

Trichinose expérimentale

(2^e note)

Longévité et distribution des trichines adultes
chez les souris normales et immunotolérantes

par F. A. LANCASTRE, G. MGUGEOT, J.-Ch. BAZIN et D. DEPERNET

Parasitologie et pathologie parasitaire (P^r Y. GOLVAN)

Faculté de Médecine de Saint-Antoine, 27, rue Chaligny, F. 75 - Paris, 12^e

Résumé

Les auteurs ont recueilli et dénombré les adultes de *Trichinella spiralis* dans les différentes portions de l'intestin chez des souris normales et traitées par des injections de cyclophosphamide ou d'ovalbumine.

Ils ont constaté :

1° que la survie des adultes est nettement prolongée chez les souris traitées ;

2° que le rapport nombre de femelles/nombre de mâles, supérieur à un au cours des deux ou trois premières semaines de l'infestation, s'inverse ensuite, et cela dans tous les cas.

Les vers mâles sont donc, ou moins antigéniques que les femelles, ou beaucoup plus résistants, contrairement aux noticus classiques.

Summary

The adult *Trichinella spiralis* have been recovered and numbered by the authors in the different parts of the intestine of normal mice and those injected with cyclophosphamide or egg albumin.

The authors have established that :

1° the survival of adults is clearly more important in the treated mice ;

2° the sex ratio (females/males), which is above 1 during the 2 or 3 first weeks of the infection, has then a reversal in the normal and treated mice.

Therefore, either the male worms are less antigenic than females, or more resistant, that is contrary to classic ideas.

De nombreux auteurs ont étudié la phase intestinale de la trichinose chez la souris. Leurs travaux, qui ont porté sur la longévité des adultes et leur distribution le long de l'intestin au cours de l'infestation, ont permis des constatations intéressantes (tableau I).

Il existe des différences de peuplement par les vers entre les moitiés antérieure et postérieure de l'intestin grêle, d'une part, et entre l'intestin grêle et le gros intestin (y compris le cœcum), d'autre part. Les différences sont quantitatives (variations du peuplement en valeur absolue) et qualitatives (variations du rapport nombre de femelles/nombre de mâles, ou *sex ratio*).

Alors que la plupart des auteurs (*in* Larsh, 1963) constatent pour la *sex ratio* des rapports toujours supérieurs à 1, bien qu'en diminution du début à la fin d'une infestation, Denham (1968), trouve que ce rapport passe de 1,72 le 8^e jour, à 1,68 le 14^e, s'inverse à 0,97 le 16^e, et n'est plus que de 0,10 le 23^e.

Dans l'expérimentation que nous décrivons ici, nous nous sommes donnés pour but l'étude de la distribution de *Trichinella spiralis* le long du tube digestif de la souris et des variations éventuelles chez des animaux normaux ou soumis à des traitements induisant une tolérance immunitaire. Dans une première note (1967), nous avons étudié la survie des différents stades de *T. spiralis* introduits dans la cavité péritonéale de la souris.

Matériel et méthodes.

Nous avons utilisé des souris mâles, pesant 32 ± 3 grammes, et divisées en trois groupes de 40 animaux. Deux de ces groupes ont subi un traitement visant à les rendre immunotolérants, l'un par des injections de cyclophosphamide (1) (groupe A), l'autre par des injections de blanc d'œuf (2) (groupe B).

Les produits, dissous dans du sérum tiède, ont été injectés à raison de 1 mg de cyclophosphamide ou 50 mg d'ovalbumine par souris et par jour par voie intrapéritonéale. Les injections ont commencé cinq jours avant l'infestation et se sont poursuivies tous les jours, pendant une semaine, puis tous les deux jours pendant deux semaines, pour l'ovalbumine, et deux fois par semaine pour le cyclophosphamide.

(1) Endoxan-Astan. Laboratoires A. Lucien.

(2) Egg albumine soluble Difco.

Tableau I
POURCENTAGE DES TRICHINES ADULTES RÉCUPÉRÉES
DANS L'INTESTIN DE SOURIS PRIMO-INFESTÉES *

Jours	Intestin grêle	Gros intestin	Total	Auteurs
5°	— 35,2-67,3	— —	55,8 —	Culbertson, 1942. Stefanski et Kozar, 1969.
7°	—	—	50,8	Culbertson, 1942.
8°	—	—	79	Denham, 1968.
10°	— —	— —	56,3-82,2 76	Rappaport, 1943. Denham, 1968.
11°	84,3	10,9	95,2	Larsh et coll., 1952.
14°	— 27,1 — —	— 35,5 — —	57,2 61,6 36,7 44	Rappaport, 1943. Larsh et coll., 1952. Coker, 1955. Denham, 1968.
15°	19,2-47,0	—	—	Stefanski et Kozar, 1969.
16°	— —	— —	32,8 51,0	Rappaport, 1943. Denham, 1968.
21°	— —	— —	12,9 13,0	Coker, 1955. Denham, 1968.
23°	—	—	12,0	Denham, 1968.
24°	0,8	9,0	9,8	Larsh et coll., 1952.
30°	—	—	0,8	Coker, 1955.

* 200 larves en général sauf chez Denham : 400.

Les souris des deux groupes ont été infestées en même temps que le groupe témoin par 150 ± 30 larves musculaires de *T. spiralis* isolées par digestion artificielle pepsinique de souris trichinées depuis plus de trois mois. A partir du 8° jour de l'infestation et aux 14°, 21°, 28°, 35° et 45° jours, cinq souris de chaque groupe ont été sacrifiées. Le sang a été recueilli pour une étude sérologique, la présence de larves de stades II, III et IV vérifiée dans les muscles du diaphragme et l'intestin récupéré dans sa totalité. Celui-ci était alors divisé en trois portions : première moitié de l'intestin grêle, (I.G. 1), portion postérieure (I.G. 2), le gros intestin et le cœcum constituant l'intestin postérieur (G.I.) Les fragments étaient fendus sur toute leur longueur, les

vers récupérés par la technique de Baermann en sérum physiologique à 40 °C pendant trois heures, puis dénombrés à la loupe binoculaire. En outre, les carcasses des souris ont été soumises à la digestion artificielle le 45^e jour et les larves musculaires comptées.

Résultats.

Les résultats de notre expérimentation font apparaître les faits suivants (tableaux II, III, IV et V).

1° Chez les souris injectées par le cyclophosphamide et l'ovalbumine (groupes A et B), la survie des trichines adultes est nettement prolongée. A partir du 21^e jour, les vers sont même plus nombreux, non seulement en pourcentage, mais aussi en chiffres absolus, chez les souris traitées.

Tableau II

NOMBRE MOYEN DE TRICHINES RECUEILLIES PAR SOURIS
APRÈS UNE INFESTATION PAR 150 ± 30 LARVES

Jours	Souris témoins	Souris traitées par	
		cyclophosphamide	ovalbumine
8	108,0 (72 %)	66,4 (44,3 %)	73,0 (48,6 %)
14	85,4 (56,9 %)	70,0 (46,6 %)	60,8 (40,5 %)
21	33,6 (22,4 %)	60,0 (40,0 %)	63,4 (42,2 %)
28	19,0 (12,7 %)	45,4 (30,2 %)	29,0 (19,3 %)
35	3,0 (2,0 %)	20,8 (13,3 %)	16,0 (10,7 %)
45	0,0 (0 %)	13,2 (8,8 %)	0,0 (0 %)

Au 35^e jour, seuls quelques vers sont retrouvés chez les souris témoins, alors que chez les souris immunotolérantes le taux d'infestation est encore de 13,8 % et 10,7 %.

2° Curieusement, au cours des deux premières semaines, une moindre quantité de vers est récupérée chez les animaux traités. Il est possible que les trichines soient davantage enfoncées dans une muqueuse intestinale rendue moins agressive, et se libèrent moins aisément par la technique de Baermann.

3° Les souris traitées par le cyclophosphamide hébergent une quantité notable de vers à la fin de l'expérimentation (45^e jour). L'inhibition immunologique induite par cette drogue paraît donc plus puissante et plus tenace que celle provoquée par l'ovalbumine.

Tableau III

POURCENTAGE DES VERS MÂLES ET FEMELLES SELON LA LOCALISATION DANS L'INTESTIN

Jours	Parties de l'intestin	Souris témoins		Souris traitées par			
		♂	♀	cyclophosphamide		ovalbumine	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀
8	I.G. 1	19,0	32,8	37,0	28,0	28,6	39,5
	I.G. 2	12,6	32,0	11,4	22,0	12,5	19,0
	G.I.	1,0	2,6	0,0	1,6	0,0	0,4
11	I.G. 1	17,5	42,5	—	—	21,6	34,0
	I.G. 2	7,5	25,0	—	—	13,0	22,8
	G.I.	2,3	5,2	—	—	2,6	6,0
14	I.G. 1	14,0	21,8	20,3	33,0	13,9	27,0
	I.G. 2	26,5	32,5	11,5	28,5	19,3	29,5
	G.I.	2,0	3,2	3,2	3,5	2,7	7,6
21	I.G. 1	19,0	14,5	15,0	24,0	17,7	13,8
	I.G. 2	32,0	30,0	19,4	37,0	32,5	28,8
	G.I.	3,0	1,5	2,0	2,6	4,0	3,2
28	I.G. 1	24,0	0	23,5	21,0	24,5	4,0
	I.G. 2	70,0	0	40,5	7,0	53,0	6,0
	G.I.	6,0	0	6,0	2,0	10,5	2,0
35	I.G. 1	60,0	0	39,0	34,5	50,0	9,0
	I.G. 2	40,0	0	19,5	2,0	27,0	0
	G.I.	0	0	4,0	1,0	14,0	0
45	I.G. 1	0	0	33,3	15,0	0	0
	I.G. 2	0	0	41,7	0	0	0
	G.I.	0	0	10,0	0	0	0

I.G. : intestin grêle.

G.I. : gros intestin.

Tableau IV

NOMBRE MOYEN DE LARVES MUSCULAIRES (STADE IV) PAR SOURIS, RECUEILLIES AU 45^e JOUR

Souris témoins		Souris traitées par	
		cyclophosphamide	ovalbumine
Nombre de larves	14.730	30 675	35 700
Rapport souris témoins/souris traitées	1	2,08	2,42

Tableau V
EVOLUTION DE LA SEX RATIO (FEMELLES/MÂLES) AU COURS DE L'INFESTATION

Jours	Souris témoins	Souris traitées par	
		cyclophosphamide	ovalbumine
8	2,06	1,07	1,43
11	2,66	—	1,68
14	1,35	1,85	1,75
21	0,85	1,74	0,84
28	0	0,42	0,13
35	0	0,60	0,09
45	0	0,17	0

4° Au 8^e jour de l'infestation, et dans les trois groupes, on recueille un nombre maximum de trichines dans la portion antérieure de l'intestin grêle. Au 11^e jour, cette proportion se retrouve chez les témoins, et les souris traitées par ovalbumine (groupe B). Mais, à partir du 14^e jour, et jusqu'au 28^e, c'est dans la deuxième moitié de l'intestin grêle que se trouvent localisés le plus grand nombre de vers pour les témoins et le groupe B. Les proportions s'inversent de nouveau au 35^e jour.

Chez les souris traitées par le cyclophosphamide, ces phénomènes présentent un décalage d'une semaine, par rapport aux témoins et au groupe B, la situation redevenant semblable pour les trois groupes le 35^e jour.

5° Dès le 21^e jour (pour les témoins et le groupe B), et au 28^e jour pour le groupe A, le rapport nombre de vers ♀/nombre de vers ♂, jusqu'alors supérieur à 1, s'inverse. A notre connaissance, ce fait n'a été rapporté chez la souris, que par Rappaport (1943) et Denham (1968) ; les autres auteurs signalant une baisse de ce rapport, voire une égalisation, mais jamais une inversion.

La survie des trichines au-delà de la troisième semaine d'une infestation est donc surtout celle des vers mâles, et ce fait se vérifie dans toutes les portions du tube digestif.

Discussion.

Dans une primo-infestation par *T. spiralis*, de nombreux vers sont recueillis — avec un maximum dans la première moitié de l'intestin grêle — au cours des deux premières semaines. La forte baisse décrite par Larsh (1963), au 14^e jour, indique que

l'immunité acquise commence à se manifester à cette date. Il existe, en effet, une forte réponse inflammatoire de l'intestin antérieur de l'hôte à l'installation du parasite. De nombreux auteurs se sont attachés à l'analyse des composants de cette immunité acquise (in Larsh, 1963 et 1968). C'est ainsi que des anticorps humoraux précipitants ont pu être détectés par les techniques sérologiques courantes. Ces anticorps ont pu être transférés à des animaux sains par injection de plasma et de sérum, et les différents types d'hypersensibilité immédiate, en particulier les réactions anaphylactiques, ont fait l'objet de nombreux travaux. Cette production d'anticorps débute dès la première semaine, est nette pendant la deuxième et maximale entre les deuxième et quatrième semaines. Ils peuvent être détectés dans le sérum et les fèces, et sont très abondants dans les infestations répétées.

Les anticorps humoraux sont produits par les sécrétions et les excréments d'origine digestive et génitale des adultes. Denham (1966) a établi par des techniques de transfert de vers normaux et irradiés, que le stade adulte entraînait une forte immunité chez les souris. On comprend alors que les vers femelles soient particulièrement immunogènes puisque la vulve, placée près de l'extrémité antérieure, est profondément enfoncée dans la muqueuse.

L'expulsion des vers serait provoquée par l'action des anticorps sur leur métabolisme. Cette action est aggravée par l'inflammation intestinale, et la réaction spécifique antigène-anticorps amorcerait l'inflammation spécifique. En résumé, il y aurait un effet direct des anticorps humoraux et un effet indirect des facteurs cellulaires. Les anticorps humoraux joueraient seulement un rôle minime dans l'élimination des vers, bien que dans la réponse immunitaire globale ils produisent des effets délétères directs sur ceux-ci (Larsh, 1953 et 1968). Kim et coll. (1967 *a* et *b*) ont montré par des injections à des cobayes sains de cellules spléniques et de ganglions lymphatiques prélevés chez des animaux infestés, que l'immunité retardée est responsable du déclenchement de la réponse inflammatoire.

Pour Coker (1955), l'action de la cortisone sur les constituants cellulaires de l'inflammation intestinale serait purement anti-inflammatoire. L'irradiation corporelle totale a les mêmes effets (Larsh, 1968). Cependant, Pawlowski (1967) et M. Kozar (1969 *a*) ne pensent pas que l'immunité cellulaire seule puisse rendre compte de l'élimination des vers adultes de l'intestin (3). Denham (1969) est du même avis : « (in) the present state of our knowledge (...), it is wrong to ascribe the expulsion of adult *Trichinella* from the intestine to any particular immune mechanism ». Pour cet auteur, il existe tout un ensemble de facteurs immunologiques qui concourent à l'élimination.

On ne peut donc attribuer les résultats obtenus par Coker (1955) à une action purement anti-inflammatoire de la cortisone, et d'ailleurs l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdes, tels que l'indométhacine et la phénylbutazone, n'empêche pas l'expulsion des trichines intestinales, qui est supprimée par l'hydrocortisone et la dexaméthasone (Campbell, 1968). C'est donc l'action immuno-suppressive de la cortisone

(3) En 1937, Culbertson et Kaplan écrivaient déjà que l'immunité dans la trichinose consiste dans une réponse généralisée de l'hôte.

qui permet le maintien des vers. Des travaux sur d'autres Nématodes intestinaux ont souligné cette action. Citons ceux de Galliard et Berdonneau sur *Strongyloides stercoralis* chez le Chien (1953), de Roman sur *Strongyloides ratti* (1956), de Parker sur *Nippostrongylus brasiliensis* chez le Cobaye (1961) et de Miller sur *Necator americanus* chez le Chien (1966).

En ce qui concerne *T. spiralis*, M. Kozar (1969 b), en traitant des souris par des injections d'Azathioprine (Imuran) pendant cinq jours avant l'infestation, et jusqu'au 8^e jour après, a constaté une augmentation notable du nombre et de la survie des formes intestinales (au 17^e jour, elle trouve 21,7 vers, mâles et femelles, chez les souris traitées, contre 8,4 vers chez les témoins).

Les résultats que nous avons décrits plus haut sont analogues et confirment ceux obtenus par Coker (1955) et par Campbell (1968). Ils montrent aussi que chez les souris traitées, le nombre de larves musculaires recueillies au 45^e jour est de beaucoup supérieur (plus de 200 %) à celui que l'on peut trouver chez des souris témoins (tableau IV).

Cependant, les différences apparues entre ces expérimentations et la nôtre nous amènent à penser :

1° que les vers mâles sont moins antigéniques que les femelles, et restent localisés plus volontiers dans la portion antérieure de l'intestin grêle ;

2° que la *sex ratio* vers la fin de l'infestation s'établit en faveur des mâles, et cela dans toutes les portions de l'intestin. La moins grande sensibilité des mâles aux phénomènes de rejet peut s'expliquer par la moins grande exposition anatomique aux agressions par les anticorps (les femelles secrètent par leur vulve des substances d'origine génitale très antigéniques). Notons que les femelles récupérées au 28^e jour (donc chez des animaux immunotolérants) présentent souvent des signes de dégénérescence.

Il est possible que le mode d'action des injections d'ovalbumine et de cyclophosphamide ne soit pas le même. L'immuno-inhibition induite par les protéines du blanc d'œuf serait une compétition lors de la phase de reconnaissance des antigènes par les cellules compétentes (Stiffel et coll., 1966), alors que le cyclophosphamide et l'azathioprine ont une action cytostatique et cytotoxique. Signalons que l'utilisation d'ovalbumine (en injection unique) n'a pas donné de résultats dans les mains de M. Kozar (1969 c) probablement à cause de la faible dose utilisée.

Conclusion.

Des travaux antérieurs avaient montré que l'administration d'ovalbumine (Bazin et Lancastre, 1968) et de cyclophosphamide (Mougeot et Lancastre, 1970), entraînaient un blocage de la réaction immunologique primaire et la diminution des moyens de défense non spécifiques. L'immuno-inhibition ainsi obtenue avait permis le développement chez la souris des formes hématophages de *Entamoeba histolytica* (Lancastre et coll., 1968) et de l'ancylostomidé humain *Necator americanus* (Lancastre et coll., 1969).

Dans cette expérimentation, la comparaison entre le cours de l'infestation intestinale chez des souris normales et des souris immunotolérantes nous a permis de

constater que l'élimination des trichines est plus ou moins rapide selon qu'elles sont femelles ou mâles, et que la notion classique de disparition des vers mâles est inexacte. Cette élimination ne semble pas sous la dépendance de phénomènes purement inflammatoires, puisque, des deux substances utilisées pour induire l'immunotolérance, l'une (ovalbumine) n'est réputée avoir aucune action anti-inflammatoire et ne peut donc agir qu'au niveau des cellules immunologiquement compétentes.

Il nous apparaît, tout au moins en ce qui concerne cette expérimentation, que la part de l'immunité de type cellulaire est prééminente.

Bibliographie

- BAZIN (J.-C.) et LANCASTRE (F.), — 1968. — L'utilisation en parasitologie de souris rendues immunotolérantes par injection de protéines hétérologues. *Annales parasit. hum. comp.*, Paris, 43, 718.
- CAMPBELL (W. C.), 1968. — Effect of antiinflammatory agents on spontaneous cure of *Trichinella* and *Trichuris* in mice. *J. of Parasit.*, 54, 452-456.
- COKER (C. M.), 1955. — Effects of cortisone on *Trichinella spiralis* infections in non-immunized mice. *J. of Parasit.* 41, 498-504.
- CULBERTSON (J. T.), 1942. — Active immunity in mice against *Trichinella spiralis*. *J. of Parasit.*, 28, 197-202.
- et KAPLAN (S. S.), 1937. — Passive immunity in experimental Trichiniasis. *Parasit.*, 23, 560.
- DENHAM (D. A.), 1966. — Immunity to *Trichinella spiralis*. II. Immunity produced by the adult worm mice. *Parasitology*, 56, 745-751.
- , 1968. — Immunity to *Trichinella spiralis*. III. The longevity of the intestinal phase of the infection in mice. *J. of Helminthology*, 42, 257-268.
- , 1969. — Transfer of immunity against the intestinal phase of Trichinellosis from mother to baby mice. II. International conference on Trichinellosis. Wrocław, June 26-29. Abstracts of papers, pp. 33-45.
- GALLIARD (H.) et BERDONNEAU (R.), 1953. — Strongyloïdose expérimentale chez le Chien. Effet de la cortisone. Résultats du test de Thorn à l'hormone corticotrope (ACTH). *Annales Parasit. hum. comp.*, 28, 163-171.
- KIM (C. W.), SAVEL (H.) et HAMILTON (L. D.), 1967 (a), — Delayed hypersensitivity to *Trichinella spiralis*. I. Transfer of delayed hypersensitivity by lymph node cells. *J. of Immunology*, 99, 1150-1155.
- , JAMVAR (M. P.) et HAMILTON (L. D.), 1967 (b), — Delayed hypersensitivity to *Trichinella spiralis*. II. Antibody response in recipients after transfer of delayed hypersensitivity. *J. of Immunology*, 99, 1156-1161.
- KOZAR (M.), 1969 (a). — Influence of the hypersensitivity states in mice on the course of Trichinellosis. II. International conference on Trichinellosis, Wrocław, June 26-29. Abstracts of papers, pp. 45-48.
- , 1969 (b). — Immunosuppressive influence of Imuran on Trichinellosis in mice (preliminary report), *ibid*, pp. 54-56.

- , 1969 (c). — Attempts of blockade of the immune system of mice and its influence on the course of trichinellosis, *ibid.*, 59-61.
- LANCASTRE (F.) et BAZIN (J.-C.), 1967. — Trichinose expérimentale (1^{re} note), Survie et reproduction des différents stades de *Trichinella spiralis* dans la cavité péritonéale de la souris. *Annales parasit. hum. comp.* (Paris), 42, 525-532.
- , —, GARGOURI (M.), LE FICHOUX (Y.) et MOUGEOT (G.), 1968. — Amibiase expérimentale. Obtention du type pathogène de *E. histolytica* chez la souris blanche rendue immunotolérante. *Annales parasit. hum. comp.* (Paris), 43, 623-628.
- , —, GOLVAN (Y.-J.), DELTOUR (F. T.), MOUGEOT (G.) et HOUIN (R.), 1969. — Infestation par *Necator americanus* de souris blanches rendues immunotolérantes par des injections massives de protéines hétérologues. *Annales parasit. hum. comp.* (Paris), 44, 241-250.
- LARSH (J. E.), 1953. — Studies in old mice to test the hypotheses of local and general immunity to *Trichinella spiralis*. *J. Inf. Dis.*, 93, 282-293.
- , 1963. — Experimental trichiniasis. *Advances in Parasitology*, vol. I, pp. 213-286, Academic Press, London and New York.
- , 1968. — Experimental trichiniasis. *Advances in Parasitology*, vol. VI, pp. 361-372. Academic Press, London and New York.
- , GILCHRIST (H. B.) et GREENBERT (B. G.), 1952. — A study of the distribution and longevity of adult *Trichinella spiralis* in immunized and non immunized mice. *J. Elisha Mitchell Scient. Soc.*, 68, 1-11.
- MILLER (T. A.), 1966. — The effect of a synthetic corticosteroid upon the susceptibility of dogs in infection with the human hook worm, *Necator americanus*. *J. Parasit.*, 52, 285-290.
- MOUGEOT (G.) et LANCASTRE (F.), 1970. — Premiers résultats dans l'infestation par *Strongyloides stercoralis* de la Souris traitée par le cyclophosphamide. *Annales parasit. hum. comp.*, 45, 591-596.
- PARKER (J.-C.), 1960. — Effect of cortisone on the resistance of the Guinea pig to infection with the rat nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. *Exptl. Parasit.*, 11, 380-390.
- PAWLOWSKI (Z.), 1967. — Adrenal cortex hormones in intestinal trichinellosis. II. Local and some general cellular reactions in adrenalectomized, hydrocortisone treated or actively immunized rats and in rabbits. *Acta parasit. pol.*, 15, 171-178.
- RAPPAPORT (I.), 1943. — A comparison of three strains of *Trichinella spiralis*. II. Longevity and sex ratio of adults in the intestine and rapidity of larval development in the musculature. *Ann. J. Trop. Med. Hyg.*, 23, 351-362.
- ROMAN (E.), 1956. — Spécificité parasitaire de *Strongyloides ratti* du Surmulot. Effets de la cortisone sur l'infestation d'autres rongeurs par ce nématode. *Annales parasit.*, 31, 552-571.
- STIFFEL (C.), BEN-EFFRAIM (S.), PERRAMANT (M.-F.) et LIACOPOULOS (P.), 1966. — Compétition des antigènes. Etudes sur son mécanisme chez le Cobaye. *Ann. Inst. Pasteur* (Paris), 111, n° 5, (suppl.), 94-109.
- TALLIAFERRO (W. H.), 1940. — The mechanism of acquired immunity in infections with parasitic worms. *Physiol. Rev.*, 20, 469-492.
-