P.C.G., RABEL B., BISSET S., CABAJ W. Globule leucocytes in the lumen of the small intestine and the resistance of sheep infected with parasitic nematodes. *Journal of Parasitology* 1993; **79**: 940-945.
170. STANKIEWICZ M., PERNTHANER A., CABAJ W., JONAS W.E., DOUCH P.G.C., BISSET S.A., RABEL B., PFEFFER A., GREEN R.S. Immunisation of sheep against parasitic nematodes leads to elevated levels of globule leucocytes in the small intestine lumen. *International Journal for Parasitology* 1995; **25**: 389-394.
171. STEAR M.J., BAIRDEN K., BISHOP S.C., BUITKAMP J., DUNCAN J.L., GETTINBY G., McKELLAR Q.A., PARK M., PARKINS J.J., REID S.W., STRAIN S., MURRAY M. The genetic basis of resistance to *Ostertagia circumcincta* in lambs. *Veterinary Journal* 1997b; **154**: 111-119.
172. STEAR M.J., BAIRDEN K., DUNCAN J.L., ECKERSALL P.D., FISHWICK G., GRAHAM P.A., HOLMES P.H., McKELLAR Q.A., MITCHELL S., MURRAY M., PARKINS J.J., WALLACE D.S. The influence of relative resistance and urea-supplementation on deliberate infection with *Teladorsagia circumcincta* during winter. *Veterinary Parasitology* 2000; **94**: 45-54.
173. STEAR M.J., BAIRDEN K., DUNCAN J.L., HOLMES P.H., McKELLAR Q.A., PARK M., S. STRAIN, MURRAY M. How host control worms. *Nature* 1997a; **389**: 27.
174. STEAR M.J., BISHOP S.C. The curvilinear relationship between worm length and fecundity of *Teladorsagia circumcincta*. *International Journal for Parasitology* 1999b; **29**: 777-780.
175. STEAR M.J., BISHOP S.C., DOLIGALSKA M., DUNCAN J.L., HOLMES P.H., IRVINE J., McCRIE L., McKELLAR Q.A., SINSKI E., MURRAY M. Regulation of egg production, worm burden, worm length and worm fecundity by host responses in sheep infected with *Ostertagia circumcincta*. *Parasite Immunology* 1995; **17**: 643-452.
176. STEAR M.J., HELZEL D.J., BROWN S.C., GERSHWIN L.S., MACKINNON M.J., NICOLAS F.W. The relationship among ecto- and endoparasite levels, class I antigen of the bovine major histocompatibility system, immunoglobulin E levels and weight gain. *Veterinary Parasitology* 1990a; **34**: 303-321.
177. STEAR M.J., MITCHELLS., STRAINS., BISHOP S.C., McKELLAR Q.A. The influence of age on the variation among sheep in susceptibility to natural nematode infection. *Veterinary Parasitology* 2000; **89**: 31-36.
178. STEAR M.J., STRAIN S., BISHOP S.C. Mechanism underlying resistance to nematode infection. *International Journal for Parasitology* 1999; **29**: 51-56.
179. STEVENSON L.M., HUNTLEY J.F., SMITH W.D., JONES D.G. Local eosinophil- and mast cell-related responses in abomasal nematode infections of lambs. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1994; **5**: 325-330.
180. STRAIN S.A.J., STEAR M.J. The recognition of molecules from fourth-stage larvae of *Ostertagia circumcincta* by IgA from infected sheep. *Parasite Immunology Oxford* 1999; **21**: 163-168.

181. STROMBERG B.E., AVERBECK G.A. The role of parasite epidemiology in the management of grazing cattle. *International Journal for Parasitology* 1999; **29**: 33-39.
182. SUAREZ V.H., LORENZO R.M., Busetti M.R., BABINEC F.J. Resistance to and tolerance of gastrointestinal nematodes by Aberdeen Angus and Santa Gertrudis cattle and their crosses. *Veterinaria Argentina* 1997; **14**: 606-61.
183. SUTHERLAND I.A., BROWN A.E., LEATHWICK D.M. Selection for drug resistant nematodes during and following extended exposure to anthelmintic. *Parasitology* 2000; **121**: 217-226.
184. SUTHERLAND I.A., LEATHWICK D.M., GREEN R.S., BROWN A.E., MILLER C.W. The effect of continuous drug exposure on the immune response to *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *Veterinary Parasitology* 1999; **80**: 261-271.
185. SUTHERLAND I.A., LEATHWICK D.M., GREEN R.S., MILLER C.W., BROWN A.E. The effect of continuous drug exposure on the immune response of lambs challenged with drug susceptible or drug-resistant nematode larvae. *Veterinary Research Communication* 1998; **22**: 305-314.
186. SUTTLE N.F., JONES D.G. Recent developments in trace element metabolism and function: trace elements, disease resistance and immune responsiveness in ruminants. *Journal for Nutrition* 1989; **119**: 1055-1061.
187. THATCHER E.F., GERSHWIN L.J., BAKER N.F. Levels of serum IgE in response to gastrointestinal nematodes in cattle. *Veterinary Parasitology* 1989; **32**: 153-161.
188. THIENPONT D., ROCHETTE F., and VANPARIJS O.F.J. Diagnose von Helminthosen durch Koproskopische Untersuchungen. 205 pages. 1990.
189. TIZARD I.R. *Veterinary Immunology , An Introduction*, 6th edition. 482 pages. 2000.
190. URBAN J.F., FAYET R., SULLIVAN C., GOLGHILL J., SHEA-DONOHUE T., MADDEN K., MORRIS S.C., KATONA I., GAUSE W., RUFF M., MANSFIELD L.S., FINKELMAN F.D. Local TH1 and TH2 responses to parasitic infection in the intestine: regulation by INF-gamma and IL-4. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1996; **54**: 337-344.
191. VAN HOUTERT M.F., BARGER I.A., STEEL J.W. Dietary protein for young grazing sheep: interactions with gastrointestinal parasitism. *Veterinary Parasitology* 1995b; **60**: 283-295.
192. VAN HOUTERT M.F., BARGER I.A., STEEL J.W., WINDON R.G., EMERY D.L. Effects of dietary protein intake on responses of young sheep to infection with *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology* 1995a; **56**: 163-180.
193. VAN HOUTERT M.F., SYKES A.R. Implications of nutrition for the ability of ruminants to withstand gastrointestinal nematode infections. *International Journal for Parasitology* 1996; **26**: 1151-1168.
194. VERCRUYSSSE J., DORNY P., HILDERSEN H., BERGHEN P. Efficacy of the morantel sustained release trilaminar bolus against gastrointestinal nematodes and its influence on immunity in calves. *Veterinary Parasitology* 1992; **44**: 97-106.
195. VERCRUYSSSE J., HILDERSON H., CLAEREBOUT E. Effect of chemoprophylaxis with avermectins on the immune response to gastrointestinal nematodes in first grazing calves. *Veterinary Parasitology* 1995; **58**: 35-48.
196. VLASSOFF A., BISSET S.A., McMURTRY L.W. Faecal egg counts in Angora goats following natural or experimental challenge with nematode parasites: within-flock variability and repeatability. *Veterinary Parasitology* 1999; **84**: 113-123.
197. WATSON D.L., GILL H.S. Post natal ontogeny of immunological responsiveness in Merino sheep. *Research in Veterinary Science* 1991a; **51**: 88-93.

198. WATSON D.L., GILL H.S. Effect of weaning on antibody responses and nematode parasitism in Merino lambs. *Research in Veterinary Science* 1991b; **51**: 128-132.
199. WEDRYCHOWICZ H., BAIRDEN K., DUNLOP E.M., HOLMES P.H., TAIT A. Immune response of lambs to vaccination with *O. Circumcinta* surface antigens eliciting bile antibody responses. *International Journal for Parasitology* 1995; **25**: 1111-1121.
200. WEDRYCHOWICZ H., BAIRDEN K., TAIT A., HOLMES P.H. Immune responses of sheep to surface antigens of infective larvae of *Ostertagia circumcinta*. *Parasite Immunology* 1992; **14**: 249-266.
201. WINDON R.G. Genetic control of resistance to helminthes in sheep. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1996; **54**: 245-254.
202. WINDON R.G., DINEEN J.K. The effect of selection of both sire and dam on the response of F1 generation lambs to vaccination with irradiated *Trichostrongylus colubriformis* larvae. *International Journal for Parasitology* 1981; **11**: 11-18.
203. WINTER M.D., WRIGHT C., LEE D.L. The mast cell and eosinophil response of young lambs to a primary infection with *Nematodirus battus*. *Parasitology* 1997; **114**: 189-193.
204. WITHLOCK J.H. A study of the inheritance of the resistance to trichostrongylidosis in sheep. *Cornell Vet.* 1955; **45**: 422-439.
205. WITHLOCK J.H. The inheritance of resistance to trichostrongylidosis in sheep. I. Demonstration of the validity of the phenomena. *Cornell. Vet* 1958; **48**: 127-133.
206. WOOLASTON R.R., BARGER I.A., and EADY S.J. The relative effectiveness of alternative worm control measures and their interactions. Breeding ... responding to client needs. 1997. Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics.
207. WOOLASTON R.R., MANUELI P., EADY S.J., BARGER I.A., LEJAMBE L.F., BANKS D.J., WINDON R.G. The value of circulating eosinophil count as a selection criteria for resistance of sheep to trichostrongyle parasites. *International Journal for Parasitology* 1996; **26**: 123-126.
208. WUNDERLIN E., PALMER D.G. Measurement of an eosinophil differentiation factor in sheep before and after infection with *Trichostrongylus colubriformis*. 1995; **49**: 169-175.
209. YACOB H.T., DURANTON-GRISEZ C., PREVOT F., BERGEAUD J.P., BLEUART C., JACQUIET Ph., DORCHIES Ph., HOSTE H. Experimental concurrent infection of sheep with *Oestrus ovis* and *Trichostrongylus colubriformis* : negative interactions between parasite populations and related changes in the cellular responses of nasal and digestive mucosae. *Veterinary Parasitology* 2002; **2278**: 1-11.
210. YANG C., GIBBS H.C., XIAO L. Immunologic changes in *Ostertagia ostertagi*-infected calves treated strategically with anthelmintic. *American Journal for Veterinary Research* 1993; **54**: 1074-1083.

Toulouse 2002

Nom, Prénom : **ENDERLEIN Carine**

Titre : **L'immunité au cours des strongyloses gastro-intestinales des ruminants : Etude bibliographique.**

Résumé :

Les strongyloses constituent une pathologie à répartition mondiale et elles engendrent des pertes de production et un coût économique non négligeables. L'apparition inquiétante de résistances, le coût des traitements et l'inquiétude des consommateurs quant à leur effet sur la santé et sur l'environnement amènent à s'intéresser aux mécanismes immunitaires mis en jeu et aux moyens de les exploiter. L'immunité au cours des strongyloses digestives est un phénomène complexe qui dépend de l'identité des strongles infestants, ainsi que de l'intensité et du moment de l'infestation. Elle fait intervenir des agents de l'immunité cellulaire et des éléments de l'immunité humorale. Au cours de la primo-infection, l'ensemble des acteurs immunitaires sont activés, mais les IgA jouent le rôle principal. L'efficacité de la défense est encore limitée, elle se dirige surtout contre les larves L3 et L4 et permet de limiter la prolifération de la population de strongles. Lors des épisodes de réinfections, ce sont les lymphocytes Th2 qui coordonnent la réaction immunitaire. Les larves L3 et les adultes présents dans la lumière digestive sont piégés dans le mucus et soumis aux IgG, IgA et aux molécules toxiques libérées par les mastocytes. Les larves L4 présentes dans la muqueuse digestive subissent les mêmes effets, ainsi que l'action des éosinophiles. Le rôle majeur joué par les mastocytes et les éosinophiles, activés par leurs récepteurs IgE, prédispose à la dérive de la réaction immunitaire vers des réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée. La réponse immunitaire varie en fonction de facteurs propres à l'animal, sa génétique et sa physiologie, ainsi qu'en fonction de facteurs extrinsèques, l'âge au sevrage, l'alimentation et les conditions d'infestation, régulées par la gestion du pâturage et des traitements anthelminthiques. L'approche des mécanismes immunitaires a permis de s'intéresser aux possibilités de leur stimulation et au développement de vaccins. La vaccination avec des antigènes extraits du tube digestif des strongles donne des résultats encourageants, mais il n'y a à ce jour pas de vaccin polyvalent sur le marché.

Mots-clés : **Immunité. Strongles gastro-intestinaux. Hypersensibilité. Sélection génétique. Gestion pâturage. Traitements anthelminthiques. Vaccination.**

English Title : **Immunity during gastro-intestinal strongylosis in ruminants : A review.**

Abstract :

Gastro-intestinal strongylosis constitutes a world-wide infection, that causes decreases in production and important economical losses. Price of anthelmintic treatment, development of resistance, the consumers concern about health and environmental impact, leads to investigate the immune mechanisms and the way to exploit them. Immune reaction during strongyle infection is complex and depends on the identity of the infective worms and on the intensity and the moment of infection. It implicates cellular and humoral components. During primo-infection, all the immune components are activated, however the IgA play the major role. The reaction concerns in first line the 3rd and 4th larval stages and leads to reduction of the prolificness of the strongyle population. In re-infection, the lymphocytes Th2 co-ordinate the immune reaction. L3 larvae and adults, present in the digestive lumen, are caught inside the mucus and exposed to the IgA, the IgG, and the toxic molecules tipped out by the mastocytes. L4 larvae, inside the digestive mucosae, suffer the same attack in addition to the action of the eosinophils. The importance of eosinophils and mastocytes, activated by their IgE receptors, may lead to immediate or delayed hypersensitive reactions. The immune response depends on factors inherent to the animal, his genetic and his physiology, and on external factors as age of weaning, nutrition and the conditions of infection, regulated by pasture management and anthelmintic treatments. Understanding of immune mechanisms allows investigating the ways of stimulation. Vaccination with gut membrane antigens gives encouraging results, even if so far, polyvalent vaccines are not available.

Key words : **Immunity. Gastro-intestinal strongles. Hypersensitivity. Genetic selection. Pasture management. Anthelmintic treatment. Vaccination.**