



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

**INFLUENCE DES HELMINTHIASES SUR L'ORIENTATION DES
REACTIONS IMMUNITAIRES ET RELATIONS AVEC LES
MALADIES ATOPIQUES ET LES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 septembre 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Sébastien TOULLERON**

né le 01 mars 1980 à Bar-le-Duc (55)

Membres du Jury

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur

Juges : Mme Sandrine BANAS, Maître de Conférences
Mr Thibaut MENETRE, Pharmacien

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCA Y.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie

Adel FAIZ.....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Jeannine GOLEC.....	Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A Madame le Professeur Chantal Finance,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

A Madame Sandrine Banas,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail de thèse.

Vous nous avez proposé ce sujet au combien passionnant et maintenu votre confiance malgré la durée singulière de notre travail.

Merci pour votre encadrement, vos compétences, votre disponibilité mais aussi pour la liberté que vous nous avez accordée dans le traitement de cet exercice.

Veillez recevoir l'expression de toute notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur Thibaut Ménétré,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de siéger parmi les membres de ce jury.

C'est sous votre direction que s'est déroulé notre stage officinal. Vos qualités humaines et professionnelles nous ont permis de débiter notre carrière dans les meilleures conditions.

Veillez considérer votre présence dans ce jury comme le témoignage de notre estime et de nos sincères remerciements.

A Emilie,

Pour tout l'amour que tu me portes jour après jour depuis tant d'années.

Ta patience, ton soutien et tes encouragements au quotidien m'ont été indispensables pour mener ce travail à bien. Sans toi, je ne suis rien.

Tu m'as donné la plus belle des preuves d'amour. Je t'aime.

A Maxent,

Pour tout le bonheur que tu nous apportes depuis ta naissance.

Ta joie de vivre et tes éclats de rire illuminent notre vie. Chaque nouveau jour passé à te regarder grandir nous comble un peu plus de bonheur.

A mes Parents,

Pour tout votre amour et votre soutien tout au long de ces années : ce travail est l'aboutissement de mes efforts mais aussi des vôtres.

Merci de m'avoir fait comprendre très tôt que la réussite ne pourrait venir que de moi.

Merci de m'avoir toujours laissé une totale liberté dans mes choix.

A mon Frère Johann,

Nos relations n'ont pas toujours été les meilleures. Pourtant le sentiment de fraternité à ton égard ne s'est jamais estompé.

J'espère que la distance ne nous éloignera pas à l'avenir.

A ma Sœur Fanny,

Il n'a pas été facile d'être proches alors que six ans nous séparaient. Maintenant que nous voilà tous deux adultes, souhaitons que les liens se resserrent.

Accepte aussi tous mes remerciements pour ton soutien en "logistique informatique" pendant tous ces mois!

Avec toute mon affection.

A mes Beaux-parents et à Romain,

Merci de m'avoir si bien accueilli dans votre famille. Préservez toujours la gentillesse et la générosité dont vous faites preuve.

A mes Amis,

A Maxime,

Mes études à la faculté ne m'ont pas seulement permis d'apprendre mon métier. Elles m'ont aussi fait gagner un véritable ami sur qui je sais que je pourrai toujours compter.

Trouve-nous vite quelque chose à faire à Villers la Montagne que nous puissions venir rapidement vous voir.

A Nicolas,

Les années ne nous ont pas séparés. Notre amitié débutée au collège est intacte encore aujourd'hui.

Merci d'être, aujourd'hui, le même qu'il y a 20 ans.

A Fab et Seb,

Les "phrases magiques" en amphi resteront à tout jamais gravées dans ma mémoire. Votre bonne humeur m'a fait passer des années de fac exceptionnelles.

A Jef, Paul, Céline, Guillaume, Coni, Cyrille, Lysiane...

Vous m'avez accompagné pendant toutes ces années à la fac. Merci pour ces bons moments passés ensemble.

A tous mes Amis...

A toute l'équipe de la Pharmacie des Bijoins,

C'est avec vous que je passe le plus de temps dans la semaine. La bonne ambiance que vous avez su créer et maintenir au sein de l'officine n'a pas de prix. Elle me permet d'exercer mon métier dans les meilleures conditions.

Merci de m'avoir si bien accueilli lors de mon stage de sixième année et de m'avoir ensuite intégré comme un membre à part entière de l'équipe.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE : LES REPONSES IMMUNITAIRES	13
A. La cellule dendritique :	16
I. <u>Evolution d'une cellule dendritique :</u>	16
II. <u>L'orientation de la polarisation cellulaire Th par la CD :</u>	17
B. Activation des CD : voie directe et voie indirecte.	20
I. <u>La voie directe : mécanisme de reconnaissance non-spécifique :</u>	20
II. <u>La voie indirecte : influence des facteurs tissulaires</u>	21
III. <u>Cas particulier des récepteurs Toll-like ou Toll-like receptors (TLR) : un sous-groupe de la famille des PRR.</u>	21
1. <u>Découverte et structure :</u>	21
2. <u>Activation :</u>	22
3. <u>Voies de signalisation activées par les TLR :</u>	22
4. <u>Les TLR et la réponse adaptative :</u>	23
5. <u>Les TLR et l'orientation de la réponse lymphocytaire Th :</u>	23
C. Les différentes voies de polarisation des lymphocytes T et leurs conséquences :	25
I. <u>Polarisation Th1 :</u>	27
1. <u>Rôles et conséquences :</u>	27
2. <u>Mécanisme immunologique et rôle des cytokines :</u>	28
a) <i>IFN-γ</i> :	28
b) <i>IL-2</i> :	31
c) <i>Les autres cytokines :</i>	32
II. <u>Polarisation Th2 :</u>	33
1. <u>Rôles et conséquences :</u>	33
2. <u>Mécanismes immunologiques et rôles des cytokines :</u>	34
a) <i>IL-4</i> :	34
a.1) Influence de l'IL-4 sur les lymphocytes Th :	34
a.2) Influence de l'IL-4 sur les lymphocytes B :	34
a.3) Influence de l'IL-4 sur les phagocytes :	35
a.4) Influence de l'IL-4 sur les polynucléaires :	35

a.5) Rôle de l'IL-4 dans l'inhibition de la réponse Th1 :	36
a.6) Influence de l'IL-4 sur la synthèse d'autres cytokines :	36
a.7) Influence de l'IL-4 sur l'attraction de cellules Th2 dans le foyer inflammatoire :	36
b) IL-5 :	37
b.1) Influence sur les lymphocytes B :	37
b.2) Influence sur les éosinophiles :	37
c) IL-6 :	38
d) IL-13 :	38
D. Les lymphocytes Th régulateurs : une population lymphocytaire contrôlant les réponses Th1 et Th2	39
I. <u>Différentes cellules régulatrices :</u>	39
1. <u>Les LT_{reg} naturels :</u>	39
2. <u>Les LT_{reg} induits (ou adaptatifs) :</u>	40
a) Les lymphocytes T régulateurs de type 1 :	40
b) Les cellules Th3 :	40
II. <u>Mécanismes de régulation engagés par les LTreg :</u>	41
1. <u>Les LT_{reg} naturels :</u>	41
2. <u>Les LT_{reg} induits :</u>	43
a) L'IL-10 :	44
b) TGF- β :	45

DEUXIEME PARTIE : LES RELATIONSE ENTRE HELMINTHES ET IMMUNITE : LA REPONSE IMMUNITAIRE ANTIPARASITAIRE 48

A. Schéma général de la réponse immunitaire dirigée contre les helminthes:	49
I. <u>Généralités sur les helminthes :</u>	49
II. <u>Réponses immunitaires développées lors d'une helminthiase :</u>	51
B. La réponse Th2 dirigée contre les helminthes :	52
I. <u>La réponse Th2 : une réponse impliquée en premier lieu au cours de l'allergie:</u>	52
1. <u>Phase de sensibilisation :</u>	52
a) Composants de la phase de sensibilisation	52
a.1) L'immunoglobuline E ou IgE :	52
a.2) Les récepteurs de l'IgE (Fc ϵ R) :	53
a.3) Les mastocytes et basophiles	53

b) Mécanisme de la sensibilisation	54
<u>2. Phase clinique :</u>	54
a) Phase initiale (ou précoce) :	54
a.1) Mécanisme de la dégranulation	55
a.2) Rôle des médiateurs des réactions d'hypersensibilité de type I :	55
b) Phase tardive :	58
b.1) Les éosinophiles	58
b.2) Les neutrophiles	59
<u>II. Les conséquences de la polarisation Th2</u>	61
<u>1. Conséquences lors d'infections intestinales à nématode :</u>	61
a) Augmentation de la motricité intestinale :	62
a.1) Altération de la fonction musculaire :	62
a.2) Augmentation de la sécrétion de mucus intestinal :	72
<u>2. La réponse immunitaire lors d'infections helminthiques localisées hors du tractus digestif :</u>	
<u>exemple de <i>Schistosoma mansoni</i>.</u>	74
a) La réaction immunitaire Th lors d'une infection par <i>S. mansoni</i> :	75
a.1) Chronologie de la réponse immunitaire au cours de l'infection :	75
a.2) La réaction lymphocytaire Th et son rôle :	76
b) Les différentes cellules effectrices et leur rôle :	77
b.1) Macrophages et neutrophiles :	77
b.2) Eosinophiles :	79
b.3) Basophiles et mastocytes :	81
b.4) Conclusion :	82
c) Causes de la réaction immunitaire Th2 dirigée contre les œufs de <i>S. mansoni</i> :	83
c.1) L'induction de la réponse Th2 est une propriété propre aux œufs :	83
c.2) L'induction de la réponse Th2 : conséquence de la modification de maturation des CD ?	84
c.3) La réponse Th2 : une réponse par défaut ?	86
c.4) L'action indispensable de l'IL-10 dans la polarisation lymphocytaire Th2.	86
<u>III. Conclusion :</u>	88
C. La réponse lymphocytaire T régulatrice :	90
<u>I. Les LTreg naturels : prolifération et rôle lors des helminthiases</u>	91
<u>1. Prolifération des LT_{reg} naturels lors d'helminthiases chez l'animal et l'Homme :</u>	91
<u>2. Fonction des les LT_{reg} naturels lors des helminthiases :</u>	92
a) Contrôle de la pathologie immuno-induite :	92
b) Maintien d'une immunité active dans la lutte contre la réinfection :	93

c) <i>Contribution à la chronicité de l'infection helminthique :</i>	93
II. <u>Association entre l'IL-10 et les infections helminthiques : augmentation de la libération et rôles de cette cytokine</u>	95
1. <u>Elévation de la sécrétion d'IL-10 lors des helminthiases :</u>	95
2. <u>Rôle de l'IL-10 dans les helminthiases :</u>	95
a) <i>Protection de l'helminthe :</i>	95
b) <i>Protection de l'hôte :</i>	96
III. <u>Association entre le TGF-β et les infections helminthiques : augmentation de la libération et rôles de cette cytokine</u>	97
1. <u>Elévation de la sécrétion de TGF-β lors des helminthiases :</u>	97
2. <u>Rôle du TGF-β dans les helminthiases :</u>	98
D. <i>Conclusion :</i>	100

TROISIEME PARTIE : RELATIONS ENTRE LES HELMINTHIASES ET DEUX GROUPES DE PATHOLOGIES : MALADES ATOPIQUES ET MICI

102

A. <i>Etat et évolution de la prévalence des maladies atopiques dans le monde :</i>	104
I. <u>Répartition des prévalences des maladies allergiques vers la fin des années 1990 :</u>	105
1. <u>L'asthme :</u>	105
a) <i>Variations mondiales de la prévalence:</i>	105
b) <i>Prévalences en Europe :</i>	108
c) <i>Prévalence en France :</i>	108
d) <i>Conclusion :</i>	108
2. <u>La rhinite allergique :</u>	109
a) <i>Définition :</i>	109
b) <i>Epidémiologie chez l'enfant:</i>	109
c) <i>Epidémiologie chez l'adulte:</i>	111
3. <u>La dermatite atopique :</u>	113
a) <i>Définition :</i>	113
b) <i>Epidémiologie :</i>	113
4. <u>Conclusion:</u>	117

<u>II. Evolution de la prévalence des maladies allergiques : l'effet cohorte</u>	118
<u>1. Observations précédant les études de grande envergure :</u>	118
a) <i>Asthme :</i>	118
b) <i>Rhinite allergique :</i>	120
c) <i>Dermatite atopique :</i>	120
<u>2. L'étude ISAAC :</u>	121
<u>3. Deux hypothèses : l'effet période et l'effet cohorte.</u>	122
<u>4. Etat des lieux dans les pays non développés ou en voie de développement :</u>	123
<u>5. Les pays développés :</u>	124
<u>III. Conclusions :</u>	126
<i>B. Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales au cours des dernières décennies et répartition actuelle :</i>	127
<u>I. Evolution et répartition des MICI au cours des dernières décennies :</u>	128
<u>1. Evolution dans les pays développés :</u>	128
a) <i>Evolution de l'incidence :</i>	128
b) <i>Prévalence et incidence actuelles des MICI dans les pays développés :</i>	130
b.1) <i>Maladie de Crohn :</i>	130
b.2) <i>Rectocolite hémorragique :</i>	130
c) <i>Répartition des MICI dans les pays développés :</i>	131
<u>2. Evolution et répartition des MICI dans les autres régions du globe :</u>	132
a) <i>Europe du Sud et de l'Est :</i>	132
b) <i>Asie :</i>	133
c) <i>Moyen-Orient :</i>	133
d) <i>Afrique et Amérique Latine :</i>	133
<u>II. Conclusion :</u>	135
<i>C. Evolution géographique et temporelle de la prévalence des pathologies helminthiques :</i>	136
<u>I. Parasites au cours de l'Histoire :</u>	136
<u>II. La répartition des parasites de nos jours :</u>	138
<u>1. Etat actuel et évolution de la prévalence des helminthiases au cours des deux derniers siècles dans les pays développés :</u>	138

2. <u>Prévalence actuelle des helminthiases dans les pays non développés ou en voie de développement :</u>	140
a) <i>Epidémiologie des helminthiases :</i>	141
a.1) Genre Schistosoma :	141
a.2) Genre Strongyloides :	143
a.3) Genre Ascaris :	145
a.4) Genre Trichuris :	147
a.5) Genre Ancylostoma et Necator :	148
D. <i>Mise en relief des rapports entre l'épidémiologie des allergies et des MICI et l'épidémiologie des helminthiases :</i>	151
I. <u>Influence des infections parasitaires sur les pathologies allergiques :</u>	154
1. <u>Méthodes utilisées dans les études épidémiologiques pour diagnostiquer les allergies :</u>	154
a) <i>Diagnostic clinique :</i>	154
b) <i>Tests cutanés à lecture immédiate : tests percutanés ou skin prick-tests :</i>	154
c) <i>Dosage des niveaux d'IgE :</i>	155
c.1) IgE sériques totales :	155
c.2) IgE sériques spécifiques :	155
2. <u>Lien épidémiologique entre helminthiases et allergies :</u>	156
a) <i>Inhibition des pathologies allergiques par les helminthiases :</i>	156
a.1) Inhibition de la réactivité cutanée :	156
a.2) Inhibition des pathologies allergiques :	157
a.3) Influence des traitements anti-helminthiques sur l'allergie :	157
b) <i>Induction des pathologies allergiques par les helminthes:</i>	158
3. <u>Hypothèses développées pour expliquer les contradictions des conclusions des études épidémiologiques :</u>	158
a) <i>Importance de la période d'exposition aux helminthiases :</i>	158
b) <i>Influence de la charge parasitaire :</i>	159
c) <i>Influence de la chronicité de l'infection helminthique :</i>	159
d) <i>Influence de l'espèce d'helminthe :</i>	160
e) <i>Conclusion :</i>	160
II. <u>Influence des pathologies helminthiques sur les MICI :</u>	161
1. <u>Etudes expérimentales sur la colite :</u>	161
2. <u>Essais cliniques chez l'Homme :</u>	162
a) <i>L'étude pionnière :</i>	162

b) <i>Seconde étude ouverte sur un échantillon de population plus large :</i>	163
c) <i>Essai randomisé contre placebo :</i>	164
3. <u>Conclusion :</u>	164

**E. Molécules helminthiques et mécanismes impliqués dans l'immunomodulation :
une nouvelle voie pour le traitement des maladies allergiques et des MICI ? 167**

I. <u>L'hypothèse pionnière : saturation des récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes et des basophiles :</u>	167
1. <u>Schéma général mettant en cause l'hypergammaglobulinémie E :</u>	167
2. <u>Modification qualitative de la fixation des IgE à ses récepteurs cellulaires :</u>	170
3. <u>La saturation des récepteurs spécifiques de l'IgE : une hypothèse contestée</u>	172
II. <u>Molécules issues des helminthes et actives sur le système immunitaire:</u>	173
1. <u>Protéines :</u>	174
a) <i>Les cystatines :</i>	174
a.1) Inhibition de la présentation des antigènes par les CPA :	175
a.2) Modulation de la production de cytokines :	177
a.3) Influence sur la production d'oxyde nitrique (NO) inductible :	178
b) <i>ES-62 :</i>	179
b.1) Influence sur la maturation des cellules dendritiques :	180
b.2) Influence sur les macrophages :	181
b.3) Action sur les lymphocytes B :	182
b.4) Action sur les réponses humorales :	183
b.5) Inhibition de l'activation des mastocytes :	184
c) <i>Autres protéines :</i>	186
2. <u>Glucides ou molécules apparentées :</u>	187
a) <i>Lacto-N-fucopentaose III (LNFPIII) :</i>	187
a.1) Inhibition de la réponse Th1 et augmentation de la sécrétion d'IL-10 indépendamment d'une stimulation de la réponse Th2 :	188
a.2) Le lacto-N-fucopentaose III : un promoteur des réponses Th2	188
a.3) Initiation de l'activation alternative des macrophages :	190
b) <i>Autres fractions glucidiques : l'antigène de Lewis X, le LDN, le LDN-F et le LDN-DF</i>	190
b.1) Stimulation de la sécrétion cytokinique des PBMC par les glycolipides extraits des œufs de <i>Schistosoma mansoni</i> :	191
b.2) Le LactiNAc bifucosylé (LDN-DF) induit la production de cytokines chez les PBMC humains :	192
3. <u>Lipides ou molécules apparentées :</u>	192
a) <i>Lyso-phosphatidylserine de Schistosoma mansoni :</i>	193

a.1) Augmentation de la sécrétion de cytokines par les Peripheral Blood Mononuclear cells :	193
a.2) Maturation des CD vers un phénotype DC2 :	193
a.3) Activation des lymphocytes T en lymphocytes Treg sécrétant l'IL-10 :	193
a.4) La lyso-PS active les CD en se liant au TLR2 :	194
b) Glycosphingolipides d'<i>Ascaris suum</i> :	194
b.1) Activation de la sécrétion de cytokines par les PBMC :	195
b.2) Inhibition de la prolifération des lymphocytes B :	195
b.3) Inhibition de la sécrétion d'IL-12 par les macrophages :	195
4. Autres :	196
a) <i>ARN double brin</i> :	196
b) <i>Produits d'excrétion-sécrétion de <i>Trichuris suis</i></i> :	196
c) <i>Extraits d'<i>Ascaris suum</i></i> :	197
CONCLUSION	199
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	203
LISTE DES ABREVIATIONS	207
BIBLIOGRAPHIE	210

INTRODUCTION

« L'exploitation du vivant par le vivant ». C'est en ces termes que de Meeûs et coll. (1998) ont résumé les relations unissant les parasites et leurs hôtes. Cette définition à vocation synthétique ne décrit pourtant pas de manière satisfaisante la diversité des organismes hôtes et parasites ni même la multiplicité des interactions les caractérisant.

Ainsi, le parasitisme est en premier lieu un mode de vie dans lequel un organisme vivant, le parasite, exploite un ou plusieurs autres organismes vivants appelés hôtes. Dans un cadre plus large, l'éminent parasitologue français Claude Combes définit le parasitisme comme la relation entre deux « systèmes », l'un utilisant l'autre comme source d'énergie, habitat et/ou lieu de reproduction. Le parasite ne vit donc pas sur terre, dans l'eau ou dans l'air mais dans cet environnement particulier que représente l'hôte. En outre, d'après cette définition élargie, le parasite est généralement un organisme vivant mais peut par exemple être une information génétique. C'est ainsi que l'information génétique virale s'insérant au sein de l'ADN cellulaire peut être considérée comme parasite en elle-même.

Deux autres caractéristiques de la relation hôte-parasite doivent également être détaillées. D'un point de vue écologique, on peut distinguer les différents types d'interaction entre espèces en fonction d'un critère de bénéfice et de la durée des interactions. C'est toujours la notion de prélèvement d'énergie d'une espèce par une autre qui dirige ces interactions. Ainsi, un système prédateur-proie est une interaction provisoire voire quasi instantanée ne bénéficiant qu'au prédateur. Quand le renard dévore une poule, l'interaction ne dure guère que le temps de la capture et de la digestion. Il y a échange d'énergie et d'énergie seulement. Le renard n'utilise pas la poule en tant qu'habitat : l'information «poule» disparaît dans les sucs digestifs du prédateur. Au contraire, dans les systèmes parasites-hôtes, la durée de l'interaction est tout autre : deux organismes aux informations génétiques différentes vivent ensemble, souvent l'un dans l'autre, parfois cellule dans cellule ou même génome dans génome. Les informations génétiques de chacun des partenaires s'expriment ainsi côte à côte et durablement dans une portion d'espace minuscule. L'ensemble hôte-parasite devient alors un écosystème. D'où le concept d'interaction durable, opposé à l'interaction instantanée de la prédation.

Au sein du vivant, l'Homme, bien que situé au sommet de la chaîne alimentaire, n'en reste pas moins hôte de nombreux parasites. Ceux-ci peuvent être des ectoparasites quand ils colonisent l'extérieur de l'organisme ou des endoparasites quand ils se développent à l'intérieur. Parmi ces derniers, c'est sur les helminthes, que la population générale nomme communément « vers », que nous allons nous pencher. Les infections helminthiques sont multiples et provoquées par des espèces appartenant aux embranchements des

némathelminthes ou des plathelminthes. Ce système Homme-helminthe existe depuis des millénaires et résulte d'une adaptation réciproque au cours de l'évolution. Il s'accorde ainsi parfaitement avec le concept d'interaction durable. L'helminthe, en empruntant de l'énergie à son hôte, réduit le succès reproductif de ce dernier. Mais certains hôtes, par suite de mutations génétiques, vont développer des mécanismes de lutte efficace contre l'helminthe. Ces hôtes capables de se défendre se reproduiront évidemment mieux que les hôtes qui se sont laissés infecter. Avec eux, c'est au tour de l'helminthe de se trouver perdant, qui n'a plus alors qu'une chose à faire, tenter de se perfectionner à son tour. S'il y réussit, son hôte devra se perfectionner également, et ainsi de suite en un mouvement auto-entretenu sans fin.

Cette évolution repose donc sur les modifications des génotypes et des phénotypes de l'Homme et de l'helminthe. Ces adaptations ont-elles pour vocation exclusive de servir le combat entre hôte et parasite ou bien possèdent-elles d'autres fonctions ? Etant donné la multitude de mutations consécutives à la lutte ancestrale de l'Homme contre les helminthes, il serait séduisant d'envisager chez celui-ci des interférences avec d'autres pathologies. Lyke et coll. (2005) ont suivi cette hypothèse et ont démontré un effet bénéfique de la schistosomiase sur le paludisme. Au contraire, Prost et coll. (1979) avaient auparavant prouvé que l'incidence de la lèpre était deux fois plus importante en zone d'hyperendémie d'onchocercose. Par ailleurs, l'efficacité vaccinale serait remise en cause, tout du moins en partie, chez les individus parasités par un helminthe (van Riet et coll., 2007). On peut ainsi suspecter les helminthes d'affecter les mécanismes de défense de l'Homme dirigés par son système immunitaire.

Ce travail va donc avoir pour objectif de vérifier l'hypothèse selon laquelle les helminthes modifient les réponses immunitaires de l'Homme. Si oui, influencent-ils d'autres pathologies ? Nous nous limiterons à l'étude des allergies et des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Nous nous intéresserons préalablement à la cellule dendritique qui dirige l'orientation des réponses lymphocytaires (réponses Th1, Th2 et T_{reg}) afin de décrire ensuite en détail les réponses immunitaires provoquées par les helminthes chez l'Homme. Nous évoquerons ensuite les rapports épidémiologiques entre helminthiases et allergies et maladies inflammatoires chroniques intestinales. La fréquence de ces deux dernières pathologies est elle dépendante de la prévalence des helminthiases ? Nous tenterons enfin de caractériser les molécules helminthiques responsables des modifications immunitaires humaines.

PREMIERE PARTIE :
LES REPONSES IMMUNITAIRES

Le système immunitaire s'est transformé au cours de l'évolution pour détecter et répondre aux invasions par les micro-organismes ou reconnaître des éléments du soi altérés. C'est le cas par exemple lors d'infections virales ou de cancers. Il est constituée de deux voies distinctes mais complémentaires : l'immunité innée et l'immunité adaptative ou spécifique.

La réponse innée permet la détection d'une invasion étrangère grâce à la reconnaissance non spécifique de certains composants microbiologiques. Elle est immédiate (quelques minutes) mais non spécifique contrairement à la réponse adaptative. De nombreuses cellules différentes sont impliquées dans le développement des réponses innées. Les cellules phagocytaires et les cellules « natural killer » (NK) opèrent en première ligne de cette réponse. La reconnaissance précoce des micro-organismes par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), par exemple les cellules dendritiques, détermine le phénotype de la réponse adaptative. Cette voie du système immunitaire mène à la libération de cytokines aboutissant à un état inflammatoire. Dans la plupart des infections, cette voie est suffisante pour assurer l'élimination des pathogènes.

Cependant, lorsque l'élément étranger échappe à cette première ligne de défense, une seconde voie dénommée "réponse adaptative" prend le relais. Elle utilise principalement les lymphocytes B et T. Contrairement à la réponse innée, elle permet la reconnaissance spécifique des molécules étrangères via des récepteurs membranaires spécifiques d'antigène. En fonction du type d'infection, la réponse immunitaire adaptative met en place soit :

- Une réponse à médiation cellulaire, nécessaire à l'élimination de micro-organismes intracellulaires comme lors d'infections par *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*...
- Une réponse à médiation humorale afin d'éradiquer les pathogènes extra-cellulaires comme *Staphylococcus aureus* ou la plupart des helminthes.

Les lymphocytes T helper (Th) CD4⁺ orchestrent cette orientation grâce, entre autre, à la sécrétion de cytokines. Ces dernières sont de petites protéines solubles possédant une activité sur les cellules du système immunitaire localisées :

- Soit dans le micro-environnement de la cellule sécrétrice. On parle alors de paracrinie. Une cytokine paracrine peut être :
 - autocrine (lorsque la cellule sécrétrice tout comme d'autres cellules de même nature sont sensibles)

- paracrine (lorsque les cellules de même nature sont sensibles sans que la cellule sécrétrice le soit).
- Soit à distance de la cellule sécrétrice après passage dans le sang. On parle alors d'endocrinie.

Lorsqu'un lymphocyte T, sous sa forme naïve, est mis en présence pour la première fois d'un antigène spécifique, il secrète l'interleukine-2 (IL-2) et débute sa prolifération. Puis les clones de cette cellule secrètent d'autres cytokines :

- L'interféron- γ (IFN- γ)
- La lymphotoxine (LT- β) appelé encore Tumor Necrosis Factor- β (TNF- β)
- Le tumor necrosis factor- α (TNF- α)
- L'interleukine-4 (IL-4)
- L'interleukine-5 (IL-5)
- L'interleukine-10 (IL-10)
- L'interleukine-13 (IL-13)

Si la stimulation par l'antigène se poursuit, les lymphocytes T sont alors amenés à s'orienter vers l'une ou l'autre des deux lignées Th1 ou Th2.

Découvertes pour la première fois par Mosman et coll. (1986) sur la base d'un profil de production cytokinique distinct par des clones de cellules T murines, le type de sécrétion cytokinique reste la caractéristique principale des cellules Th1 et Th2. Les réponses Th1 et Th2 déclenchées par les micro-organismes sont contrôlées par un troisième sous-groupe de cellules T : les cellules T régulatrices (T_{reg}). Elles sont différenciées en cellules T régulatrices naturelles et en cellules T régulatrices adaptatives et préviennent les réactions auto-immunes ainsi que des destructions tissulaires potentiellement létales provoquées par des réponses immunitaires innées et adaptatives chroniques et/ou trop puissantes. Elles assurent également le développement d'une mémoire immunitaire forte.

Dès la reconnaissance de l'agent infectieux lors de la réaction immunitaire innée, la polarisation cellulaire T s'enclenche déjà. En effet, un type particulier de cellule présentatrice de l'antigène (CPA), la cellule dendritique, semble jouer un rôle pivot dans ce mécanisme.

A. La cellule dendritique :

I. Evolution d'une cellule dendritique :

Ces cellules naissent au sein de la moelle osseuse et migrent sous forme de cellules précurseurs vers des sites présentant un risque élevé d'entrée des pathogènes, principalement au niveau des interfaces avec l'extérieur. Elles constituent un véritable réseau sentinelle du système immunitaire. Les cellules dendritiques (CD) diffèrent fonctionnellement et phénotypiquement en fonction de leur stade de maturation. Les CD immatures résident au niveau des épithéliums de la peau et des tissus muqueux pour une période dépendant de la pression des pathogènes. Elles possèdent des capacités phagocytaires très importantes et internalisent tous les débris cellulaires, bactériens, viraux, parasitaires, fongiques... Cependant, ces cellules immatures ne peuvent pas présenter les antigènes car elles n'expriment pas à leur surface en nombre suffisant les molécules de communication avec les autres cellules de l'immunité. Lorsque ces CD deviennent matures sous l'influence des divers signaux « danger », elles acquièrent les capacités de cellules présentatrices : elles sont alors capables de découper les antigènes en petits peptides d'une dizaine d'acides aminés et les associent aux molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I et II à leur surface membranaire. Conjointement, elles expriment de nombreuses molécules d'adhésion (ICAM) et de costimulation impliquées dans la reconnaissance de l'antigène par d'autres types cellulaires dont les lymphocytes T (Bonnotte, 2004). Parallèlement, elles expriment le récepteur CCR7 (CC-chemokine receptor 7) leur permettant de migrer des tissus périphériques vers les tissus lymphoïdes où elles ont la possibilité d'interagir avec les lymphocytes T naïfs (Th0). L'activation des CD par les pathogènes et/ou par les facteurs tissulaires produits par les cellules des tissus environnant ou par d'autres cellules immunitaires (cellules épithéliales, cellules natural killer (NK), mastocytes, macrophages, fibroblastes...) en réponse aux pathogènes, accélère cette migration en déclenchant un programme de développement. Celui-ci inclut une modification fonctionnelle des CD leur permettant d'évoluer de cellule principalement endocytosique (et donc hautement sensible aux pathogènes) vers une cellule mature ayant perdu cette capacité d'endocytose et donc la majeure partie de sa sensibilité à l'environnement. Ces CD matures sont amorcées par les agents infectieux afin de fournir des signaux spécifiques aux cellules Th0 des ganglions

lymphatiques. Ces signaux sont indispensables à leur évolution vers un phénotype de cellule T effectrice. Les CD sont les seules CPA douées de la capacité d'activation des lymphocytes Th naïfs.

II. L'orientation de la polarisation cellulaire Th par la CD :

Le sort des lymphocytes Th est déterminé par trois signaux distincts fournis par la CD mature amorcée par l'agent infectieux (Figure 1).

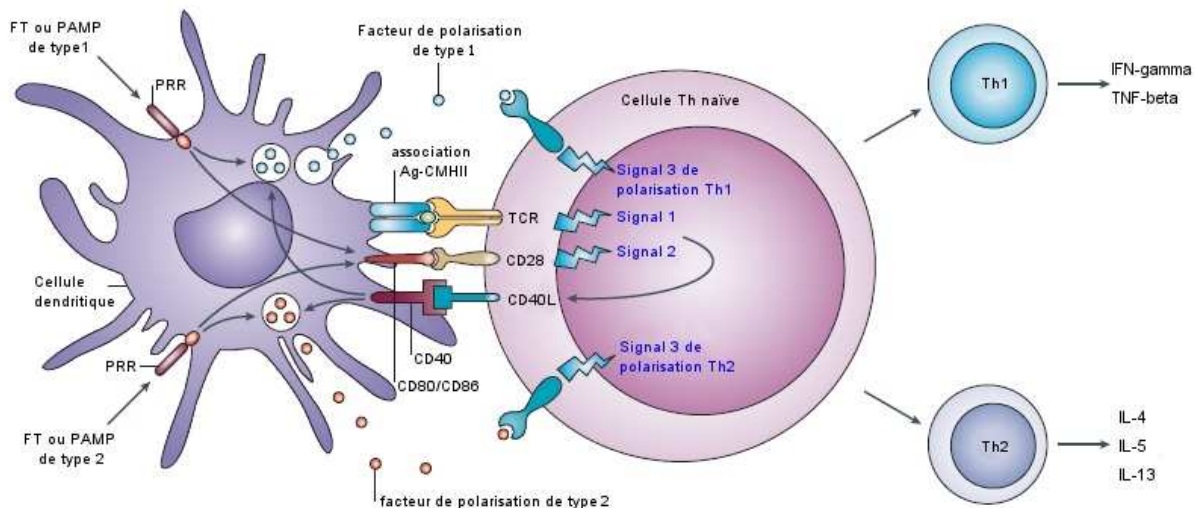


Figure 1 : Signaux orientant les lymphocytes Th vers une réponse de type Th1 ou de type Th2 (Kapsenberg, 2003).

Le **signal 1** est un signal spécifique d'antigène relayé par le TCR. Ce dernier est activé par la reconnaissance de l'antigène (Ag) présenté par la CD. L'antigène a été préalablement internalisé par les PRR et découpé en petits peptides qui sont associés ensuite aux molécules du CMH de classe II (CMHII). Le **signal 2** est un signal de co-stimulation transmis par l'activation de CD28 par CD80 et CD86. Le **signal 3** oriente la polarisation des lymphocytes T vers une réponse Th1 ou Th2 par l'intermédiaire de nombreux médiateurs. La nature du signal 3 dépend du type d'activation des PRR par les PAMP ou les FT. Les PAMP et FT de type 1 et 2 orientent respectivement la CD vers la production de grandes quantités de facteurs polarisant les lymphocytes T vers un phénotype Th1 ou Th2. Pour être optimale, cette production requiert un feedback positif relayé par la stimulation de CD40 consécutive au déclenchement des signaux 1 et 2.

Le signal n°1 est déclenché par la liaison de l'antigène (présenté à la surface de la CD associé au CMH de classe II) au récepteur cellulaire T (TCR=T cell receptor) du lymphocyte Th0. Cette liaison détermine la spécificité antigénique de la réponse.

L'initiation d'une immunité protectrice requiert parallèlement une costimulation du lymphocyte T. Ce second signal est constitué d'une activation du CD28 lymphocytaire par CD80 (ou B71) ou CD86 (B72) présents sur la cellule dendritique. Ces clusters de différenciation dendritiques font partie de la superfamille des immunoglobulines. Ils sont

présentés à la surface cellulaire suite à la liaison de parties d'agents infectieux, les *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP), ou de facteurs tissulaires (FT) à des récepteurs membranaires particuliers, les *pathogen-recognition receptors* (PRR). En l'absence du signal n°2 de costimulation, les lymphocytes Th évoluent vers l'anergie, ce qui pourrait mener ces cellules vers un phénotype de tolérance. La stimulation du TCR associée au signal de costimulation permet au lymphocyte T naïf de se développer en cellule protectrice effectrice, associée à l'expression de certaines catégories de cytokines en grande quantité.

L'équilibre entre ces différents groupes de cytokines et par conséquent, le type de réponse immunitaire résultant, dépend principalement des conditions dans lesquelles les CD ont été amorcées. Ces conditions déterminent la polarisation des lymphocytes grâce à un troisième signal. En effet, l'immunité adaptative dirigée contre les pathogènes est orientée par certains composés dérivés des agents infectieux. Ils dirigent les CD vers l'expression de molécules polarisant les lymphocytes T. Certaines, comme les membres de la famille de l'IL-12, l'IL-27, les interférons de type I (formes d'IFN- α et IFN- β) et les molécules ICAM1 (intracellular adhesion molecule 1), exprimées à la surface cellulaire, orientent le système immunitaire vers une réponse de type Th1. D'autres stimulent une réponse de type Th2 comme MCP1 (monocytic chemotactic protein 1), le ligand au récepteur OX40 (OX40L) ou une réponse de type T régulatrice comme l'IL-10 ou le TGF- β (transforming growth factor β).

La voie d'activation des CD est cruciale pour déterminer le profil d'expression des facteurs polarisants les réponses cellulaires Th et par conséquent l'orientation des populations de lymphocytes T. Les CD immatures sont polarisées en CD matures après amorçage par des signaux provenant soit directement de l'agent infectieux soit de facteurs exprimés par des cellules infectées par celui-ci. Le profil de sécrétion leur est donc imposé afin d'orienter sélectivement les lymphocytes vers l'une des trois réponses possible.

Pourtant, après reconnaissance du pathogène, la plupart des facteurs sont synthétisés et excrétés en très faible quantité et/ou très transitoirement par les CD matures. Pour obtenir une expression adéquate, la CD activée requiert un troisième signal. Elle doit en effet établir une communication étroite impliquant la liaison de son récepteur CD40 au ligand CD40L de la cellule T lors de la présentation de l'antigène pour obtenir une expression optimale et précise de ces molécules. Le CD40L est rapidement exprimé à la surface cellulaire suite aux signaux n°1 et 2 fournis par la CD (Figure 1).

Les conditions d'activation et le degré de maturation des CD sont par conséquent essentiels pour déterminer la voie par laquelle les trois signaux sont délivrés aux lymphocytes T. Dans le paragraphe suivant, nous allons nous intéresser aux conditions d'activation des CD.

B. Activation des CD : voie directe et voie indirecte.

Lors de la phase initiale de l'infection, les CD font partie intégrante du système immunitaire inné en tant que cellules immunitaires non spécifiques. L'identification des agents infectieux sans reconnaissance préalable est une caractéristique fondamentale du système immunitaire inné.

I. La voie directe : mécanisme de reconnaissance non-spécifique :

Janeway (1989) a été à l'origine du concept expliquant la reconnaissance des agents infectieux par les cellules de l'immunité innée. Il a émis l'hypothèse de l'existence de récepteurs constitutifs situés à la surface de ces cellules : les *Pathogen Recognition Receptors* (PRR). Ces structures sont des protéines qui ont été conservées au cours de l'évolution et qui participent, entre autre, à l'activation des CD. Avec le temps, le concept a évolué et aujourd'hui, les PRR incluent les molécules intervenant dans l'endocytose, l'opsonisation, l'activation du complément... Les PRR sont caractérisés par leur capacité à reconnaître des « molécules signatures » qui sont des motifs moléculaires conservés associés aux pathogènes regroupés dans la famille des *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). La CD peut reconnaître de nombreux micro-organismes avec un PAMP particulier comme appartenant à une catégorie précise de micro-organismes, mais ne peut identifier précisément ce micro-organisme. Parmi les PAMP, on peut citer le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries Gram négatif, le peptidoglycane de la paroi bactérienne des bactéries Gram positif, l'ARN double brin de certains virus...

Les PAMP sont caractérisés par trois propriétés :

- Ils sont absents des cellules de l'hôte
- Ils sont communs à de nombreuses espèces de micro-organismes ce qui permet de reconnaître l'énorme diversité des agents infectieux par un nombre restreint de récepteurs
- Ils sont essentiels à la survie des micro-organismes, ce qui limite l'apparition de mutants échappant à la reconnaissance.

II. La voie indirecte : influence des facteurs tissulaires

Au cours de l'infection, la voie directe ne sera pas l'unique moyen d'influencer l'orientation des CD par les agents infectieux. Une voie indirecte sera aussi mise à contribution par un large éventail de facteurs tissulaires (FT) associés aux pathogènes. Ils sont exprimés par les cellules tissulaires en réponse à l'infection. Ces molécules forment un réseau de seconds messagers intercellulaires amplifiant et ajustant la réponse dirigée spécifiquement vers l'agent infectieux. Elles agissent de façon autocrine, paracrine ou endocrine et incluent des cytokines pro- et anti-inflammatoires, des chimiokines, des eicosanoïdes, des protéines de choc thermique (heat-shock proteins ou HSP), des composants de la matrice extracellulaire... Ces facteurs tissulaires peuvent déclencher la maturation de la CD après liaison à un PRR (notamment les *Toll-like Receptors* (TLR)).

Finalement, l'exposition directe aux PAMP et le contact avec les facteurs tissulaires peuvent tous deux amorcer la polarisation des CD immatures vers un phénotype mature effecteur. Les CD matures ont alors acquis la capacité d'orienter le développement des lymphocytes T vers une réponse Th1, Th2 ou Treg (Figure 1) ce qui place ces cellules à l'intersection des deux types d'immunité, naturelle et adaptative.

III. Cas particulier des récepteurs Toll-like ou Toll-like receptors (TLR) : un sous-groupe de la famille des PRR.

1. Découverte et structure :

Le rôle critique du récepteur Toll dans le déclenchement de la réponse immunitaire a été identifié à l'origine chez la drosophile en 1996. Suite à cette découverte, des structures apparentées à Toll ont été identifiées chez les mammifères d'où le nom de Toll-like receptors. Jusqu'à présent, treize membres chez l'homme et chez la souris ont été identifiés parmi cette sous famille de récepteurs PRR. Ces récepteurs membranaires sont constitués d'un domaine intracytoplasmique de 150 acides aminés environ qu'ils partagent avec les membres de la famille du récepteur à l'interleukine 1 (IL-1R). Ce domaine a été appelé domaine TIR en référence aux trois types de récepteurs où est il est retrouvé (**Toll/IL-1R/R**). Par conséquent,

les TLR et les IL-1R activent des cibles communes en réponse à des signaux différents (PAMP pour les TLR, cytokines pour les IL-1R).

2. Activation :

Il est apparu très rapidement que les TLR pouvaient fonctionner comme PRR. Les TLR sont impliqués dans la reconnaissance de diverses structures étrangères à l'organisme. Les études initiales ont tout d'abord identifié TLR4 comme un composant essentiel du complexe récepteur du LPS. Puis, d'autres études ont montré que ces récepteurs sont impliqués dans la reconnaissance d'autres PAMP tels que les lipopeptides bactériens (TLR1, 2 et 6), les ARN double brin (TLR3), la flagelline (TLR5) ou encore les motifs CpG non méthylés (TLR9). Certains TLR peuvent former des hétérodimères, ce qui leur permet d'élargir le spectre des molécules reconnues. Ainsi, l'activation cellulaire par les lipopeptides triacylés implique une association de TLR1 et TLR2 (Takeuchi et coll., 2001), alors que la réponse aux lipopeptides diacylés des mycoplasmes implique un dimère TLR2/TLR6 (Takeuchi et coll., 2000).

3. Voies de signalisation activées par les TLR :

Les TLR activent une voie de signalisation menant à l'activation des facteurs de transcription NF- κ B et AP1, qui régulent l'expression inductible des cytokines inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6 ou les IFN- α et β , et des molécules costimulatrices CD80 et CD86 (Medzhitov et coll., 1997).

Le domaine TIR joue un rôle critique dans cette activation. Les TLR interagissent par l'intermédiaire de ce domaine avec une molécule cytoplasmique contenant elle-même un domaine TIR, le facteur MyD88 (Janssens, Beyaert, 2002). Des études génétiques utilisant des souris déficientes pour le gène codant MyD88 ont confirmé que ce facteur joue un rôle essentiel dans l'induction NF- κ B-dépendante des gènes codant pour le TNF- α et l'IL-6. Mais l'analyse de ces souris mutantes a également révélé l'existence d'une voie de signalisation indépendante de MyD88 en aval de certains TLR. L'ensemble de ces données indique qu'il existe deux groupes de TLR, dont l'un ne dépend pas entièrement de MyD88 pour la signalisation (Imler, Hoffmann, 2003). Finalement, NF- κ B et AP1 permettent la transcription des gènes codant les molécules de l'inflammation (cytokines, iNOS, sélectine-E...) orientant vers une réponse Th1 mais aussi les costimulateurs déclenchant l'induction de la réponse adaptative (CD40, CD80 et CD86).

4. Les TLR et la réponse adaptative :

Ces protéines sont des pivots liant les immunités innées et adaptatives. Leur importance dans l'immunité innée est mise en évidence par leur distribution importante et au sein des cellules immunitaires innées et des cellules résidant dans les tissus comme les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules épithéliales. L'immunité adaptative vis-à-vis d'un agent infectieux débute le plus souvent suite à l'initiation de la maturation des CD après activation des TLR (Kapsenberg, 2003). Certains résultats montrent que les TLR participent effectivement à l'induction de la réponse adaptative, comme le suggère leur rôle essentiel dans l'immunité innée. Des études utilisant des souris MyD88^{-/-} ont montré que ce facteur était essentiel pour l'induction d'une réponse adaptative à un antigène administré en présence d'adjuvant complet de Freund (Schnare et coll., 2001).

5. Les TLR et l'orientation de la réponse lymphocytaire Th :

Les TLR sont associés à l'orientation de la réponse immunitaire adaptative vers un type Th1. C'est encore le cas pour la plupart d'entre eux. Pourtant, une étude plus individualisée de ces récepteurs nous indique qu'ils peuvent être à l'origine de réponses Th différentes dont des réponses T_{reg}.

L'ARN double brin est un ligand majeur du TLR3. C'est un PAMP de type 1 caractéristique déclenchant la maturation des CD. Celles-ci orientent les lymphocytes T vers une réponse Th1. L'ARN bicaténaire de *Schistosoma* spp. fait partie des ligands de ce récepteur.

Le TLR4 fait partie des TLR les plus étudiés. En effet, il constitue un récepteur au LPS bactérien. Après liaison du ligand et du récepteur, les CD produisent l'IL-12 à la fois chez les souris et chez l'Homme. Cette cytokine conduit les lymphocytes Th vers un phénotype Th1. Pourtant, ce récepteur peut répondre différemment en fonction de la dose d'antigène. En effet, une étude a montré que le LPS déclenchait des réponses de type Th2 dans des poumons de souris s'il était administré à faible dose et des réponses Th1 à forte dose (Eisenbarth et coll., 2002). Les réponses semblent également différentes en fonction de l'origine du LPS. Le LPS provenant de *Escherichia coli* provoque la libération d'IL-12 après liaison au TLR4 puis une réponse Th1 alors que le LPS ayant pour origine *Porphyromonas gingivalis* ne provoque pas de libération de cette cytokine et des réponses moins polarisées (Pulendran et coll., 2001). On retrouve également des molécules de type LPS chez les filaires *Wolbachia* spp.

Deux membres de la famille des imidazoquinoline (l'imiquimod et le resiquimod) font partie des ligands du TLR7. Ces molécules sont des principes actifs à forte activité anti-virale et anti-tumorale chez les modèles animaux (Hemmi, et coll. 2002). Les analogues de la guanosine stimulent également une activité anti-virale suite à la libération d'IFN de type 1 après liaison au TLR7. La liaison du TLR7 par ces composés aboutit à une réponse lymphocytaire Th1 stimulée par l'IL-12 et l'IFN- α (Lee et coll., 2003).

Le TLR9 oriente à l'identique le système immunitaire vers une réponse Th1 après liaison de fragments d'ADN riches en motifs CpG et production d'IL-12 et d'IFN- α (Hemmi et coll., 2000). L'ADN des protozoaires est un ligand du TLR9.

Le TLR2 est le sous-type le plus particulier. S'il est inclus au sein d'un hétérodimère TLR2-TLR1 la liaison d'un lipopeptide bactérien aboutit à une réponse Th1 suite à la libération de cytokines caractéristiques de cette réponse par les CD (IL-12 et IL-23). Le TLR2 peut être aussi associé au TLR6. Outre les lipopeptides bactériens, cet hétérodimère peut également fixer les protéoglycannes et le zymosan (composant la paroi des levures). Pour les trois composés, la fixation à ce PRR aboutit à la libération d'IL-10 et pas d'IL-12. Les réponses Th en résultant ne sont ni des réponses Th1 ni des réponses Th2 mais des réponses T_{reg} (Kapsenberg, 2003). De même, l'antigène V associé à la virulence de *Yersinia* induit la production d'IL-10 après liaison au TLR2. Il s'ensuit une immunosuppression consécutive à l'orientation des lymphocytes vers un phénotype T_{reg} (Sing et coll., 2002). On peut remarquer qu'un produit de sécrétion (le lyso-PS) de *Schistosoma* spp. intègre le groupe des ligands à ce récepteur.

Les TLR semblent donc jouer un rôle charnière dans l'orientation des réponses lymphocytaires T lors de l'invasion de l'organisme par un élément extérieur. A l'origine, principalement impliqués dans l'orientation vers des réponses Th1, ces récepteurs semblent jouer un rôle dans le déclenchement de mécanismes de régulation lymphocytaire par l'intermédiaire de l'IL-10, entre autres. Nous verrons dans un prochain paragraphe que les parasites utilisent également les TLR afin de contrôler les réponses immunitaires.

C. Les différentes voies de polarisation des lymphocytes T et leurs conséquences :

Les réponses immunitaires sont ajustées par plusieurs groupes de médiateurs inflammatoires adaptant les défenses de l'hôte vis-à-vis des agents infectieux. Ce sont ces derniers qui provoquent la libération des médiateurs, le plus fréquemment après reconnaissance par les phagocytes mononucléés. La CD est une cellule pivot dans l'orientation de la polarisation des lymphocytes Th (Figure 2).

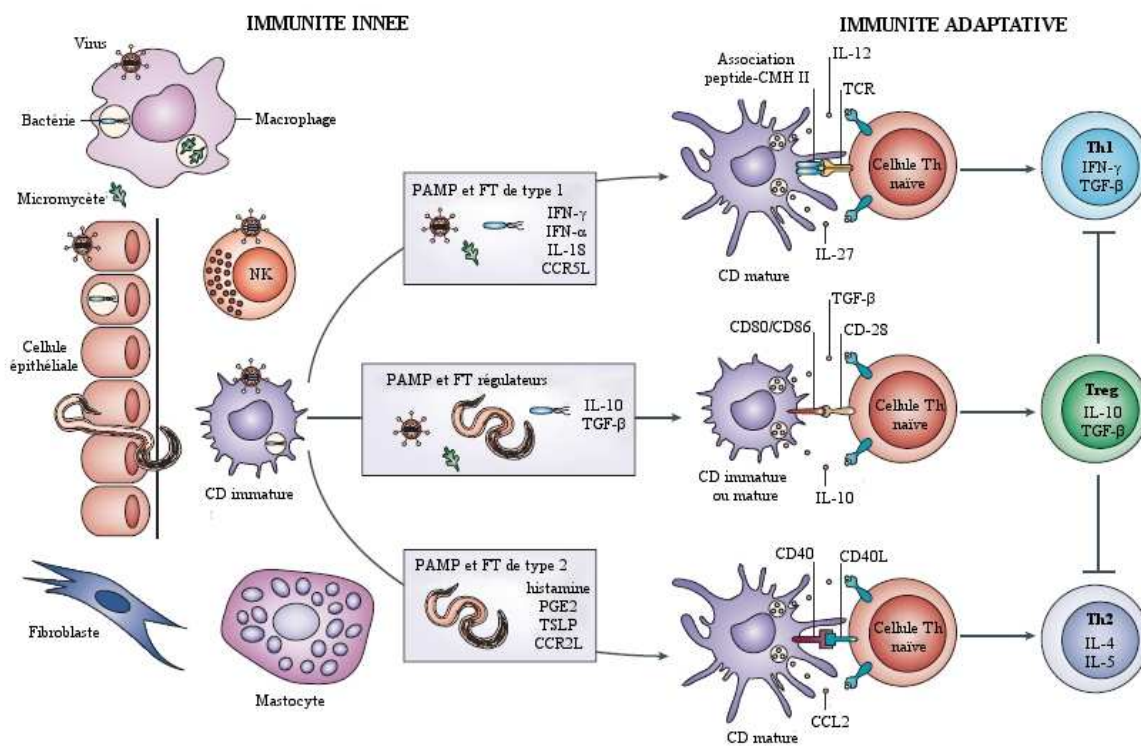


Figure 2 : Rôle central de la CD dans la polarisation des réponses Th en fonction du type de micro-organisme (kapsenberg, 2003).

CCL : CC-chemokine ligand ; CCR : CC-chemokine receptor ; CD : cellule dendritique ; FT : facteur tissulaire ; IFN : interféron ; NK : cellule natural killer ; PAMP : pathogen-associated molecular pattern ; TCR : T cell receptor ; TNF- β : Tumor necrosis factor- β ; TSLP : thymic stromal lymphopoiétine

Au sein de ces interactions complexes, la polarisation des lymphocytes T et la libération de cytokines qui en découle ont d'importantes conséquences sur le devenir des réponses immunitaires. Une brève stimulation antigénique conduit au développement de cellules Th0 qui peuvent produire un large spectre de cytokines. Après stimulations itératives par l'antigène, les populations Th1 et Th2 apparaissent. C'est en 1989 que Mosmann a proposé une classification des lymphocytes auxiliaires à partir de données obtenues chez le rongeur.

Cette classification repose sur le profil de sécrétion cytokinique de la cellule. On distingue le type 1 et le type 2 (Tableau 1) (Tunon de Lara, 2002). Une fois établi, chaque profil de réponse tend à supprimer le profil opposé.

Tableau 1 : profil de sécrétion cytokinique des différents lymphocytes Th (Male et coll., 2007).

Th	Th0	Th1	Th2	ThM
IL-2	IL-2	IL-2		IL-2
	IFN- γ	IFN- γ		
	TNF- β	TNF- β		
	IL-3	IL-3		
	IL-4		IL-4	
	IL-5		IL-5	
	IL-6		IL-6	
	IL-9		IL-9	
	IL-10		IL-10	
	IL-13		IL-13	
	GM-CSF		GM-CSF	
	TNF- α		TNF- α	

Les cellules Th0 ont un profil de sécrétion intermédiaire entre celui des cellules Th1 et Th2. Elles sont capables de produire à la fois la cytokine typique des cellules Th1, l'IFN- γ et l'IL-4, qui caractérise les cellules Th2.

Les cytokines sont des protéines solubles de faible poids moléculaire impliquées dans la communication entre cellules. Trois grands groupes de cytokines ont été caractérisés : les cytokines inflammatoires/anti-inflammatoires, les cytokines immunorégulatrices et les chimiokines. La balance entre les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) et anti-inflammatoires (antagoniste du récepteur à l'IL-1, IL-10, TGF- β) gère localement l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire. Les cytokines immunorégulatrices interviennent dans :

- La susceptibilité-résistance aux agents infectieux
- Les mécanismes allergiques
- La régulation des cytokines inflammatoires

Les chimiokines définissent un sous-ensemble d'une cinquantaine de molécules caractérisées par leur chimioattractivité. En fonction de leur structure, on distingue essentiellement deux sous-familles : les CC chimiokines et les CXC chimiokines (respectivement aucun et un acide aminé (X) séparant les deux cystéines en position N-terminale) (Desreumaux, 2004).

Il existe trois ensembles distincts de médiateurs inflammatoires, chacun étant associé au développement d'un sous-type cellulaire Th particulier. Les principaux sont énumérés dans le Tableau 2 en fonction de la polarisation Th à laquelle ils conduisent. Il faut pourtant préciser qu'une classification précise est impossible à établir étant donné que chaque espèce ou souche pathogène possède sa propre voie d'orientation de la réponse de l'hôte pour son propre bénéfice. En outre, d'autres facteurs contribuent au choix du phénotype des lymphocytes T. Parmi ceux-ci, on peut citer les sites de présentation de l'antigène, le type de molécules costimulatrices impliquées dans les interactions cellulaires spécifiques ainsi que la densité des peptides et l'affinité de liaison (une forte densité de complexes peptides-CMH II favorise les Th1, une faible densité favorise les Th2)...

Tableau 2 : Quelques éléments des trois groupes de médiateurs inflammatoires.

CCL : CC-chemokine ligand ; CXCL : CX chemokine ligand ; ICAM : intracellular adhesion molecule ; IFN : interféron ; IL : interleukine ; PGE₂ : prostaglandine E₂ ; TGF-β: transforming growth factor-β; TNF-β : tumor necrosis factor β

Médiateurs inflammatoires	de type 1	de type 2	de type régulateur
Cytokines	IL-12, IFN-γ, IFN α/β, TNF-β, IL-18, IL-27	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, TSLP	IL-10, TGF-β, TSP-1
Chimiokines	CXCL9, CXCL10, CCL21	CCL2, CCL7, CCL8, CCL13, CCL17	
Facteurs de co-stimulation	ICAM1	OX40L	
Eicosanoïdes		PGE ₂	
Autres		Histamine	

I. Polarisation Th1 :

1. Rôles et conséquences :

Un premier groupe de médiateurs orchestre la défense contre les altérations du Soi (lors d'infections virales ou du développement de cellules tumorales) ainsi que contre l'infection par les bactéries (germes intracellulaires en particulier) par l'intermédiaire de la polarisation des lymphocytes vers un phénotype Th1 (immunité de type 1). Cette immunité agit en activant la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) et l'inflammation. Ces médiateurs jouent également un rôle important dans les réactions d'hypersensibilité retardée, l'activation des macrophages et le switch des immunoglobulines produites par les lymphocytes B vers la sous-classe d'IgG fixant le complément (soit l'isotype G2a (IgG2a) chez la souris et G1 (IgG1) chez l'Homme).

Les cellules T helper 1 sont alors activées et produisent essentiellement l'interféron- γ (IFN- γ) et l'interleukine-2 (IL-2). D'autres cytokines sont également synthétisées par les cellules Th1. On peut citer le tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) et le Tumor Necrosis Factor β (TNF- β) appelé aussi lymphotoxine β (LT- β), l'interleukine-12 (IL-12), les IFN- α et - β , et certaines chimiokines (Tableau 2).

Les cytokines des cellules Th1 inhibent les actions des cellules Th2 et vice versa.

2. Mécanisme immunologique et rôle des cytokines :

La présence d'IL-18, IL-23, IL-27 et IFN- γ mais surtout de l'IL-12 dans le micro-environnement des lymphocytes Th0 stimule leur orientation vers une immunité de type 1 au cours de l'initiation de l'expansion cellulaire Th (Figure 2) (Kapsenberg, 2003). Ces cytokines sont libérées par les CD et d'autres CPA comme les macrophages et les cellules NK et activent le développement vers le phénotype Th1.

a) IFN- γ :

La sécrétion d'IL-12 est un stimulus initial puissant pour la production de l'IFN- γ par les cellules T et les cellules NK. L'IFN- γ est fréquemment induit au début d'une infection virale. Il est à l'origine de différents effets sur les cellules immunitaires :

- Il renforce la présentation de l'antigène par l'augmentation de l'expression des molécules de classe II du CMH chez les CPA.
- Il appuie le développement de la réponse Th1 en stimulant la libération d'IL-12 par les CPA et en amplifiant la présentation des récepteurs de haute affinité pour l'IL-12 (IL-12R) par les lymphocytes Th1.
- Il inhibe la prolifération de la réponse Th2 mais pas l'amplification des cellules Th1.

Au total, cette boucle de rétrocontrôle positive aboutit à l'amplification de la réponse Th1 parallèlement à une inhibition du développement des cellules Th2 (Figure 3). Il peut aussi faire commuter les cellules Th2 en Th1.

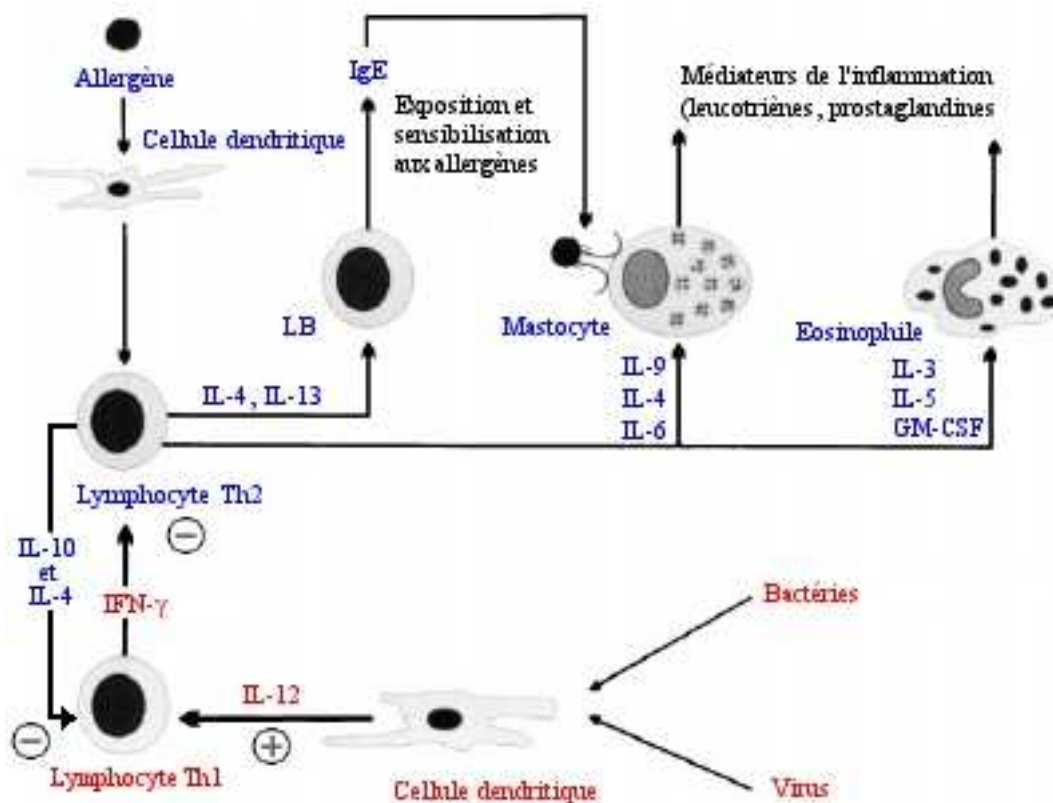


Figure 3 : Mécanismes réciproques de rétrocontrôles négatifs lymphocytaires Th1 et Th2 (holgate, 1998).

En outre, l'IFN- γ augmente l'efficacité de la réponse immunitaire spécifique en activant puissamment les macrophages et les cellules NK dont il augmente l'activité proinflammatoire et antimicrobienne par l'intermédiaire du développement de programmes cellulaires stimulant leur métabolisme oxydatif (NO synthase) et la fonction phagocytaire des premiers (Figure 3). C'est ce processus qui permet l'élimination des pathogènes intracellulaires (mycobactéries, *Pneumocystis* spp...), protégés des anticorps au sein des compartiments cellulaires des macrophages. La puissante activité cytotoxique de la réponse Th1 est en grande partie due à l'activation des macrophages par cette voie. Aucune autre cytokine n'active plus puissamment ces phagocytes. Il en est de même pour l'induction de l'expression des molécules de classe I et II du CMH pour ces cellules. C'est cette cytokine qui est aussi à l'origine de la différenciation des lymphocytes B. Bien que les cellules Th1 soient de faibles activatrices des réponses anticorps, l'IFN- γ permet la commutation isotypique vers l'IgG2a aux dépens des autres isotypes (IgA, IgE, IgG1, IgG2b, IgG3). L'IgG2a possède, entre autres, des fonctions d'opsonisation et de fixation du complément qui seront utiles pour l'élimination des cellules infectées, par les macrophages.

D'autre part, une fois que la réponse Th1 est établie, l'IFN- γ sécrété par les LTh1 dans les foyers inflammatoires stimule la sécrétion de chimiokines par les cellules endothéliales. Celles-ci jouent le rôle de facteurs chimiotactiques. En effet, CCL2, CCL3, CXCL10 et CCL5 se lient à des récepteurs membranaires spécifiques des LTh1 et monocytes circulants afin de les attirer vers les tissus infectés. Ceci fournit un mécanisme pour le renforcement local de la réponse Th1 (Male et coll., 2007).

Les propriétés de l'IFN- γ sont résumées dans la Figure 4.

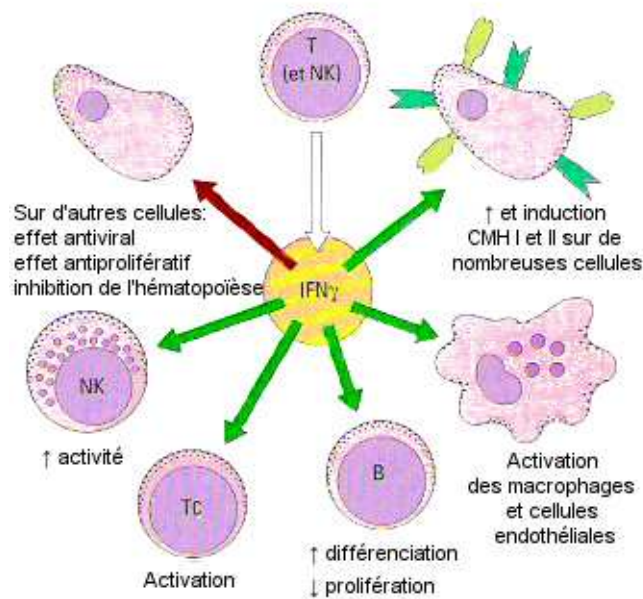


Figure 4 : Influence de l'IFN- γ sur différentes cellules du système immunitaire (Roitt et coll., 1997).

En complément de l'activation des macrophages, la présence d'une infection intracellulaire active les lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques dans les tissus lymphoïdes secondaires. Celles-ci vont ainsi s'attaquer aux cellules infectées après migration dans les tissus infectés et provoquer leur destruction par mort cellulaire programmée ou apoptose. Elles sécrètent également des cytokines dont l'IFN- γ . Celui-ci possède les mêmes fonctions que lors d'une sécrétion par la cellule Th1 CD4⁺. Ici, l'activation des macrophages autour de la cellule cytotoxique permet l'élimination des cellules infectées mourantes, ce qui laisse plus d'espace de manœuvre pour les cellules T et favorise la guérison et la régénération des tissus lésés. Les LT CD8⁺ cytotoxiques sont fréquemment associés aux réponses Th1 et moins souvent aux réponses Th2.

b) IL-2 :

L'IL-2 agit sur un nombre limité de types cellulaires, principalement les cellules T. Cette cytokine est le facteur de prolifération et de différenciation des LT CD4+ en cellules effectrices mais aussi des LT CD8+ en cellules cytotoxiques (Viallard, 2000). Parmi les lymphocytes Th, seules les cellules Th1 possèdent la faculté de sécréter l'IL-2. Plus précisément, l'activation de la cellule T par une CPA déclenche un programme de différenciation qui commence par une phase de division cellulaire et puis conduit à l'acquisition de fonctions effectrices. Ce programme se trouve sous le contrôle de l'IL-2, synthétisée et secrétée par ces mêmes lymphocytes T activés. La quantité d'IL-2 synthétisée est sous la dépendance des signaux fournis par le TCR et par CD28 lors de la reconnaissance de l'antigène. Le signal de costimulation fourni à CD28 est indispensable à la synthèse et la sécrétion d'IL-2. En l'absence de celui-ci, il n'y a pas de prolifération clonale des cellules T. Parallèlement, l'expression du récepteur de haute affinité à l'IL-2 (IL-2R) sur la cellule T est aussi induite lors de l'activation de la cellule T. Ainsi, la fixation de l'IL-2 à l'IL-2R fait progresser la multiplication cellulaire des lymphocytes T par expansion clonale. Cette cytokine est douée d'autocrinie. Elle agit sur la cellule qui l'a produite mais aussi sur les cellules situées dans son micro-environnement comme par exemple les cellules NK et les lymphocytes B qu'elle active et dont elle stimule la division (Roitt et coll., 1997 ; Male et coll., 2007). Ces phases de prolifération sont d'importance cruciale puisqu'elles produisent de grandes quantités de cellules effectrices spécifiques de l'antigène sur une longue durée. L'IL-2 fait partie des cytokines produites par les cellules activées et effectrices qui contrôlent le développement et la différenciation cellulaire au cours de la réponse immunitaire. Parallèlement, l'IL-2 augmente la sécrétion des autres cytokines produites par les cellules Th1.

L'importance de l'IL-2 pour l'activation de la réponse immunitaire adaptative est mise en évidence par l'action des molécules immunosuppressives (ciclosporine et tacrolimus) utilisées pour contrer les réponses immunitaires indésirables lors d'un rejet de greffe. Celles-ci inhibent la production d'IL-2. Ainsi elles suppriment l'activation et la différenciation des cellules T et par là même toutes les réponses immunitaires qui nécessitent des cellules T activées.

On peut noter que le knock-out génique chez la souris inhibe les réponses cellulaires T dans certaines maladies inflammatoires comme les maladies inflammatoires de l'intestin (IBD : *Inflammatory Bowel Diseases*) (Parham, 2003)

c) Les autres cytokines :

Le ligand CD40L présent à la surface de la cellule Th1 (qui n'appartient pas à la classe des cytokines) est, en complément de l'IFN- γ , à l'origine de l'activation des macrophages après contact. Il provoque une expression accrue de son récepteur CD40 et du récepteur au TNF- α avec pour conséquence une amplification de l'activation macrophagique. CD40L induit également une prolifération et une différenciation des lymphocytes B. Les macrophages chroniquement infectés au sein de vacuoles intracellulaires peuvent perdre leur capacité d'activation. De telles cellules peuvent alors être tuées par une cellule Th1 effectrice qui utilise le ligand de Fas ou le TNF- α pour interagir avec les récepteurs respectifs de ces molécules à la surface du macrophage, et induire ainsi son apoptose. Ces événements aboutissent à la libération des pathogènes intracellulaires qui sont alors ingérés et tués par des macrophages activés.

Lors de l'activation de la cellule T par les CPA, l'IL-2 est une des premières cytokines sécrétées. Elle induit la production et la libération d'autres cytokines. Certaines de ces cytokines recrutent des phagocytes (macrophages et neutrophiles) dans les sites de l'infection. Dans un premier temps, les cellules Th1 sécrètent l'IL-3 et le GM-CSF, qui stimulent davantage la production de macrophages et de neutrophiles dans la moelle osseuse. Dans un deuxième temps, la sécrétion de TNF α - et TNF- β par les cellules Th1 incitent les cellules vasculaires endothéliales, dans les foyers infectieux, à changer les molécules d'adhérence qu'elles expriment de sorte que les phagocytes du flux sanguin puissent s'y lier et passer l'endothélium par diapédèse. A ce stade, la chimiokine MCP (*macrophage chemoattractant protein*) produite également par les cellules Th1 guide les phagocytes entre les cellules endothéliales vers le site infecté. Parallèlement, les TNF augmentent l'activité microbicide des phagocytes en induisant la production de dérivés nitrés oxydatifs chez ces cellules.

Les substances sécrétées par les macrophages activés sont également nocives pour les tissus de l'hôte, qui subissent inévitablement des lésions à la suite de cette activité des macrophages. Nous verrons ainsi plus loin que l'activation des macrophages par les cellules Th1 se trouve sous contrôle strict de cytokines sécrétées par les cellules Th2 (Parham, 2003).

Les cellules CD4⁺ ont un rôle central dans la défense de l'hôte contre les pathogènes intracellulaires. Les macrophages sont activés par des signaux membranaires fournis par des cellules Th1 activées ainsi que par l'IFN- γ . Une fois activés, les macrophages peuvent tuer les pathogènes intracellulaires qu'ils ont phagocytés. Les macrophages peuvent aussi induire des lésions tissulaires locales, ce qui explique pourquoi cette activité doit être régulée de manière

stricte par les cellules T. Les cellules Th1 produisent un ensemble de cytokines et de molécules de surface qui non seulement activent les macrophages infectés mais peuvent aussi tuer les macrophages sénescents chroniquement infectés, stimuler la production de nouveaux macrophages dans la moelle osseuse et recruter de nouveaux macrophages dans les foyers infectieux. Par conséquent, les cellules Th1 jouent un rôle central pour contrôler et coordonner la réponse contre certains pathogènes intracellulaires.

II. Polarisation Th2 :

1. Rôles et conséquences :

Un groupe de médiateurs distinct est nécessaire au développement de la réponse humorale caractérisant l'immunité de type 2. Le lymphocyte B est la cellule effectrice pivot de cette voie de l'immunité, ce qui explique en partie son caractère humoral. Les cytokines synthétisées et sécrétées par les lymphocytes Th2 sont à l'origine de la multiplication et la différenciation des éosinophiles et des mastocytes qui vont jouer un rôle prépondérant dans cette réaction. Elles induisent parallèlement le switch des immunoglobulines synthétisées par les lymphocytes B vers les isotypes IgE et IgG ne fixant pas le complément (IgG1 chez la souris et IgG4 chez l'Homme). Elles fournissent l'aide optimale pour stimuler l'immunité des muqueuses grâce entre autres à la stimulation de la synthèse d'IgA. Les lymphocytes Th2 sont donc surtout associés aux réponses humorales intenses avec sécrétion d'IgE et IgG1 et, en particulier, aux réactions allergiques.

Les lymphocytes Th2 ont un profil de sécrétion cytokinique spécifique (Tableau 2). Les clones Th2 se caractérisent par la production d'IL-4 et IL-10, souvent accompagnées d'IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 et TGF- β mais pas d'IL-2 ni d'IFN- γ . Comme les cellules Th1, ces cellules ont la capacité de synthétiser le GM-CSF et le TNF- α . Les deux premières cytokines jouent les rôles principaux dans l'orientation de la réponse immunitaire de type 2.

Il apparaît que les réponses Th2 soient un pré requis indispensable au développement de l'allergie. Des analyses effectuées sur des biopsies de tissus de patients allergiques ont d'ailleurs retrouvé une surreprésentation de lymphocytes Th2 et de leurs cytokines.

2. Mécanismes immunologiques et rôles des cytokines :

La polarisation des cellules Th0 vers un phénotype Th2 est provoquée par la présence de médiateurs sécrétés principalement par les CD dans leur micro-environnement. On peut citer notamment l'IL-4, MCP1 (monocytic chemotactic protein1) aussi appelé CCL2, le ligand d'OX40 (OX40L), l'IL-6 et l'IL-10. Cette dernière cytokine pourrait également orienter les lymphocytes Th0 vers un phénotype régulateur (Kapsenberg, 2003).

a) IL-4 :

L'IL-4 possède un rôle plus important que les autres cytokines dans le développement d'une réponse immunitaire de type 2. Elle intervient en effet dans la plupart des mécanismes régulant le devenir des lymphocytes Th et l'activation des cellules effectrices Th2.

Le rôle central de l'IL-4 dans la genèse d'une réponse immunitaire Th2 est prouvé par sa capacité à compenser la perte combinée d'autres interleukines Th2 (IL-9, -5 et -13) chez des souris knockout (que l'on a privées des gènes correspondants) lors d'un stimulus provoquant habituellement cette réponse. Cette cytokine est produite également par les basophiles, les mastocytes et les cellules NK (Mowen, Glimcher, 2004).

a.1) Influence de l'IL-4 sur les lymphocytes Th :

L'IL-4 est la cytokine autocrine pivot du mécanisme de prolifération des lymphocytes Th2. Elle est à l'origine de la croissance et de la différenciation de ces cellules. Des souris transgéniques déficientes en cette IL-4 ou en son récepteur ou encore en son facteur de transcription (Stat-6) sont en effet incapables de développer efficacement une population de cellules Th2. Mais elle module également les fonctions effectrices Th2.

a.2) Influence de l'IL-4 sur les lymphocytes B :

L'IL-4 induit l'activation et la différenciation des lymphocytes B (LB). Cette cytokine intensifie l'expression des molécules de classe II du CMH chez les LB au repos. On peut noter que l'IFN- γ inhibe cette dernière fonction. En outre, les LB activées récemment engagées dans la réponse immunitaire sécrètent dans un premier temps l'IgM, anticorps protecteur impliqué dans la phase initiale de la réponse adaptative. L'IL-4 va provoquer chez ces cellules le switch des IgM vers les IgE, anticorps de la réaction allergique. Elles sont en cela antagonistes de l'IFN- γ qui oriente la comutation isotypique vers un profil IgG2a et inversement (cf plus haut IFN- γ). Parallèlement, la présentation de l'antigène par le LTh2 au LB ainsi qu'un signal de co-stimulation entre CD40 et CD40L sont indispensables pour la

synthèse d'IgE spécifique d'antigène. Si le contact entre ces deux cellules n'a pas lieu mais que l'IL-4 et l'IL-13 sont présentes, alors le switch se fera vers des IgE non spécifiques d'antigène. Parallèlement, les lymphocytes B activés par l'antigène vont costimuler l'activation d'autres cellules B. Au final, l'IL-4 induit la prolifération et la différenciation des LB et renforce la production des anticorps en général et des IgE en particulier (Figure 5).

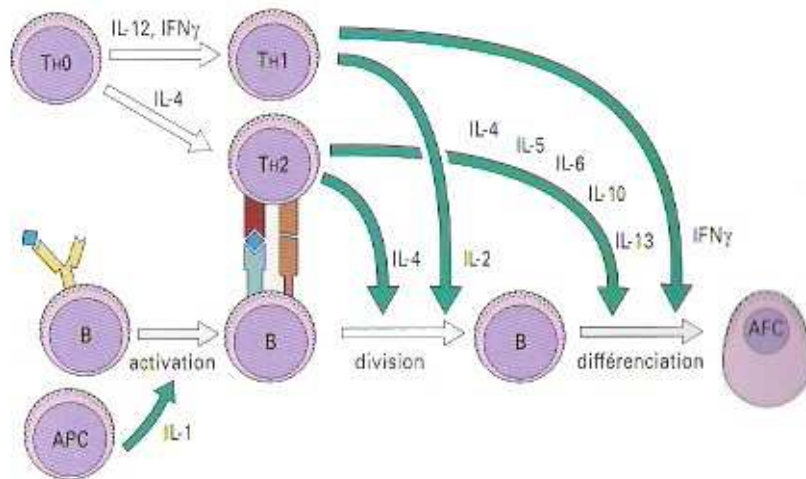


Figure 5 : Les différentes cytokines impliquées dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en fonction de leur origine (Male et coll., 2007).

APC : cellule présentatrice de l'antigène ; AFC : cellule formant les anticorps.

a.3) Influence de l'IL-4 sur les phagocytes :

Elle intensifie l'expression des molécules de classe II du CMH chez les macrophages et augmente leur activité phagocytaire ainsi que leur capacité d'endocytose : ces macrophages sont dits « activés alternativement ». En réalité, ces cellules ont une fonction différente suivant le type de cytokine les ayant stimulé. Les macrophages « activés » par une cytokine de type 1 ont un effet pro-inflammatoire et stimulent une immunité cellulaire. Certaines cytokines de type 2 comme les interleukines 4 et 13 induisent une « activation alternative » des macrophages qui mène à une présentation antigénique accrue et efficace aux LB. L'immunité humorale est ainsi privilégiée. Les macrophages peuvent aussi privilégier un effet anti-inflammatoire après activation par l'IL-10, le TGF- β ou encore les corticostéroïdes.

a.4) Influence de l'IL-4 sur les polynucléaires :

D'autre part, l'IL-4 et l'IL-13 sont impliquées dans le recrutement et la croissance des mastocytes et des éosinophiles (Figure 3). Ceci va avoir pour conséquence, comme nous le verrons plus loin, de promouvoir la réponse allergique.

a.5) Rôle de l'IL-4 dans l'inhibition de la réponse Th1 :

En outre, l'IL-4 peut déstabiliser l'équilibre entre les réponses Th1 et Th2. Lors de l'initiation de la polarisation Th1, l'IFN- γ stimule la synthèse du récepteur de haute affinité à l'IL-12 sur la membrane des lymphocytes T et ainsi augmente leur capacité de différenciation vers un phénotype Th1 par une boucle de rétrocontrôle positive. L'IL-4 s'oppose à cette orientation en inhibant la synthèse de la sous-unité $\beta 2$ de ce récepteur (Figure 6).

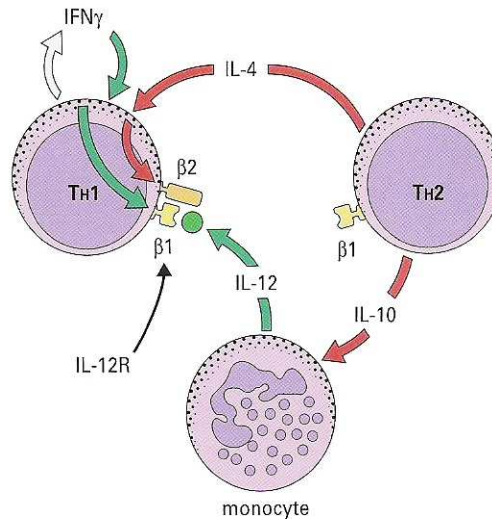


Figure 6 : Interactions entre les cytokines Th1 et Th2 (Male et coll., 2007).

a.6) Influence de l'IL-4 sur la synthèse d'autres cytokines :

Après fixation à son récepteur membranaire, l'IL-4 va agir par l'intermédiaire de différents messagers intracellulaires (Gata-3, Stat5, Stat6...). Ce mécanisme utilisant une boucle de rétrocontrôle positive va aboutir à la transcription de gènes codant pour l'IL-4 et d'autres cytokines Th2 (IL-5 et Il-13) (Mowen, Glimcher, 2004).

a.7) Influence de l'IL-4 sur l'attraction de cellules Th2 dans le foyer inflammatoire :

Les lymphocytes Th2 peuvent, comme les lymphocytes Th1, attirer d'autres cellules dans le foyer inflammatoire. L'IL-4 (et l'IL-13) sécrétée par les lymphocytes Th2 lorsque la réponse Th2 est déjà en place induisent la libération d'eotaxine par les cellules endothéliales. Les mastocytes activés peuvent aussi sécréter cette molécule. L'eotaxine est une chimiokine douée de propriétés chimiotactiques vis-à-vis des lymphocytes Th2, des éosinophiles et des basophiles circulants après fixation à leurs récepteurs membranaires spécifiques. Ce

mécanisme a pour conséquence de potentialiser la réponse Th2 au niveau des foyers inflammatoires.

En résumé, l'interleukine 4 est à l'origine de certaines étapes déterminantes dans la polarisation lymphocytaire Th2 :

- Elle favorise la différenciation des cellules Th0 en cellules Th2.
- Elle stimule l'activation, la prolifération et la différenciation de plusieurs types cellulaires indispensables à cette réponse (LB, macrophages, mastocytes, éosinophiles)
- Elle oriente le switch des immunoglobulines vers les isotypes G1 et E et augmente quantitativement leur synthèse. Ceci détermine une réponse de type humoral.
- Elle assure la transcription des certaines cytokines Th2.
- Elle agit aussi sur les cellules endothéliales et tissulaires au sein desquelles elle induit la synthèse de chimiokines qui attirent sélectivement les cellules Th2 vers les foyers inflammatoires.

b) IL-5 :

L'IL-5 est principalement produite par les lymphocytes Th2 et les mastocytes. Elle possède une influence limitée aux lymphocytes B et éosinophiles.

b.1) Influence sur les lymphocytes B :

L'IL-5 ne peut agir que sur les lymphocytes B activés ayant déjà subi une commutation isotypique. Elle stimule la prolifération et la différenciation de ces cellules en plasmocytes (Figure 5) et induit la commutation vers l'IgA. Cet isotype est impliqué dans les réponses anticorps au niveau des interfaces avec l'extérieur. L'IgA constitue l'immunoglobuline majoritaire des sécrétions muqueuses (salive, sécrétions trachéo-bronchiques, mucus digestif et génito-urinaire...).

b.2) Influence sur les éosinophiles :

L'IL-5 est également appelée « eosinophil colony stimulating factor » (ECSF). C'est un facteur de croissance de type hématopoïétique stimulant la croissance, la différenciation et l'activité des éosinophiles à partir de précurseurs de la moelle osseuse (Figure 3). Ces cellules ont un rôle majeur dans la défense contre les infections parasitaires. C'est d'ailleurs l'IL-5 qui est à l'origine de l'hyperéosinophilie dans ces pathologies.

c) IL-6 :

Elle est synthétisée par des types variés de cellules dont les lymphocytes Th2, les lymphocytes B, les monocytes, les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules dendritiques... Elle est produite sous l'effet de nombreuses autres cytokines. L'IL-4, en particulier, active sa synthèse dans les lymphocytes B et les cellules endothéliales. Ses fonctions sont multiples lors de la réaction immunitaire. Elle possède un rôle pro-inflammatoire et c'est elle qui stimule la synthèse des protéines de l'inflammation (protéine C réactive, fibrinogène) par les hépatocytes. Elle est à l'origine de la fièvre. (Gaillard, 2002)

La production d'IL-6 par les CPA oriente la différenciation des lymphocytes T vers un profil Th2 en stimulant la production d'IL-4. Parallèlement, la différenciation Th1 est inhibée grâce à l'induction d'un puissant facteur inhibiteur de la transmission du signal (SOCS1) déclenché par l'IFN- γ .

Elle augmente la croissance des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes. Elle agit uniquement sur les lymphocytes B activés en tant qu'agent de maturation terminal afin d'accroître la production d'immunoglobulines (IgM, IgG ou IgA).

Cependant, l'interleukine-6 ne semble pas être une cytokine essentielle au développement d'une réponse Th2 : des souris déficientes en cette cytokine restent capables de générer une réponse Th2 efficace (Mowen, Glimcher, 2004).

d) IL-13 :

L'IL-13 partage avec L'IL-4 plus de 30% d'homologie dans les séquences d'acides aminés. Ainsi, ses propriétés fonctionnelles sont semblables à celles de l'IL-4.

D. Les lymphocytes Th régulateurs : une population lymphocytaire contrôlant les réponses Th1 et Th2

Nous venons d'étudier l'aide apportée par la cellule dendritique et les cellules T pour moduler la réponse immunitaire dans un sens positif, ceci afin de favoriser l'immunité cellulaire (Th1) ou humorale (Th2). Pourtant, les cellules T sont aussi capables d'atténuer les réponses immunitaires. Différents sous-ensembles de lymphocytes T semblent doués de cette propriété. Ces populations cellulaires sont regroupées sous le nom de lymphocytes T régulateurs (LT_{reg}).

I. Différentes cellules régulatrices :

Les LT_{reg} peuvent être divisés en deux groupes selon leur mode de génération. On distingue les LT_{reg} naturels et les LT_{reg} inductibles (ou induits).

1. Les LT_{reg} naturels :

Le thymus produit des LT présentant un large répertoire de spécificité pour les antigènes. Certains de ces LT ont un rôle déterminant dans l'élimination spécifique des agents infectieux. D'autres, spécifiques d'antigènes du Soi, seront éliminés (délétion clonale) ou leur fonction sera neutralisée (anergie). Pourtant, il persiste des LT fonctionnels qui reconnaissent des antigènes du Soi. Ces LT « auto-réactifs », s'ils sont activés, exposent au risque de maladies auto-immunes.

L'induction d'une lymphopénie chez un modèle murin est connue pour mener au développement de maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Le transfert de LT CD4⁺ périphériques provenant d'individus sains à ces souris est alors capable d'inhiber le développement de ces maladies. Le répertoire des lymphocytes T d'animaux sains inclut donc des éléments possédant la faculté d'inhiber les réactions pathologiques vis-à-vis des auto-antigènes. Des recherches ultérieures ont permis d'identifier le sous-groupe de LT responsable de cette protection : les LT_{reg} naturels qui empêchent l'action des lymphocytes auto-réactifs (Read, Powrie, 2001).

Ces lymphocytes T régulateurs, retrouvés à la fois dans le thymus et dans les tissus périphériques, sont formés naturellement dans le thymus (d'où LT_{reg} « naturels ») où ils sont éduqués en raison de leur faible affinité pour les auto-antigènes. Ils vont ensuite migrer en périphérie pour exercer leur activité de régulation. Ces cellules expriment de façon

constitutive la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (CD25) et représentent environ 7 à 10% des LT CD4⁺ périphériques. Une comparaison des LT_{reg} CD4⁺CD25⁺ avec des cellules T CD4⁺ naïves montre que les cellules régulatrices expriment sélectivement Foxp3, facteur de transcription essentiel à leur développement et à leur fonctionnement. Ce marqueur est considéré comme spécifique de ce type de cellule (Read, Powrie, 2001). Le *cytotoxic T lymphocyte antigen-4* (CTLA-4) est également un marqueur de surface des LT_{reg} naturels (Wilczynski et coll., 2008).

2. Les LT_{reg} induits (ou adaptatifs) :

En plus des LT_{reg} CD4⁺CD25⁺ naturels, d'autres populations cellulaires T inhibant l'activation des LT ont été décrites. En effet, des souris thymectomisées sont capables de produire des cellules régulatrices. Ces cellules semblent donc pouvoir être générées ailleurs que dans le thymus. Ce sont des lymphocytes T activés dans les tissus périphériques à partir de lymphocytes T pluripotents non régulateurs. Cette activation fait suite à une stimulation antigénique de la cellule précurseur (d'où LT_{reg} induits) en présence de certaines cytokines. On dénombre schématiquement deux types de Les LT_{reg} induits distincts.

a) Les lymphocytes T régulateurs de type 1 :

Une stimulation antigénique itérative de cellules T CD4⁺ naïves en présence d'IL-10 provoque leur différenciation en un sous-ensemble de cellules T CD4⁺ différent des populations Th1 ou Th2. Ces cellules T régulatrices 1 (Tr1) ont une réponse proliférative faible. Elles ne secrètent ni l'IL-2 ni l'IL-4, ce qui les distingue des LTh2, mais le TGF- β et (surtout) l'IL-10 en quantité importante (Berthelot, Maugars, 2004 ; Lan et coll., 2007). C'est par l'intermédiaire de cette dernière cytokine qu'elles exercent leur activité suppressive *in vitro* et *in vivo* sur les réponses immunitaires. Elles sont dépourvues de CD25 à leur surface membranaire et ne dépendent donc pas de la présence d'IL-2. Le marqueur Foxp3 est également absent de ces cellules. A l'heure actuelle aucun marqueur spécifique n'a été identifié pour caractériser les lymphocytes Tr1. On résume ces cellules en LT CD4⁺CD25⁻Foxp3⁻ ou LT CD4⁺IL-10⁺ (Groux et coll., 1997 ; Cottrez et coll., 2001).

b) Les cellules Th3 :

A l'identique des cellules Tr1, une stimulation antigénique répétée de lymphocytes T périphériques CD4⁺CD25⁻ en présence d'autres cytokines, dont principalement le TGF- β et à

un moindre degré l'IL-4 et l'IL-10, conduit à un sous-ensemble lymphocytaire T non Th1 ou Th2. Cette stimulation induit alors l'expression de CD25 et Foxp3 : on les décrit donc comme LT CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. Ces LT régulateurs ne sont alors plus distinguables phénotypiquement des LT_{reg} naturels mais constituent une population cellulaire distincte et exercent leur activité suppressive par des mécanismes différents, notamment par la production de TGF- β (Wilczynsk et coll., 2008).

II. Mécanismes de régulation engagés par les LTreg :

1. Les LT_{reg} naturels :

La suppression immunitaire induite par les LT_{reg} CD4⁺CD25⁺ est dépendante d'un contact direct avec les cellules cibles, sans l'intervention de cytokines. En outre, elle requiert préalablement une stimulation par l'IL-2. CD25 est ainsi indispensable à l'activité des LT_{reg} CD4⁺CD25⁺, tout comme Foxp3. Des souris knock-out pour le gène de Foxp3 ont en effet montré une déficience en LT_{reg} et une prédisposition au développement de désordres auto-immuns (Sibilia, 2004 ; Lan et coll., 2007).

Il existe de nombreuses preuves de la suppression de l'activation et/ou de l'expansion de multiples cellules immunocompétentes par les LT_{reg} naturels. Des expériences sur l'auto-immunité montrent que ces cellules pourraient bloquer l'activation des LT CD4⁺ et CD8⁺ et inhiber ainsi leur prolifération et/ou leur différenciation en cellules effectrices (Sakaguchi et coll., 2001, Apostolou et coll., 2002). Il en est de même pour les lymphocytes T mémoire (Levings et coll., 2001). Ces cellules inhibent également la prolifération des lymphocytes B (Lim et coll., 2005), la production d'immunoglobulines (Nakamura et coll., 2004) ainsi que leur switch de classe (Lim et coll., 2005). En outre, les fonctions cytotoxiques des cellules NK sont également neutralisées (Ghiringhelli et coll., 2005). Plusieurs mécanismes pourraient expliquer ces actions. Toutefois il faut noter que plusieurs sous-groupes de LT_{reg} naturels existent et donc que chaque sous-population pourrait utiliser une ou plusieurs des voies suivantes.

Le marqueur de surface *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4) des LT_{reg} naturels agit comme un inducteur de la suppression immunitaire. Il stimule l'activité de l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) des CPA via les molécules de costimulation CD80 et CD86. Cette enzyme a pour fonction de cataboliser le tryptophane, élément indispensable à l'activation des

LT. La diminution de concentration de cette molécule dans l'environnement du lymphocyte T freine ainsi son activation (Mellor, Munn, 2004). Les métabolites du tryptophane peuvent aussi jouer un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire. Certains stimulent l'hème oxygénase-1. Le monoxyde de carbone produit par cette enzyme exerce un effet antiprolifératif sur les lymphocytes T indépendamment de leur spécificité d'antigène mais inhibe aussi leur sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Ryter et coll., 2002 ; Ning et coll., 2005). Une seconde action du CTLA-4 est la modulation des interactions entre LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*) des lymphocytes T et ICAM-1 des CPA. Cette régulation aboutit à l'inhibition de l'adhérence entre ces deux types cellulaires. La reconnaissance de l'antigène s'en trouve ainsi réduite et l'activation des lymphocytes T limitée (Schneider et coll., 2005).

L'effet suppresseur des LT_{reg} naturels par contact intercellulaire direct engage aussi la molécule d'adhésion LAG3 (*lymphocyte activation gene 3*) exprimée à la surface des LT_{reg} activés. Elle se lie avec le CMH de classe II situé à la surface des CPA et des lymphocytes T activés. Il a été démontré que des anticorps anti-LAG3 supprimaient l'effet régulateur *in vivo*. Les souris knock-out pour le gène codant pour LAG3 produisaient *in vitro* les mêmes résultats. L'expression du gène codant pour LAG3 chez des lymphocytes T naïfs leur conférait une action régulatrice (Huang et coll., 2004). LAG3 joue donc un rôle dans l'action régulatrice des LT_{reg} naturels. Les mécanismes de suppression employés par les LT_{reg} naturels incluent également l'utilisation de TGF- β membranaire qui inhibe les LT par contact intercellulaire direct (Nakamura et coll., 2001).

Les LT_{reg} naturels sont parallèlement doués de propriétés cytolytiques vis-à-vis des cellules effectrices et des CPA. Le mécanisme impliquerait une voie nécessitant une perforine et/ou le granzyme B (Grossman et coll., 2004 ; Gondek et coll., 2005).

Enfin une dernière voie de suppression, indirecte, a été découverte. Celle-ci utilise des LT_{reg} CD4+CD25-. Les LT_{reg} naturels provoqueraient dans un premier temps l'anergie de ces cellules puis, dans un deuxième temps, stimuleraient la sécrétion de TGF- β et d'IL-10. Il a également été avancé que les LT_{reg} naturels eux-mêmes pourraient sécréter ces deux cytokines douées de propriétés régulatrices (Asseman et coll., 1999).

Il est fort probable que de multiples combinaisons de ces différents mécanismes expliquent l'effet immunorégulateur global des LT_{reg} naturels en fonction de l'environnement immunitaire dans lequel ils se trouvent (Figure 7).

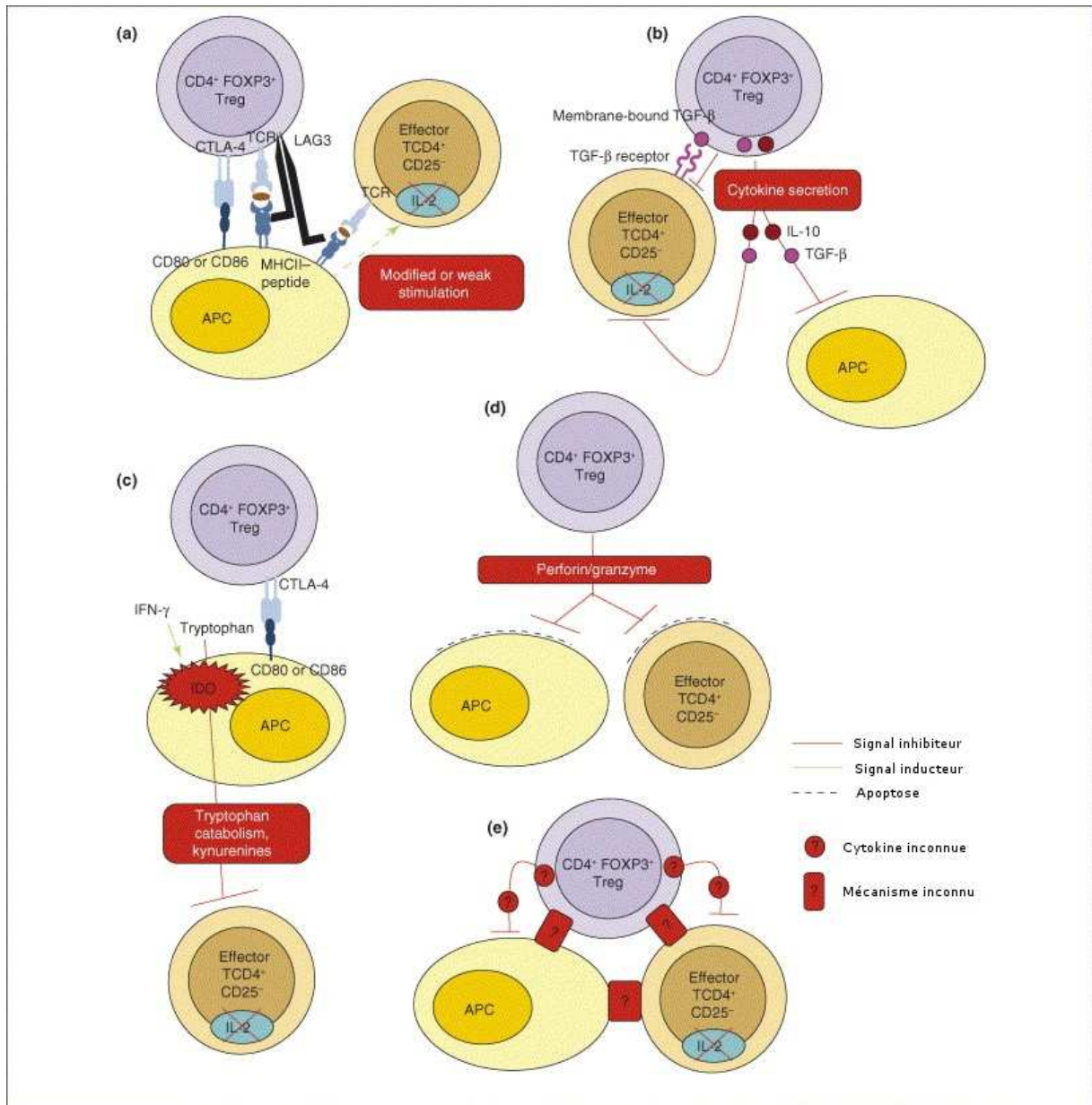


Figure 7 : Quelques mécanismes décrits pour expliquer l'effet suppresser des LTreg naturels au cours de la suppression immunitaire (Miyara, Sakaguchi, 2007).

- (a) : Inhibition de l'expression du gène de l'IL-2, modulation des molécules de costimulation sur les CPA, interaction de LAG3 avec le CMH de classe II
- (b) : Sécrétion ou induction de sécrétion de cytokines immunosuppressives
- (c) : Induction du catabolisme du tryptophane par CTLA-4
- (d) : Cytotoxicité
- (e) : Mécanisme non encore élucidé

2. Les LT_{reg} induits :

L'action des LT_{reg} induits a été attribuée à la sécrétion de certaines cytokines. En fait, aucun facteur soluble produit par ces cellules n'a réellement été isolé mais la plupart de leurs effets immunorégulateurs sont abolis par des anticorps dirigés contre l'IL-10 et/ou le TGF-β. Ces cytokines semblent donc indispensables à leur fonction régulatrice mais leur rôle et leur mode

d'action restent mal connus. Les cellules Th3 et Tr1 ne fonctionnent pas de façon indépendante mais plutôt en synergie afin de réguler les réponses immunitaires (Wahl et coll., 2004). Bien que l'induction des LT_{reg} induits soit spécifique d'antigène, l'activité suppressive des cytokines IL-10 et TGF- β ne l'est pas. Dès lors, l'induction de la tolérance à un antigène peut supprimer une réponse immunitaire à un second antigène associé. Ce mécanisme est nommé suppression de voisinage ou *bystander suppression*. Chez l'Homme, un rôle majeur des LT_{reg} induits est de limiter les réponses immunitaires chroniques spécifiques d'antigène (Weiner, 2001).

Les LT_{reg} induits n'ont pas tous la même aptitude à produire ces cytokines : les LTh3 produisent principalement le TGF- β et mineurairement de l'IL-10 et de l'IL-4, ce qui les distingue des LTh2 ; les LTr1 produisent de très grandes quantités d'IL-10 et beaucoup moins de TGF- β (Tableau 3) (Berthelot, Maugars, 2004 ; Tunon de Lara, 2005). Il est généralement admis que les LTr1 et LTh3 exercent leur activité suppressive sur les réponses inflammatoires respectivement par l'intermédiaire de l'IL-10 et TGF- β (van Oosterhout, Bloksma, 2005).

Tableau 3 : Caractéristiques comparées des sous populations de LT CD4+ (Th3 et Tr1) ayant un comportement supresseur avec les LTh1 et LTh2 (Berthelot, Maugars, 2004).

Sous-classes de lymphocytes T CD4+				
	Th1	Th2	Th3	Tr1
<i>Profil cytokinique</i>				
IFN- γ	++++	-	+/-	+
IL-4	-	++++	+/-	-
TGF- β	+/-	+/-	++++	++
IL-10	-		+/-	++++
<i>Facteurs de différenciation</i>				
	IL-2	IL-4	TGF- β	IL-10
<i>Commutation isotypique</i>				
	IgG2a	IgG1/IgE	IgA	-
<i>Suppression</i>				
	Th2	Th1	Th1/Th2	Th1/Th2

a) L'IL-10 :

L'IL-10 est une cytokine immunosuppressive majeure principalement sécrétée par les lymphocytes Tr1 et les lymphocytes Th2 (Tableau 3). Elle est aussi produite par les monocytes et les LB. Son administration à des modèles animaux d'arthrite rhumatoïde et de maladie inflammatoire de l'intestin a démontré son rôle anti-inflammatoire (Groux, Cottrez, 2003). Pourtant, des souris knock-out pour le gène de l'IL-10 développent non pas des pathologies inflammatoires généralisées ou localisées sur plusieurs organes mais une maladie inflammatoire intestinale chronique (Mocellin et coll., 2003). Ces études démontrent *in vivo* le

rôle majeur de l'IL-10 dans la régulation de l'inflammation. L'intestin apparaît comme un organe protégé prioritairement.

Les effets de cette cytokine sur les fonctions des cellules myéloïdes (monocytes, CD et macrophages) sont cruciaux pour la compréhension de son rôle. L'IL-10 inhibe fortement l'activation des CPA aboutissant à une production réduite de médiateurs pro-inflammatoires (chémokines et cytokines) et de molécules accessoires, de costimulation et d'adhésion. Elle inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes Th0, Th1 et Th2 et ainsi leur production de cytokine. Elle a d'ailleurs été nommée *cytokine synthesis inhibitory factor* (CISF) lors de sa découverte (Fiorentino et coll., 1989). Cette inhibition résulte de la suppression de la présentation de l'antigène par les CD consécutive au blocage de leur maturation et de leur migration. Ces propriétés sont essentielles à l'activité anti-inflammatoire et immunosuppressive de l'IL-10 (Beebe et coll., 2002). Mais cette inhibition concourt également à une meilleure « lecture » de l'antigène par les CPA qui demeurent plus longtemps et plus efficacement sur le lieu de présence de l'antigène. La réponse immunitaire innée est alors favorisée, d'autant que l'IL-10 active les cellules NK (Mocellin et coll., 2003). Le mécanisme expliquant plus précisément l'action de l'IL-10 sur les LTh1 a été décrit. La sécrétion d'IL-12 par les phagocytes mononucléés et par conséquent la sécrétion d'IFN- γ par les lymphocytes Th1 est inhibée par l'IL-10. Or, comme nous l'avons vu, l'IFN- γ est une cytokine pivot dans l'activation des LTh1. Il en résulte une inhibition de l'activation globale de cette voie lymphocytaire (Figure 6) (Male et coll., 2007). Ce mécanisme explique aussi partiellement l'inhibition de la voie Th1 par la voie Th2.

Les lymphocytes B réagissent différemment à la présence d'IL-10 dans leur environnement. Pour ces cellules, l'IL-10 a une action immunostimulante. En effet, des LB cultivés en présence de cette cytokine survivent et restent viables et fonctionnels. Leur prolifération et différenciation sont stimulées et les molécules du CMH de classe II sont synthétisées en plus grande quantité. Parallèlement, l'IL-10 favorise le switch des immunoglobulines vers les IgG1, IgG3 et IgA. L'effet prolifératif de l'IL-10 s'observe aussi sur les mastocytes en synergie avec l'IL-3 et l'IL-4 (Groux, Cottrez, 2003). L'action immunostimulante de l'IL-10 semble donc favoriser les réponses de type humoral développées par les LTh2.

b) TGF- β :

L'action des cellules Th3 a été particulièrement étudiée dans le cadre de l'induction de la tolérance orale. Il a été démontré que l'administration de faibles doses d'antigène favorisait l'induction d'une régulation immunitaire cellulaire de type Th3. A l'opposé, de fortes doses

provoquaient l'anergie ou la délétion (Weiner, 2001). Le TGF- β apparaît donc comme un élément particulier au sein d'un système de régulation global plus complexe. Pourtant, la délétion du gène codant pour cette cytokine a des conséquences létales. Les souris knockout pour TGF- β meurent en 20 jours en moyenne. Le décès est consécutif à l'infiltration leucocytaire de plusieurs organes (estomac, foie, poumon, cœur, pancréas, glandes salivaires et muscle strié) (Lan et coll., 2007). Les cellules Th3, par la sécrétion de TGF- β , semblent ainsi posséder une fonction majeure d'induction de la tolérance immunologique locale au niveau des barrières muqueuses, interfaces avec l'extérieur.

Le TGF- β possède des effets pléiotropes sur différents types cellulaires. Sa principale activité, en tant que régulateur de l'immunité, est une activité immunosuppressive (Lan, 2007) comme le montre son inhibition :

- de la maturation des CPA et de leur fonction de présentation de l'antigène.
- des capacités de phagocytose, effectrices et de CPA des macrophages.
- de prolifération, de différenciation et des fonctions effectrices des cellules T (en particulier Th1 et Th2).
- d'activation, de prolifération et de survie des cellules B.
- de sécrétion cytokine et de cytotoxicité des cellules NK.

Mais le TGF- β est aussi doué de propriétés stimulantes. Il oriente le switch des immunoglobulines vers l'isotype IgA, indispensable à la protection des muqueuses. Il stimule sa propre production par les cellules Th3. Le niveau de récepteurs au TGF- β est augmenté par le TGF- β lui-même à la surface des cellules T, et en particulier des cellules Th3. Ceci implique une boucle de rétrocontrôle positive favorable à la suppression immunitaire (Wahl et coll., 2004). Il favorise le chimiotactisme des leucocytes (Lan et coll., 2007).

Les réponses immunitaires Th1 et Th2 sont spécifiquement inhibées par le TGF- β . Le mécanisme fait intervenir l'inhibition des facteurs de transcription GATA3 (Th2) et T-bet (Th1). TGF- β agit aussi sur la voie Th1 par une action sur l'IFN- γ . D'une part, il peut inhiber directement sa sécrétion par les lymphocytes T. D'autre part, il peut agir indirectement en diminuant l'expression de CD40 et/ou limiter la sécrétion d'IL-12 par les CPA. Les macrophages de souris dépourvues de TGF- β présentent également une activité intensifiée suite à l'augmentation d'intensité des NO-synthase et cyclooxygénase (Wahl et coll., 2004). Or, il a été prouvé que la plupart des maladies auto-immunes sont initiées et entretenues par les LT (en particulier les LTh1) et que les phagocytes en sont les cellules effectrices. Les cellules Th3 et le TGF- β sembleraient donc avoir un rôle non négligeable à jouer dans la

régulation de ces maladies. C'est l'orientation adoptée par les conclusions d'études réalisées sur des modèles animaux de maladies auto-immunes : l'administration de TGF- β par transfert du gène ou manipulation de LT avant transfert a démontré une action préventive et curative sur ces pathologies (Chen, Wahl, 1999).

DEUXIEME PARTIE :

LES RELATIONSE ENTRE

HELMINTHES ET IMMUNITE :

LA REPONSE IMMUNITAIRE

ANTIPARASITAIRE

A. Schéma général de la réponse immunitaire dirigée contre les helminthes:

On ne s'intéressera ici qu'à la réponse immunitaire dirigée contre certains parasites : les helminthes.

I. Généralités sur les helminthes :

Le terme "helminthe" est utilisé pour regrouper les parasites appartenant à deux principaux phylums. L'évolution et la structure des espèces sont propres à chaque phylum. Ils ne partagent donc aucun lien. Ces deux embranchements sont :

- les plathelminthes englobant les cestodes et les trématodes.
- les némathelminthes ou nématodes incluant les vers ronds.

La biologie des helminthes est variable d'une espèce à l'autre. Les spécimens adultes présentent des tailles beaucoup plus importantes que les autres types de pathogènes (bactéries, virus ou champignons). Celle-ci varie de quelques centaines de microns à plusieurs dizaines de mètres. Leurs cycles peuvent être direct (transmission d'un hôte définitif à un autre sans hôte intermédiaire) ou complexe, impliquant différents stades chez un ou plusieurs hôtes intermédiaires au cours du cycle. Cet hôte intermédiaire varie du mollusque pour les schistosomes à l'arthropode chez les filaires. Le mode de contamination diffère également de la voie orale pour *Ascaris lumbricoides* à la pénétration intra-dermique pour les schistosomes ou à l'inoculation par un moustique vecteur pour *Onchocerca volvulus*. En outre, les helminthes existent chez l'hôte sous différents stades de développement (œufs, larves, microfilaires ou adultes). Enfin, ces différents stades affectent successivement différents organes incluant le colon, l'intestin grêle, les voies lymphatiques et sanguines, les poumons, le foie... suite à une migration tissulaire parfois complexe chez l'hôte définitif. Chaque tissu ou organe représente une cible potentielle pour ces infections (Figure 8).

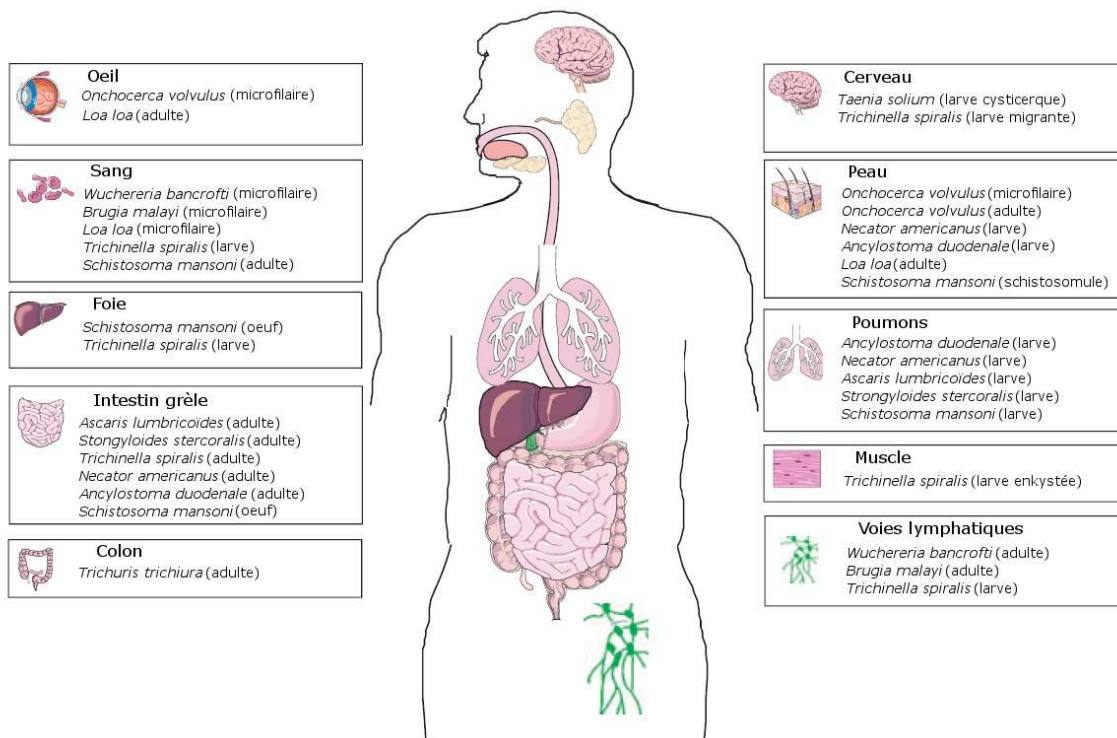


Figure 8 : Localisation de quelques espèces d'helminthes chez l'Homme au cours de leurs différents stades de développement (Jackson et coll., 2009).

A l'heure actuelle, plus d'une centaine d'espèces sont capables d'infecter l'Homme. Un nombre cependant très limité de celles-ci doit être pris en considération en raison de leur impact majeur en termes de santé publique.

Chez les trématodes du genre *Schistosoma*, la larve aquatique pénètre par voie transcutanée chez l'individu et, après migration, s'établit dans le système vasculaire. La forme adulte produit des œufs qui migrent au travers des tissus afin d'être excrétés.

Les larves de la filaire *Onchocerca volvulus* sont quant à elles transmises par la piqûre de simule femelle. Elles s'établissent dans le derme sous forme de nodules à partir desquels les femelles adultes libèreront des millions de microfilaires dans le derme de l'hôte.

Les géohelminthes sont transmis à partir de sols souillés. Ils regroupent *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides* et *Trichuris trichiura* et infectent l'intestin de l'Homme à partir duquel ils libèrent leurs œufs. Les ankylostomes *Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus* infectent l'hôte après passage transcutané, migrent dans les poumons avant d'atteindre l'intestin. *Ascaris lumbricoides* et *Trichuris trichiura* sont transmis par voie orale. Le premier subit une migration complexe via les poumons tandis que le second se développe entièrement dans la muqueuse intestinale (Jackson et coll., 2009).

II. Réponses immunitaires développées lors d'une helminthiase :

Malgré ces caractéristiques hétérogènes, il est aujourd'hui largement admis que la plupart des helminthes provoquent une réponse adaptative similaire chez leur hôte humain. Ce sont les études réalisées chez des modèles animaux qui ont permis d'obtenir la majeure partie des connaissances concernant les réponses immunitaires de l'hôte lors d'une infection helminthique (Khan, Collins, 2004).

Ces réponses sont orientées d'une part vers un phénotype Th2 (humoral) puissant qui protège l'hôte vis-à-vis du parasite et présente plusieurs caractéristiques (Pearce, MacDonald, 2002). La principale est une sécrétion cytokinique de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) (van Riet et coll., 2007). Comme nous l'avons vu précédemment, la synthèse et la libération de ces molécules par les lymphocytes polarisés est indispensable pour l'induction des mécanismes effecteurs immunitaires de type Th2. Ceux-ci, multiples, comprennent notamment :

- Une hyperéosinophilie tissulaire et sanguine. Certaines études rapportent jusqu'à 33000 éosinophiles/mm³ alors que les valeurs normales sont inférieures à 500 cellules/mm³. La fraction des éosinophiles parmi les granulocytes peut atteindre 70%. Les parasitoses, et les helminthiases en particulier, sont les étiologies d'hyperéosinophilie les plus fréquemment rencontrées (Yazdanbakhsh et coll., 2001 ; Pérignon et coll., 2006).
- Une augmentation du nombre de mastocytes principalement au niveau des muqueuses (Maizels, Yazdanbakhsh, 2003).
- Une production accrue d'IgE et d'IgG4 fixant le complément suite au switch des lymphocytes B vers ces isotypes. Les niveaux d'IgE peuvent atteindre 7000 UI/ml alors que les valeurs normales sont proches de 150 UI/ml. En outre, les IgE synthétisées au cours d'une infection parasitaire sont polyclonales c'est-à-dire non spécifiques d'antigène (Yazdanbakhsh et coll., 2001).

Une seconde composante de la réponse immunitaire est constituée par la réponse T régulatrice. Elle est conditionnée par l'orientation de cellules naïves Th0 vers le phénotype T régulateur. Celui-ci est caractérisé principalement par la sécrétion des deux cytokines anti-inflammatoires : l'IL-10 et/ou TGF- β . Tandis que la composante Th2 traduit plutôt un mécanisme de défense de l'hôte à l'égard de l'helminthe, cette réponse régulatrice reflète une adaptation du parasite au système immunitaire humain (dont le phénotype Th2) dans le but de contourner celui-ci.

B. La réponse Th2 dirigée contre les helminthes :

La réponse immunitaire antihelminthique met en évidence des caractéristiques identiques aux réponses allergiques. Ces dernières sont en effet des réponses orientées vers le phénotype Th2 (Magnan, Vervloet, 2005) mais elles montrent surtout un rôle central de l'IgE.

I. La réponse Th2 : une réponse impliquée en premier lieu au cours de l'allergie:

La réaction allergique telle que nous la concevons dans ce paragraphe est une réaction d'hypersensibilité immédiate. Les symptômes se manifestent chez un individu sensibilisé dans les minutes ou les heures qui suivent la rencontre avec l'antigène. Indépendamment de l'organe au sein duquel elles se manifestent, les réactions allergiques partagent toutes un mécanisme identique qui soutient les réponses dirigées contre des antigènes environnementaux. Celui-ci repose sur un pivot : l'immunoglobuline E ou réagine. Ceci fait de ces réactions des réactions d'hypersensibilité de type I selon la classification de Gell et Coombs. Une réaction allergique clinique nécessite toujours au préalable une réaction de sensibilisation dirigée contre un allergène donné.

1. Phase de sensibilisation :

La réaction allergique résulte de la présence, chez un sujet prédisposé, d'un ou de plusieurs allergènes contre lesquels celui-ci dispose d'anticorps IgE. La sensibilisation à un allergène consiste en la formation d'anticorps IgE dirigés vers le ou les épitopes de cet allergène lors d'une première introduction de celui chez un organisme humain.

a) Composants de la phase de sensibilisation

a.1) L'immunoglobuline E ou IgE :

Elle est composée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, avec un poids de 190000 pour l'ensemble. Une région terminale (Fab) est spécialisée dans la reconnaissance d'un épitope spécifique de l'allergène tandis que la seconde région terminale (Fc) se lie avec une haute affinité à ses récepteurs présents à la surface cellulaire des mastocytes tissulaires, des basophiles circulants et d'autres cellules dont les éosinophiles. L'IgE est dotée d'un

domaine supplémentaire (C_{H4}) au niveau de la région constante de la molécule. Ce domaine additionnel contribue à une modification de la conformation de la partie Fc de la molécule lui permettant de se lier aux récepteurs membranaires des mastocytes et basophiles. Alors que la demi-vie de l'IgE est de 2 à 3 jours dans le sérum, elle monte à plusieurs jours si elle est liée à ces récepteurs. L'IgE, comme les autres types d'anticorps, est présente physiologiquement dans le sang des individus sains ($N=150$ UI/ml). Chez les individus allergiques, les IgE sont en concentrations supérieures et, surtout, sont dirigées contre des allergènes spécifiques.

a.2) Les récepteurs de l'IgE (FcεR):

L'activité de l'IgE dépend de sa capacité à se lier à un récepteur spécifique de la région Fc de la chaîne lourde ϵ (FcεR). Deux classes de FcεR ont été identifiées, désignées FcεRI et FcεRII. Elles sont exprimées par divers types cellulaires et diffèrent par leur affinité pour l'IgE qui peut varier d'un facteur 1000.

a.2.1) Récepteur de haute affinité FcεRI :

Les mastocytes et basophiles expriment le FcεRI qui se lie à l'IgE avec une haute affinité. La forte affinité de ce récepteur le rend capable de fixer l'IgE en dépit de la faible concentration de cette dernière. On a montré que 4 à 9.10^4 molécules de FcεRI sont présentes sur un basophile humain. Un motif cytosolique du récepteur entre en interaction avec des tyrosines kinases qui assurent la transduction d'un signal d'activation vers la cellule.

a.2.2) Récepteur de faible affinité FcεRII

L'autre récepteur de l'IgE, désigné FcεRII, possède une affinité pour l'IgE 1000 fois inférieure à celle de FcεRI. Il semble jouer un rôle dans la régulation de l'intensité de la réponse IgE. En effet, lorsque ce récepteur est bloqué par des anticorps monoclonaux, la sécrétion d'IgE par les plasmocytes diminue.

a.3) Les mastocytes et basophiles

Les basophiles sont des granulophiles qui circulent dans le sang de la plupart des vertébrés. Chez l'Homme, ils représentent 0,5 à 1% des cellules blanches du sang circulantes. La microscopie électronique révèle des granules denses aux électrons contenant des médiateurs pharmacologiquement actifs, disséminés dans tout le cytoplasme. Les mastocytes sont rencontrés dans tout le tissu conjonctif, particulièrement au voisinage des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Certains tissus dont la peau et la surface des muqueuses des tractus respiratoire et gastro-intestinal contiennent des concentrations élevées de mastocytes. La peau

par exemple contient 10000 mastocytes par mm^3 . Les micrographies électroniques des mastocytes révèlent de nombreux granules qui, comme ceux des basophiles, contiennent des médiateurs pharmacologiquement actifs et sont distribués dans tout le cytoplasme.

b) Mécanisme de la sensibilisation

Lors de la réaction allergique, la réponse immunitaire est de type humoral. Après une réaction immunitaire innée, une réaction immunitaire spécifique s'enclenche. Elle est caractérisée, comme nous l'avons vu précédemment, par la présentation de l'allergène par les CPA aux lymphocytes Th et l'orientation de ceux-ci vers un phénotype Th2. Les lymphocytes Th2 libèrent alors leurs cytokines spécifiques dont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13, l'IL-3 et le GM-CSF.

Celles-ci auront deux fonctions distinctes :

- Les interleukines 4 et 13 vont déclencher la différenciation des LB en plasmocytes sécréteurs d'IgE.
- Les interleukines 3, 5 et le GM-CSF vont contribuer à la croissance et la différenciation des éosinophiles. Elles vont parallèlement stimuler l'expression des récepteurs membranaires pour les IgE.

Ces rôles distincts vont être importants pour différencier deux séquences pendant la phase clinique. Les IgE vont ensuite se fixer à leurs récepteurs spécifiques sur les mastocytes et basophiles (FcεRI) ainsi que sur les éosinophiles.

2. Phase clinique :

La phase de sensibilisation doit avoir été accomplie afin qu'une réaction allergique parvienne à la phase clinique. Cette dernière se déroule lors d'une mise en présence ultérieure avec l'allergène concerné. Les manifestations des réactions d'hypersensibilité de type I peuvent aller d'états graves, potentiellement mortels, tels que l'anaphylaxie systémique et l'asthme, au rhume des foins et à l'eczéma, pathologies plus bénignes. Cette phase clinique est décomposée en deux périodes : la phase initiale (ou précoce) et la phase tardive.

a) Phase initiale (ou précoce) :

Elle est principalement représentée par la dégranulation des mastocytes et basophiles secondaire à la liaison de l'allergène aux IgE présentées à leur surface. Cette dégranulation va aboutir à la libération de médiateurs pharmacologiquement actifs responsables des symptômes allergiques immédiats résultant d'une augmentation de la perméabilité capillaire et d'une

contraction des muscles lisses (rhinorrhée, éternuements ou toux spasmodique, bronchospasme) (Ponvert, 2000).

a.1) Mécanisme de la dégranulation

La dégranulation médiée par l'IgE débute lorsque l'allergène responsable de la réaction allergique établit des liaisons croisées (pontage) entre les IgE fixées au récepteur du Fc de la surface d'un mastocyte ou d'un basophile. La liaison de l'IgE au FcεRI n'a pas d'effet en soi sur la cellule cible. Ce n'est que lorsque l'allergène établit des liaisons croisées au sein du complexe IgE-récepteur et que les récepteurs s'agrègent que la dégranulation a lieu.

Ce pontage est à l'origine d'une cascade de réactions intracellulaires nécessitant de nombreux seconds messagers. Celles-ci aboutissent à la fusion des granules avec le cytoplasme de la cellule et la libération des médiateurs dans le milieu extra-cellulaire (Figure 34 et Figure 39).

a.2) Rôle des médiateurs des réactions d'hypersensibilité de type I :

Les manifestations cliniques des réactions d'hypersensibilité de type I sont en rapport avec les effets biologiques des médiateurs libérés lors de la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Ces médiateurs sont des agents pharmacologiquement actifs qui agissent sur les tissus locaux ainsi que sur les populations de cellules effectrices secondaires dont les éosinophiles, les neutrophiles, les lymphocytes T... Les médiateurs servent ainsi de mécanisme effecteur terminal d'amplification. Ils peuvent être classés en primaire et secondaire. Les médiateurs primaires sont produits avant la dégranulation et mis en réserve dans les granules. On peut citer parmi ceux-ci l'histamine, le facteur chimiotactique des éosinophiles, les protéases et l'héparine. Les médiateurs secondaires ou néoformés sont, soit synthétisés après l'activation de la cellule cible, soit libérés par la rupture des phospholipides membranaires lors du processus de dégranulation. Les médiateurs secondaires incluent le facteur d'activation des plaquettes, les leucotriènes, les prostaglandines, la bradykinine et diverses cytokines.

a.2.1) Histamine :

L'histamine est un composant majeur des granules des mastocytes, où elle représente environ 10% du poids d'un granule. Mise en réserve dans les granules, ses effets biologiques sont observés dans les minutes qui suivent l'activation des mastocytes. Une fois libérée dans le milieu extra-cellulaire, l'histamine se lie à des récepteurs spécifiques de diverses cellules cibles. Parmi les trois types de récepteurs existants (H₁, H₂ et H₃), c'est la liaison de

l'histamine à H₁ qui provoque la plupart des effets biologiques dans les réactions allergiques.

Cette liaison induit :

- la contraction de toutes les fibres musculaires lisses dont celles de l'intestin et des bronches
- provoque une constriction des veines et des artères et au contraire une dilatation des artérioles et des capillaires
- augmente la perméabilité des veinules
- augmente les sécrétions dont le mucus produit par les cellules caliciformes (poumons et intestin), la salive et le mucus nasal (Galoppin, Ponvert, 1997).

a.2.2) *Leucotriènes et prostaglandines :*

En tant que seconds médiateurs, les leucotriènes (LTs) et les prostaglandines (PGs) ne sont pas formées tant que le mastocyte n'a pas subi la dégranulation. Une cascade enzymatique s'ensuit et génère ces molécules à partir de l'acide arachidonique. Par conséquent, il s'écoule un temps plus long pour que les effets biologiques de ces médiateurs deviennent apparents. Cependant ils sont plus prononcés que ceux de l'histamine. Les leucotriènes médient une bronchoconstriction, augmentent la perméabilité vasculaire et la production de mucus tandis que les prostaglandines provoquent une vasodilatation, une contraction de muscles lisses pulmonaires et l'agrégation des plaquettes. Ces deux dérivés de l'acide arachidonique vont relayer l'action de l'histamine sur une durée plus longue.

a.2.3) *Les autres médiateurs*

Les autres médiateurs intervenant dans les réactions d'hypersensibilité de type I sont classés dans le Tableau 4. Leurs effets physiopathologiques sont également décrits. La Figure 9 résume les conséquences cliniques possibles de la libération brutale des médiateurs vaso-actifs et constricteurs des fibres musculaires lisses, à l'origine des symptômes aigus.

Tableau 4 : Classement et effets des médiateurs intervenant dans la réaction d'hypersensibilité de type I.

Médiateurs	Effets
Primaires	
Sérotonine	Perméabilité vasculaire accrue, contraction des muscles lisses
Facteur chimiotactique des éosinophiles (ECF-A)	Chimiotaxie des éosinophiles
Facteur chimiotactique des neutrophiles (NCF-A)	Chimiotaxie des neutrophiles
Protéases	Sécrétion de mucus bronchique, dégradation de la membrane basale de vaisseaux sanguins
Secondaires	
Facteur d'activation des plaquettes (PAF)	Agrégation des plaquettes, contraction des muscles lisses pulmonaires
Bradykinine	Perméabilité vasculaire accrue, contraction des muscles lisses pulmonaires
Cytokines	anaphylaxie systémique, expression accrue des CAM sur les cellules endothéliales des veinules

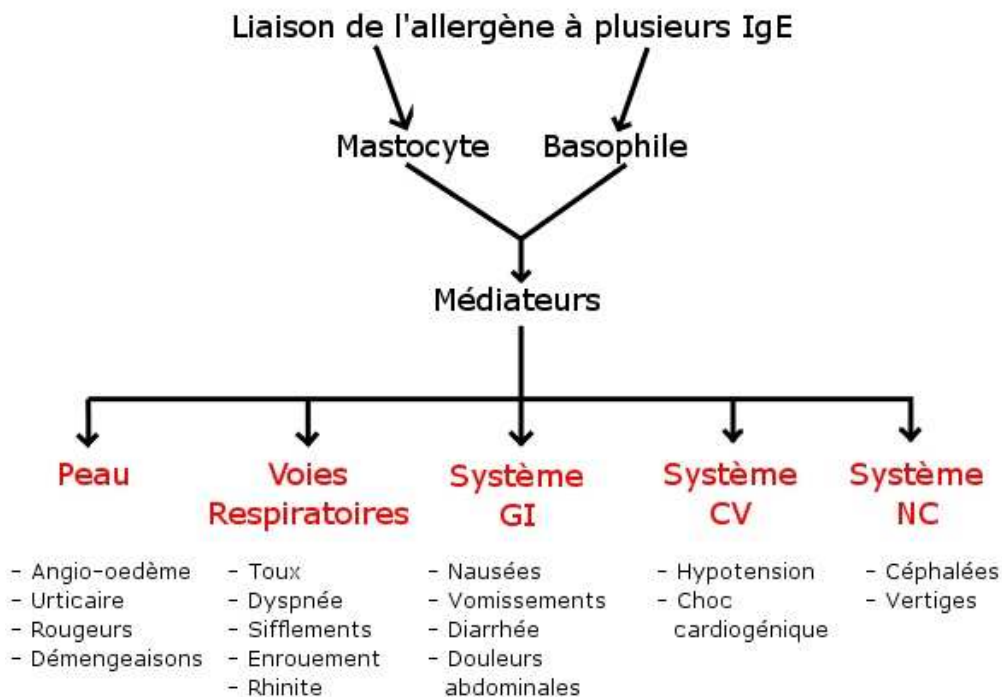


Figure 9 : Conséquences cliniques de la phase précoce de la réaction d'hypersensibilité de type I (Simons, 2008).

Système GI : système gastro-intestinal ; Système CV : système cardio-vasculaire ; Système NC : système nerveux central

b) Phase tardive :

Lorsqu'une réaction d'hypersensibilité de type I commence à faiblir, les médiateurs libérés lors de la réaction induisent une réaction inflammatoire localisée, appelée réaction de phase tardive. La réaction de phase tardive commence à se développer 4 à 6h après la réaction initiale et persiste pendant quelques heures à plusieurs jours. Elle est entretenue et exacerbée par les expositions aux allergènes de l'environnement. Cette phase de la réaction allergique est caractérisée par une obstruction importante, liée à une importante infiltration des muqueuses par des cellules inflammatoires diverses (macrophages, polynucléaires basophiles et éosinophiles, lymphocytes, plaquettes, etc.). Ces cellules libèrent des médiateurs (prostaglandines et thromboxanes, leucotriènes, facteur d'activation des plaquettes (PAF)) et cytokines pro-inflammatoires diverses ainsi que des enzymes cytotoxiques (tryptase et chymase mastocytaires ; protéine cationique des éosinophiles (ECP), protéine basique majeure des éosinophiles (MBP) et peroxydase des éosinophiles (EPO)).

b.1) Les éosinophiles

Les cellules qui prédominent dans cet infiltrat inflammatoire sont les éosinophiles. Ils jouent un rôle essentiel dans la réaction de phase tardive où ils représentent environ 30% des cellules qui s'accumulent. Le facteur chimiotactique des éosinophiles, l'éotaxine et l'IL-5, libérés par les mastocytes durant la réaction initiale, attirent de nombreux éosinophiles vers le site affecté à partir de la microcirculation. L'IL-5 et quelques autres cytokines de type Th2 contribuent à la croissance, à la différenciation et à l'inhibition de l'apoptose des éosinophiles. Ceux-ci expriment des récepteurs du Fc pour les isotypes IgG et IgE et ils se lient directement à l'allergène recouvert d'anticorps. Tout comme dans la dégranulation des mastocytes, la liaison à un antigène recouvert d'anticorps active les éosinophiles, ce qui contribue à leur dégranulation. Les éosinophiles, ainsi recrutés et (pré)activés dans les tissus, libèrent :

- des enzymes (MBP, ECR, EPO et EDN), qui exercent, à des degrés divers, des effets cytotoxiques (lésions des épithéliums cutané et muqueux, et des cils vibratiles), pro-inflammatoires (chimiotactisme et activation des mastocytes, des basophiles et des autres cellules effectrices) et neurotoxiques (activation des terminaisons nerveuses parasympathiques).
- des médiateurs divers (PAF, LTs, et PGs), dont le rôle a été détaillé précédemment. Il est étayé par les résultats des études expérimentales et humaines qui ont montré que les antagonistes des médiateurs (anti-LTs notamment) inhibaient, d'une façon plus ou

moins importante, le bronchospasme induit par l'inhalation d'allergène et l'HRB non spécifique (asthme d'effort en particulier) ;

- des anions peroxyde (O_2^-) et superoxyde (H_2O_2), cytotoxiques pour des cellules diverses et qui induisent une dégranulation non spécifique des mastocytes;
- des neuropeptides pro-inflammatoires, histaminolibérateurs et bronchoconstricteurs (substance P tout particulièrement) ;
- des cytokines diverses (de type Th2 comme IL-3, IL-4, IL-5 et éotaxine, notamment, mais aussi interleukines non spécifiques Th2 comme les IL1, 2, 6, 8, 10, 12 et 16, GM-CSF et TNF- α , MCP et RANTES), qui concourent toutes activement à entretenir et majorer l'inflammation allergique (Ponvert, 2000).

En réponse aux allergènes, ces médiateurs contribuent donc à des lésions tissulaires étendues lors de la réaction de phase tardive. On a montré que l'influx d'éosinophiles dans la réponse tardive contribue à l'inflammation chronique des muqueuses bronchiques qui caractérise l'asthme persistant.

b.2) Les neutrophiles

Les neutrophiles sont un autre participant essentiel de réactions de phase tardive, où ils représentent aussi 30% des cellules inflammatoires. Les neutrophiles sont attirés vers la zone où s'effectue une réaction de type I par le facteur chimiotactique des neutrophiles libéré par les mastocytes et basophiles lors de la phase initiale. Les neutrophiles exercent leur pouvoir inflammatoire en libérant dans le milieu des enzymes lytiques, le facteur d'activation des plaquettes et des leucotriènes.

Dans l'état actuel des connaissances, on considère que le terrain atopique est un terrain génétiquement déterminé qui oriente les réponses immunitaires aux allergènes vers une réponse du type Th2 prédominant. Les cytokines produites par les lymphocytes Th2 activés par les allergènes sont à la fois responsables d'une augmentation de la production des IgE et de la prolifération, la différenciation, la survie, le recrutement et la (pré) activation des cellules effectrices impliquées dans la réaction allergique. La dégranulation des mastocytes, qui fait suite à la fixation des allergènes sur les IgE, elles-mêmes fixées sur la membrane mastocytaire, se traduit par la libération rapide de médiateurs vaso-actifs et constricteurs des fibres musculaires lisses (phase précoce), ainsi que par la libération plus lente, mais prolongée, de médiateurs et de cytokines qui concourent à recruter et à (pré) activer les autres cellules effectrices, sur le site de la réaction allergique (phase tardive). Les mastocytes et

basophiles tiennent donc lieu de cellules « starter », à l'origine d'une réaction inflammatoire plus ou moins durable, qui est entretenue par la fixation des allergènes sur les IgE fixées sur la membrane des cellules ainsi recrutées et (pré) activées (éosinophiles notamment, mais aussi macrophages, plaquettes etc.), ainsi que par les médiateurs et cytokines produits par ces cellules elles-mêmes. À plus ou moins long terme, les médiateurs et les enzymes libérés par les cellules effectrices sont susceptibles d'induire des lésions irréversibles (destruction des cellules épithéliales, fibrose...) (Figure 10 et Figure 11) (Ponvert, 2003).

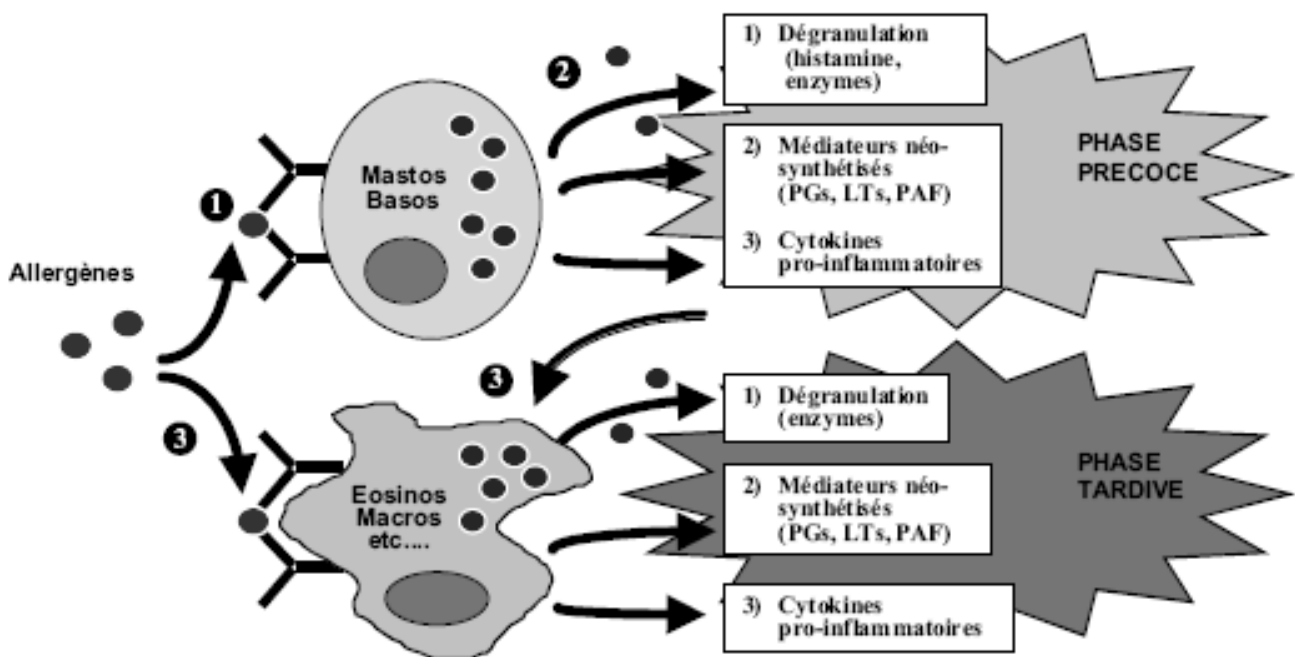


Figure 10 : Physiopathologie de la réaction d'hypersensibilité de type I (Ponvert, Jacquier, 2003).

Mastos : mastocytes ; Basos : basophiles ; Macros : macrophages

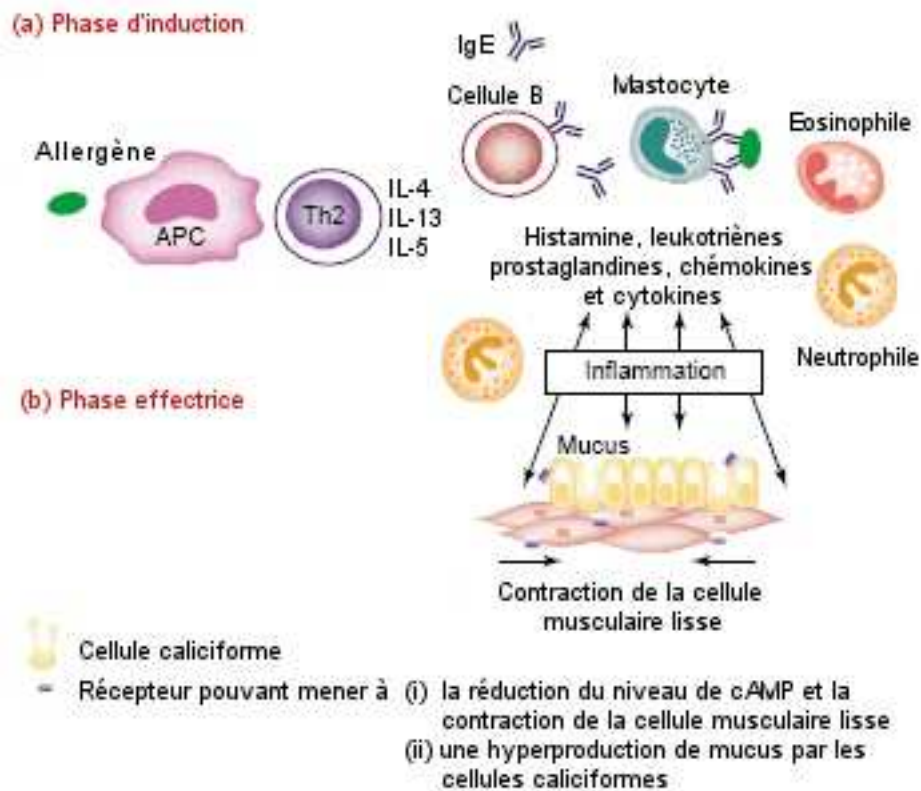


Figure 11 : Mécanisme proposé afin de caractériser la progression de la sensibilisation vers l'hyper réactivité (Yazdanbakhsh et coll., 2001).

II. Les conséquences de la polarisation Th2

Il est généralement admis que les réponses Th2 sont protectrices vis-à-vis des parasitoses, tout du moins chez la souris. Les résultats des études chez cet animal ont amené les auteurs à simplifier exagérément le rôle des réponses immunitaires selon un schéma dans lequel les réponses Th1 assurent la destruction des pathogènes intracellulaires et les réponses Th2 les pathogènes extracellulaires. Cependant, cette distinction simplifiée de manière excessive la réalité, en particulier chez l'Homme. Il est probablement plus réaliste de considérer que les phénotypes Th1 et Th2 représentent les extrêmes d'un continuum de profils de sécrétions de cytokines et que, chez l'Homme, les deux phénotypes peuvent coexister lors de la maladie parasitaire, bien que les réponses Th2 soient prédominantes.

1. Conséquences lors d'infections intestinales à nématode :

L'immunité protectrice dirigée contre les helminthes a des conséquences variables en fonction de leur localisation chez l'hôte. Les modèles animaux ont été largement utilisés pour étudier la réaction de l'hôte aux nématodes intestinaux. Ces infections ont provoqué chez la plupart

des modèles des réponses aboutissant à l'expulsion du parasite. Suite à cette élimination, les vers restaient viables. Ils étaient peu endommagés, ce qui tend à conclure que la réponse immunitaire agit en premier lieu en stimulant essentiellement un mécanisme physique d'expulsion et non une destruction du parasite (Vallance, Collins, 1998). Les composantes impliquées dans l'expulsion associent entre autres une hyper contractilité des muscles lisses et une augmentation de la synthèse de mucus intestinal (Maizels, Yazdanbakhsh, 2003).

a) Augmentation de la motricité intestinale :

a.1) Altération de la fonction musculaire :

Hormis la première section de l'œsophage, tous les muscles du tractus gastro-intestinal sont composés de fibres lisses. La cellule musculaire lisse est donc l'élément primordial dans la motilité intestinale. Les principales études s'étant intéressées aux mécanismes entrant en jeu dans l'hypercontractilité intestinale ont utilisé des modèles animaux. Les helminthes les plus utilisés chez ces modèles sont *Trichinella spiralis*, *Nippostrongylus brasiliensis* et *Trichuris muris* (Khan, Collins, 2004). Dans un modèle d'infection par *T. spiralis* l'inflammation de la muqueuse est accompagnée par une modification de la motilité intestinale (Vermillion, Collins, 1988). Un segment d'intestin de porc dont on a préalablement supprimé les liaisons nerveuses extrinsèques subit toujours l'augmentation de la motilité intestinale après infection par *T. spiralis*. Ceci prouve que les modifications dans la motilité intestinale trouvent leur origine au sein de cet organe. Elles mettent en jeu les tissus intrinsèques à la paroi dont les nerfs entériques et les muscles (Alizadeh et coll., 1987). Dans l'étude de Vermillion et Collins (1988), l'hypercontractilité était associée à une hyperplasie et une hypertrophie du muscle lisse intestinal parasité. Une augmentation des protéines d'actine et de myosine a également été observée lors d'infection par *T. spiralis* (Weisbrodt et coll., 1994). La suppression de l'activité de la Na-K ATPase du muscle lisse est partiellement responsable des modifications de contractilité chez le rat. Ceci semble en lien avec des changements de l'expression des gènes (Khan, Collins, 1993). En outre, la réaction inflammatoire semble jouer un rôle primordial dans la genèse de ce phénomène. Il apparaît que les variations de contractilité musculaire reflètent la réaction inflammatoire de l'hôte plutôt que l'effet direct de l'infection parasitaire (Marzio et coll., 1990). Cette remarque a d'autant plus de poids que, chez le rat, les corticostéroïdes atténuent l'augmentation du péristaltisme. Il est globalement admis à l'heure actuelle que ces changements dans la physiologie intestinale sont une conséquence directe de l'activation immunitaire plutôt que le corollaire non-spécifique d'une réaction inflammatoire

des muqueuses provoqué par les antigènes parasitaires (Khan, Collins, 2004). L'augmentation de la contractilité musculaire induite par l'infection semble considérable dans la partie proximale de l'intestin (où sont le plus fréquemment rencontrés les vers) mais d'intensité réduite dans sa partie distale (Grossi et coll., 1993).

a.1.1) *Immuno-régulation de la fonction musculaire :*

a.1.1.1) Rôle primordial des lymphocytes T :

Collins (1996) a démontré que le tissu musculaire était infiltré de lymphocytes T lors d'infections par *T. spiralis*. En outre, il a été prouvé qu'il existe des communications étroites entre ces cellules immunitaires et les cellules musculaires lisses, suggérant des interactions directes possibles entre ces deux types cellulaires. L'infection de souris (Vallance et coll., 1994) et de rats (Vermillion et coll., 1991) athymiques et donc déficients en lymphocytes T conduit à une réduction significative, persistante mais non totale de la motilité de l'intestin. Ceci tend à prouver que le lymphocyte T joue un rôle prépondérant dans la régulation de ce mécanisme mais que d'autres processus sont également impliqués. La diminution de contractilité s'est accompagnée parallèlement d'un affaiblissement de l'expulsion parasitaire. Ceci a été également démontré chez des souris de souche sauvage infectées auxquelles on avait injecté des anticorps cytotoxiques anti-CD4 (Katona et coll., 1988). Le rôle des lymphocytes CD8+ apparaît non significatif. Ceci laisse entrevoir un rôle important des lymphocytes CD4+ dans le mécanisme d'expulsion, confirmé par d'autres expériences. Après coloration du muscle lisse, d'autres types cellulaires sont identifiables dont de nombreuses cellules positives pour le CMH de classe II. Il est reconnu que des souris incapables d'exprimer les molécules du CMH de classe II sont également incapables de produire des lymphocytes T CD4 et une activité T helper. Vallance et Collins (1998) ont rétabli l'expression du CMH II chez ces souris. La contractilité musculaire n'était pas restaurée. Au contraire, suite à l'injection de lymphocytes T CD4+ chez ces mêmes souris, elle l'était partiellement mais l'expulsion de *T. spiralis* n'était pas significativement affectée. Selon un schéma vraisemblable, la modulation de la fonction musculaire lisse serait dirigée par des cellules effectrices elles-mêmes activées par les lymphocytes T. En l'absence de ces dernières, les cellules effectrices pourraient être activées alternativement par d'autres mécanismes indépendants de l'immunité comme le montrent les réponses musculaires chez les rats et les souris immunodéficients.

a.1.1.2) Implication de la balance Th1/Th2 :

Etant entendu que les lymphocytes TCD4+ jouent un rôle essentiel dans la genèse de l'hypercontractilité musculaire lisse, il reste à identifier leur mode d'action. Comme nous l'avons remarqué précédemment, le sous-ensemble Th2 est important dans la protection de l'hôte vis-à-vis de l'infection helminthique. Les interactions cellulaires très complexes menant à la constitution de cette réponse sont sous le contrôle d'une cytokine clé : l'IL-4. Le traitement de souris SCID (souffrant de lymphopénie combinée T et B) infectées par *N. brasiliensis* par l'IL-4 a permis l'élimination du nématode, démontrant que la protection apportée par les lymphocytes T se limitait à la sécrétion d'IL-4 et, par extension, à la production des autres cytokines de type 2 (Finkelman, et coll.1993).

(i) L'IL-4 et l'IL-13 :

Les récepteurs cellulaires de l'IL-4 sont des hétérodimères dont il existe deux formes. Chacune possède une chaîne IL-4R α comme sous-unité commune. Ces récepteurs peuvent fixer l'IL-13 pour conduire à des actions identiques :

- Le récepteur de type I à l'IL-4 (IL-4RI).

Il est complété par la chaîne γ faisant office de deuxième sous-unité. Cette forme est prépondérante dans les cellules hématopoïétiques et est la plus importante pour l'activation de la voie Th2. Il fixe uniquement l'IL-4.

- Le récepteur de type II à l'IL-4 (IL-4RII).

C'est la chaîne IL-13R α 1 qui s'associe avec la chaîne IL-4R α pour former ce deuxième récepteur. Il peut fixer à la fois l'IL-4 et l'IL-13 afin d'initier une transduction intracellulaire du message. Ce type de récepteur est présent sur les cellules musculaires lisses, au niveau intestinal et sur les cellules épithéliales pulmonaires (Mowen, Glimcher, 2004).

L'activation du récepteur IL-4R aboutit à la transduction du signal suite à la phosphorylation de Stat6 par les kinases Jak1 et 3. L'homodimérisation de Stat6 en résultant mène à sa translocation dans le noyau cellulaire puis à sa liaison à une région promotrice et enfin à la régulation de la transcription du gène correspondant.

Il a été prouvé que Stat6 est décisive pour le développement d'une hypercontractilité musculaire intestinale lors de l'infection par *T. spiralis* (Khan et coll., 2001b). En effet, l'expulsion de ce ver est significativement retardée chez les souris Stat6 $^{-/-}$ par rapport à la souche sauvage. A l'identique, *in vitro*, les contractions musculaires induites par le carbachol sont atténuées pour des muscles provenant de ces mêmes souris. Qui plus est, l'IL-4 et l'IL-13 ont été retrouvées au sein de la *muscularis externa* lors d'infection par *T. spiralis*. Des études

s'intéressant aux infections de souris par d'autres nématodes (*N. brasiliensis*, *H. polygorus*) ont confirmé le rôle capital joué par l'IL-4 et l'IL-13 dans la génération de la contractilité musculaire lisse (Zhao et coll., 2003). Ceci corrobore l'hypothèse selon laquelle les réponses Th2 médient l'hypercontractilité musculaire lors des infections helminthiques.

Pourtant, des souris déficientes en IL-4 possèdent toujours la faculté d'expulser *N. brasiliensis* (Urban et coll., 1998). Ce n'est pas le cas pour des souris ne possédant pas le gène codant pour la chaîne α du récepteur de l'IL-4 (IL-4RII) (Finkelman et coll., 1999). Ceci suggère un rôle pour l'IL-13, seule autre cytokine pouvant interagir avec IL-4RII. L'IL-13 semble effectivement avoir des effets inhibiteurs supérieurs à ceux de l'IL-4 sur l'expulsion de *N. brasiliensis* (Urban et coll., 1998) mais égaux sur l'expulsion de *T. spiralis* (Urban et coll., 2000).

(ii) Influence de la balance Th1/Th2 :

L'importance de la balance des réponses immunitaires vers le phénotype Th2 a été prouvée par d'autres expériences. Le système immunitaire de souris infectées par *T. spiralis* a été orienté artificiellement vers le phénotype Th1. Si la réponse Th2 avait été indispensable aux modifications fonctionnelles du muscle intestinal et à l'expulsion du ver, alors l'inflexion vers le phénotype Th1 aurait dû prolonger non seulement la durée de l'infection mais aussi atténuer l'hypercontractilité induite par le ver. Pour cela, le gène de l'IL-12 a été transféré aux souris grâce à un vecteur viral. Comme nous l'avons noté auparavant, l'IL-12 est la cytokine clé dans la différenciation des lymphocytes TCD4 vers une réponse Th1 grâce à la sécrétion d'IFN- γ par les cellules NK et les lymphocytes T. Parallèlement, l'IL-12 inhibe les réponses Th2 en neutralisant la sécrétion d'IL-4. Le transfert a effectivement diminué l'hypercontractilité musculaire et prolongé la durée de vie du ver dans l'intestin. La *muscularis externa* présentait des concentrations augmentées en IFN- γ (cytokine de type 1) et diminuées en IL-13 (cytokine de type 2). Les nœuds lymphatiques mésentériques et spléniques présentaient des caractéristiques cytokiniques identiques (Khan et coll., 2001c). Des résultats similaires ont été obtenus dans le cadre d'une infection par un autre nématode intestinal (*N. brasiliensis*) (Finkelman et coll., 1994). Parallèlement, il a été démontré que des éléments entrant en jeu plus en amont dans la génération des réponses Th2 avaient une incidence sur l'expulsion des vers et la contractilité. C'est le cas des interactions entre CD40 et son ligand et de MCP1 (Khan et coll., 2005).

L'ensemble de ces données suggère fortement que l'hypercontractilité musculaire intestinale et l'expulsion des vers intestinaux partagent un mécanisme immunologique commun régulé par les réponses Th2 (Figure 11). Ces deux phénomènes apparaissent également intimement liés. Les helminthes et particulièrement les nématodes dans la lumière intestinale initient des réactions inflammatoires muqueuses et activent les réponses immunitaires Th2. L'IL-4 tout comme l'IL-13 peuvent induire l'expulsion du nématode intestinal grâce à leur interaction avec l'IL-4RII et la mise en place d'un signal intracellulaire nécessitant Stat6. Ce second messenger est la clé dans le processus de génération de l'hypercontractilité du muscle lisse intestinal. Des pistes mettent en cause une action sur les canaux calcium et/ou les récepteurs muscariniques.

a.1.2) *Mécanisme d'altération de la fonction musculaire et d'expulsion :*

a.1.2.1) Deux exemples de mécanismes impliqués dans l'expulsion de nématodes intestinaux :

L'IL-4 et l'IL-13 concourent à l'élimination de *Nippostrongylus brasiliensis* tout comme à celle de *Trichinella spiralis* (Urban et coll., 2000). Pourtant, le processus impliqué diffère sensiblement bien que ces deux espèces soient toutes deux des nématodes.

(i) *Nippostrongylus brasiliensis :*

Comme attendu, *Nippostrongylus brasiliensis* est éliminé chez les souris exprimant IL-4R α à la fois sur les cellules dérivées de la moelle osseuse (DMO) (lymphocytes T, lymphocytes B, mastocytes, macrophages, cellules dendritiques) et sur celles non dérivées de la moelle osseuse (NDMO) (cellules musculaires lisses et les cellules épithéliales intestinales par exemple). Cette infection est aussi résolutive si IL-4R α est uniquement présent sur les cellules NDMO. Au contraire, si ces récepteurs sont uniquement présents sur les cellules DMO, le parasite persiste chez la souris (Tableau 5). Donc, dans le cadre de l'infection par *N. brasiliensis* et uniquement dans ce cas, l'IL-4 et l'IL-13 agiraient directement sur les muscles lisses et l'épithélium sans l'entremise des cellules dérivées de la moelle osseuse (Urban et coll., 2001) (Figure 12). Ces résultats diffèrent lors d'une infection par *T. spiralis*.

Tableau 5 : Effets de la localisation de IL-4R α sur l'expulsion de *Nippostrongylus brasiliensis* (Urban et coll., 2001).

NDMO : cellules non dérivées de la moelle osseuse ; DMO : cellules dérivées de la moelle osseuse.

IL-4R α		Expulsion spontanée de <i>N. brasiliensis</i>
NDMO	DMO	
+	+	+
+	-	+
-	+	-
-	-	-

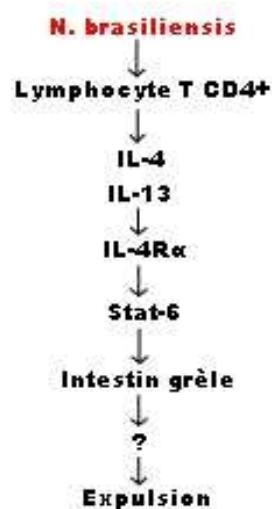


Figure 12 : Mécanisme proposé pour expliquer l'expulsion de *Nippostrongylus brasiliensis* (Finkelman et coll., 2004).

Stat-6 : signal transducer and activator of transcription 6

(ii) *Trichinella spiralis* :

Les lymphocytes T CD4+ sont indispensables pour les expulsions de *T. spiralis* et *N. brasiliensis* (Grencis et coll., 1991). Ceci laisse supposer des similitudes entre les mécanismes utilisés pour la protection vis-à-vis de ces deux nématodes.

Cependant, la défense de l'hôte contre *T. spiralis* nécessite le concours complémentaire des mastocytes (Kamiya et coll., 1985). Ces cellules requièrent elles-mêmes les lymphocytes CD4+. Nous avons noté précédemment que la dégranulation des mastocytes nécessitait la liaison d'IgE avec Fc ϵ RI. Chez des souris μ MT (déficientes en lymphocytes B et donc en immunoglobulines dont l'IgE) l'expulsion de *T. spiralis* suit une cinétique normale et la dégranulation des mastocytes n'est réduite que de 50%. Il est donc probable qu'il existe une voie complémentaire d'activation de ces cellules. Les auteurs ont traité d'autres souris, déficientes en Stat-6, par l'IL-4. Bien que ne restaurant pas l'expulsion totale du nématode, cette cytokine permet de corriger la diminution du nombre de mastocytes intestinaux et leur

faible dégranulation. Les mastocytes pourraient donc être activés grâce à l'IL-4 produite par les lymphocytes T CD4+ –et par extension par les cytokines Th2– dans le cadre du mécanisme d'expulsion de *T. spiralis* (Urban et coll., 2000).

D'autre part, les effets de la localisation d'IL-4R α ont été précisés dans une expérience identique à celle réalisée ci-dessus lors d'une infection par *N. brasiliensis*. Seules les souris exprimant simultanément cette sous-unité sur les cellules DMO et NDMO réussissaient à expulser *T. spiralis* spontanément. Les réponses mastocytaires étaient élevées chez les souris possédant IL-4R α sur les cellules DMO. Le traitement par l'IL-4 a permis aux souris IL-4R α sur les cellules NDMO d'expulser le parasite. Il n'a eu aucun effet sur les souris IL-4R α pour les cellules DMO (Tableau 6) (Urban et coll., 2001). Cette expérience suppose une action complémentaire des cytokines de type 2 sur les cellules NDMO et DMO.

Tableau 6 : Effets de la localisation de IL-4R α sur l'expulsion de *Trichinella. spiralis* (Urban et coll., 2001).

NDMO : cellules non dérivées de la moelle osseuse ; DMO : cellules dérivées de la moelle osseuse.

IL-4R α		Expulsion de <i>T. spiralis</i>	
		Spontanée	Après traitement avec IL-4
NDMO	DMO		
+	+	+++	+++
+	-	-	++
-	+	-	-
-	-	-	-

L'ensemble de ces données permet d'établir un schéma possible pour expliquer l'expulsion de *T. spiralis* (Figure 13). L'IL-4 et l'IL-13 agiraient sur deux populations cellulaires afin de stimuler cette expulsion :

- Ces cytokines activeraient les cellules DMO (probablement les lymphocytes T, les lymphocytes B et les mastocytes et basophiles) afin de stimuler la sécrétion d'IL4, d'IL-13 et d'autres cytokines de type 2 capables d'orienter la réponse mastocytaire,
- Ces cytokines agiraient sur les cellules NDMO (probablement les cellules intestinales) pour induire une réponse agissant en complémentarité avec les effets des mastocytes.

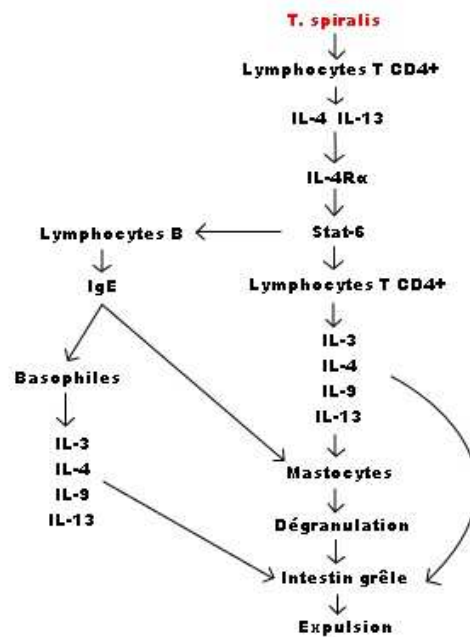


Figure 13 : Mécanisme proposé pour expliquer l'expulsion de *T. spiralis* (Finkelman et coll., 2004).

Stat-6 : signal transducer and activator of transcription 6

a.1.2.2) Mode d'action de l'IL-4 et de l'IL-13 sur les cellules non dérivées de la moelle osseuse :

L'IL-4 et l'IL-13 agissent donc, entre autres, sur les cellules non dérivées de la moelle osseuse (NDMO). Pourtant, la nature de ces effets, aboutissant à l'induction de l'expulsion parasitaire, n'est pas précisée. Il n'existe *a priori* pas de raison de croire qu'un effet unique de ces deux cytokines sur un type cellulaire unique de cellule NDMO en soit responsable. Bien qu'aucune étude n'ait démontré distinctement une relation de cause à effet entre une réponse produite par une cellule NDMO spécifique et l'expulsion du parasite intestinal, plusieurs actions de l'IL-4 et/ou l'IL-13 sur ces cellules NDMO pourrait vraisemblablement y contribuer.

Hormis les conséquences musculaires décrites précédemment, l'IL-4 et l'IL-13 possèdent d'autres propriétés. Elles augmentent la perméabilité de l'intestin et sa réponse à certains médiateurs comme la PGE₂ qui stimule la sécrétion de fluides (Shea-Donohue et coll., 2001). Elles induisent aussi une augmentation qualitative et quantitative de mucus intestinal. Celle-ci est corrélée avec l'expulsion de *N. brasiliensis* (McKenzie et coll., 1998 ; Khan et coll., 1995). Chacun de ces effets pourrait donc contribuer à l'expulsion parasitaire. L'augmentation de sécrétions intestinales et l'hypercontractilité musculaire lisse pourraient rendre le maintien des vers intestinaux plus difficile, entraver leur adhésion et ainsi limiter leurs repas au niveau de la paroi intestinale (Bansemir, Sukhdeo, 2001). Cette difficulté ne peut qu'être aggravée par l'augmentation de la couche muqueuse entre le ver et l'épithélium intestinal.

L'augmentation de perméabilité de la paroi intestinale pourrait également permettre à des composés toxiques pour les vers ou limitant leur adhésion aux cellules épithéliales de pénétrer dans la lumière intestinale. Cette hypothèse est soutenue par le fait que les parasites comme *N. brasiliensis* semblent plutôt « paralysés » que tués par le système immunitaire et glissent vers l'extrémité distale de l'intestin avant d'être expulsés. Le système immunitaire interférerait donc essentiellement avec l'adhérence et l'alimentation du ver ; sa destruction serait un processus mineur (Love, 1975).

Cependant, un effet supplémentaire de l'IL-4 et l'IL-13 pourrait expliquer leur action synergique avec les mastocytes dans l'expulsion des vers intestinaux. Des études sur des modèles murins d'anaphylaxie ont montré que le choc anaphylactique est très fortement exacerbé lorsque les souris sont prétraitées par de faibles doses physiologiques d'IL-4 et d'IL-13. De telles quantités de ces cytokines sont produites lors d'infections parasitaires intestinales à *T. spiralis*. Cet effet est rapide et ne requiert ni lymphocyte T, ni lymphocyte B. La sévérité élevée de l'anaphylaxie chez les souris prétraitées par IL-4 et IL-13 reflète une augmentation de sensibilité aux médiateurs produits par les mastocytes, incluant l'histamine, la sérotonine, le PAF, le leucotriène C4... plutôt qu'une élévation de production de ces molécules (Strait et coll., 2003). Ainsi, les effets de l'IL-4 et l'IL-13 sur les cellules NDMO pourraient contribuer à l'expulsion de *T. spiralis* dépendante des mastocytes en diminuant leur seuil de sensibilité vis-à-vis des médiateurs libérés par les mastocytes.

a.1.2.3) Identification des cellules NDMO répondant aux IL-4 et IL-13 :

Finkelman et coll. (2004) ont cherché à déterminer l'action de ces cytokines sur les différentes cellules intestinales. Ils ont voulu déterminer si un ou plusieurs types cellulaires particuliers participait individuellement à l'expulsion des nématodes intestinaux. Pour cela, ils ont utilisé des souris transgéniques exprimant arbitrairement IL-4R α sur un des cinq types cellulaires intestinaux suivants : soit la cellule musculaire lisse, soit la cellule épithéliale, soit la cellule vasculaire intestinale, soit la cellule caliciforme ou soit la cellule de Paneth (productrice de composés antimicrobiens). Ils ont comparé les résultats de l'administration d'IL-4 et d'IL-13 avec ceux de souches de souris exprimant le récepteur sur tous les autres types cellulaires sauf celui auquel ils s'intéressaient. En croisant différentes souches de souris, ils ont également obtenu des spécimens exprimant IL-4R α sur deux, trois, quatre ou cinq types cellulaires. A l'identique ils ont comparé les résultats de l'administration d'IL-4 et d'IL-13 avec ceux de

souches exprimant IL-4R α uniquement sur les types cellulaires auxquels ils ne s'intéressaient pas.

Seuls les résultats concernant les cellules musculaires lisses et les cellules épithéliales intestinales sont à ce jour disponibles. Par rapport aux souris n'exprimant IL-4R α sur aucun type cellulaire, les souris exprimant IL-4R α sur les seules cellules musculaires lisses n'ont pas montré d'amélioration de l'expulsion de *N. brasiliensis* bien que la contractilité musculaire lisse soit augmentée et qu'une expulsion marginale de ce nématode ait eu lieu. Les résultats sont sensiblement identiques pour les souches n'exprimant le récepteur que sur les cellules épithéliales intestinales. Ces résultats sont en adéquation avec l'hypothèse d'une expulsion des nématodes intestinaux résultant non pas d'un effet de l'IL-4 et l'IL-13 sur un type cellulaire unique mais plutôt d'un effet sur de multiples cellules NMDO. Les actions individuelles de ces cellules agiraient ainsi en synergie pour aboutir à l'élimination du ver intestinal.

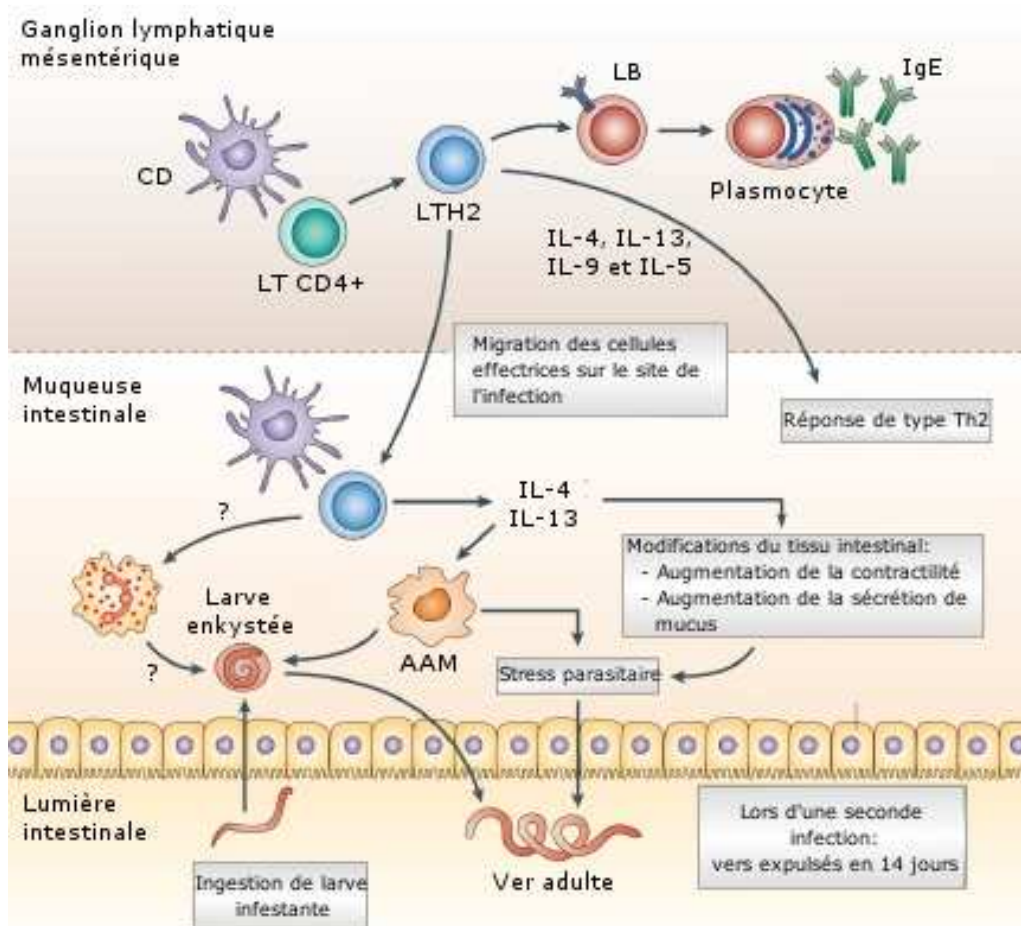


Figure 14 : Réaction immunitaire mise en jeu lors d'une infection helminthique schématisée (Anthony et coll., 2007)

AAM : macrophage activé alternativement ; CD: cellule dendritique; LB: lymphocyte B; LTH2 : lymphocyte Th2 ;

a.2) Augmentation de la sécrétion de mucus intestinal :

a.2.1) *Le mucus et son rôle dans l'expulsion des nématodes intestinaux*

Les cellules caliciformes (CCal) sont dispersées tout le long de l'intestin et sont la principale source des mucines au sein de cet organe. Les mucines sont des macromolécules glucuroconjuguées formant le principal composant du mucus intestinal. Celui-ci constitue une protection en recouvrant les cellules épithéliales (Specian, Oliver, 1991). Cette couche muqueuse n'est pas statique mais se comporte comme une barrière dynamique protectrice comme le montrent les modifications des mucines lors d'inflammations intestinales ou l'augmentation de la quantité de mucus lors d'infections (Kandori et coll., 1996).

L'hyperplasie des CCal a été décrite lors de nombreuses infections à nématodes dont *N. brasiliensis* (Khan et coll., 1995), *Strongyloides ratti* (Carroll et coll., 1984), *T. muris* (Khan et coll., 2003), et *T. spiralis* (Ishikawa et coll., 1997). Des mécanismes hypothétiques ont été élaborés afin de définir le rôle du mucus et des mucines dans l'expulsion des vers intestinaux. Pour Rothwell (1989), les nématodes seraient piégés par cette barrière de protection. Leur mobilité et leurs capacités à se nourrir s'en trouveraient alors amenuisées. Le pré-traitement de l'intestin de rat par des procédés chimiques ou enzymatiques élimine cette barrière muqueuse. Il permet l'établissement de *N. brasiliensis* chez le rat (Miller, Huntley, 1982). D'autre part, le mucus de l'hôte (rat) a été retrouvé dans l'intestin du ver *N. brasiliensis* (Miller, 1987). Avec le développement de la réaction immunitaire, l'ingestion de mucus chargé de médiateurs immunitaires délétères pourrait avoir des conséquences néfastes pour le ver. Cette hypothèse peut s'appuyer sur les conclusions d'Ogilvie et Love (1974). Ils ont observé des dommages morphologiques chez des cellules intestinales de vers intestinaux avec le développement de l'immunité.

Outre l'hypersecretion de mucus par les CCal, un changement qualitatif des mucines a été constaté lors d'infections à *N. brasiliensis* chez le rat. Lors de l'expulsion, ces molécules passent d'une forme neutre à acide (Koninkx et coll., 1988) et leurs sucres terminaux sont modifiés (Ishikawa et coll., 1993). Quelques mécanismes ont été proposés par ces auteurs. L'altération des sucres des mucines pourrait en premier lieu permettre la liaison des mucines à la surface du parasite et contribuer donc à son piégeage. D'autre part, les sucres modifiés simuleraient les glycoprotéines de surface des cellules épithéliales inhibant l'adhésion du parasite aux épithéliums intestinaux. Enfin, les chémorécepteurs parasitaires pourraient être perturbés, ce qui altérerait les fonctions biologiques du parasite.

a.2.2) *Immunorégulation des cellules caliciformes :*

a.2.2.1) Action des lymphocytes T

Il a été suggéré que l'hyperplasie des CCal lors des infections par les nématodes intestinaux était sous contrôle de l'immunité (Khan et coll., 1995). Pour le prouver, des expériences réalisées sur des souris infectées par *T. spiralis* traitées par ciclosporine A ont montré une réduction significative de l'hyperplasie des CCal (Garside et coll., 1992) impliquant un rôle pour les lymphocytes T dans le contrôle des CCal lors d'infection à nématode. En outre, l'administration d'anticorps anti-CD4 à des souris la veille de l'infection parasitaire a réduit significativement les quantités de mucus intestinal produites et a inhibé l'expulsion normale du ver (Khan et coll., 1995). Ces observations suggèrent un rôle prépondérant des lymphocytes T CD4 dans l'hyperplasie des CCal et la production de mucus sans pour autant préciser les mécanismes effecteurs.

a.2.2.2) Rôle de la balance des réponses Th1/Th2 :

La régulation de la production de mucines par les CCal a été attribuée à la sécrétion de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-13). En effet, des souris infectées par *N. brasiliensis* déficientes en IL-4R α et IL-13 ont montré une altération de l'hyperplasie des CCal induite en temps normal par l'infection (Urban et coll., 1998). Les conséquences sont identiques après le transfert du gène de l'IL-12 (orientant la réponse immunitaire vers un phénotype Th1) à des souris infectées par *T. spiralis* (Khan et coll., 2001a). Stat-6 semble également jouer un rôle essentiel dans le développement de l'hyperplasie des CCal lors d'une infection par nématode. Les souris déficientes en ce second messager échouent à développer ces caractéristiques par rapport à des souches sauvages (Khan et coll., 2001a). Il apparaît que les cytokines Th2 jouent un rôle dans la prolifération et/ou la différenciation des CCal lors d'infections intestinales à nématode.

Hormis les mucines, l'augmentation de viscosité du mucus est corrélée à la production de TFF3 (tréfoil factor family 3) principalement sécrété par les CCal (Podolsky et coll., 1993). L'expression précoce de TFF3 est un marqueur de la différenciation ces cellules (Thim et coll., 2002). Il a été démontré *in vitro* que l'IL-4 et l'IL-13 stimulaient la sécrétion de TFF3 par les cellules HT-29 CL19E via un mécanisme dépendant de Stat-6 (Blanchard et coll., 2004). Or, les récepteurs pour l'IL-4 sont présents à la fois à la surface des cellules épithéliales intestinales, pulmonaires et des cellules H-29 CL19E. Donc l'IL-4 et l-IL-13

pourraient contrôler la production de TFF3 et de mucines par les CCal par un mécanisme dépendant de Stat-6.

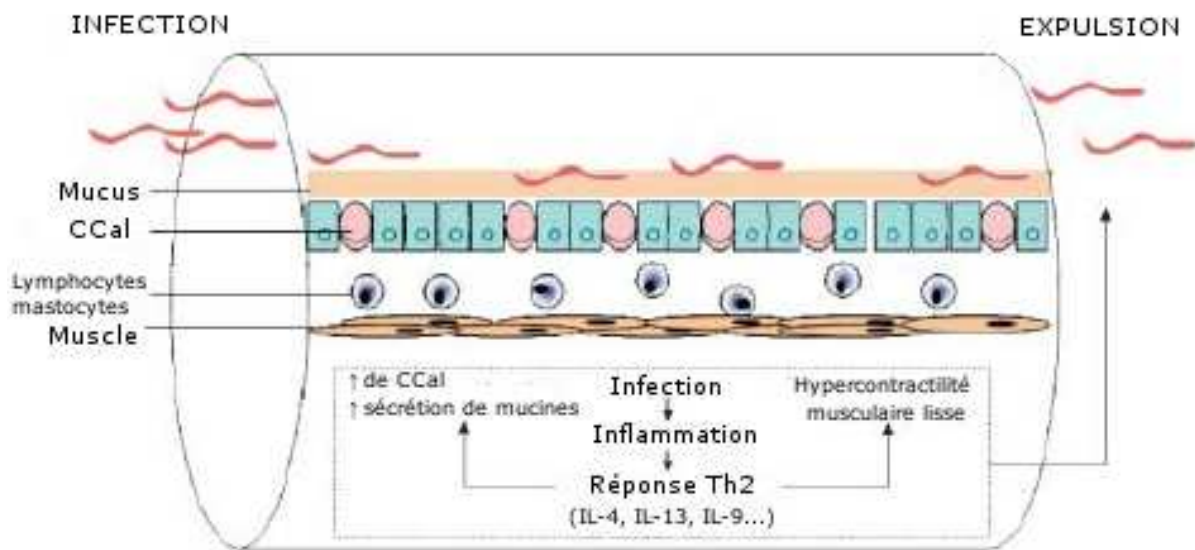


Figure 15 : Modèle d'altération de la physiologie intestinale et son rôle dans la défense de l'hôte vis-à-vis de l'infection helminthique. CCal : cellules caliciformes (Khan, Collins, 2004)

Pour conclure, les défenses immunitaires dirigées contre les helminthes utilisent des composants identiques aux réponses allergiques tissulaires : les IgE, les mastocytes et les éosinophiles dirigés par les lymphocytes de type Th2. Cependant, ces vers possèdent des dimensions trop importantes pour être pris en charge par les voies de phagocytose classiques. La libération d'IgE spécifiques, la sensibilisation des mastocytes et le recrutement des éosinophiles conduit donc à la libération des médiateurs propres à la réaction d'hypersensibilité immédiate. Ceux-ci sont à l'origine des modifications de la muqueuse qui conduiront à l'expulsion du parasite.

Les réponses déclenchées contre le parasite dans le tractus gastro-intestinal sont quasi identiques à celles provoquées lors d'un asthme ou une rhinite allergique. Elles comprennent une hypersécrétion de mucus, la contraction des muscles lisses et des dommages épithéliaux.

2. La réponse immunitaire lors d'infections helminthiques localisées hors du tractus digestif : exemple de *Schistosoma mansoni*.

Les éléments développés précédemment nous montrent que la réaction immunitaire engagée lors d'une infection parasitaire intestinale à nématode est de type Th2. Dans la grande majorité des infections helminthiques, c'est elle qui prévaut également (Anthony et coll., 2007).

a) La réaction immunitaire Th lors d'une infection par *S. mansoni* :

Comme la plupart des helminthes, *S. mansoni* expose l'hôte à différentes phases de son cycle. Celles-ci expriment des sous-ensembles de gènes distincts. Ainsi, durant l'infection, l'hôte est exposé à différents groupes d'antigènes. La conséquence immunitaire la plus frappante est la transition débutant six semaines après le début de l'infection. Les femelles vivant dans le système vasculaire porte arrivent à ce moment à maturité sexuelle et débutent la production d'œufs. Ces derniers vont migrer via le réseau vasculaire jusqu'au foie et l'intestin où ils vont effectuer une migration tissulaire. Il s'ensuit une inflammation de ces organes et le développement d'une réponse globale Th2 prononcée vis-à-vis des antigènes de l'œuf (Pearce, MacDonald, 2002).

a.1) Chronologie de la réponse immunitaire au cours de l'infection :

L'infection par *S. mansoni* est singulière dans le sens où les réponses immunitaires Th qu'elle provoque évoluent au cours du temps. En effet, lors de la première partie de l'infection (4 à 5 premières semaines suivant le début de l'exposition aux cercaires) la réponse immunitaire Th globale est de type 1 et dirigée contre les antigènes du ver (Grzych et coll., 1991). Des cercaires irradiées sont incapables de se développer jusqu'à la phase adulte. Il leur est ainsi impossible de produire des œufs. Si on expose des modèles animaux à ces cercaires, ils développent une réponse Th1 chronique (Wilson, Coulson, 1999). Pourtant, lors d'une infection normale, une puissante réponse Th2 se développe dès la libération des premiers œufs par les vers adultes. Cette étape se déroule environ 8 semaines après le début de l'infection. Cette réponse Th2 est spécifique des œufs. Elle est accompagnée par la fin de la réponse Th1 spécifique du ver (Grzych et coll., 1991 ; Pearce et coll., 1991). Parallèlement on note une augmentation notable des niveaux d'IgE plasmatiques, du nombre d'éosinophiles circulants. Ils reflètent la production d'interleukines 4, 13 et 5, signant la réponse Th2 (Mosmann, 1992) comme expliqué précédemment.

Cette réponse Th2 dure environ 3 mois et laisse place à une dernière période de faible réponse immunitaire au cours de laquelle son intensité diminue rapidement. Cette dernière période se prolonge jusqu'à la fin de l'infection (Grzych et coll., 1991).

Ce sont donc les œufs de *S. mansoni* qui semblent à l'origine du switch Th1-Th2. Si on infecte un hôte avec des cercaires d'un seul sexe, on aboutit à des vers adultes incapables de produire des œufs. L'hôte met en place dans cette situation une réponse Th1 lors de la première phase qui persiste ensuite sans passage à la phase Th2 (Grzych et coll., 1991). Ceci

confirme que les œufs de *S. mansoni* sont bien un stimulus majeur de la réponse Th2 chez l'hôte.

a.2) La réaction lymphocytaire Th et son rôle :

La schistosomiase conduit à la formation de granulomes. Ces lésions sont associées à des réponses inflammatoires Th1 locales se développant autour d'un foyer infectieux (micro-organisme ou parasite). Ils se caractérisent par des lésions histologiques spécifiques liées au recrutement de macrophages et de lymphocytes dans les tissus. (Gousseff et coll., 2008). Lors de cette pathologie, les vers adultes libèrent plusieurs centaines d'œufs par jour. Certains passent dans la circulation générale et se déposent au niveau de la microcirculation hépatique où ils provoquent une embolisation. Ils sont à l'origine de la granulomatose hépatique (Wilson et coll., 2007). Dans des conditions standard, les réponses cellulaires Th CD4+ sont indispensables afin d'éviter les lésions des hépatocytes lors de l'infection par *S. mansoni*. Ses œufs sécrètent en effet des molécules hépatotoxiques. Lorsqu'ils sont piégés dans les tissus au sein d'un granulome, les lymphocytes libèrent des anticorps empêchant ces toxines d'atteindre les hépatocytes limitrophes (Doenhoff et coll., 1981).

L'inflammation localisée au niveau du granulome est provoquée par les cellules T CD4+ de type 1 spécifiques des antigènes des œufs. Les lymphocytes provoquent parallèlement une réponse Th2 contrôlant la réponse Th1 (Anthony et coll., 2007). Les modèles animaux déficients en réponse Th2, comme les souris IL-4^{-/-}, montrent des réponses Th1 spécifiques des antigènes des œufs accrues. Les granulomes poursuivent leur développement autour des œufs piégés dans le foie. Ces modèles perdent rapidement du poids après le début de la libération des œufs et meurent moins de neuf semaines suivant le début de l'infection (Brunet et coll., 1997). Les granulomes présentent une inflammation exacerbée provoquant des dommages importants du parenchyme hépatique environnant mais sans fibrose. L'élévation des niveaux d'aspartate aminotransférase (ASAT) sérique confirme que la mortalité est liée à l'hépatotoxicité aigue. Cette mortalité accrue est, en outre, à relier à une surexpression de l'IFN- γ , du TNF- α et du NO inductible, médiateurs pro-inflammatoires de type Th1. Les réponses Th1 et la sévérité de la maladie sont encore augmentées en cas de suppression concomitante d'IL-10 et d'IL-4 (Hoffmann et coll., 2000).

En règle générale, une réponse Th2 prédominante s'installe après le début de la libération des œufs. Elle limite l'extension et l'intensité de lésions formées par de petits granulomes bien délimités. Ceux-ci sont constitués majoritairement d'éosinophiles, de macrophages, de mastocytes, de basophiles et de lymphocytes au sein d'une matrice fibreuse extracellulaire.

Cependant, chez les souris déficientes en réponse Th1 (par exemple les souris IL-12^{-/-}), la maladie passe rapidement à la chronicité. L'accumulation d'œufs au sein des tissus stimule les réponses Th2 à l'origine de granulomes étendus et riches en éosinophiles ainsi que d'une fibrose pathologique du foie. La mortalité est considérablement augmentée lors de la phase chronique. Une réponse Th2 prédominante possède donc elle aussi un aspect négatif (Anthony et coll., 2007 ; Hoffmann et coll., 2000).

Ces données mettent en lumière le rôle prépondérant de l'IL-4 et de l'IL-10 dans la prévention d'une pathologie inflammatoire lors de l'infection par *S. mansoni*. Les réponses Th2 physiologiques semblent apporter des solutions de protection permettant à l'hôte de survivre à l'infection aiguë par *S. mansoni*. Pour les deux types de réponse Th, c'est l'excès qui nuit à l'hôte : l'équilibre entre les deux types de réponse concourant à la survie. Pourtant, la réponse Th2 physiologique possède un impact délétère lors du passage normal de la pathologie à la chronicité. L'IL-13 semble en effet posséder des effets profibrotiques sur le foie suite à la succession de cicatrifications après élimination des granulomes (Chiaramonte et coll., 1999).

b) Les différentes cellules effectrices et leur rôle :

Les cellules de l'immunité innée sont essentielles aux phases d'initiation et aux phases effectrices de la réponse immunitaire. Des interactions complexes entre cellules de l'immunité innée et cellules de l'immunité acquise existent. D'une part, les populations cellulaires innées initient et soutiennent l'expansion des populations cellulaires Th2. En retour, celles-ci orientent et amplifient la réponse cellulaire innée par l'intermédiaire de la sécrétion de cytokines.

b.1) Macrophages et neutrophiles :

b.1.1) Macrophages :

Jusqu'au début des années 2000, une seule population de macrophages avait été identifiée. Les macrophages étaient généralement associés à la réponse immunitaire Th1 dirigée contre les bactéries et virus. Lors des réponses Th2, on pensait qu'ils avaient un rôle mineur par rapport aux éosinophiles, basophiles et aux mastocytes. On doit pourtant faire la différence entre deux sous-populations distinctes suite à la découverte d'une voie d'activation différente de ces cellules. On différencie donc :

- Les macrophages "activés classiquement" (ou *classically activated macrophages*) qui s'attaquent aux bactéries et virus lors de la réponse Th1. Ils utilisent pour cela des voies dépendantes de la synthèse inductible de NO (Mantovani et coll., 2005).
- Les macrophages "activés alternativement" (ou *alternatively activated macrophages* : AAMs) qui sont recrutés rapidement sur le site de l'infection lors de la réponse Th2 dirigée contre l'helminthe. Les interleukines 4, 13, 10 et 21 partagent la faculté d'initier leur activation vers cette voie. Ils se distinguent par le haut niveau d'expression de certains marqueurs comme l'arginase-1, la chaîne α du récepteur de l'IL-4 (IL-4R α), l'absence de synthèse de NO inductible...

Les AAMs possèdent trois principales fonctions :

- La régulation de la réponse immunitaire.
- La résolution des lésions provoquées par le parasite.
- La résistance à l'invasion par le parasite.

Il a été démontré que les macrophages présents dans les granulomes, autour des œufs de *S. mansoni*, avaient la faculté d'inhiber les réponses Th1 (Flores-Villanueva et coll., 1994). Plus récemment, des études *in vivo* ont été plus précises en prouvant que l'inflammation aigue Th1 de la schistosomiase, potentiellement mortelle pour l'hôte, était en grande partie contrôlée par les AAMs (Herbert et coll., 2004). Ceci démontre en partie leur potentiel régulateur sur la réponse immunitaire Th1.

Les helminthes possèdent une capacité lésionnelle intrinsèque importante. En effet, leur taille est à l'origine de lésions conséquentes lors de leur migration tissulaire ou lors de leur évolution au sein d'un organe. Les AAMs pourraient contribuer à réduire ces dégâts en éliminant d'une part la matrice et les débris cellulaires. D'autre part, ils ont la capacité de libérer des médiateurs (cytokines, facteurs de croissance et facteurs angiogéniques) sur les sites infectés. La libération de proline stimule les fibroblastes et la synthèse de collagène. Il en résulte la formation de nouveaux vaisseaux et de tissu fibreux. (Martin, Leibovich, 2005). Les AAMs expriment également des gènes associés à la réparation tissulaire. On peut citer par exemple les *resistin-like molecules* (RELMS) et des protéines de la matrice extra-cellulaire (Gratchev et coll., 2001).

Enfin, les AAMs pourraient posséder une action plus directe sur les helminthes à tropisme tissulaire. La chitine est un polysaccharide commun à de nombreux pathogènes dont les helminthes et les micromycètes. Elle n'est pas exprimée par les mammifères. Les AAMs sécrètent des molécules de la famille des ChAFFs (Chitinase and FIZZ family) qui incluent la chitinase et des protéines chitinase-like (AMCase, Ym1, RELM α , RELM β , RELM γ ...). Elles

ont pour rôle principal de dégrader la chitine (Nair et coll., 2006). Bien que l'action antiparasitaire n'ait pas été encore établie pour la plupart de ces molécules, elles entreraient dans les mécanismes de résistance vis-à-vis des helminthes, d'autant qu'elles jouent un rôle lors des processus inflammatoires Th2 (Nair et coll., 2005). On les retrouve notamment lors de la formation des granulomes de *S. mansoni* (Pesce et coll., 2006), lors de l'infection par *Heligmosomoides polygyrus* (Anthony et coll., 2006) et lors de l'implantation de *Brugia malayi* (Nair et coll., 2005). Les ChAFFs pourraient donc posséder différentes fonctions contribuant à la résistance aux infections helminthiques. Parmi celles-ci, l'activité enzymatique pourrait endommager un certain nombre de parasites et stimuler des réponses de type Th2.

Afin d'appuyer ces hypothèses, Anthony et coll. (2006) ont démontré que les AAMs étaient indispensables pour la protection de l'hôte lors des cycles tissulaires d'un autre helminthe : *H. polygyrus*. Si le modèle était dépourvu de macrophages, alors sa protection immunitaire Th2 était abolie. L'intervention des cellules Th2 et de l'IL-4 était nécessaire à l'activation des AAMs ainsi qu'à l'expulsion du parasite. Il en était de même lors de l'abolition de la fonction arginase-1 des AAMs, laissant entrevoir un mécanisme dépendant de cette voie. Ces conclusions suggèrent que les lymphocytes Th2, eux-mêmes sous la dépendance de l'IL-4, dirigent l'activation alternative des macrophages au sein d'interactions complexes entre lymphocytes Th2 et cellules de l'immunité innée.

b.1.2) *Neutrophiles* :

Bien que les neutrophiles jouent un rôle primordial dans la destruction des stades larvaires de *S. stercoralis* en l'absence des éosinophiles (Galioto et coll., 2006), il en est tout autre pour la lutte contre *S. mansoni*. Leur déplétion n'influence pas la sévérité de la pathologie. Les neutrophiles semblent donc n'avoir qu'une influence accessoire sur la lutte contre ce parasite (Herbert et coll., 2004). Cependant, dans la plupart des infections helminthiques, leur action coordonnée à celle des éosinophiles, basophiles et mastocytes apparaît non négligeable sur le site de l'infection (Galioto et coll., 2006).

b.2) *Eosinophiles* :

Les éosinophiles entrent en jeu lors des réponses Th2 qu'elles soient allergiques ou dirigées contre les helminthes (Gause et coll., 2003). Leurs concentrations sériques augmentent dans des proportions très importantes après infection par un helminthe (Ganley-leal et coll., 2006) puis ils migrent rapidement sur le lieu de l'infection où s'opèrent la dégranulation et la

libération des effecteurs. L'injection d'œuf de schistosome à des souris provoque le recrutement d'éosinophiles sécrétant de l'IL-4 (Sabin et coll., 1996).

Plusieurs études ont démontré une corrélation entre hyperéosinophilie périphérique et protection de l'hôte contre les schistosomes et ses réinfections (Hagan et coll., 1987). Ganley-Leal et coll. (2006) ont étudié l'influence de l'éosinophilie chez des sujets kenyans infectés à la fois par ce parasite et par le virus HIV1. Cette immunodéficiences est en effet associée à une éosinophilie plus faible. Ces individus étaient plus sensibles aux réinfections par le schistosome.

In vitro, des éosinophiles humains purifiés associés à des IgE spécifiques du parasite sont cytotoxiques pour le schistosome (David et coll., 1980). Mais, les éosinophiles provenant de donneurs infectés par ce parasite ont une action helminthicide beaucoup plus puissante (Vadas et coll., 1980). En outre, ils sont au contact direct des œufs dans le granulome. Leur distribution au sein de celui-ci varie avec son évolution (Lins et coll., 2008).

L'action des éosinophiles et des IgE serait donc synergique mais encore amplifiée par la réaction Th2 lors d'une infection. Leur dynamique jouerait aussi un rôle important dans la formation du granulome. Afin de confirmer cette action, des modèles animaux déficients en éosinophiles et infectés par la suite par *S. mansoni* ont été observés (Swartz et coll., 2006). Les conclusions ont été contraires à ces résultats préalables malgré l'absence d'éosinophiles dans la moelle osseuse et les granulomes hépatiques : aucune différence significative n'a été observée pour les lésions hépatocellulaires, ni pour la charge parasitaire ou le nombre d'œufs. Ces indicateurs étant habituellement utilisés pour évaluer l'infection par *S. mansoni*, l'absence d'éosinophile ne semble pas avoir de conséquences. En revanche, les résultats obtenus lors d'infection par *Strongyloides stercoralis* (Galioto et coll., 2006), *Nippostrongylus brasiliensis* (Voehringer et coll., 2006) ou lors de filarioses (Ramalingam et coll., 2005) vont à l'encontre de ces conclusions.

L'ensemble de ces données laisse entrevoir un rôle non négligeable des éosinophiles lors d'infections par les helminthes. Pourtant, celui-ci est inconstant en fonction de l'espèce incriminée. Dans le cadre d'une schistosomiase, l'action directe des éosinophiles semble modérée. Certaines études montrent même que l'absence d'éosinophiles ne modifie pas l'intensité de la réponse Th2 (Sabin et coll., 1996). Cependant, l'hyperéosinophilie consécutive à une infection aiguë (Davies et coll., 2005) laisse supposer une fonction substantielle. Leur rôle synergique avec les autres cellules immunitaires au sein de la réponse Th2 n'étant plus à prouver, leur action se traduirait par la stimulation de la sécrétion de

cytokines (IL-4 et IL-13 principalement) ainsi que par une activité lytique mineure sur le parasite et ses œufs (Sabin et coll., 1996 ; Reiman et coll., 2006).

b.3) Basophiles et mastocytes :

Les basophiles ne jouent pas un rôle direct dans la lutte contre *S. mansoni*. Les œufs de ce parasite semblent être le principal stimulus à l'origine de l'élévation d'IL-4 et d'IL-13 (Schramm et coll., 2003). Lors de la mise en présence *in vitro* de basophiles humains (non préalablement exposés au parasite) avec un extrait d'œuf de *S. mansoni*, l'IL-4 est libérée proportionnellement à la quantité d'extrait. La dégranulation est aussi stimulée. L'IgE semble être impliquée dans ce mécanisme (Falcone et coll., 1996). La glycoprotéine IPSE/alpha1 est spécifique des œufs de *S. mansoni*. Elle est libérée dans le micro-environnement du granulome. Schramm et coll (2006) ont prouvé son influence déterminante sur la production d'IL-4 par les basophiles.

Les basophiles seraient donc des cellules dénuées d'une action directe dans la lutte contre *S. mansoni*. Pourtant, ils sont indispensables à la sécrétion d'IL-4 intervenant dans la genèse des réponses Th2 dirigées contre les œufs du parasite.

Les mastocytes partagent plusieurs caractéristiques avec les basophiles. Celles-ci incluent l'expression du marqueur de surface FcεRI (récepteur de haute affinité pour l'IgE), les TLR2 et TLR4, la libération de médiateurs après leur activation ainsi que la sécrétion d'IL-4. Il a également été prouvé que ces deux cellules dérivent d'un progéniteur commun (Arinobu et coll., 2005). Pourtant, contrairement aux basophiles, les mastocytes sont des cellules tissulaires, ce qui leur permet de répondre dans les meilleurs délais aux agents infectieux. Une augmentation tissulaire des mastocytes a souvent été observée lors d'infections helminthiques. Elle est associée aux réponses Th2 et plus particulièrement à l'IL-4 comme par exemple dans le mécanisme de résistance à *H. polygyrus* (Behnke et coll., 2003). Il a été démontré que l'infiltrat mastocytaire hépatique était significativement plus important chez les sujets infectés par *S. japonicum* que chez les témoins. Les mastocytes étaient aussi présents en nombre dans les granulomes (Birck et coll., 2006). Les lésions évoluant vers la fibrose, le rôle des mastocytes dans ce processus n'est pas à exclure. Le nombre de cellules formant des colonies de mastocytes (mast-CFC = *mast colony-forming cells*) dans la moelle et la rate est élevé au cours d'une période identique à celle de la fibrose hépatique, ce qui appuierait cette dernière hypothèse (Khalil et coll., 1996). L'action chimiotactique des mastocytes sur les neutrophiles a également été démontrée lors de la stimulation par la protéine parasitaire Sm60

(Coelho-Castelo et coll., 2002). Enfin, la mise en présence *in vitro* de facteurs recombinants de relargage de l'histamine (r-HRF) provenant de *S. japonicum* provoque la dégranulation de mastocytes sensibilisés et la libération de l'histamine (Chen et coll., 2007). Chez le rat, la présence des vers adultes dans le système porte provoque également une mastocytose hépatique. La dégranulation de ces cellules apparaît indispensable à l'élimination des vers (Cutts, Wilson, 1997). Certaines études montrent pourtant que l'absence d'éosinophiles ne modifie pas l'intensité de la réponse Th2 (Sabin et coll., 1996)

L'influence directe de ces deux types cellulaires ne semble donc pas de premier ordre dans la lutte contre *S. mansoni*. Pourtant, leur action semble indispensable dans un processus global de résolution de la pathologie.

b.4) Conclusion :

Le développement d'une schistosomiase conduit à une morbi-mortalité importante dans la plupart des pays tropicaux (Ranque, Dessein, 2001). Elle résulte moins des dommages engendrés par le ver que par ses œufs. Ceux-ci sont à l'origine d'une réaction inflammatoire Th2 qui a l'avantage de contrôler les réponses Th1 délétères dirigées contre les adultes et contre les œufs, limitant une hépatotoxicité aigüe. Cette réponse prédomine et évolue vers la chronicité sans traitement anti-helminthique avec pour corollaire une fibrose hépatique souvent létale. Les interleukines 4, 10 et 13 jouent un rôle fondamental dans ce processus, comme dans la plupart des réponses Th2. Les cellules Th2, quant à elles, possèdent différentes fonctions. Outre leur concours lors de la régulation de la réponse Th1 par la sécrétion de ces cytokines, elles entrent dans les mécanismes de réparation tissulaire suite à la destruction du granulome. Les mécanismes mis en jeu contribuent à la fibrose. Enfin, les cellules Th2 ont une fonction plus ou moins importante dans la résistance au parasite (Figure 16).

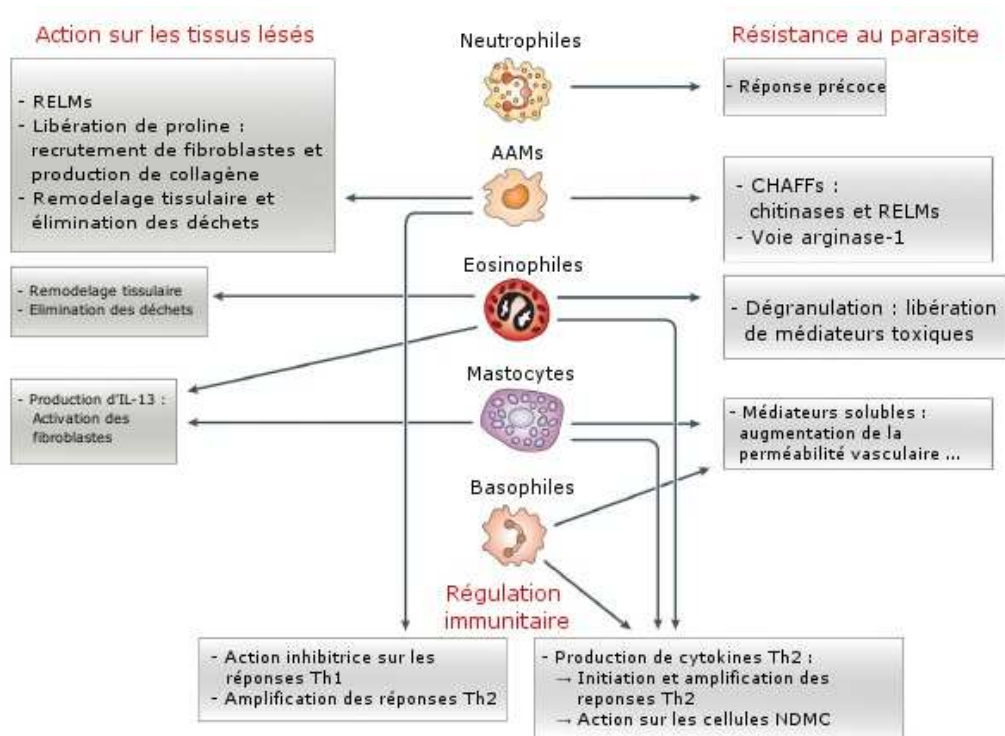


Figure 16 : Rôle des différentes cellules immunitaires innées lors d'une infection à *Schistosoma mansoni*.

AAMs : alternatively activated macrophages ; CHAFFs: Chitinase and FIZZ family ; RELMs : resistin-like molecules)

c) Causes de la réaction immunitaire Th2 dirigée contre les œufs de *S. mansoni* :

c.1) L'induction de la réponse Th2 est une propriété propre aux œufs :

Quelle que soit la voie d'administration (IV, SC ou intrapéritonéale), les œufs, vivants ou morts, sont très antigéniques et induisent une réponse Th2 après injection à des souris sauvages (Vella, Pearce, 1992). Un extrait d'œufs, l'antigène soluble d'œuf ou *soluble egg antigen* (SEA), possède également un pouvoir stimulant marqué sur la réponse Th2 (Okano et coll., 1999). Cet extrait concentre diverses molécules secrétées et/ou présentes dans le cytoplasme des différentes cellules formant l'œuf. Selon toute vraisemblance, les antigènes sécrétés ont une place capitale dans l'initiation des réponses Th2. En effet, ce sont eux qui sont libérés par les œufs vivants lors d'une infection et contre qui les réponses cellulaires sont initiées (Ashton et coll., 2001).

Nous avons vu précédemment que la cellule dendritique (CD) avait une fonction primordiale lors de l'initiation des réponses adaptatives, principalement dans l'orientation des réponses Th. Une hypothèse tente d'expliquer la puissante stimulation des réponses Th2 par les œufs en

faisant intervenir cette cellule. Les antigènes libérés par les œufs cibleraient fortement la CD. Si des CD préalablement mis en culture avec du SEA *in vitro* sont injectées à des souris de souche sauvage, alors on observe chez celles-ci une puissante réponse Th2 spécifique du SEA (Mellman, Steinman, 2001). Les CD semblent donc bien orienter profondément la réponse Th sans exposition préalable des souris au SEA. Donc les CD, à elles seules, sont capables de provoquer une réponse Th2 spécifique du SEA chez le modèle et elle ne nécessite pas d'interaction directe du SEA avec les autres types cellulaires. Un type particulier de PRR semble jouer un rôle dans ce mécanisme : le DC-SIGN. Il fait partie de la famille des lectines de type C et se lie à la fraction lacto-N-fucopentose III (LNFPIII) exprimée dans les glycoprotéines des œufs (van Die et coll., 2003). Ce glucide prédominant à la surface des œufs semble être particulièrement important dans la genèse de la réaction Th2. Lorsqu'il est greffé à des antigènes protéiques non-schistosmiens, il induit une réaction Th2 spécifique dirigée contre ces antigènes (Okano et coll., 2001). D'autres fractions glucidiques présentes à la surface des œufs peuvent induire une réponse Th2 (Faveeuw et coll., 2003). Mais des antigènes provenant d'œuf et que l'on a chimiquement déglycosylés ont perdu cette capacité d'induction de la réponse immunitaire (Okano et coll., 1999).

L'ensemble de ces données tend à prouver le rôle capital des antigènes secrétés par les œufs de schistosome et plus particulièrement des glucides entrant dans la composition de leurs glycoprotéines de surface. Ceux-ci stimuleraient les réponses Th2 au moyen de leur liaison à des PRR particuliers : les DC-SIGN présentes sur les CD. Ces cellules joueraient un rôle pivot dans l'orientation de la réponse Th suite à la stimulation antigénique par les œufs. L'étude plus approfondie des interactions entre CD et SEA permettrait de préciser le mécanisme d'induction des réponses Th2.

c.2) L'induction de la réponse Th2 : conséquence de la modification de maturation des CD ?

Les TLR sont des PRR permettant aux CD de reconnaître un large éventail de PAMP. La capacité de ces cellules à reconnaître une large gamme de PAMP est liée à l'expression à leur surface d'une grande variété de TLR. Ces PAMP, après liaison aux TLR, vont activer les CD pour initier la réponse immunitaire Th en activant une inflammation locale et débiter un processus de différenciation. Pourtant, après mise en culture avec le SEA, les CD ne sont pas activées. Une analyse plus approfondie prouve que l'extrait de *S. mansoni* provoque une inhibition du développement de ces cellules vers une forme active (Pearce et coll., 2006). A

l'origine, il a été montré que la production d'IL-12 par les CD était significativement inhibée lors de la stimulation par des bactéries gram+ et gram- en présence de SEA. La stimulation par des PAMP d'origine bactérienne, comme le LPS ou le CpG qui orientent fortement les CD vers un phénotype Th1, a abouti à des résultats semblables en présence de SEA (Kane et coll., 2004). Cette inhibition ne semble pas être limitée à l'IL-12 : elle s'applique aussi à d'autres médiateurs inflammatoires de type 1 activés par la voie TLR comme le TNF- α ou la NO-synthase inductible. En outre, le SEA semble adopter lui-même un mécanisme utilisant les TLR (2 et 4) comme récepteur à la surface des CD (Figure 17) (Thomas et coll., 2003 ; Agrawal et coll., 2003).

L'inhibition des processus inflammatoires n'est pas une caractéristique propre à *S. mansoni* mais plutôt une faculté partagée par la plupart des helminthes en général. ES-62, une glycoprotéine sécrétée par *Acanthocheilonema viteae*, possède des propriétés identiques au SEA. Elle inhibe la sécrétion de cytokines inflammatoires de type I consécutive à une stimulation par le LPS et ainsi conditionne les CD à orienter les réponses immunitaires vers un phénotype Th2 (Harnett et coll., 2003).

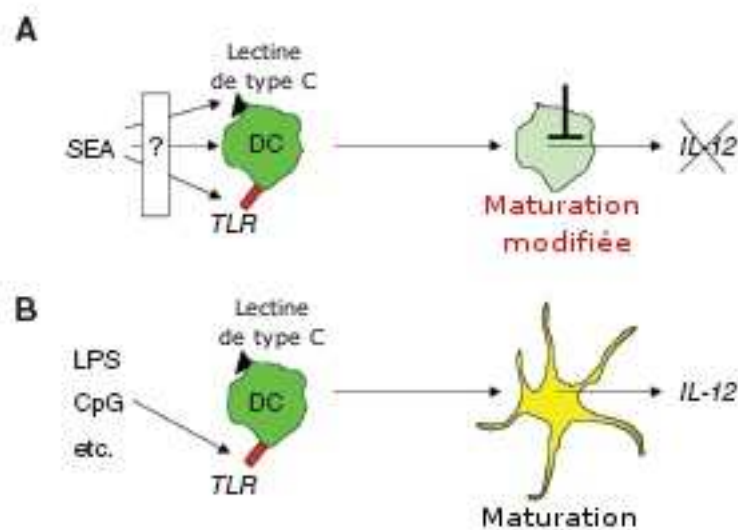


Figure 17 : Modification de maturation des CD et inhibition des réponses Th1 par le Soluble Egg Antigen (SEA).

- A :** Le SEA interagit avec la CD au moyen de récepteurs inconnus (DC-SIGN, TLR2, TLR4, ou autres ?). Il restreint l'activation classique des CD et inhibe la production d'IL-12 par les CD en réponse au LPS.
- B :** Le LPS, le CpG et d'autres ligands des TLR induisent une activation classique des CD. Elle s'accompagne de modifications dans l'expression d'une large palette de gènes dont ceux codant pour l'IL-12.

c.3) La réponse Th2 : une réponse par défaut ?

Le fait que le SEA supprime la maturation des CD plutôt qu'il ne la stimule a permis de concevoir l'hypothèse selon laquelle les réponses Th2 induites par le SEA résultent plus d'une orientation par défaut que d'une activation manifeste. C'est-à-dire que les réponses Th2 se développent uniquement car le SEA inhibe la production d'IL-12 et probablement d'autres facteurs stimulant les réponses Th1. Pour preuve, la présence exogène d'IL-12 peut inverser le type de réponse Th. En effet, la co-injection d'IL-12 et d'œufs chez un modèle murin provoque la disparition des réponses Th2 accompagnée d'une polarisation extrême vers le phénotype 1. Les cytokines de type 2 (IL-4, IL-5 et IL-10) voient leurs concentrations diminuer pendant que celles de type 1 (IFN- γ) augmentent. La réponse est spécifique du SEA. Il est fort probable que l'IL-12 endogène puisse provoquer des résultats identiques (Oswald et coll., 1994). L'inhibition de la sécrétion d'IL-12 apparaît donc indispensable à l'initiation et l'amplification d'une réponse Th2 spécifique du SEA et des œufs de *S. mansoni* en général. La mise en place de la réponse Th2 répondrait donc au comblement d'un déficit d'activation du type Th1 plutôt que d'une activation franche.

c.4) L'action indispensable de l'IL-10 dans la polarisation lymphocytaire Th2.

De nombreuses études ont démontré la dépendance de l'orientation Th2 vis-à-vis de l'IL-10 lors de la schistosomiase (McKee, Pearce, 2004). L'absence de cette cytokine conduit même à la mort de l'hôte suite au développement de fortes réponses Th1 et Th2 (Sher et coll., 1991 ; Wynn et coll., 1998). Chez les souris déficientes en IL-10 et en IL-12, la polarisation lymphocytaire est orientée en quasi-totalité vers le phénotype Th2. Ceci traduit la dépendance totale de la voie Th1 vis-à-vis de l'IL-12 lors de l'infection de souris IL-10^{-/-} par *S. mansoni* (Hoffmann et coll., 2000). Cette observation nous amène à considérer que, lors de l'infection, il existe un stimulus conduisant à une production importante d'IL-12 en réponse aux antigènes d'œuf. Elle est associée à une libération coordonnée et indispensable d'IL-10 qui s'oppose à l'initiation d'une réponse Th1. L'étude de sujets infectés chroniquement par *S. mansoni* a prouvé l'action indispensable de l'IL-10 sur la répression de la synthèse d'IFN- γ . En effet, des cultures de PBMC provenant de ces sujets et stimulés par des antigènes parasitaires sont capables de rétablir une sécrétion d'IFN- γ en présence d'anticorps anti-IL-10 (Araujo et coll., 1996). Ces résultats se rapprochent intimement des conclusions de Straw et coll. (2003) pour qui la voie d'orientation des réponses Th vers le phénotype 2, dépendante de CD-40,

permettrait également la production d'IL-12. La synthèse d'IL-10 par d'autres cellules du système immunitaire inhiberait cette production.

La forte polarisation du système immunitaire vers une réponse Th2 et l'absence de réponse Th1 suite à l'injection d'œufs lors d'une infection par *S. mansoni* semble donc très fortement dépendante de l'IL-10.

Les sources d'IL-10 s'avèrent multiples. Certaines études s'accordent pour trouver dans les lymphocytes Th2 et les macrophages l'origine principale de cette cytokine (Sher et coll., 1991 ; Stadecker, 1999). D'autres, plus récentes, confirment ces résultats mais s'orientent aussi vers un autre type cellulaire : la cellule T_{reg}.

Lors de l'infection par *S. mansoni* et plus particulièrement après libération des œufs, les cellules de l'immunité innée sont amenées à sécréter l'IL-4 qui conduit à la polarisation lymphocytaire Th2. Cette cytokine inhibe également la production de médiateurs inflammatoires dont le NO, et le TNF- α par les macrophages en s'opposant à leur activation classique. Parallèlement, elle stimule leur activation alternative. L'IL-10 provient d'une grande variété de cellules dont les Treg et les lymphocytes Th2. Elle joue un rôle important dans la régulation de l'inflammation en inhibant l'activation classique des macrophages et la maturation des CD. Ces réponses contrastent avec celles induites par certains PAMP comme le LPS (lipopolysaccharide) et le CpG. Ils stimulent fortement les CD par l'intermédiaire de la liaison aux TLR. Ceci aboutit à la mise en place d'une réponse Th1 caractérisée par la production d'IL-12 et d'IFN- γ par les cellules innées et adaptatives ainsi qu'à la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires par les macrophages et d'autres cellules (Figure 18)

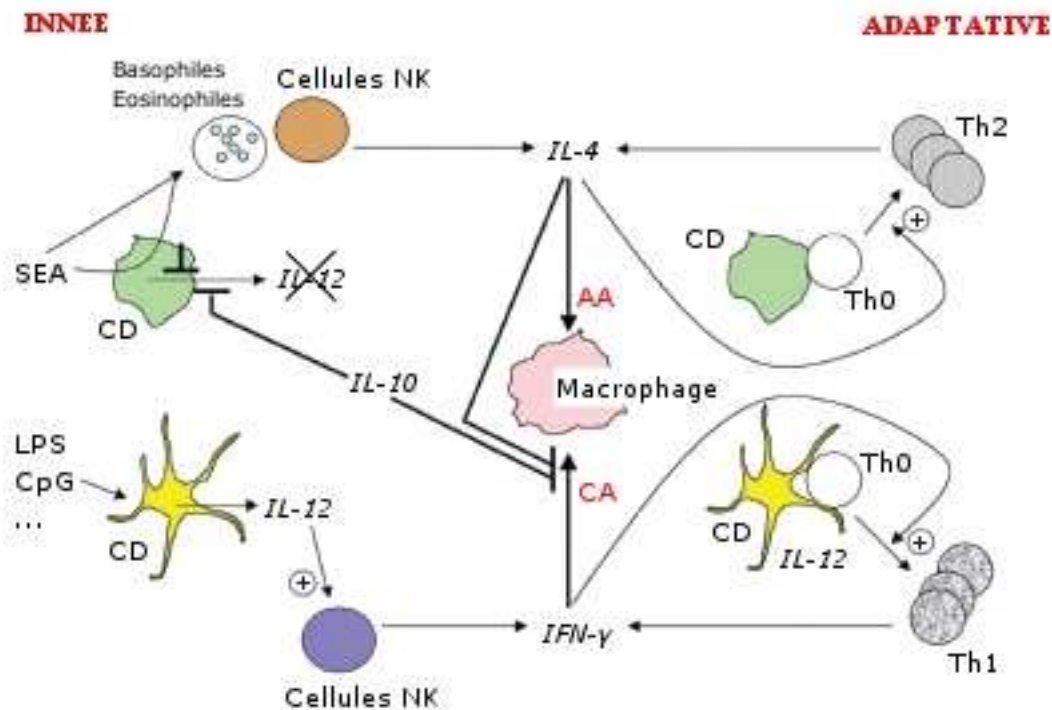


Figure 18 : Mécanismes schématiques impliqués dans l'initiation et la régulation des réponses innées et adaptatives déclenchées par le Soluble Egg Antigens (SEA).

AA : activation alternative ; CA : activation classique ; NK : natural killer ; LPS : lipopolysaccharide

III. Conclusion :

Les données présentées ici se sont principalement focalisées sur des modèles animaux d'infection helminthiques intestinales strictes d'une part et d'infections digestives au sens plus large du terme d'autre part.

Nippostrongylus brasiliensis et *Trichinella. spiralis* sont les deux nématodes auxquels nous nous sommes intéressés. Les résultats obtenus ont démontré l'existence d'un schéma général s'appuyant sur la réaction immunitaire de type Th2. Les interleukines 4 et 13 libérées transmettent le signal par la fixation au récepteur IL4Rα. Celui-ci déclenche à son tour l'activation du second messager Stat-6 qui va entraîner la mise en place des mécanismes protecteurs. Pourtant, les mécanismes effecteurs sont singulièrement différents entre les deux espèces. Ceci est confirmé à l'échelle de l'ordre des nématodes par des schémas encore différents chez d'autres espèces (*Heligmosomoides polygyrus*, *Strongyloides venezuelensis* et *Trichuris muris*) (Korenaga et coll., 1994, Richard et coll., 2000, Shea-Donohue et coll., 2001). Les multiples mécanismes effecteurs associés à cet élément central qu'est l'IL-4Rα pourraient être le fruit de l'évolution du système immunitaire visant à protéger l'hôte vis-à-vis de l'ordre complet des nématodes intestinaux. Celui-ci aurait délaissé un système de

protection utilisant un mécanisme individuel pour chaque espèce au profit d'un système plus global. Cette hypothèse est plausible si on prend en compte que les nématodes intestinaux peuvent être distingués des bactéries et des virus par les PRR. Ceux-ci ont alors la capacité d'enclencher une réaction immunitaire de type Th2 dirigés « spécifiquement » contre ces organismes. Par conséquent, des réponses similaires mettant en jeu l'IL-4 et l'IL-13 et son corollaire (hyperéosinophilie, hypermastocytose, hypergammaglobulinémie E, production de mucus, augmentation de la perméabilité vasculaire et intestinale, hypercontractilité musculaire lisse) sont déclenchées lors des différentes infections intestinales helminthiques même si une fraction seulement est effectivement efficace contre l'espèce concernée. L'utilité des autres cytokines Th2 (IL-3, IL-5 et IL-9 en particulier) dans ces infections appuie cette hypothèse. Elles sont libérées lorsque l'hôte est parasité par *N. brasiliensis* et *T. spiralis* mais n'apportent aucune contribution aux mécanismes d'expulsion de ces deux vers. En revanche, si on considère la réponse Th2 coordonnée contre le groupe des nématodes intestinaux dans son ensemble, ces cytokines protègent contre d'autres espèces. Par exemple, l'IL-5 est indispensable à l'élimination de *Angiostrongylus cantonensis* et *Strongyloides spp.* et l'IL-9 protège de *Trichuris muris* (Sasaki et coll., 1993 ; Korenaga et coll., 1994 ; Faulkner et coll., 1998).

L'infection par *Schistosoma mansoni* est à l'origine d'une double modification des réponses immunitaires Th de l'hôte. Une réponse Th1 est dirigée contre les adultes en début d'infection. Celle-ci, transitoire, laisse place après quelques semaines à une réponse de même type spécifique des œufs localement autour des granulomes. Cette réponse est limitée grâce au développement d'une réponse Th2 systémique. C'est l'équilibre de la balance entre ces deux réponses opposées qui garantit à l'hôte une morbidité minimale. Les cellules immunitaires innées orchestrent la réponse Th2 au moyen de voies complémentaires et synergiques utilisant principalement les interleukines 4 et 13. Elles jouent un rôle non négligeable dans la lutte directe contre les œufs. Elles sont stimulées par les œufs de *S. mansoni* et plus particulièrement par les antigènes sécrétés par ceux-ci (SEA). Ils utilisent la cellule dendritique comme cellule pivot orientant les réponses Th. En effet, il semble que, d'une part, les antigènes libérés par les œufs inhibent directement les réponses Th1 en supprimant l'activation de la CD. Les TLR et l'IL-10 sont les facteurs utilisés par ce mécanisme. D'autre part, les réponses Th2 observées après le début de la libération des œufs semblent profiter du vide laissé par l'absence de réponse Th1. Après son initiation, elle réalise un contrôle négatif sur la réponse Th1 bénéfique à sa propre amplification. L'IL-10 apparaît comme la cytokine responsable de l'équilibre de la balance Th1/Th2.

C. La réponse lymphocytaire T régulatrice :

Lors d'une infection helminthique, l'immunologie de l'hôte humain est caractérisée par une seconde facette. En effet, si l'helminthiase suivait un modèle d'infection standard, elle pourrait être schématisée comme le combat entre un envahisseur et un organisme envahi, chacun aspirant à dominer l'autre pour sa survie. Cependant, les infections parasitaires semblent opérer plus subtilement que la plupart des infections bactériennes, virales ou mycosiques. Il apparaît qu'elles suivent une véritable stratégie de contrôle de l'immunité de l'hôte.

Pour qu'une infection parasitaire puisse perdurer, il est nécessaire que la réponse immunitaire délétère engagée par l'hôte soit contrôlée (notamment les réponses Th1 et Th2). Si nous nous plaçons du point de vue du ver, celui-ci a tout intérêt à échapper aux mécanismes de défense de l'hôte afin de survivre et poursuivre son cycle. Dans le même temps et pour les mêmes raisons, il lui est indispensable de retarder voire d'empêcher la destruction de l'hôte (dont il est responsable), ce qui conduirait à sa propre disparition. Malgré une orientation Th2 significative marquée par la production importante d'anticorps et la libération massive d'éosinophiles, il est maintenant prouvé que les infections helminthiques impliquent également une suppression systémique des systèmes immunitaires innés et adaptatifs. La modulation de la réponse immunitaire de l'hôte par les helminthes a pour conséquence la mise en place et le maintien d'un environnement homéostatique favorable à leur survie. Les parasites au sens large ont développé des stratégies sophistiquées pour y parvenir. Ceci inclut les variations antigéniques responsables de l'évasion immunitaire, l'interférence avec les processus de présentation de l'antigène et l'échappement à la phagocytose et à la lyse par les cellules du système immunitaire inné.

Les helminthes utilisent tous une stratégie commune afin de réguler les réponses immunitaires. Ils induisent des réponses régulatrices habituellement réservées à l'hôte pour interrompre ses propres réponses immunitaires effectrices. Cette régulation est essentiellement obtenue suite à la stimulation de lymphocytes T régulateurs (LT_{reg}). Comme nous l'avons décrit précédemment cette population est scindée en deux groupes : d'une part, les LT_{reg} naturels et d'autre part, les LT_{reg} induits ou inductibles. Ce dernier regroupe deux types cellulaires caractérisés chacun par leur sécrétion cytokinique prédominante : l'IL-10 pour les $LTr1$ et le TGF- β pour les $LTh3$.

I. Les LTreg naturels : prolifération et rôle lors des helminthiases

De nombreuses études récentes considèrent le lymphocyte T régulateur naturel (ou LT CD4+CD25+Foxp3+) comme une cellule essentielle pour le contrôle de l'intensité des réactions immunitaires au cours des pathologies infectieuses et inflammatoires (Belkaid, Rouse, 2005). Un exemple bien documenté concerne le rôle des LT_{reg} naturels dans l'homéostasie gastro-intestinale. Les LT_{reg} naturels activés sont les principaux éléments contrôlant les lymphocytes T pathogènes et les réponses immunitaires innées dans un modèle expérimental de colite. Ils limitent ainsi les dommages tissulaires collatéraux consécutifs aux phénomènes inflammatoires induits par cette pathologie (Liu et coll., 2003). L'hôte infecté chroniquement par une helminthiase doit, à l'identique, maintenir une pression immunitaire (et donc une inflammation) constante au sein des tissus infectés afin d'éliminer le parasite. Ceci concourt à la dégradation de ces tissus. Etant donné leurs propriétés immunosuppressives exposées précédemment, les LT_{reg} naturels semblent logiquement adaptés au contrôle de ces réponses et donc à la suppression des dommages tissulaires.

1. Prolifération des LT_{reg} naturels lors d'helminthiases chez l'animal et l'Homme :

Nous avons déjà évoqué les sérieux dégâts engendrés par *S. mansoni* sur le foie. Seul un contrôle rigoureux des réponses immunitaires dirigées contre ses œufs peut permettre la survie de l'hôte (Hoffmann et coll., 2000). Il a été prouvé que les granulomes et les tissus lymphoïdes des souris survivantes étaient enrichis en LT_{reg} naturels (Hesse et coll., 2004). L'infection de ce même animal par diverses espèces de filaire (*Leishmania amazonensis*, *Litomosoides sigmodontis* ou *Leishmania major*) est elle aussi caractérisée par l'accumulation de ces cellules sur les sites de l'infection. Elles y régulent l'immunopathologie (Ji et coll., 2005 ; Aseffa et coll., 2002 ; Taylor et coll., 2009). Les helminthiases intestinales à *Trichuris muris* (D'Elia et coll., 2009) ou *Hymenolepis diminuta* (Persaud et coll., 2007) provoquent des effets identiques. Chez l'Homme, l'expression du marqueur Foxp3 sur les lymphocytes était significativement augmentée chez les patients infectés par les filaires *Brugia malayi* (Babu et coll., 2006) et *Onchocerca volvulus* (Korten et coll., 2008). Des lésions cutanées consécutives à l'infection par *Leishmania viannia braziliensis* (agent de la leishmaniose) étaient également riches en lymphocytes T. Après analyse, ces cellules exprimaient les marqueurs CD4, CD25, Foxp3, CTLA-4 et GITR caractéristiques des LT_{reg} naturels (Campanelli et coll., 2006). Les cellules CD4+CD25+Foxp3+ étaient aussi significativement plus nombreuses chez les sujets

âgés souffrant d'infection chronique par *S. mansoni* (Comin et coll., 2008). Nous pouvons donc conclure que, chez l'Homme comme chez l'animal, les LT_{reg} naturels sont plus nombreux lors d'une infection par un helminthe. Ces cellules colonisent en particulier les organes infectés par le parasite.

2. Fonction des les LT_{reg} naturels lors des helminthiases :

a) Contrôle de la pathologie immuno-induite :

Certains organes hautement spécialisés et très sensibles comme l'œil, le foie, les poumons, l'intestin et la peau requièrent l'action des LT_{reg} naturels pour la régulation de l'immunopathologie au cours des infections (Suvas et coll., 2004).

L'infection chronique par *S. mansoni* illustre bien ce contrôle. Dans un modèle expérimental murin, les œufs sont initiateurs d'une réponse immunitaire intense. C'est cette dernière qui induit la dégradation des tissus. Seul un contrôle strict de cette réponse permet la survie de l'hôte (Hoffmann et coll., 2000). Il a été démontré que les cellules présentes au sein des granulomes et des tissus lymphoïdes des souris infectées étaient majoritairement des LT_{reg} naturels (porteur du marqueur Foxp3). Ce type de lymphocyte interviendrait en libérant l'IL-10 (Hesse et coll., 2004), principale cytokine protectrice dans les modèles de schistosomiase (Hoffmann et coll., 2000). Bien qu'il n'ait pas été prouvé que l'IL-10 soit libérée uniquement par les LT_{reg} naturels, ces derniers sont capables de contrôler la sévérité des lésions (Hesse et coll., 2004) ainsi que la libération d'autres cytokines. Une des actions principales des LT_{reg} naturels dans la schistosomiase est la diminution de la libération d'IL-12 par les cellules dendritiques activées et donc la régulation de la réponse Th1 (McKee, Pearce, 2004).

Dans un second modèle murin d'infection helminthique, la leishmaniose à *Leishmania major*, des lésions cutanées sont provoquées principalement par la réponse de type Th2 (Sacks, Noben-Trauth, 2002). L'amplitude de la réponse immunitaire et donc les lésions qui en découlent sont sous contrôle des LT_{reg} naturels (Aseffa et coll., 2002).

Enfin, l'infection à *Leishmania amazonensis* chez la souris constitue encore un autre modèle de contrôle de l'immunopathologie par les LT_{reg} naturels. Dans celui-ci, la pathogénie et la progression du parasite sont associées à la présence de lymphocytes T CD4⁺ activés. Mais elles sont indépendantes d'une réponse Th2. Cette infection est caractérisée par

l'accumulation de LT_{reg} naturels sur les sites de l'infection. Ces cellules inhibent l'immunopathologie médiée par les cellules Th1 spécifiques de *Leishmania* (Ji et coll., 2005). Nous pouvons donc, au travers de ces trois modèles expérimentaux, mieux appréhender l'action des LT_{reg} naturels sur l'immunopathologie consécutive à une helminthiase. Il s'avère que ces cellules jouent un rôle substantiel dans le contrôle des lésions consécutives au développement des parasites. Cette action est principalement bénéfique à l'hôte qui évite les complications inflammatoires d'une infection chronique. Pourtant, les LT_{reg} naturels possèdent au moins un autre intérêt pour l'hôte : ils interviennent dans la lutte contre la réinfection.

b) Maintien d'une immunité active dans la lutte contre la réinfection :

Jusqu'à présent, les infections parasitaires n'ont pu être prévenues par la vaccination. Dans le cadre des infections par *Leishmania*, l'administration de protéines ou de parasites tués a échoué à maintenir une immunité durable contre ce parasite. De nombreuses preuves s'accumulent néanmoins en faveur d'un mécanisme impliquant la persistance d'antigènes parasitaires dans le maintien d'une mémoire immunitaire médiée par les lymphocytes T (Uzonna et coll., 2001). Belkaid et coll. (2002) ont prouvé que les souris infectées chroniquement étaient protégées contre les réinfections. Au contraire, les souris traitées efficacement contre le parasite (au stade chronique de la primo-infection) étaient incapables de s'opposer à une infection ultérieure. Ainsi, chez ce modèle, le maintien d'une infection persistante sur le site lésionnel est requis pour préserver l'immunité acquise vis-à-vis de *L. major*. Chez la souris, la persistance du parasite dépend en partie de la production d'IL-10 par les LT_{reg} naturels. L'immunosuppression engendrée par les LT_{reg} naturels dans le cadre d'une infection helminthique chronique assure un bénéfice majeur à l'hôte en lui procurant une immunité antiparasitaire de longue durée.

Les LT_{reg} naturels semblent donc doués de propriétés paradoxales. D'une part, ils inhibent localement les fonctions effectrices des lymphocytes T impliqués dans la dégradation tissulaire. D'autre part, ils concourent au maintien d'un pool circulant de lymphocytes T mémoire conférant à l'hôte une immunité puissante vis-à-vis d'une réinfection.

c) Contribution à la chronicité de l'infection helminthique :

Les LT_{reg} naturels assurent une certaine homéostasie chez l'hôte en maîtrisant les réponses immunitaires excessives. La conséquence indésirable de ce contrôle est l'amélioration de la survie d'une fraction du pool d'helminthes entraînant le passage à la chronicité de l'infection.

Le premier exemple de ce subtil équilibre concerne un modèle murin d'infection par *Leishmania major*. Le contrôle de la maladie chez le rongeur ou les humains implique la mise en place d'une réponse de type Th1 (Mossalayi et coll., 1999 ; Sacks, Noben-Trauth, 2002). L'IFN- α libéré par les lymphocytes T infiltrés active les macrophages qui sont alors en mesure de détruire les formes intracellulaires du parasite (Bogdan et coll., 2000). Cette réponse immunitaire se manifeste cliniquement par le développement d'un ulcère nécrotique cutané au niveau de la morsure du vecteur (phlébotome). Dans le modèle expérimental d'infection, les souris survivant à l'infection ont en premier lieu enrayé les lésions cutanées. Elles présentaient pourtant une infection chronique par la suite (Aebischer et coll., 1993). Le nombre de parasites présents dans les tissus cutanés était faible mais suffisant pour permettre la contamination de phlébotomes auparavant indemnes (Belkaid et coll., 2001). Dans le même temps, les souris présentaient une immunité efficace vis-à-vis d'une réinfection. Donc, à partir d'une infection parasitaire au sens commun du terme lors de la phase aiguë, l'hôte et le pathogène semblent évoluer vers une association présentant des caractéristiques commensales lors de la phase chronique. Le parasite peut se reproduire et être transmis à d'autres individus sans pour autant être délétère pour l'hôte, ce dernier étant protégé d'une réinfection.

Le site de l'infection chronique est sous une pression immunitaire intense et constante. De nombreux lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ libérant l'IFN- α s'y accumulent. Leur déplétion aboutit à une expansion rapide du parasite et la réactivation des lésions (Stobie et coll., 2000). Environ la moitié des lymphocytes T CD4⁺ identifiés au sein du derme de souris infectées chroniquement sont des LT_{reg} naturels. Ils contrôlent localement, par différents mécanismes, les fonctions des cellules effectrices. Celles-ci ne sont ainsi plus en mesure d'éradiquer la totalité des éléments parasites sur le site de l'infection, ce qui assure la survie à long terme du parasite chez l'hôte (Belkaid et coll., 2002). L'expérience de Taylor et coll. (2009) permet de comprendre plus précisément l'action des LT_{reg} naturels dans un modèle expérimental murin de filariose (*Litomosoides sigmodontis*). Préalablement à l'infection, les LT_{reg} naturels préexistants ont été éliminés grâce à l'injection d'anticorps anti-CD25⁺. Cette déplétion n'a pas affecté la migration des larves. Elle a cependant significativement réduit le nombre de parasites adultes 60 jours après l'infection par rapport au témoin. La fécondité des femelles survivantes et donc le nombre de microfilaires dans le sang de l'hôte étaient également significativement réduits.

II. Association entre l'IL-10 et les infections helminthiques : augmentation de la libération et rôles de cette cytokine

1. Elévation de la sécrétion d'IL-10 lors des helminthiases :

Précédemment, nous avons déjà évoqué l'augmentation de la sécrétion et le rôle de l'IL-10 lors de la schistosomiase. C'est principalement lors de la phase chronique des helminthiases que les niveaux d'IL-10 sont élevés. Des souris souffrant d'infection à *Echinococcus granulosus* (Haralabidis et coll., 1995), *Heligmosoides polygyrus* (Kitagaki et coll., 2006) ou de trichinellose (Frydas et coll., 1996) présentent une libération importante d'IL-10.

Chez l'Homme, une croissance de la production d'IL-10 a été démontrée au cours de la filariose (Mitre et coll., 2008) et de la schistosomiase (King et coll., 1996). Elle est maintenant bien établie pour ces deux infections. Les résultats obtenus lors d'autres helminthiases comme l'ankylostomiase (Soboslay et coll., 2006) et l'ascaridiase (Turner et coll., 2008) sont moins catégoriques. Néanmoins, une diminution significative de la production d'IL-10 a été démontrée suite à un traitement anti-helminthique chez des patients souffrant d'ankylostomiase (Soboslay et coll., 2006) ou de schistosomiase (Araujo et coll., 2004a).

2. Rôle de l'IL-10 dans les helminthiases :

A l'origine, il avait été démontré que seuls les lymphocytes Th2 pouvaient synthétiser cette cytokine. Il a depuis été établi que plusieurs autres types cellulaires pouvaient aussi la produire, comme par exemple certaines cellules hématopoïétiques (cellules dendritiques, macrophages activés alternativement ou lymphocytes B). La source majeure d'IL-10 lors d'une infection helminthique est constituée par les cellules Tr1 (Hesse et coll., 2004).

Le rôle immunorégulateur de l'IL-10 a été largement documenté (Moore et coll., 2001). Cette aptitude pourrait avoir une double fonction. D'une part, elle limiterait les attaques de l'hôte contre le parasite. D'autre part, elle contiendrait les phénomènes inflammatoires engendrés lors de l'infection helminthique.

a) Protection de l'helminthe :

L'IL-10 possède la capacité d'inhiber les réponses immunitaires dirigées contre de nombreux parasites (Hoffmann et coll., 2000, Gazzinelli et coll., 1992). C'est essentiellement lors du passage à la chronicité que la production d'IL-10 augmente. Au cours de l'ankylostomiase

chez le hamster, elle coïncide avec la diminution des réponses lymphoprolifératives dirigées contre les antigènes du parasite (Mendez et coll., 2005). Chez l'animal, c'est la schistosomiase qui a été la plus largement étudiée. L'administration d'IL-10 à des souris inhibe les réactions immunitaires engagées contre les œufs (Flores-Villanueva et coll., 1996). Elle interviendrait en diminuant la production des cytokines Th1 et Th2 contrôlant les réactions immunitaires (Boros, Whitfield, 1998). Bliss et coll. (2003) ont démontré que la production des cytokines Th1 et Th2 était augmentée lors de l'infection de souris knock-out pour le gène de l'IL-10 par *Trichinella spiralis*. En l'absence d'IL-10, l'expulsion du nématode intestinal *Trichiuris muris* dirigée par la réponse Th2 est limitée. L'infection et la morbi-mortalité s'en trouvent renforcées (Schopf et coll., 2002). Ceci prouve le rôle indispensable de l'IL-10 pour la régulation des réponses immunitaires dirigées contre les helminthes, en particulier pour les réponses de type Th1 et Th2. Chez l'Homme, les anticorps anti-IL-10 provoquent la prolifération des lymphocytes dirigés contre les antigènes d'œuf ou de vers adultes lors d'infections chroniques à *Schistosoma haematobium* (King et coll., 1996). Le rôle de l'IL-10 dans l'affaiblissement des réponses immunitaires a également été démontré lors d'autres infections parasitaires humaines comme la leishmaniose (Carvalho et coll., 1994) et la filariose (Mahanty et coll., 1997). Cette composante de la régulation du système immunitaire protégerait donc uniquement le parasite dans le but d'un passage de l'infection vers la chronicité.

b) Protection de l'hôte :

Un rôle primordial joué par l'IL-10 consiste à contrôler l'immunopathologie et l'inflammation provoquée par l'infection helminthique chez l'hôte. Le cycle parasitaire de *Trichinella spiralis* comporte une phase musculaire. C'est au cours de cette dernière que les larves s'enkystent dans le muscle de l'hôte. Beiting et coll. (2004) ont démontré que l'IL-10 limitait d'une part l'inflammation du muscle parasité mais aussi des organes limitrophes. Des souris knock-out pour le gène de l'IL-10 développent une hépatite nécrosante sévère au cours de cette infection. Chez ce modèle, l'IL-10 est donc indispensable au contrôle des réponses inflammatoires (Bliss et coll., 2003). Mais l'exemple le plus flagrant de l'action de l'IL-10 ne concerne pas un helminthe mais un autre parasite, agent de la toxoplasmose : *Toxoplasma gondii*. Lors de l'infection de souris knock-out pour le gène de l'IL-10 par ce protozoaire, la prolifération du parasite était contrôlée mais les animaux décédaient rapidement. La mort faisait suite à une réponse immunitaire excessive provoquant une pathologie aigue du foie caractérisée par un infiltrat cellulaire important et une intense

nécrose (Gazzinelli et coll., 1996). C'est l'exacerbation de l'inflammation qui est également à l'origine de la surmortalité de souris déficientes en IL-10 et infectées par *Trichuris muris* (Schopf et coll., 2002). Cette action a été prouvée à de nombreuses reprises dans des modèles murins de schistosomiase (Wynn et coll., 1998 ; Hesse et coll., 2004, Hoffmann et coll., 2000). C'est principalement lors de la phase aiguë de cette infection que l'IL-10 induit une immunomodulation. Elle diminue la formation des granulomes autour des œufs embolisés (Flores-Villanueva et coll., 1996).

III. Association entre le TGF- β et les infections helminthiques : augmentation de la libération et rôles de cette cytokine

1. Elévation de la sécrétion de TGF- β lors des helminthiases :

A l'identique de l'IL-10, la libération de TGF- β augmente chez les sujets souffrant d'infection helminthique. Ce constat a été largement observé chez l'animal quelque soit le modèle utilisé et l'espèce d'helminthe étudié. Lors de la filariose à *Litomosoides sigmodontis* chez la souris, les lymphocytes T CD4+ spléniques présentaient une sécrétion accrue de cette cytokine (Dittrich et coll., 2008). L'infection par le nématode intestinal *Heligmosomoides polygyrus* ou le trématode *Schistosoma mansoni* provoquait des résultats identiques (Weinstock et coll., 2005). Les niveaux de TGF- β étaient en outre proportionnels à la fréquence des infections par les œufs de *S. mansoni* chez les babouins (Farah et coll., 2000).

Des conclusions similaires ont été également établies chez l'Homme. L'expression de TGF- β par les lymphocytes T périphérique était augmentée chez les individus infectés par *Wuchereria bancrofti* (King et coll., 2001). Leng et coll. (2006) ont ensuite comparé les concentrations plasmatiques en TGF- β au sein de deux groupes de populations distinctes. Un groupe était composé d'Israéliens adultes. L'autre rassemblait des Ethiopiens adultes ayant émigré en Israël depuis moins d'un an. 75% des individus appartenant au deuxième groupe présentait une helminthiase (*Necator americanus*, *Ascaris lumbricoides*, *Schistosoma mansoni* et/ou *Trichuris trichiura*) alors que ce pourcentage était nul chez les Israéliens. Les concentrations plasmatiques en TGF- β étaient significativement plus élevées chez les Ethiopiens que chez les Israéliens. Les sujets porteurs d'une helminthiase semblent donc produire des quantités plus importantes de TGF- β que les sujets indemnes. En outre, ces quantités s'avèrent proportionnelles à la charge parasitaire. C'est ce que révèle l'analyse des

niveaux de TGF- β étudiés chez deux groupes d'enfants camerounais. Le premier groupe était constitué de 49 sujets résidant à Ayéné, zone rurale d'hyper endémie pour *Ascaris lumbricoides* et *Trichuris trichiura*. Le deuxième était constitué de 15 individus résidant à Ngoya, zone semi-urbaine d'endémie moyenne pour les mêmes espèces de ver. Les concentrations en cette cytokine étaient effectivement plus élevées dans le premier groupe (Turner et coll., 2008).

2. Rôle du TGF- β dans les helminthiases :

Tout comme l'IL-10, le TGF- β est une cytokine possédant une action immunomodulatrice essentielle. Elle joue un rôle clé dans le contrôle de certaines pathologies comme les maladies auto-immunes qu'elle concourt à réguler. Pourtant, son action peut également être néfaste quand elle est synthétisée en trop grande quantité (cancer, fibrose pulmonaire, cirrhose, maladie du greffon contre l'hôte...) (Prud'homme et coll., 2007). Nous allons étudier son rôle lors de certaines helminthiases.

Chez le babouin infecté chroniquement par *Schistosoma mansoni*, les niveaux élevés de TGF- β sont corrélés à la diminution de taille des granulomes hépatiques (Mola et coll., 1999). Chez les souris, l'IL-10 potentialise l'action du TGF- β afin de limiter la production d'IFN- γ au sein des granulomes hépatiques. L'inflammation dirigée contre les œufs et donc la taille du granulome s'en trouve réduite (Rakasz et coll., 1998). Au vu de ces résultats et sachant que le gène codant pour le TGF- β est exprimé par certaines cellules des granulomes (Kresina et coll., 1994), il est cohérent que Wahl et coll. (1997) aient prouvé que les souris knock-out pour ce gène présentent des granulomes plus volumineux que les souris de souche sauvage. Cependant, la sécrétion synchrone d'IL-10 et de TGF- β est indispensable. L'administration simultanée d'anticorps spécifiques (anti-TGF- β et anti-IL-10R) conduit à la formation de granulomes nécrotiques de grande taille associés à une inflammation hépatique sévère. Les souris souffrent de cachexie. Le taux de mortalité est supérieur à 80% après 8 semaines d'infection (Herbert et coll., 2008). Néanmoins, les niveaux de TGF- β développés lors de la schistosomiase possèdent aussi certains effets délétères. Ils sont par exemple corrélés à l'importance de la fibrose hépatique chez les babouins (Farah et coll., 2000). Le TGF- β est donc impliqué dans la régulation de l'inflammation hépatique et de la taille des granulomes engendrés par les œufs de *S. mansoni*. Il agit en synergie avec l'IL-10.

Chez l'Homme, Turner et coll. (2008) ont comparé la réactivité immunitaire entre sujets faiblement parasités et sujets modérément à fortement parasités. Les helminthiases en cause

dans cette étude se localisaient dans l'intestin. La réactivité immunitaire reflétait les réponses de type Th1, les réponses de type Th2 et la prolifération lymphocytaire. Les auteurs ont prouvé que l'augmentation de la sécrétion des cytokines immunorégulatrices et en particulier celle de TGF- β aboutissait à une réduction significative de la réactivité immunitaire chez les sujets modérément à fortement parasités. Cette altération concernait à la fois les réponses spécifiques d'helminthes mais aussi les réponses non spécifiques.

Nous pouvons donc conclure que, comme pour d'autres pathologies, le TGF- β possède une action immunorégulatrice et anti-inflammatoire lors des infections helminthiques. Son action bénéficie à l'hôte mais aussi au parasite. Il inhibe les phénomènes inflammatoires délétères pour les tissus de l'hôte mais atténue également les réponses immunitaires dirigées contre les helminthes. Après avoir étudié l'action de l'IL-10 et du TGF- β , nous pouvons à présent affirmer qu'elles jouent un rôle quasi identique dans les grandes lignes. Néanmoins, leur action est synergique au cours d'une helminthiase.

D. Conclusion :

Les helminthes sont des êtres vivants intimement associés à l'Homme depuis des milliers d'années. Cette association (et donc l'existence même des helminthes) ne perdure encore aujourd'hui que grâce à l'adaptation des helminthes à l'évolution humaine. Parmi les multiples modifications que notre espèce a subies, c'est sans aucun doute l'adaptation à l'évolution de notre système de défense qui a été cruciale pour la survie de ces parasites.

En effet, quel que soit le type de réponse immunitaires Th prédominant lors d'une infection helminthique, cette dernière induit indubitablement une réponse immunomodulatrice sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs. D'une part, ces cellules régulent les réponses immunitaires dirigées contre les helminthes et contribuent ainsi à la survie des parasites. Elles concourent d'autre part à limiter les phénomènes délétères consécutifs à l'inflammation excessive et chronique des organes infectés chez l'hôte. Les mécanismes employés par ces cellules pour parvenir à ces résultats sont multiples. Les LT_{reg} naturels utilisent principalement des contacts intercellulaires directs avec les différentes cellules en cause dans les réactions immunitaires. Quant aux autres LT_{reg} , ils agissent à distance par l'intermédiaire de la sécrétion de cytokines immunorégulatrices : l'IL-10 et le TGF- β . La Figure 19 récapitule l'ensemble des cellules et molécules impliquées dans les réactions immunitaires lors d'une helminthiase. Nous avons choisi ici l'exemple d'une helminthiase intestinale provoquant une réponse polarisée de type Th2.

Dans un premier temps et pour la majorité d'entre nous, l'association Homme-helminthes ne semble bénéfique qu'à ces derniers. C'est d'ailleurs la définition même du parasitisme. Ce chapitre illustre pourtant l'équilibre subtil qui peut se créer entre les hôtes et les parasites. Cet équilibre peut même, dans certaines circonstances, aboutir à des bénéfices réciproques. Nous venons de détailler certains avantages que peut tirer l'hôte de l'existence de réseaux régulant l'intensité des réactions immunitaires dirigées contre les helminthes. Pourtant, nous ne nous sommes intéressés dans ce chapitre qu'à l'influence du parasitisme sur les effets néfastes engendrés par le parasite concerné. Or, la présence d'un helminthe régule également d'autres réactions inflammatoires comme celles dirigées contre des antigènes non parasitaires (Gibbons et coll., 2009). Nous allons donc envisager l'éventualité d'un impact du parasitisme sur d'autres pathologies inflammatoires dans la partie suivante.

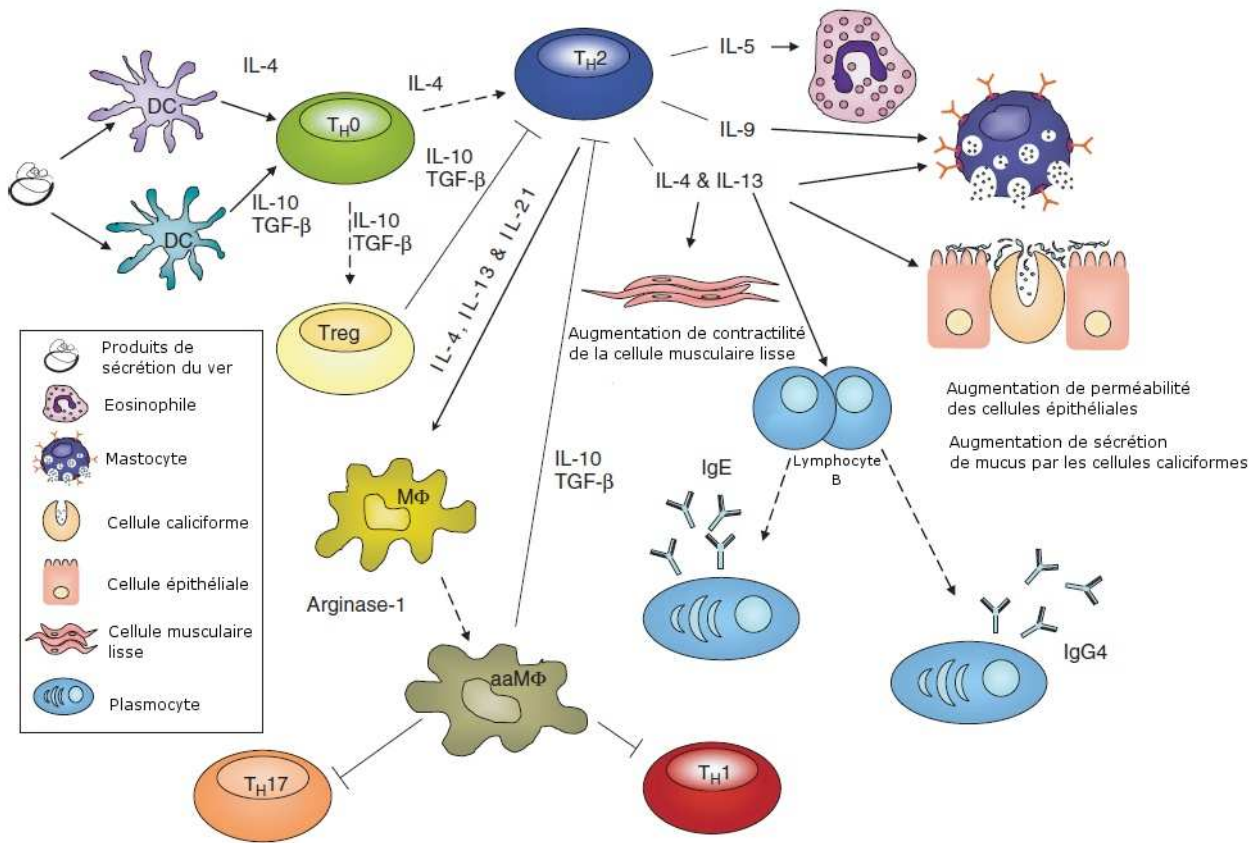


Figure 19 : Cellules et molécules impliquées dans la génération des réponses immunitaires lors d'helminthiases (Jackson et coll., 2009).

Cette figure schématise l'hypothèse communément admise pour décrire les rôles des médiateurs et des effecteurs lors d'une infection helminthique. Les produits de sécrétion des helminthes (PAMP) stimulent la différenciation des cellules dendritiques (DC) qui orientent à leur tour la polarisation des lymphocytes naïfs Th0 vers un phénotype Th2 ou T régulateur. Les cellules Th2 synthétisent et libèrent une large gamme de cytokines dirigeant les réponses effectrices. Parmi ces réponses, on peut citer les réponses éosinophiles, les réponses mastocytaires, le switch des lymphocytes B (commutation isotypique), l'augmentation de perméabilité intestinale, de contractilité musculaire lisse et de production de mucus ainsi que la différenciation des macrophages en macrophages activés alternativement (aaMΦ). Les cellules T_{reg} naturelles ou induites régulent les immunités innée et adaptative grâce à des contacts intercellulaires directs ou par la sécrétion de cytokines immunomodulatrices (IL-10 et TGF-β).

N.B. : Les flèches continues indiquent l'action sur les cellules. Les molécules impliquées dans ces actions sont mentionnées le long de celle-ci. Les flèches discontinues figurent l'évolution d'un type cellulaire. Les flèches à pointe perpendiculaire schématisent une action régulatrice.

TROISIEME PARTIE :

RELATIONS ENTRE LES

HELMINTHIASES ET DEUX

GROUPES DE PATHOLOGIES :

MALADES ATOPIQUES ET MICI

Nous venons de décrire la succession des étapes et les différents éléments entrant en jeu lors de l'orientation du système immunitaire suite à une infection de l'organisme humain. Pour les helminthiases, c'est la polarisation vers un phénotype Th2 qui est de rigueur. Elle s'avère décisive pour le contrôle des populations intestinales ainsi que pour limiter les phénomènes inflammatoires chroniques délétères.

Cependant, ces réactions immunitaires Th2 ne possèdent pas une sélectivité absolue vis-à-vis des antigènes helminthiques : elles sont aussi dirigées contre des antigènes sans aucun lien (Wang et coll., 2008 ; van Riet et coll., 2007). Ce constat nous amène donc à envisager d'éventuels effets « accessoires » sur les organismes infectés.

Les helminthes possédant de puissants effets immunomodulateurs, nous nous intéresserons plus particulièrement à leur influence sur des maladies ayant pour origine une dysrégulation du système immunitaire. Sont-elles capables d'atténuer voire d'inhiber certaines de ces maladies ou bien sont-elles un facteur les stimulant ? Nous nous sommes ici concentrés sur deux groupes de pathologies en particulier. Il s'agit, d'une part, de l'allergie et d'autre part des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Ces dernières regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces deux groupes présentent des mécanismes étiologiques totalement opposés : l'allergie est à mettre en relation avec une inflexion immunitaire Th2 alors que les MICI sont à relier à une polarisation Th1 (Magnan, Vervloet, 2005 ; Ponte et coll., 2007 ; Wang et coll., 2008).

L'évolution des allergies, des MICI et des helminthiases au cours du dernier siècle va être décrite dans les paragraphes qui vont suivre. Nous nous intéresserons également à leurs prévalences et incidences actuelles dans les pays développés et les pays en voie de développement. Nous comparerons alors ces changements et ces différences dans le but de détecter une relation entre les helminthiases et ces deux groupes de pathologies.

Enfin, les conditions nécessaires à l'action de ces parasitoses seront explicitées.

A. Etat et évolution de la prévalence des maladies atopiques dans le monde :

Depuis environ cinquante ans, de nombreuses études épidémiologiques s'intéressant aux maladies allergiques ont été menées. Un consensus international en résulte : la prévalence des maladies en relation avec les immunoglobulines IgE (asthme, rhinite allergique et eczéma atopique) a été augmentée dans un rapport de trois depuis les 20-30 dernières années dans les pays industrialisés. Ces pathologies sont regroupées sous le nom de maladies atopiques (de Weck, 2000). En outre, elles semblent de plus en plus importantes dans les pays en développement (Anonyme, 2002a). Leur prévalence croît dans tous les groupes d'âges mais surtout chez les enfants pour lesquels, elles sont les maladies chroniques les plus répandues. L'augmentation rapide de la prévalence de l'allergie dans le monde reste pourtant l'une des plus grandes interrogations de la médecine moderne.

Jusqu'en 1990, les prévalences de l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique ont été évaluées grâce à de nombreuses études répétées dans le temps, le plus souvent de bonne qualité. Pourtant, parmi celles-ci, peu ont été fondées sur une méthodologie rigoureuse et standardisée, permettant des comparaisons dans les différents pays du monde. Elles ont néanmoins permis de dégager une propension à l'augmentation des prévalences et de la sévérité de ces maladies dans les populations analysées. C'est pourquoi ont été mises en place au cours des années 1990 deux grandes études internationales regroupant de nombreux centres répartis dans le monde :

- l'ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) chez l'adulte.
- l'étude ISAAC (*International Survey of Asthma and Allergies in Childhood*) chez l'enfant (Anonyme, 2002a).

Aujourd'hui, de nombreuses enquêtes se basent sur la méthodologie de ces deux études pionnières.

I. Répartition des prévalences des maladies allergiques vers la fin des années 1990 :

1. L'asthme :

a) Variations mondiales de la prévalence:

Au niveau mondial, une grande variation géographique existe quant à la prévalence de l'asthme. Parmi les 13-14 ans, elle s'étend de 2,1% en Indonésie à 32,2% au Royaume-Uni. Chez les 6-7 ans, c'est toujours l'Indonésie pour qui elle est la plus faible (4,1%) mais le Costa Rica présente la plus forte (32,1%). Les valeurs les plus importantes sont, dans les deux groupes d'âge, retrouvées pour les pays anglophones développés (Royaume-Uni, Nouvelle-Zélande, Canada, Australie...) ou pour certains pays d'Amérique latine non anglophones (Pérou et Costa Rica). Au contraire, l'Europe de l'Est, la Russie, la Chine et l'Indonésie présentent les taux les plus faibles (Tableau 7, Tableau 8, Tableau 9 et Tableau 10)

Tableau 7 : Pays à prévalences de respiration sifflante les plus faibles dans le groupe des 6-7 ans d'après l'étude ISAAC (Anonyme, 1998a).

Pays	Prévalence de respiration sifflante
Indonésie	4,1
Iran	5,4
Inde	5,6
Malaisie	6,1
Espagne	6,2

Tableau 8 : Pays à prévalences de respiration sifflante les plus fortes dans le groupe des 6-7 ans d'après l'étude ISAAC (Anonyme, 1998a).

Pays	Prévalence de respiration sifflante
Costa Rica	32,1
Australie	24,6
Nouvelle-Zélande	24,5
Panama	23,5
Brésil	23,3
Chili	17,9
Argentine	16,4

Tableau 9 : Pays à prévalences de respiration sifflante les plus faibles dans le groupe des 13-14 ans d'après l'étude ISAAC (Anonyme, 1998a).

Pays	Prévalence de respiration sifflante
Indonésie	2,1
Albanie	2,6
Roumanie	3,0
Géorgie	3,6
Grèce	3,7
Chine	4,2
Russie	4,4

Tableau 10 : Pays à prévalences de respiration sifflante les plus fortes dans le groupe des 13-14 ans d'après l'étude ISAAC (Anonyme, 1998a).

Pays	Prévalence de respiration sifflante
Royaume-Uni	32,2
Nouvelle-Zélande	30,2
Australie	29,4
Irlande	29,1
Canada	28,1
Pérou	26,0
Costa-Rica	23,7
Brésil	22,7
USA	21,7

Il apparaît pour les deux classes d'âge que les prévalences des symptômes asthmatiques sont les plus faibles dans les pays en voie de développement (Inde, Chine, Indonésie, Lituanie, Géorgie, Roumanie, Albanie ou encore Ethiopie) que dans les pays développés. Ces derniers regroupent comme nous l'avons vu précédemment des pays anglophones (Royaume-Uni, Etats-Unis, Canada, Irlande, Australie, Nouvelle-Zélande) mais aussi la France, l'Allemagne, la Finlande...

Au sein même des continents, on remarque des différences. Par exemple, chez les 13-14 ans, on passe d'une prévalence inférieure à 5% (en Albanie, Géorgie, Grèce, Italie, Roumanie et Russie) à des valeurs supérieures à 30% au Royaume-Uni. En Amérique latine, on passe de taux inférieurs à 10% en Argentine à des taux supérieurs à 25% au Brésil et au Pérou.

Outre cette variabilité sur le plan mondial, il existe une très grande variabilité à l'intérieur même de certains pays. Par exemple, en Inde, au sein de la population des 6-7 ans, la prévalence de respiration sifflante passe de 0,8% à Akola à 24,6% à Kottayam.

Il ressort également de l'étude ISAAC de phase I que les facteurs affectant la prévalence affectent aussi la sévérité de l'asthme (Anonyme, 1998a).

13 centres répartis dans 10 pays ont participé à la fois à l'étude ISAAC et à l'étude ECRHS. Les résultats de l'étude ECRHS chez l'adulte confirment les observations de l'étude ISAAC.

En effet, il existe une forte corrélation entre les deux études. Ceci semble un excellent élément de soutien à la validité de ces deux enquêtes (Pearce et coll., 2000).

A partir de l'étude ECRHS, on a pu prouver que, chez les adultes, la prévalence des symptômes respiratoires et de l'asthme était la plus importante dans les pays anglophones (Royaume-Uni, Australie, Nouvelle-Zélande, Irlande, et USA), et la plus faible au sein des pays méditerranéens (Italie, Grèce une partie de l'Espagne et Afrique du Nord), en Allemagne et en Inde (Tableau 11). (Janson et coll., 2001).

Tableau 11 : Classification de certains pays participant à l'étude ECRHS en fonction du pourcentage de respiration sifflante et de diagnostic d'asthme (Anonyme, 1996)

		Respiration sifflante (%)	Asthme diagnostiqué (%)	
Pays à forte prévalence d'asthme	Royaume-Uni	Caerphilly	29,8	8,0
		Cambridge	25,2	8,4
		Dundee	28,4	-
		Ipswich	25,5	7,8
		Norwich	25,7	7,5
	Australie	Melbourne	28,8	11,9
	Nouvelle-Zélande	Auckland	25,2	10,1
		Christchurch	26,7	11,2
		Hawkes Bay	24,2	9,0
		Wellington	27,3	11,3
	Irlande	Dublin	32,0	5,0
		Kikenny-Wexford	24,0	5,4
Etats-Unis	Portland	25,7	7,1	

		Respiration sifflante (%)	Asthme diagnostiqué (%)	
Pays à faible prévalence d'asthme	Inde	Bombay	4,1	3,5
	Algérie	Alger	4,2	3,0
	Italie	Pavie	8,5	3,3
		Turin	10,7	4,5
		Vérone	9,7	4,2
	Grèce	Athènes	16,0	2,9
	Allemagne	Erfurt	13,3	2,1
		Hambourg	21,1	4,4
	Espagne	Galdakao	16,2	2,1
	Islande	Reykjavik	18,0	3,4

b) Prévalences en Europe :

En Europe, la prévalence actuelle de l'asthme diagnostiqué chez l'adulte varie de 3 à 6%. Les données ont été établies à partir de l'étude ECRHS. Cette dernière a prouvé que la prévalence de l'asthme était plus faible en Europe de l'Est qu'en Europe de l'Ouest (Jogi et coll., 1998). Cette observation avait déjà été réalisée entre des enfants des anciennes républiques socialistes et des enfants d'Europe de l'ouest (von Mutius et coll., 1992, Braback et coll., 1994).

c) Prévalence en France :

En France, la prévalence d'asthme a été étudiée à Grenoble, Montpellier et Paris pour la population âgée de 20 à 44 ans : elle varie de 2,7 à 4,0% (Tableau 12) (Neukirch et coll., 1995).

Tableau 12 : Prévalence de l'asthme chez l'adulte dans trois villes françaises en 1995 (Neukirch et coll, 1995).

	Prévalence d'asthme (%)
Grenoble	2,7
Montpellier	3,6
Paris	4,0

Le ministère français de la santé français a publié plus récemment dans son "Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme 2002 – 2005" des chiffres plus élevés. En France, l'asthme concernerait entre 2,5 et 3 millions de personnes. La prévalence de l'asthme y serait de 5 à 7% chez l'adulte en général et de 10 à 15% chez les jeunes adultes (20 à 24 ans) et les adolescents de 13-14 ans. Le nombre de décès par asthme est voisin de 2 000 par an en France, il reste stable. La prévalence de l'asthme semble augmenter. Elle était de 2 à 3 % il y a 15 ans contre 5 à 7 % actuellement (anonyme, 2002b).

d) Conclusion :

Les études ISAAC et ECRHS mettent en relief les grandes disparités géographiques de la prévalence de l'asthme chez l'enfant et l'adulte avec des différences allant jusqu'à 15 fois entre certains pays. Il a été également été démontré que les pays développés, principalement anglo-saxons, souffraient plus d'asthme que les pays émergents ou en voie de développement. Pourtant, en Europe, le Royaume-Uni n'est pas le seul pays à forte prévalence d'asthme. On observe une répartition géographique selon un gradient Ouest-Est (avec une

prévalence plus basse à l'est) et Nord-Sud (avec une prévalence plus faible au sud). La France occupe une position moyenne en Europe.

2. La rhinite allergique :

a) Définition :

La rhinite allergique est définie cliniquement comme l'inflammation allergique des voies aériennes supérieures. Elle provoque des symptômes tels que l'obstruction nasale, le prurit nasal avec crises sternutatoires (éternuements), la rhinorrhée antérieure et/ou postérieure, les troubles ou perturbations de l'odorat, avec parfois une participation oculaire, pharyngée ou otologique. Elle est déclenchée, après exposition allergénique, par une inflammation induite par les IgE, présentes dans la muqueuse nasale. Entre 30 et 50% des cas de rhinite trouveraient une étiologie allergique. Les principaux agents responsables sont les pneumallergènes (Rombaux et coll., 2005).

b) Epidémiologie chez l'enfant:

Selon les dernières études épidémiologiques, un tiers des enfants scolarisés dans les pays industrialisés serait porteur d'une rhinite allergique (Percodani et coll., 2002). D'autres auteurs estiment que sa fréquence varie de 5 à 50% dans la population générale selon la tranche d'âge et le pays considéré. (Demoly et coll., 2005).

Parallèlement à l'asthme, la phase 1 de l'étude ISAAC s'est intéressée à la rhinite allergique. Chez les adolescents de 13-14 ans, des prévalences avec des écarts entre centres pouvant aller jusqu'à 30 fois ont été relevées. Les taux de prévalence s'étendaient de 1,4% à 39,7% (Figure 20). Les plus élevés ont été retrouvés dans différents centres dispersés dans le monde (Nigéria, Paraguay, Malte, Hong-Kong, Argentine...). Néanmoins, de nombreux pays anglophones présentent des taux élevés, aux alentours de 15 à 20%. Cependant, le regroupement de ces pays en haut de l'échelle des prévalences est moins flagrant que pour l'asthme (anonyme, 1998b).

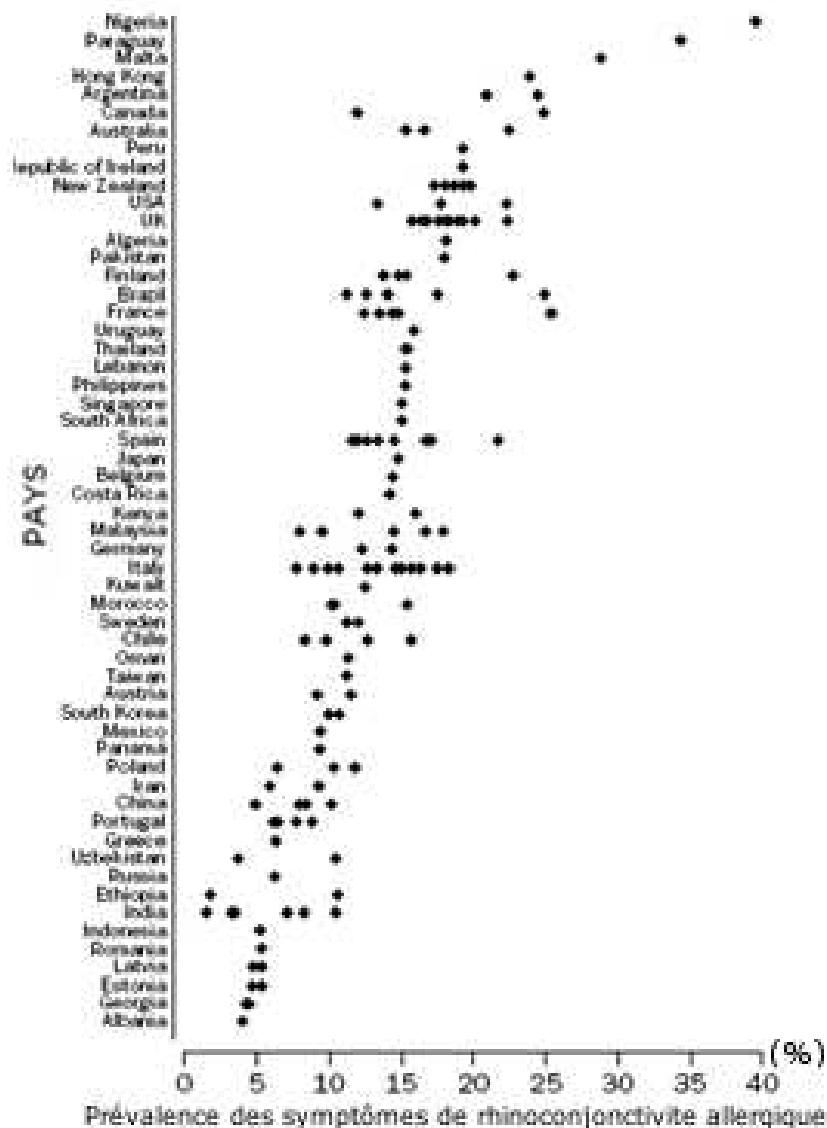


Figure 20 : Classement des pays participant à l'étude ISAAC en fonction de leur prévalence annuelle de rhinoconjunctivite allergique (anonyme, 1998b).

Les enfants de 6-7 ans semblent moins touchés que leurs aînés. En fonction des centres, les prévalences oscillent entre 0,8 et 14,9%. Les variations entre les centres et surtout les différentes régions du monde sont toujours très importantes (Strachan et coll., 1997).

Comme pour l'asthme, l'Europe de l'Est (Albanie, Géorgie, Estonie, Lettonie, Roumanie...) ainsi que l'Inde et l'Indonésie montrent les prévalences les plus faibles (anonyme, 1998b) (Figure 20)

En France métropolitaine, l'étude ISAAC a permis d'estimer la prévalence de différentes formes de rhinite parmi 18 555 adolescents âgés de 10 à 17 ans issus de la population générale de cinq zones (Bordeaux, Fos-Etang de Berre, Languedoc Roussillon, Marne, Strasbourg). Les différentes formes de rhinite constituaient un phénomène assez répandu puisqu'un enfant sur deux avait eu des éternuements, de la rhinorrhée et le nez bouché, en dehors des rhumes et

de la grippe. 14,4% des adolescents avaient souffert de rhinoconjonctivite, 7,3% de rhinite saisonnière (éternuements, rhinorrhée et nez bouché, en dehors des rhumes et de la grippe, pendant la saison des pollens) et 2,7% de rhinite perannuelle (éternuements, rhinorrhée et nez bouché, en dehors des rhumes et de la grippe, pendant au moins 7 mois de l'année). Par ailleurs, 15,4% des adolescents avaient déjà eu un rhume des foins dans leur vie (Annesi Maesano, Oryszczyn, 1998). Les résultats observés chez 8698 enfants âgés de 6-7 ans sont moins élevés que chez les adolescents. En effet, 26,8% ont déjà eu une rhinite, 22,6% une rhinite dans les 12 derniers mois, 5,8% une rhinoconjonctivite dans les 12 derniers mois et 7,1% un rhume des foins (Tableau 13) (Charpin et coll., 1999).

Tableau 13 : Prévalence des différentes formes de rhinite en France chez les enfants et adolescents d'après l'enquête ISAAC-phase I (Charpin et coll., 1999).

	Prévalence (en %)	
	6-7 ans	13-14 ans
Rhinite au cours de la vie	26,8	54,8
Rhinite au cours des 12 derniers mois	22,6	46,4
Rhinoconjonctivite	5,8	14,4
Rhinite perannuelle	-	2,7
Rhume des foins	7,1	15,4

c) Epidémiologie chez l'adulte:

Chez l'adulte, dans nos pays occidentaux, la prévalence de la rhinite allergique se situe entre 20 et 25%. En Belgique, elle atteignait 29% en 2004. (Rombaux et coll., 2005). Bauchau et Durham (2004) ont étudié la rhinite allergique chez les adultes ouest-européens au cours de l'année 2001 (Belgique, France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni). Les résultats obtenus figurent dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Prévalences de rhinite allergique cliniquement diagnostiquée chez l'adulte dans six pays européens (Bauchau et Durham, 2004).

Pays	Prévalence (%)
Belgique	28,5
France	24,5
Allemagne	20,6
Italie	16,9
Espagne	21,5
Royaume-Uni	26,0
Ensemble des pays	22,7

En France, elle a été étudiée à Grenoble, Montpellier et Paris pour la population âgée de 20 à 44 ans : elle varie de 28,0 à 34,3% (Tableau 15) (Neukirch et coll., 2001).

Tableau 15 : Prévalence de la rhinite allergique chez l'adulte dans trois villes françaises en 1995 (Neukirch et coll, 1995).

	Prévalence de rhinite allergique (%)
Grenoble	28,0
Montpellier	34,3
Paris	30,8

Ces données confirment les hautes prévalences de rhinite allergique en Europe de l'ouest : plus d'un adulte sur cinq serait touché par cette pathologie. Elles rejoignent les conclusions de l'étude ECRHS. Chez les adultes jeunes, celle-ci avait aboutit à une prévalence médiane de 21% parmi 45 centres (avec des variations allant de 9,5 à 40,9% selon les centres) (Janson et coll., 2001). Les résultats de Bauchau rapportés à la population totale font état d'environ 53 millions de personnes souffrant de rhinite allergique pour les six pays étudiés. En outre, comme pour l'asthme, la prévalence est la plus importante dans les pays du nord (Royaume-Uni et Belgique) et la plus faible dans les pays du sud (Italie et Espagne).

3. La dermatite atopique :

a) Définition :

La dermatite atopique (dénommée également eczéma atopique) se définit comme une dermatose (maladie cutanée) chronique inflammatoire erythématovésiculeuse. Elle survient sur un terrain atopique et est caractérisée par des poussées prurigineuses d'eczéma aigu sur fond de xérose (sécheresse) cutanée. Les plis de flexion sont les zones d'apparition de prédilection de l'eczéma atopique. Elle touche préférentiellement le nourrisson, atteint essentiellement les enfants et persiste parfois à l'âge adulte. L'aspect de cette pathologie varie avec l'âge du sujet atteint.

b) Epidémiologie :

La dermatite atopique (DA) ne possède pas de marqueur biologique propre. Le diagnostic est donc entièrement basé sur des caractères morphologiques et sur l'anamnèse. Cet inconvénient, associé aux définitions multiples et au manque de standardisation des procédures, a concouru au faible nombre d'études épidémiologiques s'intéressant à la DA et à leur imprécision jusque dans les années 2000.

Récemment, l'intérêt des auteurs s'est porté sur les enquêtes par questionnaires. Ceux-ci sont élaborés à partir de critères diagnostiques dans le but de détecter les caractéristiques physiques et historiques de la DA de l'enfant (Laughter et coll., 2000).

Ce type de questionnaire a été mis au point et validé par Schultz-Larsen et coll. (1996) afin de déterminer la prévalence de la DA chez les enfants d'Europe du Nord (Danemark, Allemagne et Suède). En 1992, ceux-ci ont réalisé une étude auprès de 3000 enfants scolarisés âgés de 7 ans. La fréquence de la DA chez ces enfants était de 15,6%. Les résultats de cette enquête rejoignent les conclusions de plusieurs autres études réalisées en Europe du Nord (Tableau 16) où la DA toucherait 10 à 25% des enfants (Catteau, 2002).

Tableau 16 : Prévalences de DA observées chez les enfants de différentes classes d'âge dans plusieurs pays d'Europe (Kay et coll., 1994; Olesen et coll., 1997; Dotterud et coll., 1994).

Auteurs	Année	Pays	n = ?	Classe d'âge étudiée	Prévalence
Olsen et coll.	1993	Danemark	9 874	6-9 ans	18%
Kay et coll.	1994	Angleterre	1 077	3-11 ans	20%
Dotterud et coll.	1992	Norvège	575	7-12 ans	24%

En 2000, Laughter et coll. ont cherché à préciser l'importance de la DA chez les enfants aux Etats-Unis. La prévalence de la DA a donc été estimée dans l'état de l'Oregon. Les parents de 1 465 enfants scolarisés âgés de 5 à 9 ans ont répondu au questionnaire. On retrouve un taux de 17,2% de DA chez ces enfants. Ce résultat concorde avec les valeurs retrouvées dans d'autres pays industrialisés d'Europe du Nord.

En France, la prévalence de la DA est estimée entre 2 et 5% toutes tranches d'âge confondues, et entre 6 et 9% avant l'âge de 15 ans (Taieb, 2005).

D'un point de vue plus large, la phase I de l'étude ISAAC a essayé d'évaluer l'étendue et les variations de la prévalence de la DA au niveau mondial.

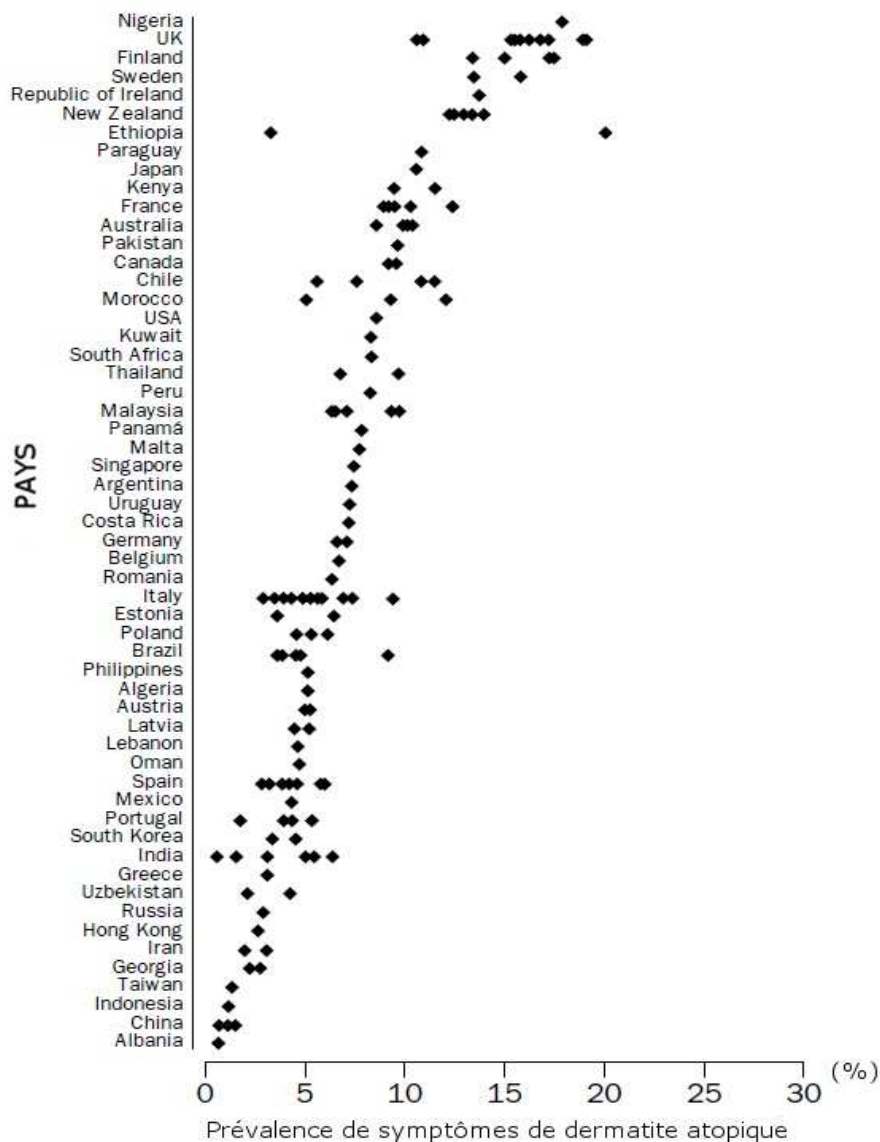


Figure 21 : Classement des pays participant à l'étude ISAAC en fonction de leur prévalence annuelle de dermatite atopique (anonyme, 1998b).

Pour les deux classes d'âge (6-7 et 13-14 ans), les prévalences de symptômes de DA les plus élevées (supérieures à 15%) ont été trouvées dans la plupart des pays développés comme la Scandinavie, le Royaume-Uni, l'Australie, le Japon et la Nouvelle-Zélande. A l'opposé, la Chine, l'Europe de l'Est et l'Asie Centrale présentent des prévalences faibles (inférieures à 5%) (Tableau 17, Tableau 18, Tableua 19 et Tableau 20) (Figure 21). L'échelle de prévalence s'étend de moins de 2% en Iran à plus de 16% au Japon et en Suède dans le groupe des 6-7 ans et de moins de 1% en Albanie à plus de 17% au Nigeria dans le groupe des 13-14 ans. Ces prévalences sont légèrement inférieures dans le groupe des enfants de 6-7 ans que chez les adolescents de 13-14 ans. Il existe une forte corrélation dans chaque centre entre les prévalences retrouvées chez les 6-7 ans et les 13-14 ans.

Tableau 17 : Pays à prévalences de DA les plus faibles dans le groupe des 6-7 ans d'après l'étude ISAAC (Williams et coll., 1999).

Pays	Prévalence de DA (en%)
Iran	1,1
Albanie	2,5
Inde	2,7
Singapour	2,8
Espagne	3,3
Taiwan	3,5
Hong-Kong	3,9
Grèce	4,1
Oman	4,2
Malte	4,2

Tableau 18 : Pays à prévalences de DA les plus fortes dans le groupe des 6-7 ans d'après l'étude ISAAC (Williams et coll., 1999).

Pays	Prévalence de DA (en%)
Suède	18,4
Japon	16,9
Nouvelle-Zélande	14,7
Thaïlande	11,9
Chili	10,9
Australie	10,9

Tableau 19 : Pays à prévalences de DA les plus faibles dans le groupe des 13-14 ans d'après l'étude ISAAC (Williams et coll., 1999).

Pays	Prévalence de DA (en %)
Albanie	0,8
Chine	1,2
Taiwan	1,4
Georgie	2,5
Iran	2,6
Hong-Kong	2,7
Ouzbékistan	3,0
Russie	3,0
Grèce	3,1

Tableau 20 : Pays à prévalences de DA les plus faibles dans le groupe des 13-14 ans d'après l'étude ISAAC (Williams et coll., 1999).

Pays	Prévalence de DA (en %)
Nigeria	17,7
Royaume-Uni	15,8
Finlande	15,6
Suède	14,5
Irlande	13,6
Nouvelle-Zélande	12,7
Paraguay	10,8

Précédemment, les études de prévalence de DA ont surtout concerné les pays d'Europe du Nord. Ceci a pu laisser suggérer que cette pathologie concernait les pays développés en climat tempéré. L'étude ISAAC suggère que la DA est un problème majeur de santé publique partout dans le monde : entre 5 et 20% des enfants de 6-7 ans et 13-14 ans sont touchés.

La synthèse des résultats de cette phase laisse apparaître des regroupements de prévalence de même niveau. La concentration géographique de prévalences faibles s'observe selon une bande s'étendant de la Chine à l'Europe de l'Est en passant par l'Asie Centrale et les pays du Moyen-Orient (il en est de même pour l'asthme). A l'opposé, dans une même zone géographique, les prévalences peuvent largement varier. C'est le cas en Europe où la Scandinavie et le Royaume-Uni présentent de fortes prévalences. L'Europe de l'Ouest affiche des prévalences intermédiaires, alors que les anciennes républiques socialistes montrent pour beaucoup les prévalences les plus faibles de cette étude (Anonyme, 1998b ; Williams et coll., 1999).

4. Conclusion:

L'ensemble des études présentées dans ci-dessus a permis d'affiner les connaissances concernant la prévalence et la répartition des maladies allergiques. Ainsi, en général, les pays développés, à haut niveau d'industrialisation et d'urbanisation, souffrent beaucoup plus de maladies allergiques que les pays émergents ou en voie de développement, à forte population rurale. Cette étude réfute donc la thèse selon laquelle la faible prévalence d'allergie serait due à un défaut de diagnostic et à l'absence de prise en compte de ces maladies « mineures » dans des pays où les grands problèmes infectieux et /ou de mortalité infantile sont les problèmes « majeurs ». En outre, il existe un gradient Nord-Sud et Ouest-Est pour la fréquence des maladies allergiques. C'est au Nord et à l'Ouest qu'elles sont le plus élevées. Ce constat est fortement marqué et frappant en Europe.

Le continent africain a été très peu pris en compte dans ces études. La majorité des états le composant fait partie du Tiers Monde : les prévalences devraient donc être très faibles. Néanmoins, l'étude ISAAC montre que l'écart avec les prévalences recueillies dans les pays industrialisés tend à se restreindre. Ces prévalences restent toutefois inférieures aux valeurs maximales des pays anglophones, ce que nous avons pu observer, par exemple, pour les symptômes d'asthme (Tableaux 21 et Tableaux 212).

Tableaux 21 et 22 : Prévalences de crise d'asthme au cours des 12 derniers mois chez des adolescents de 13-14 ans. Rapprochement entre 7 pays africains et cinq pays industrialisés. (Asher et coll., 2006)

Pays	Prévalence (%)	Pays	Prévalence (%)
Afrique du Sud	16,1	Allemagne	14,2
Kenya	13,9	Japon	13,4
Nigéria	10,7	Suède	12,6
Ethiopie	10,7	Portugal	9,5
Tunisie	8,5	Italie	9,4
Maroc	7,8		
Algérie	5,9		

Ces constatations sont donc en contradiction avec les conclusions énoncées précédemment. D'autres pays émergents ou en voie de développement, comme les pays sud-américains et asiatiques, ont été plus largement étudiés mais les conclusions restent identiques.

Toutefois, il faut souligner deux points essentiels. En premier lieu, toutes les enquêtes n'étudient pas les mêmes pathologies pour définir la prévalence des "maladies allergiques" en général. En outre, elles ne se basent pas sur des critères identiques pour diagnostiquer une même pathologie allergique. Ce manque de standardisation constitue un frein à la comparaison géographique des prévalences. Enfin, la plupart des études ne se sont intéressées qu'aux capitales et aux villes importantes de certains états du Tiers Monde. Pour certains auteurs le paradoxe observé ci-dessus ne s'observe que dans les zones urbaines et pas dans les zones rurales. Ce serait l'adoption du mode de vie occidental qui en serait la cause principale.

II. Evolution de la prévalence des maladies allergiques : l'effet cohorte

1. Observations précédant les études de grande envergure :

a) Asthme :

Quelques chiffres existaient avant l'étude ISAAC. L'OMS avait remarqué que la prévalence de l'asthme avait doublé en 10-15 ans dans la plupart des pays industrialisés (Anonyme, 1995). Selon certains auteurs (Magnus, Jaakkola, 1997), il ne peut être exclu qu'une part de l'augmentation de cette prévalence puisse s'expliquer par l'amélioration du repérage des signes cliniques et des moyens de diagnostic de l'asthme.

Plusieurs études effectuées à travers le monde témoignent que depuis 1960, la fréquence de l'asthme s'accroît de 6 à 10% par an chez l'enfant, quel que soit le pays ou l'ethnie (Evans et coll., 1987 ; Burney et coll., 1990). Aux Etats-Unis, entre 1985 et 1994, la proportion de patients asthmatiques âgés de moins de 18 ans est passée de 4,7 à 7,0% (Figure 22).

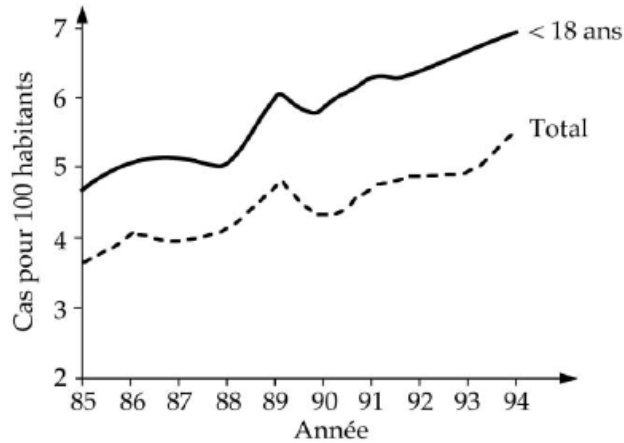


Figure 22 : Evolution de la prévalence d’asthme aux Etats-Unis entre 1985 et 1994 chez les moins de 18 ans (Anonyme, 2002a).

En Australie durant les années 80, la prévalence d’asthme chez les enfants de Belmont et Wagga-Wagga âgés de 8 à 11 ans a augmenté. Elle est passée respectivement entre 1982 et 1992 de 10,4% à 27,6% et de 15,5% à 23,1% (Peat et coll., 1994).

Dans les pays en voie de développement, la prévalence d’asthme est considérée comme faible, mais plusieurs études ont montré une augmentation de l’asthme infantile, particulièrement dans les villes (Van Niekerk et coll., 1979).

En France, les résultats d’enquêtes menées à Paris en 1968, 1982, et 1992 rendent parfaitement compte de l’évolution de la prévalence de l’asthme chez des adultes jeunes. Elle est passée de moins de 5% en 1968 à environ 15% en 1992 (Perdrizet et coll., 1987) (Figure 23). Cette tendance générale est appuyée par certains indicateurs comme les chiffres croissants des admissions à l’hôpital (Kun et coll., 1993).

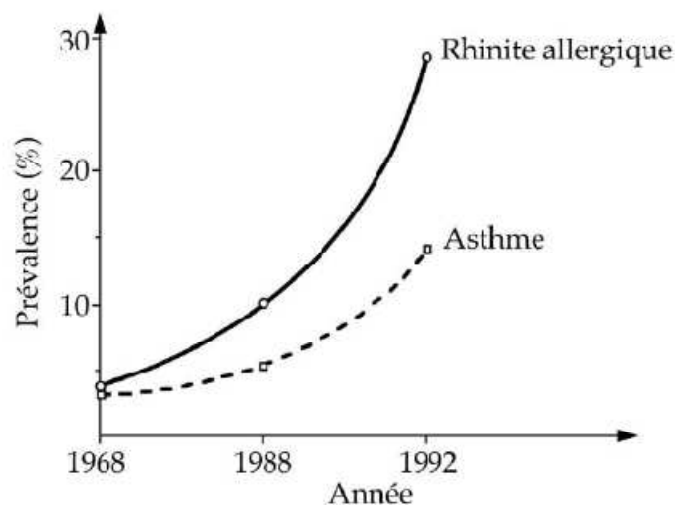


Figure 23 : Evolution de la prévalence de l’asthme et de la rhinite allergique à Paris chez les 20-24 ans entre 1968 et 1992 (Anonyme, 2002a).

b) Rhinite allergique :

La prévalence de la rhinite allergique est en augmentation dans la plupart des pays. Ainsi, chez les adolescents anglais âgés de 16 ans, elle est passée en l'espace de douze ans de 12% (adolescents nés en 1958) à 23% (adolescents nés en 1970). Aux Etats-Unis, une augmentation de 15% à 26% est observée chez les adolescents de 18 ans entre les périodes de surveillance 1962-65 et 1976-80 (Sly, 1999). Chez l'enfant, les prévalences de l'atopie et de la rhinite allergique à Leipzig (ex Allemagne de l'Est) sont passées de 19,3% à 26,7% et de 2,3% à 5,1% respectivement entre 1991-1992 et 1995-1996 (Von Mutius et coll., 1998). Pour Perdrizet et coll. la rhinite allergique a vu sa prévalence passer de 3% à 15% en France entre 1968 et 1992 (Figure 23).

c) Dermatite atopique :

Les études de population ont montré que la DA était une pathologie relativement commune aujourd'hui, mais surtout que sa fréquence avait augmenté depuis au moins quatre décennies. En effet, environ 2 à 3% des enfants souffraient de DA avant 1960 contre 4 à 8% et 9 à 12% respectivement au cours des années 60 et 70 (Schultz Larsen et coll., 1992). Une étude de cohorte estime que ces chiffres étaient encore plus importants en Grande Bretagne (Figure 24) (Eichenfield et coll., 2003).

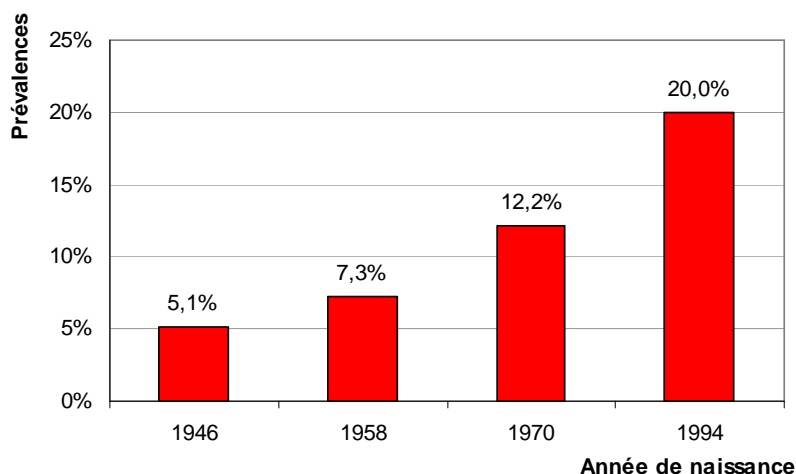


Figure 24 : Evolution de la prévalence de DA chez des enfants anglais en fonction de leur année de naissance (Eichenfield et coll., 2003).

La plupart des études réalisées plus récemment confirment cette tendance. C'est le cas chez les enfants suisses entre 1992 et 2001 (Grize et coll., 2006). Des pays industrialisés possédant des modes de vie différents ont aussi fait face à une augmentation de la fréquence de cette pathologie. C'est le cas du Japon entre 1985 (15,0%) et 1993 (24,1%) (Yura, Shimizu, 2001).

2. L'étude ISAAC :

Il n'existait aucune étude regroupant l'évolution de la prévalence mondiale des maladies allergiques. C'est pour y remédier que la phase III de l'étude ISAAC a été construite.

Les analyses montrent des modifications pour les trois pathologies : leur prévalence moyenne globale a augmenté entre les phases I et III. Des diminutions mais aussi des augmentations sont observées, ces dernières étant deux fois plus fréquentes (Tableau 23).

Les auteurs ont cherché les régions pour lesquelles une augmentation des prévalences des trois pathologies était plus fréquente qu'une diminution. Dans le groupe des 6-7 ans, elles se situent dans la zone Asie-Pacifique, en Inde, Amérique du Nord, Europe de l'Ouest et les pays de l'est de la Méditerranée. Dans le groupe des 13-14 ans, elles se situent en Afrique, Asie-Pacifique, Inde, Amérique latine, Europe de l'Ouest et de l'Est. Certaines régions ont été cependant moins largement étudiées que d'autres. C'est le cas de l'Afrique dans le groupe des 6-7 ans.

Tableau 23 : Evolution des prévalences de maladies allergiques entre les phases I et III de l'étude ISAAC (Asher et coll., 2006).

Les chiffres présentés ici font état du nombre de centres où une modification est intervenue. Ceux-ci sont ensuite ventilés en modification (augmentation ou diminution) statistiquement significative (SS) ou non.

N.B. : 64 et 106 centres ont participé respectivement pour le groupe des 6-7 ans et des 13-14 ans.

	Symptômes d'asthme			
	Nombre et % de centres présentant un changement	Augmentation SS	Diminution SS	Modifications non SS
Groupe des 6-7 ans	39 (59%)	25	14	27
Groupe des 13-14 ans	82 (77%)	42	40	24
	Symptômes de rhinite allergique			
	Nombre et % de centres présentant un changement	Augmentation SS	Diminution SS	Modifications non SS
Groupe des 6-7 ans	53 (80%)	44	9	13
Groupe des 13-14 ans	74 (70%)	48	26	32
	Symptômes de dermatite			
	Nombre et % de centres présentant un changement	Augmentation SS	Diminution SS	Modifications non SS
Groupe des 6-7 ans	52 (81%)	44	8	12
Groupe des 13-14 ans	79 (75%)	47	32	26
	Ensemble des symptômes			
	Nombre et % de centres présentant un changement	Augmentation SS	Diminution SS	Modifications non SS
Groupe des 6-7 ans	18 (28%)	16	2	46
Groupe des 13-14 ans	31 (30%)	20	11	74

Plus généralement, comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses études ont montré un très fort accroissement de l'asthme et des maladies allergiques en général dans les pays industrialisés. Ceci est particulièrement marqué chez les sujets les plus jeunes. L'étude ISAAC nous le confirme : c'est dans le groupe des 6-7 ans que l'aggravation semble la plus sensible (Asher et coll., 2006).

3. Deux hypothèses : l'effet période et l'effet cohorte.

Une prévalence plus élevée dans les générations les plus jeunes peut traduire soit un "effet période" soit un "effet cohorte" (Aubier et coll., 2005).

"L'effet période" traduirait l'accroissement de l'exposition aux facteurs environnementaux. Celui-ci aurait accru le risque de développer une maladie allergique chez la totalité des sujets sensibles. "L'effet cohorte" se définit pour Aubier et coll. (2005) par un changement de l'état de santé des cohortes successives dues à des modifications qualitatives environnementales ayant pour conséquence une augmentation de l'incidence de l'asthme –et plus généralement des allergies– dans les générations les plus jeunes. Donc, au cours des quarante dernières années, ces modifications auraient progressivement affecté la prévalence au sein des groupes les plus jeunes mais pas des plus âgés (Asher et coll., 2006). Plusieurs études fournissent des preuves permettant de s'orienter vers un effet cohorte (Heinrich et coll., 1998 ; Upton et coll., 2000). Une différence de prévalence entre le groupe des 6-7 ans et le groupe des 13-14 ans avait déjà été remarquée lors de la phase I de l'étude ISAAC (Anonyme, 1998a).

4. Etat des lieux dans les pays non développés ou en voie de développement :

En 1992, Burney avait confirmé que la prévalence d'asthme, de maladies allergiques et de sensibilisation allergénique variait entre différentes régions d'un même pays. Ceci était particulièrement marqué dans les pays en voie de développement. Les communautés rurales pauvres affichaient des prévalences extrêmement faibles, contrairement aux zones urbaines. Depuis, d'autres études sont venues appuyer ce constat : en Ethiopie (Yemaneberhan et coll., 1997) et en Palestine (Hasan et coll., 2000) pour l'asthme diagnostiqué et la respiration sifflante, en Turquie pour la rhinite allergique (Cingi et coll., 2005), en Pologne pour les symptômes respiratoires et la sensibilisation aux allergènes (Braback et coll., 1994) et chez des enfants scolarisés au Kenya pour l'asthme, la rhinite allergique et la dermatite atopique (Odhiambo et coll., 1998). Dans les pays en voie de développement ou faiblement développés, le milieu urbain semblerait donc plus propice au développement des allergies et des maladies qui en découlent. Ceci est confirmé par les conclusions d'une étude réalisée en Mongolie. Les risques de conjonctivite allergique ou de sensibilisation étaient significativement plus faibles chez les personnes restées depuis leur enfance en zone rurale par rapport aux individus qui avaient émigré en zone urbaine. Ces derniers étaient eux-mêmes moins à risque que les citadins d'origine (Viinanen et coll., 2007). Un environnement urbain et/ou l'absence d'environnement rural apparaissent donc comme un (des) risque (s) de développer des pathologies allergiques

Pourtant, dans certains pays africains, il semble que les différences de prévalence entre la ville et la campagne ne soient pas significatives. C'est le cas en Gambie où une étude réalisée en

1996-1997 laisse apparaître des taux de respiration sifflante au cours des 12 derniers mois et d'asthme diagnostiqué faibles mais comparables entre les milieux urbains et ruraux traditionnels. Cependant, ces résultats contrastent avec les hautes prévalences des skin prick-tests aux aéroallergènes (38% et 27% respectivement chez les sifflants et non sifflants) reflet des fortes sensibilisations. Ceci sous-entendrait l'existence de facteurs protecteurs vis-à-vis de l'asthme malgré une sensibilisation au sein de ces populations (Walraven et coll., 2001).

5. Les pays développés :

Les conclusions des études menées au sein des pays développés restent moins tranchées. Devereux et coll. ont étudié les symptômes caractéristiques d'asthme chez des hommes âgés de 20 à 44 ans dans les régions du nord de l'Angleterre. Ils concluent à des différences non significatives entre la ville de Newcastle et le comté rural de Cumbrie (Devereux et coll., 1996). Il en est de même en Ecosse, chez 1 919 enfants âgés de 12 à 13 ans, pour l'asthme rapporté et la respiration sifflante (Austin et coll., 1994). Au contraire, en Italie, chez de jeunes appelés au service militaire, la prévalence d'asthme est 3 fois plus importante si ceux-ci proviennent de la ville (Attena et coll., 1999).

A plus large échelle, une méta-analyse conduite en 2005 et concernant des études menées depuis 1966 aux Etats-Unis se prononce pour des prévalences d'asthme comparables chez des enfants citadins et ruraux (Ownby, 2005). Aligne et coll. (2000) sont partis du constat bien accepté que la prévalence d'asthme est plus élevée dans les populations noires que blanches aux USA. Cette théorie s'est confirmée dans leur étude. Pourtant, après ajustement, ils ont prouvé que les populations noires ne présentaient pas plus de risques de développer un asthme que les autres ethnies. La race ou le niveau de vie ne rentrent pas en compte pour expliquer ces différences. C'est, d'après ces auteurs, la vie en milieu urbain qui est la cause principale d'augmentation du risque asthmatique dans les populations noires mais aussi chez toutes les autres races.

En France, le constat est sensiblement le même. Une enquête menée par Charpin et coll. réfutait déjà en 1988 l'hypothèse d'une influence du milieu urbain sur les prévalences d'asthme et de rhinite allergique chez des adultes de Marseille. Fontaine et coll. (1999) sont parvenus à la même conclusion une décennie plus tard pour l'asthme chez des enfants du Calvados.

L'hypothèse d'une influence du milieu rural et/ou urbain sur l'asthme et les maladies allergiques apparaît donc plausible dans les pays faiblement développés ou en voie de développement. Certaines études s'orientent vers l'existence de facteurs protecteurs vis-à-vis de l'expression des maladies allergiques dans ces pays. Dans les pays industrialisés, il s'avère que les conclusions restent moins catégoriques. Il est vraisemblable que la présence de quelques facteurs déclencheurs ou l'absence de certains autres protecteurs regroupés par les modes de vie urbains soient plus directement en relation avec l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques. Si on admet que c'est l'environnement en premier lieu qui influence le déclenchement des maladies allergiques, alors une hypothèse pourrait expliquer les différences géographiques des prévalences d'allergie. Au lieu de s'orienter vers la présence de facteurs déclencheurs, certains auteurs privilégient l'absence de facteurs « protecteurs » de l'allergie dans les milieux urbains et ruraux des pays développés. Ces facteurs seraient présents dans les pays en voie de développement ou non développés.

III. Conclusions :

Les études précédant les enquêtes de grande envergure ISAAC et ECRHS avaient déjà, à un niveau peu étendu, détecté une recrudescence des maladies allergiques. Selon les auteurs et les pathologies étudiées, les prévalences avaient été multipliées par un facteur allant de 1,5 à 4 au cours des quarante dernières années. C'est ce que l'étude ISAAC nous confirme : les augmentations de prévalence sont deux fois plus fréquentes que les diminutions.

Le groupe des enfants de 6-7 ans apparaît comme le plus touché par cette aggravation. Les épidémiologistes ont donc émis l'hypothèse d'un effet cohorte pour répondre à ces modifications.

Néanmoins, les chiffres obtenus dans les différentes études présentées ici ne sont valables que pour le centre, la ville ou la région correspondant. On ne saurait extrapoler pour une région, un pays ou un continent tout entier à partir de ceux-ci : les différences de prévalence sont parfois trop importantes entre les centres. Ceci est flagrant pour certains pays comme par exemple l'Inde où la prévalence de respiration sifflante est de 0,8% à Akola et de 24,6% à Kottayam chez les 6-7 ans. Néanmoins, certains pays comptent un nombre important de centres. On peut dans ce cas élaborer une tendance pour le pays, ce qui permet de réaliser des comparaisons entre pays ou continents (Anonyme, 1998a).

La plupart des pays en voie de développement, particulièrement africains, ont été encore une fois très peu étudiés. Pourtant, il semble que l'adoption d'un "style de vie occidental" soit souvent en rapport avec l'augmentation des pathologies allergiques. L'Afrique et particulièrement ses zones encore préservées, pourraient être une opportunité unique d'étudier les facteurs de risque et de protection ainsi que l'influence de l'urbanisation et de l'occidentalisation sur le développement des allergies.

Grâce à un raisonnement semblable, nous allons tenter de dégager une tendance pour un autre groupe de pathologies en lien étroit avec une dysrégulation du système immunitaire : les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Leur épidémiologie au cours des dernières décennies sera ainsi comparée entre les pays développés et les pays en voie de développement.

B. Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales au cours des dernières décennies et répartition actuelle :

Le groupe des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) englobe aujourd'hui deux pathologies à l'étiologie multifactorielle, complexe et incomplètement connue : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) (Loftus, Sandborn, 2002). Elles se déclarent préférentiellement chez les adolescents et les adultes jeunes.

Ces pathologies peuvent se localiser à un niveau quelconque de l'intestin pour la MC et se limite à sa région distale pour la RCH. Lors du diagnostic, elles peuvent parfois être impossibles à différencier (Kirsner, 1991). Les manifestations dépendent du siège et de l'étendue des lésions. Il s'agit principalement de diarrhées chroniques, sanglantes ou non, accompagnées de douleurs abdominales, de symptômes anaux ou péri-anaux et d'une altération de l'état général (Seksik, 2007). Des manifestations extra-intestinales de type ostéo-articulaires, cutanés, oculaire... peuvent exister dans 20 à 50% des cas (Sibai et coll., 2008). Les MICI ne sont généralement pas associées à une augmentation de mortalité mais à une aggravation de la morbidité ainsi qu'à une détérioration de la qualité de vie (Loftus, Sandborn, 2002).

Actuellement, l'hypothèse communément admise pour expliquer le développement des MICI serait une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse dirigée contre des éléments de la flore intestinale (Laclotte et coll., 2008). La prédisposition génétique jouerait un rôle important dans la genèse de cette pathologie comme le prouvent les taux plus élevés de concordance pour les MICI chez les jumeaux monozygotes par rapport aux hétérozygotes. Pourtant, 40 à 50% des individus possédant des caractères génétiques identiques ne sont pas concordants pour la MC (Orholm et coll., 2000). Ceci laisse donc une large place aux facteurs environnementaux pour expliquer ces pathologies. Parmi ceux-ci seul le tabagisme est universellement reconnu (Loftus, 2004). Il ne fait ainsi aucun doute qu'une cause unique ne peut à elle seule expliquer le développement des MICI. C'est l'association des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux, chacun en proportion variable, qui détermine la survenue de ces pathologies.

L'aspect épidémiologique des MICI va être mis en lumière dans les paragraphes qui suivent. En effet, l'évolution de l'incidence au cours des cinquante dernières années et l'étude de leur

distribution géographique actuelle pourraient mettre en relief une éventuelle étiologie de ces pathologies.

I. Evolution et répartition des MICI au cours des dernières décennies :

Les MICI sont des pathologies déjà décrites il y a plusieurs centaines d'années mais identifiées seulement comme telles au début du XX^e siècle principalement aux Etats-Unis et en Europe du Nord (Russel, 2000). Elles ont été depuis largement étudiées (Loftus, 2004).

1. Evolution dans les pays développés :

a) Evolution de l'incidence :

L'incidence correspond à la fréquence de nouveaux cas au cours d'une période déterminée. Pour les MICI, elle est exprimée en nombre de cas par 100 000 personnes et par an (cas/10⁵ personnes-année) (Loftus, 2004). La première évaluation de l'incidence des MICI a été menée rétrospectivement à Rochester (Minnesota, USA) au cours de la période 1934-1954. Elle était de 1,9 cas/10⁵ personnes-année (Russel, 2000). Le faible nombre d'études réalisées lors de cette période a tout de même permis de mettre en évidence une croissance de l'incidence des MICI vers la fin des années 1930 aux Etats-Unis et au cours des années 1950 en Europe du Nord et de l'Ouest. Depuis les années 1960, le nombre d'études s'intéressant à l'incidence des MICI s'est considérablement multiplié (Lakatos, 2006). Ces enquêtes ont montré rétrospectivement un accroissement de l'incidence des MICI depuis la fin de la Seconde Guerre Mondiale. Cet accroissement est particulièrement marqué dans les régions historiquement associées à ces pathologies, c'est-à-dire aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Scandinavie (Figure 25).

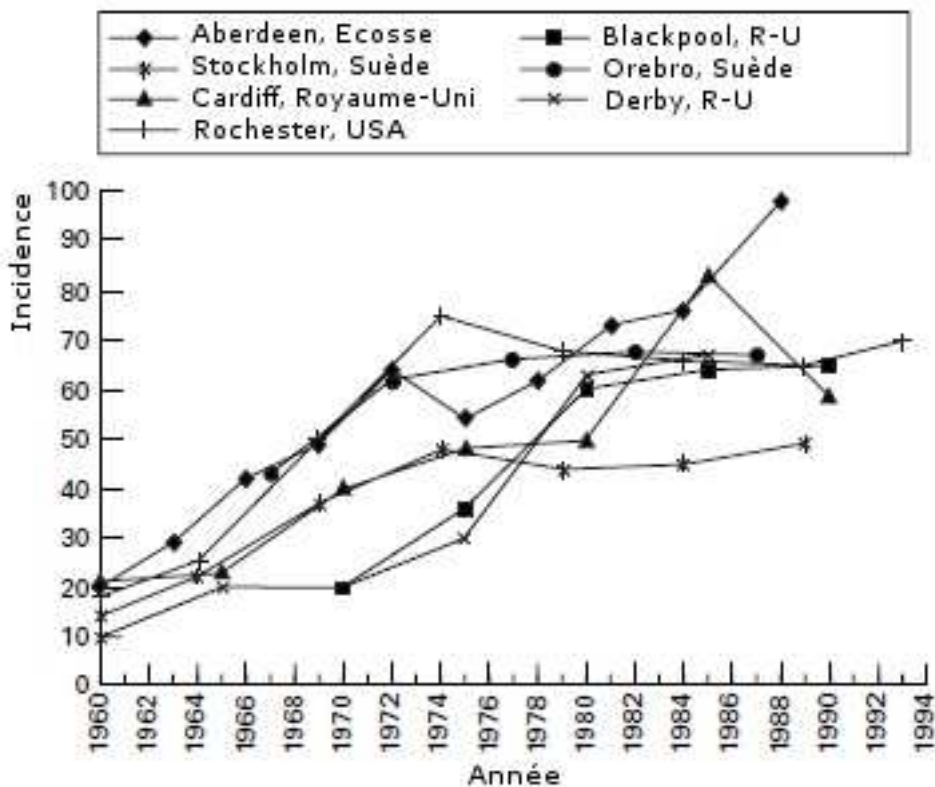


Figure 25 : Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn dans les pays développés au cours des cinquante dernières années à travers 7 exemples (Loftus, 2004)

Les incidences sont exprimées en nombre de cas par 10^6 personnes et par an.

Il a été démontré que l'incidence de la MC a été multipliée par 3 chez les enfants en Ecosse entre 1968 et 1983 et avait encore augmenté de 30% entre 1983 et 1995 (de Mesquita et coll., 2008). De même, cette incidence s'est accrue dans d'autres pays comme en Italie, à Florence, où elle est passée de 3,8 à 9,6 cas/ 10^5 personnes-année pour la RCH et de 1,9 à 3,4 cas/ 10^5 personnes-année pour la MC entre 1978 et 1992 (Trallori et coll., 1996). Le schéma est identique en Amérique du Nord : une étude de cohorte réalisée dans le Minnesota a montré une augmentation de la prévalence de 58% la MC entre 1983 et 1991 et de 229% de la RCH entre 1965 et 1991 (Loftus, Sandborn, 2002) A l'heure actuelle, l'incidence de la MC dans la population générale des pays industrialisés s'établit en moyenne entre 5 et 7 cas/ 10^5 personnes-année. Elle est de 5,6 cas/ 10^5 personnes-année en Europe selon le groupe d'étude EC-IBD. La tendance pour la RCH est moins tranchée. En moyenne, en Europe, son incidence est de 10,4 cas/ 10^5 personnes-année (Lakatos, 2006). Elle varie pourtant considérablement : 3 nouveaux cas pour 100 000 personnes et par an sont diagnostiqués en Allemagne et dans le nord de la France alors que ce chiffre franchit la barre des 20 cas aux Iles Féroé (Russel, 2000). De manière générale, l'augmentation de l'incidence de la RCH précède toujours celle de la MC de 15 à 20 ans (de Mesquita et coll., 2008). Dans la plupart

des pays européens, l'incidence de la RCH avait atteint un plateau vers la fin des années 1990 alors que celle de la MC continuait à augmenter. Si l'évolution des prévalences et des incidences est analysée sur les cinquante dernières années, leur augmentation est très franche des années 1950 aux années 1970 et beaucoup moins marquée voire nulle ensuite (Loftus, Sandborn, 2002). Certaines données récentes tendent à prouver que l'Europe du Nord échappe à ce schéma : l'incidence de l'ensemble des MICI y serait toujours en augmentation (Lakatos, 2006).

b) Prévalence et incidence actuelles des MICI dans les pays développés :

Il a été estimé que les populations résidant dans les zones de forte prévalence faisaient face à un risque compris entre 0,5 et 1,0% de développer une MICI au cours de leur vie. Ceci en fait le type de pathologie chronique inflammatoire le plus fréquent après la polyarthrite rhumatoïde (Logan, 1998).

b.1) Maladie de Crohn :

La prévalence de la MC en Amérique du Nord s'étend à l'heure actuelle de 26,0 à 198,5 cas/10⁵ personnes. L'incidence varie de 3,1 à 14,6 cas/10⁵ personnes-année. Si on extrapole aux 320 millions d'habitants des Etats-Unis et du Canada réunis, alors entre 10 000 et 47 000 personnes sont nouvellement diagnostiquées chaque année et 630 000 individus au total souffrent de cette pathologie. En Europe, l'incidence se situe entre 0,7 et 9,8 cas/10⁵ personnes-année et la prévalence s'établit entre 8,3 et 214,0 cas/10⁵ personnes. Ces chiffres sont de l'ordre de ceux observés en Amérique du Nord. L'Europe comptant environ 400 millions d'habitants, 850 000 personnes souffrent de la MC et entre 2 800 et 39 200 nouveaux cas diagnostiqués sont réalisés chaque année (Loftus, Sandborn, 2002 ; Loftus, 2004).

b.2) Rectocolite hémorragique :

En Amérique du Nord, la prévalence de la RCH oscille entre 37 et 246 cas/10⁵ personnes. L'incidence se situe entre 2,2 et 14,3 cas/10⁵ personnes-année. Ceci représente donc entre 7000 et 46000 personnes nouvellement diagnostiquées chaque année pour un total de 780 000 individus atteints aux Etats-Unis et au Canada. En Europe, la prévalence s'établit entre 21,4 et 243,0 cas/10⁵ personnes et l'incidence entre 1,5 et 20,3 cas/10⁵ personnes-année. Ceci représente donc 1 million de personnes touchées en Europe et 6 000 à 66 000 nouveaux diagnostics chaque année (Tableau 24) (Loftus, Sandborn, 2002 ; Loftus, 2004).

Tableau 24 : Incidences, prévalences, estimations du nombre total de nouveaux cas par an et estimation du nombre total de cas en Amérique du Nord et en Europe au cours des années 2000 (Loftus, Sandborn, 2002 ; Loftus, 2004).

	Amérique du Nord		Europe	
	MC	RCH	MC	RCH
Incidence (en cas/10 ⁵ personnes et par an)	3,1 - 14,6	2,2 - 14,3	0,7 - 9,8	1,5 - 20,3
Prévalence (en cas/10 ⁵ personnes)	26,0 - 198,5	37,0 - 246,0	8,3 - 214,0	21,4 - 243,0
Estimation du nombre de nouveaux cas par an	10 000 – 47 000	7 000 -46 000	2 800 – 39 200	6 000 – 66 000
Estimation du nombre total de cas	630 000	780 000	850 000	100 0000

c) Répartition des MICI dans les pays développés :

Nous avons remarqué précédemment que, depuis cinquante ans, les MICI ont présenté une augmentation de leur incidence parmi les plus importantes aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Scandinavie. Actuellement, les prévalences y sont également parmi les plus élevées au monde et il n'existe pas de différences statistiquement significatives entre les incidences chez les diverses populations notamment noires et blanches (Fiasse, Latinne, 2006). En outre, les zones à forte prévalence de MC sont aussi des zones à forte prévalence de RCH et inversement (Loftus, 2004). Pourtant, il n'est pas possible d'extrapoler ce constat en affirmant que les MICI sont plus fréquentes dans les pays industrialisés. En effet, des pays asiatiques comme le Japon et la Corée du Sud présentent un niveau de développement comparable à ceux des pays européens ou américains. L'incidence des MICI y est néanmoins encore faible, bien qu'en augmentation. Il serait plus précis d'associer une fréquence élevée de ces pathologies avec les pays dits « de l'ouest » (Karlinger et coll., 2000).

Parmi ces régions, l'Europe fut, au cours de années 1970-1980, le premier continent où l'on observa un gradient nord-sud pour l'incidence et la prévalence des MICI (Lakatos, 2006). Dans une certaine mesure, ce gradient existe toujours entre les pays à fortes prévalences et incidences au nord et les pays à faibles prévalences et incidences au sud. Le Royaume-Uni est la région à plus forte prévalence de MICI au sens général alors que la Croatie présente la plus faible. Pour chaque pathologie, les incidences les plus fortes de RCH et de MC sont observées respectivement en Scandinavie et au Royaume-Uni. L'Europe du Sud présente les incidences de MICI les plus faibles. C'est le cas dans les pays de l'ex-Yougoslavie, en Espagne et au

Portugal (Loftus, Sandborn, 2002, Karlinger et coll., 2000). Néanmoins, au cours des années 1990, les résultats de l'étude ECIBD ont nuancé ce constat. Les écarts d'incidence observés entre les pays d'Europe du Nord et l'Europe du Sud n'étaient que de 40% pour la RCH et 80% pour la MC, soit beaucoup moins que ceux observés précédemment. Ceci peut refléter l'augmentation de l'incidence des MICI en Europe du Sud et sa stabilisation en Europe du Nord et de l'Ouest (Shivananda et coll., 1996). Ce gradient nord-sud a également été observé en Amérique du Nord (Sonnenberg et coll., 1991).

2. Evolution et répartition des MICI dans les autres régions du globe :

Les MICI ne sont bien entendu pas absentes des autres parties du monde mais historiquement, elles y étaient rares. Les études ayant suivi précisément ces pathologies dans ces régions le sont tout autant. Elles sont en outre limitées à des séries de population plus réduites ce qui peut biaiser les résultats. Elles ont été effectuées principalement en Europe de l'Est et en Asie (Russel, 2000). Peu se sont intéressées à l'Afrique, à l'Amérique du Sud et à l'Amérique Centrale (Lakatos, 2006). Ces études s'accordent pourtant en faveur de prévalences et incidences faibles mais en augmentation. Schématiquement, la fréquence des MICI est élevée en Amérique du Nord, en Europe du Nord et de l'Ouest, moyenne en Australie, en Afrique du Sud, en Israël ainsi qu'en Europe du Sud et de l'Est et faible en Asie, au Moyen-Orient, en Amérique du Sud et Centrale ainsi qu'en Afrique (Karlinger et coll., 2000).

a) Europe du Sud et de l'Est :

Les incidences et prévalences des MICI ont principalement été étudiées en Hongrie, Tchécoslovaquie et en Yougoslavie. Entre 1980 et 1989, l'incidence de la RCH était légèrement supérieure à 3 cas/10⁵ personnes-année et entre 1970 et 1989, celle de la MC était comprise entre 0,6 et 0,7 cas/10⁵ personnes-année. Ces chiffres se rapprochent de ceux relevés en Europe du Nord et de l'Ouest au cours des années 1940-1950 (Russel, 2000). Néanmoins, la courbe des incidences a marqué une forte augmentation au cours des années 1990 (Lakatos et coll., 2004). Certaines régions comme la Croatie (Sincic et coll., 2006) ont alors atteint des incidences proches de celles observées en Europe de l'Ouest tandis que d'autres, comme la Roumanie (Gheorghe et coll., 2004) ou l'Estonie (Salupere, 2001), présentaient encore des incidences très faibles.

b) Asie :

Les enquêtes ont également montré des changements notables dans l'épidémiologie des MICI (Yang et coll., 2001). Leurs incidences et prévalences en Asie de l'Est sont encore basses en comparaison de celles des pays industrialisés dits "de l'ouest". Mais elles ont crû rapidement ces deux dernières décennies (Yang et coll., 2000). En Corée du Sud, l'incidence de la MC a été en effet multipliée par 20 passant de 0,05 cas/10⁵ personnes-année pour la période 1986-90 à 1,34 cas/10⁵ personnes-année pour la période 2001-2005. Celle de RCH a été multipliée par 10 passant de 0,34 cas/10⁵ personnes-année à 3,08 cas/10⁵ personnes-année pour les mêmes périodes (Yang et coll., 2008). Cette tendance s'observe également dans d'autres pays est-asiatiques comme le Japon (Morita et coll., 1995), la Chine (Leong et coll., 2004) ou Singapour (Lee et coll., 2000). Les incidences retrouvées en Australie et en Nouvelle-Zélande étaient de niveaux intermédiaires, comparables à celles observées dans le sud de l'Europe (Anseline, 1995 ; Eason et coll., 1982). Néanmoins, elles ont augmenté régulièrement pour se rapprocher à présent des incidences des pays industrialisés dits "de l'ouest" (Gearry et coll., 2006).

c) Moyen-Orient :

Il présente deux visages. D'une part, Israël affiche des incidences et prévalences semblables à celles observées dans les pays dits "de l'ouest" tout en restant légèrement inférieures. Ce pays est habité majoritairement par de nouveaux migrants juifs et les descendants de migrants plus anciens ayant apporté leur mode de vie occidental. Les juifs y sont 3 à 5 fois plus touchés que le reste de la population (Niv et coll., 2000). D'autre part, les chiffres constatés dans d'autres pays du Moyen-Orient, arabes cette fois-ci, restent toujours faibles. C'est le cas en Arabie Saoudite où l'incidence des MICI était de 0,5 cas/10⁵ personnes-année entre 1993 et 2002 (El Mouzan et coll., 2006) et en Iran (Aghazadeh et coll., 2005). Comme sur d'autres continents, ces chiffres sont en constante augmentation depuis deux décennies (Radhakrishnan et coll., 1997).

d) Afrique et Amérique Latine :

Des statistiques précises sont difficiles à obtenir dans les autres régions du globe. Le faible nombre d'enquêtes et l'accès limité des populations aux structures de santé et aux méthodes de diagnostic des MICI en est la raison principale (Mayberry, Mann, 1989). C'est le cas en Afrique : le peu d'enquêtes disponibles pour ce continent concerne l'Afrique du Sud où les chiffres y sont intermédiaires (Wright et coll., 1983a ; Wright et coll., 1983b) mais en

augmentation (Wright et coll., 1986). Ces pathologies sont également diagnostiquées dans d'autres pays africains mais restent le plus souvent sporadiques (Casanelli et coll., 2004 ; Peghiniet coll., 1990).

Le continent sud-américain a été plus étudié. Sur l'île de Porto Rico, l'incidence des MICI a plus que doublé entre 1996 et 2000 (3,07 cas/10⁵ personnes-année en 1996 et 7,74 cas/10⁵ personnes-année en 2000). Ces chiffres se situent à un niveau intermédiaire (Appleyard et coll., 2004). En revanche, des incidences faibles ont été relevées au Panama (1,2 cas/10⁵ personnes-année), en Argentine (2,2 cas/10⁵ personnes-année) (Linares de la Cal et coll., 1999) et au Brésil (Souza et coll., 2002). Dans ces pays, la RCH est très peu fréquente alors que la MC est sporadique (Linares de la Cal et coll., 1999).

Dans toutes ces régions du globe, l'augmentation des incidences de MICI coïncide le plus souvent avec des changements d'organisation politique, d'environnement social mais aussi avec une industrialisation et une occidentalisation du style de vie qui apportent un bouleversement tant dans l'alimentation que dans l'habitat, la santé, l'hygiène...

II. Conclusion :

Historiquement, les MICI sont des pathologies étroitement associées aux pays industrialisés et plus précisément aux pays dits "de l'ouest". Ceux-ci regroupent l'Amérique du Nord ainsi que l'Europe du Nord et de l'Ouest. Les incidences de MICI y ont considérablement augmenté des années 1930-1940 jusqu'aux années 1990 pour ensuite ralentir leur progression. A l'heure actuelle, ces zones présentent les incidences et prévalences les plus élevées au monde. Les autres pays développés, principalement asiatiques, affichent des chiffres beaucoup plus faibles. Ceci permet d'émettre l'hypothèse d'un lien entre le développement des MICI et le mode de vie occidental.

Aujourd'hui, les pays en voie de développement ou non développés s'engagent seulement dans une occidentalisation de leur mode de vie. Cette théorie est alors d'autant plus plausible que les incidences et prévalences des pays en voie de développement semblent proportionnelles à ce niveau d'occidentalisation. En effet, les régions pauvres comme l'Afrique, les pays pauvres d'Asie, les pays arabes du Moyen-Orient, l'Amérique du Sud et l'Amérique Centrale comptent les incidences et prévalences les plus faibles. En revanche, dans les pays possédant un niveau de développement supérieur comme l'Australie, en Europe du Sud et de l'Est, en Israël, en Afrique du Sud, elles sont intermédiaires.

Mais un mode de vie, par définition complexe, ne peut, en lui même, être à l'origine d'une telle hétérogénéité de l'épidémiologie des MICI sur la planète. Il est en effet formé d'une multitude de composantes relatives à l'habitat, l'alimentation, l'hygiène, la santé, les transports... Une association de facteurs de risque serait plus à même d'expliquer ces différences. Il faut aussi rappeler que d'autres facteurs comme par exemple les facteurs génétiques jouent sans nul doute un rôle capital.

Dans le chapitre suivant, nous allons nous focaliser sur une composante particulière en lien avec le mode de vie : les infections. Les infections parasitaires et plus spécialement les helminthiases seront étudiées. Nous confronterons l'évolution de leur répartition au cours des dernières décennies et leur répartition actuelle entre les pays développés et les pays en voie de développement. Nous tenterons ainsi de dégager un lien entre les helminthiases et les deux groupes de pathologies étudiées précédemment par la comparaison de leur épidémiologie.

C. Evolution géographique et temporelle de la prévalence des pathologies helminthiques :

I. Parasites au cours de l'Histoire :

Les parasites en général et les helminthes en particulier ont de tout temps été étroitement associés à leurs hôtes dont l'Homme. Ils ont su évoluer et s'adapter aux changements de conditions en sélectionnant progressivement des caractéristiques génétiques (Elliott et coll. 2000). Celles-ci auraient influencé en tout premier lieu le système immunitaire humain. Elles auraient permis d'altérer ce dernier dans le but de le détourner des helminthes. Le passage à la chronicité étant devenu possible, la subsistance de l'espèce était alors assurée (van Riet et coll., 2007 ; Yazdanbakhsh et coll., 2001).

Une branche de la parasitologie, la paléoparasitologie, se focalise sur la répartition et la dispersion des parasites sur la planète au cours du passé par l'étude, entre autres, des coprolithes. Elle a permis de retracer l'évolution migratoire de l'Homme au cours du temps et a prouvé son étroite association avec les vers. Nos ancêtres étaient en très grande partie parasités et, dans le cas qui nous intéresse, colonisés pour la plupart par des helminthes. Un historique de la littérature réalisé par Goncalves et coll. (2003) montre que tout au long des 35000 dernières années, les infections helminthiques présentaient une prévalence élevée partout dans le monde. Ceci vaut pour les nématodes (*Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichinella spiralis*, *Ancylostoma duodenale*...), les cestodes (*Taenia* spp., *Hymenolepis nana*, *Diphyllobothrium* spp., *Echinococcus granulosus* ...) ou les trématodes (*Fasciola* spp., *Schistosoma* spp....). Le Tableau 25 récapitule la répartition géographique et temporelle d'*Ascaris lumbricoides* sur différents continents. Il met en évidence une répartition ubiquitaire et permanente du parasite.

Tableau 25 : Répartition géographique et temporelle d'*Ascaris lumbricoides* (Goncalves et coll., 2003).

Chaque période correspond à la détection du ver dans des coprolithes par une étude distincte.

EUROPE	Allemagne	- 6 ^e siècle av JC - 1 ^{er} au 5 ^e siècle - Epoque médiévale	AMERIQUE	Brésil	- 16 ^e siècle	
	Angleterre	- 4000 -2500 av JC - Période romaine - 2 ^e siècle - 3 ^e siècle - 9 ^e -10 ^e siècle - 11 ^e siècle - 12 ^e siècle - 13 ^e -14 ^e siècle - 14 ^e -16 ^e siècle		Canada	- 17 ^e siècle	
				Etats-Unis	- 11 ^e -3 ^e siècle av JC - 2 ^e siècle av JC - 9 ^e -12 ^e siècle - 18 ^e siècle	
			Pérou			- 2300 av JC
			AFRIQUE		Afrique du Sud	- 8 ^e -5 ^e siècle av JC
					Egypte	- 3 ^e siècle av JC
					Israël	- 13 ^e siècle
			OCEANIE		Nouvelle-Zélande	- 19 ^e siècle
	Belgique	- 18 ^e siècle				
	Danemark	- 8 ^e siècle				
France	- 3000-2500 av JC - 3600 av JC - 3700-2400 av JC - 2 ^e siècle - 14 ^e -15 ^e siècle - 15 ^e -16 ^e siècle - 17 ^e -18 ^e siècle					
Norvège	- 15 ^e siècle					
Pays -Bas	- 1 ^{er} siècle - 13 ^e -14 ^e siècle					
République Tchèque	- 17 ^e siècle av JC					
Suisse	- 8000-5000 av JC					

Il existait pourtant des aires de répartition spécifiques de chaque espèce. Elles dépendaient principalement des conditions environnementales (chaleur, humidité...) favorables au développement des cycles de reproduction. Par exemple, *A. duodenale* était très présent dans le bassin méditerranéen et dans tout le sud-est asiatique alors que *N. americanus* était lui plus commun en Afrique du Sud, en Amérique et dans les îles du Pacifique. Ces deux vers nécessitent en effet un environnement chaud et humide pour compléter leur cycle à l'extérieur de leur hôte.

Les variations géographiques pour une espèce donnée au cours du temps suivent le plus souvent les bouleversements climatiques.

II. La répartition des parasites de nos jours :

1. Etat actuel et évolution de la prévalence des helminthiases au cours des deux derniers siècles dans les pays développés :

Jusqu'au premier tiers du 20^e siècle, la colonisation humaine par les helminthes était universelle. L'amélioration des conditions de vie et en premier lieu de l'hygiène au sens large du terme dans les pays développés (mise en place de système de récupération et de traitement des eaux souillées, des urines, des excréments et des déchets, amélioration des conditions d'hygiène pour le bétail, renforcement des contrôles vétérinaires et développement de denrées alimentaires traitées industriellement...) ont permis de rompre les cycles de développement requis pour assurer la reproduction des vers et donc l'état d'endémie des parasitoses.

Depuis 1947 le *Center for Diseases Control* (CDC) recense le nombre de cas de trichinellose aux USA suite au travail de Stoll (1999) . Cet auteur a été un des premiers à essayer d'estimer la prévalence des helminthiases humaines dans ce pays. A la fin des années 1940, il estimait à environ 21 millions le nombre d'individus infectés par *Trichinella spiralis* pour une population de 131 millions de personnes soit 1 individu sur 6. Le nombre de cas déclarés au CDC n'était que de 400 pour la même période (Center for Disease Control, 1991). Depuis, bien que la déclaration de cette pathologie soit devenue systématique, sa prévalence n'a cessé de chuter (Figure 26). De nos jours, une dizaine de patients par an contractent cette infection généralement causée par l'ingestion de viande contaminée (porc, cheval, viande exotique d'importation...) (Roy et coll., 2003).

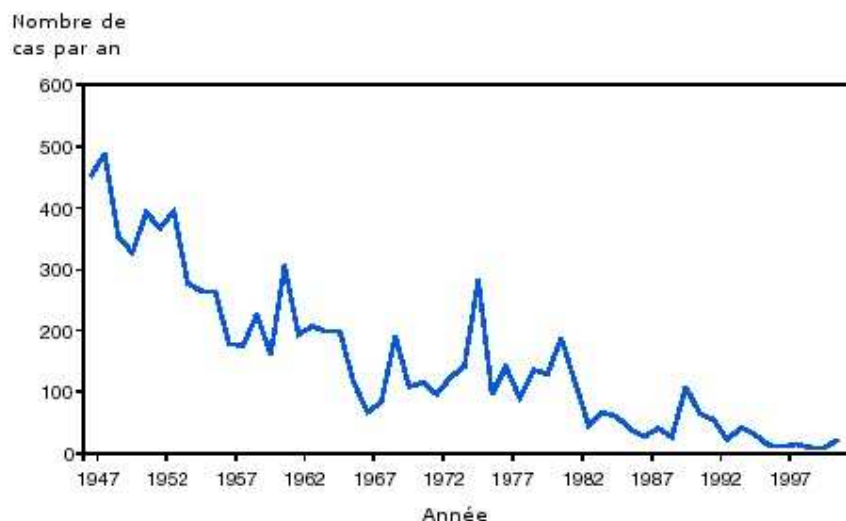


Figure 26 : Evolution du nombre de cas de trichinellose déclarées par an aux Etats-Unis entre 1947 et 2004 (Roy et coll., 2003).

Son épidémiologie en Europe a suivi une évolution comparable sur une période identique : le nombre de cas annuels récents est semblable dans la plupart des pays appartenant à l'Union Européenne. Quatre états (Serbie, Croatie, Roumanie et Bulgarie) se distinguent en présentant une incidence particulièrement élevée (984 cas pour 1 100 cas détectés dans toute l'Europe en 2004). Des pratiques d'élevage, vétérinaires et d'hygiène archaïques semblent en être la cause principale. Pourtant cette pathologie reste latente : depuis 1975, on compte 14 épidémies provenant de la consommation de viande de cheval contaminée. En France actuellement, on compte entre 2 et 6 cas tous les cinq ans. (Dupouy-Camet, 2006).

Cette évolution est identique pour la plupart des infections helminthiques dans les pays développés. Stoll (1999) avait estimé que 31% des habitants des Etats-Unis et 36% des Européens étaient infectés par une ou plusieurs helminthiases à la fin des années 1940. La plus fréquente était l'infection par *Enterobius vermicularis* responsable de l'oxyurose. Elle pouvait parasiter jusqu'à 60% des enfants en fonction des études. Certains auteurs pensent que cette estimation est même sous-évaluée en raison du caractère aléatoire de la méthode de diagnostic (Gale, 2002). La prévalence d'infections à *Enterobius vermicularis* dans les pays développés s'est depuis effondrée mais l'oxyurose reste une des parasitoses les plus fréquentes. Il existe des preuves d'un déclin du nombre de cas positifs aux Etats-Unis depuis le milieu du 20^è siècle (Vermund, Mac Leod, 1988). En Allemagne, en 1978, le taux d'infection des enfants était encore compris entre 28 et 64% en fonction de la tranche d'âge. En 1997, elle était tombée entre 0,7 et 3,5% (Gauert, 1998). En Finlande, la prévalence d'enfants infectés par *Enterobius vermicularis* était de 5% en 1993 (Kyrönseppä, 1993).

D'autres nématodes, comme *Ancylostoma duodenale*, étaient présents en Europe et aux Etats-Unis jusqu'au début du 20^è siècle. C'est dans les régions chaudes et humides du sud de ces deux zones que le ver prospérait. Des programmes d'éradications ont été initiés notamment par Rockefeller à partir de 1913. Les mesures d'éducation sanitaire (mise en place de latrines, port de chaussures fermées...ayant pour but de lutter contre le péril fécal), les traitements médicamenteux et la création de structures de santé ont permis l'éradication quasi définitive de l'ankylostome (Warren, 1981). En France et en Europe, cette pathologie était encore présente au début du 20^è siècle principalement chez les ouvriers des mines, des tuileries et tunnels. Depuis, l'amélioration des conditions de travail et d'hygiène dans ces milieux ainsi que le traitement systématique des ouvriers parasités et leur éducation sanitaire ont permis l'éradication de l'ankylostomiase humaine en métropole. Les rares diagnostics à

l'heure actuelle proviennent de cas d'importation ou de personnes contaminés dans les îles françaises des caraïbes (Nozais, 1998).

Nous pouvons donc confirmer le déclin de la prévalence de la plupart des helminthiases au cours du 20^e siècle dans les pays développés. La grande majorité de ces pathologies y sont éradiquées à l'heure actuelle. Malgré les progrès d'hygiène, quelques cas sporadiques ou épidémiques sont déclarés chaque année : ce sont le plus souvent des cas d'importation liés à la multiplication des voyages touristiques ou professionnels dans les zones tropicales (parfois dans des conditions précaires) (Roca et coll., 2003). Parallèlement, le développement mondial de l'épidémie de SIDA et des techniques médicales de plus en plus sophistiquées nécessitant une immunodépression s'est accompagné d'une recrudescence de parasitoses opportunistes.

La situation est tout autre dans les pays en voie de développement ou non développés. En effet, ceux-ci ont pris un retard très important dans l'élimination des helminthiases laissant subsister des zones d'endémie étendues. Aujourd'hui, un tiers de la population mondiale présenterait au moins une infection helminthique (Cooper et coll., 2003b)

2. Prévalence actuelle des helminthiases dans les pays non développés ou en voie de développement :

Contrairement à celle observée dans les pays développés occidentaux, la prévalence des helminthiases dans les pays non développés (PND) ou les pays en voie de développement (PVD) n'a pas décliné au cours du dernier siècle. Pour certains elle a même augmenté (OMS, 1998). Ceci est principalement dû au manque d'implication des instances politiques, économiques, sociales et médicales vis-à-vis de pathologies considérées parfois comme de peu d'importance. En effet, dans ces pays, la découverte de telles infections est banale et représente rarement un motif de consultation primordial. En outre, hormis dans le cas d'infestations massives, il est très difficile d'évaluer leur retentissement sur la santé en raison du nombre élevé de cas asymptomatiques. Ce groupe forme le réservoir humain de parasites. Enfin, la répartition géographique a évolué au cours du temps. La prévalence des helminthiases a chuté dans les pays ayant mis en place des mesures d'éradication efficaces et durables et développé une éducation sanitaire. Elle a au contraire augmenté dans ceux ayant sous-estimé cette endémie. C'est principalement au sein des nations du Tiers Monde que ces parasitoses ont vu leur prévalence exploser. Ces pays sont en effet victimes d'une inflation démographique galopante qui s'accompagne d'une urbanisation intense et le plus souvent mal

contrôlée : entre 1960 et 1990, la croissance de villes comme Abidjan ou Libreville a dépassé 25% par an ! La production quotidienne d'excréments dans les communautés urbaines des pays en développement en 1990 était de 150 000 tonnes (350 000 tonnes pour les pays du Tiers Monde), ce qui correspondait à la libération quotidienne sur le sol de ces villes de 6.10^{13} œufs d'ascaris (Nozais., 1998). En outre, le développement des cultures irriguées et l'absence de mesures générales d'assainissement amplifient le phénomène et aboutissent au polyparasitisme des populations (Savioli et coll., 2004). Pourtant, depuis une vingtaine d'années, ces comportements sont en train de s'atténuer suite à l'implication de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et d'une prise de conscience des instances dirigeantes des pays concernés (Nozais, 1998).

a) Epidémiologie des helminthiases :

Avec la bilharziose (genre *Schistosoma*), les infections à nématodes dues à *Strongyloides stercoralis* (anguillulose), *Ascaris lumbricoides* (ascaridiose), *Trichuris trichiura* (trichocephalose) et *Necator americanus* et *Ancylostoma duodenale* (ankylostomiase) représentent la plus grande majorité des helminthiases. Ces trois dernières sont regroupées sous le nom de géohelminthiases. Nous allons donc ici nous limiter à établir une répartition géographique sommaire de ces six vers qui infectent un quart de la population mondiale. Il faut bien noter que le choix des régions où se déroulent les enquêtes est sous l'entière dépendance des auteurs des études. Il en découle que certaines zones sont préférentiellement sélectionnées, et ainsi bien étudiées, par rapport à d'autres. Les prévalences et incidences nulles sont donc soit effectivement décrites, soit à mettre en relation avec un manque de données.

a.1) Genre *Schistosoma* :

a.1.1) *Considérations générales :*

Ce trématode est une cause majeure d'endémie mondiale après le paludisme. L'OMS estimait à 200 millions le nombre de personnes infectées en 1998, principalement dans les régions tropicales et subtropicales. Parmi celles-ci, 120 millions présentaient les symptômes de la maladie et 20 millions étaient atteintes d'une forme grave et invalidante. 20 000 personnes décèdent chaque année de cette pathologie. Il faut néanmoins rappeler que les données épidémiologiques concernant cette pathologie sont très peu précises et reposent sur des estimations (OMS, 1998 ; Crompton, 1999).

a.1.2) Répartition géographique :

Depuis une cinquantaine d'années, la prévalence de la bilharziose à l'échelle mondiale n'a pas évolué et pourrait même être en augmentation. Cette constatation cache pourtant des disparités importantes selon les régions. En effet, les anciens pays d'endémie (l'Asie, la plus grande partie du Moyen-orient, l'Amérique latine et les Antilles) ont vu le nombre de personnes victimes de cette infection diminuer en raison de la mise en place de projets de lutte couronnés de succès. Dans ces pays, le nombre de personnes infectées ou à risque d'infection est très faible. En revanche, en Afrique subsaharienne où seules quelques tentatives d'éradication ont été menées et où la population est passée de 344 millions d'habitants en 1976 à 577 millions en 1995, un plus grand nombre de personnes sont infectées ou à risque d'infection. On estime que la quasi-totalité des cas les plus graves ainsi que 85% des individus infectés se trouvent sur le continent Africain.

La répartition géographique précise varie en fonction de l'espèce de schistosome. *S. mansoni* touche 76 pays dont principalement la péninsule arabique, le nord-ouest de l'Afrique, l'Afrique subsaharienne, certaines îles des caraïbes, le Brésil, le Surinam et le Venezuela. *S. haematobium* est endémique dans 53 pays situés pour la plupart au Moyen-Orient et sur le continent africain. *S. japonicum* est endémique en Chine, en Indonésie et aux Philippines.

Les pays les plus gravement touchés en Afrique par la bilharziose sont l'Angola, l'Égypte, le Ghana, Madagascar, le Malawi, le Mali, le Mozambique, le Nigeria, l'Ouganda, la République centrafricaine, la Tanzanie, le Tchad, la Zambie et le Zimbabwe. Le Brésil avec 3 millions de personnes infectées est le pays le plus touché des Amériques. La Chine, avec 900 000 personnes infectées, est le pays le plus touché en Asie. Enfin, le Yémen est le pays le plus infecté du Moyen-Orient avec jusqu'à 3 millions de cas diagnostiqués (Figure 27) (OMS, 1998).

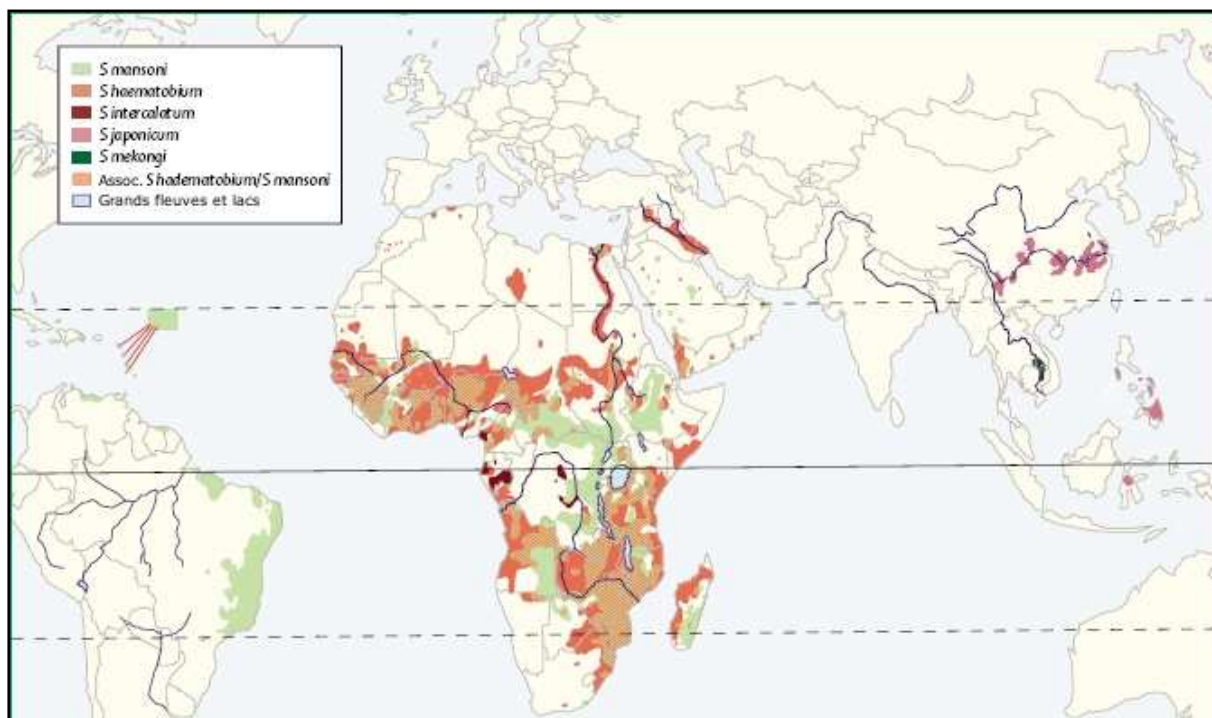


Figure 27 : Répartition géographique mondiale des cinq espèces de schistosome (Gryseels, 2006)

NB : en jaune figurent les zones non incluses dans l'analyse présentée ici.

a.2) Genre Strongyloides :

a.2.1) *Considérations générales* :

Pour réaliser son cycle contaminant, *Strongyloide stercoralis* a besoin d'humidité (>60%) et de chaleur (entre 16 et 20°C). C'est pourquoi il demeure absent en zone aride (Nicolas et coll., 2005). Selon les auteurs et les études, la prévalence d'anguillulose est estimée entre 30 et 100 millions d'individus infectés principalement en zone tropicale humide (Bethony et coll., 2006). Cette estimation est approximative en raison de l'emploi de techniques coprologiques mal adaptées à sa recherche. L'infection reste dans la plupart des cas (20 à 50%) asymptomatique. C'est ce groupe qui constitue le réservoir de parasites. Dans les formes présentant une expression clinique, une symptomatologie essentiellement intestinale est observée (douleurs abdominales, hémorragies digestives, diarrhée chronique, asthénie...). Ces deux types de cas ne présentent pas de risque de mortalité contrairement à l'anguillulose compliquée de l'immunodéprimé, fatale dans 15 à 90 % des cas selon la forme. La mortalité annuelle consécutive à cette pathologie est incomplètement connue (Nicolas et coll., 2005).

a.2.2) Répartition géographique :

Les larves de *S. stercoralis* résistent à des températures comprises entre 8 et 40°C. Ce facteur favorise la distribution de ce parasite sur le globe. Les régions endémiques sont l'Afrique noire, l'Amérique Centrale et du Sud, l'Asie du Sud-Est et les Antilles (Tableau 26) (Nicolas et coll., 2005).

Tableau 26 : Prévalence des infections à *Strongyloides stercoralis* dans diverses régions du monde (Nicolas et coll., 2005 ; Siddiqui, Berk, 2001).

Région	Pays	Prévalence
Afrique noire	Rép. de Centrafrique	48,0%
	Nigeria	33,0%
	Congo	26,0%
	Côte-d'Ivoire	14,4%
Amérique Centrale et du Sud	Guyane française	23,6%
	Panama	20,0%
	Surinam	19,7%
	Colombie	16,0%
	Costa Rica	16,0%
	Argentine	7,6%
	Uruguay	4,3%
	Brésil	4,0% à 58,0%
Antilles	Martinique	3,2%
Asie du Sud-Est	Japon	9,6%
	Thaïlande	11,2%
	Laos	19,0%

La bonne tolérance thermique du parasite permet une aire d'extension plus large que les régions chaudes et humides du globe. L'anguillulose se rencontre ainsi dans le sud-est des Etats-Unis avec une prévalence maximale de 4% dans le Kentucky et le Tennessee et en Europe méridionale (Italie, Espagne et Portugal) mais surtout dans l'Est (Roumanie, Hongrie, Bulgarie, République Tchèque, Pologne) où les conditions écologiques sont favorables. En France, les cas sont essentiellement issus de l'immigration et du tourisme tropical, mais il existe d'authentiques cas autochtones survenant chez des sujets n'ayant jamais séjourné en zone d'endémie. On incrimine généralement les causes professionnelles, la fréquentation de piscines publiques, des bords de rivière, les terrains de camping... De 1908 à 1990, on

dénombrait 256 cas (Nicolas et coll., 2005). Le regroupement de 8 cas au sein d'une communauté gitane vivant dans des conditions d'hygiène précaires dans l'Hérault rappelle combien les conditions socio-économiques et l'éducation sanitaires sont importantes pour lutter contre l'anguillulose en particulier et contre les helminthiases en général (Basset et coll., 1995).

a.3) Genre Ascaris :

a.3.1) Considérations générales :

L'ascaridiase est une affection cosmopolite sévissant essentiellement sur le mode endémique dans toutes les régions du Tiers Monde. C'est la parasitose intestinale la plus fréquente dans le monde, atteignant environ un quart de la population mondiale, principalement en zone tropicale (Klotz et coll., 2004, Nozais et coll., 1998). Bien que peu précises, les estimations de prévalence oscillent entre 800 millions et 1,5 milliards d'individus infectés sur la planète (Bethony et coll., 2006 ; Cooper et coll., 2007). Elle reste élevée au niveau de toutes les tranches d'âge, de l'enfant à l'adulte, majoritairement dans les pays en voie de développement (Klotz et coll., 2004). C'est une des helminthiases les plus meurtrières : elle est responsable de 60 000 morts chaque année sur la planète (Crompton, 1999). La morbidité est également importante. Le prélèvement en nutriments effectué par les parasites est proportionnel au nombre d'individus dans l'intestin. Un des risques majeurs de l'ascaridiase est donc la dénutrition avec comme conséquences une baisse de la résistance aux infections, une xérophtalmie par carence en vitamine A, un retard de croissance chez les enfants et finalement une augmentation de la mortalité infantile. Les cas d'infection lourde voient souvent apparaître une obstruction intestinale. Ce retentissement sur l'état général ne sera perceptible que chez des sujets déjà malnutris. C'est pourquoi l'ascaridiase est plus grave dans les pays en voie de développement. Le kwashiorkor est l'étape ultime de cette malnutrition protéino-calorique infantile (Nozais et coll., 1998).

a.3.2) Répartition géographique :

L'ascaridiase est la plus cosmopolite des helminthiases, mais comme la plupart des géohelminthiases elle sévit principalement dans les pays chauds et à faible niveau socio-économique. Une méta analyse de la littérature de 1990 à 2003 a recensé 494 publications traitant de l'épidémiologie des helminthiases dans 112 pays (de Silva et coll., 2003). Il en ressort que l'ascaridiase est une pathologie majoritairement tropicale et sub-

tropicale. Les pays de cette zone regroupent en effet les conditions idéales au développement et à la transmission de l'ascaris et des géohelminthiases en général :

- Un climat chaud et humide indispensable au développement des larves dans le sol.
- Des conditions socio-économiques faibles : défaut d'hygiène alimentaire et fécale, absence d'eau courante, absence de latrines, utilisation d'engrais humains pour fertiliser le sol... qui concourent à pérenniser le cycle évolutif en milieu tropical (Klotz et coll., 2004)

Les personnes infectées en zone d'endémie pour *A. lumbricoides* présentent souvent un poly-parasitisme pour d'autres parasitoses comme les géohelminthiases en raison de ce regroupement de conditions optimales pour le développement des parasites.

La prévalence de l'ascaridiase est la plus importante en Asie du Sud-Est, sur les cotes d'Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale (Figure 28). En raison de l'étendue de leur territoire, la Chine et l'Inde sont comptabilisées comme deux régions propres. Elles comptabilisent plus de 220 millions de cas d'infections au total. L'Asie et les Amériques ont vu leurs prévalences diminuer entre 1994 et 2003 en raison de la mise en place de programmes d'éradication et du développement social et économique de ces régions. Ce sont toujours les régions les plus pauvres du globe avec qui sont le plus touchées (Tableau 27) (Bethony et coll., 2006).

Tableau 27 : Estimation de la répartition mondiale des géohelminthiases par région (en millions de cas) (Bethony et coll., 2006).

LAC : latin america and caribbean ; SSA : sub-Saharan Africa ; MENA : middle east and north Africa ; SAS : south Asia ; EAP : east Asia and the Pacific Islands

	LAC	SSA	MENA	SSA	Inde	EAP	Chine	TOTAL
Ascaridiase	84	173	23	97	140	204	86	807
Trichocéphalose	100	162	7	74	73	159	29	604
Ankylostomiase	50	198	10	59	71	149	39	576

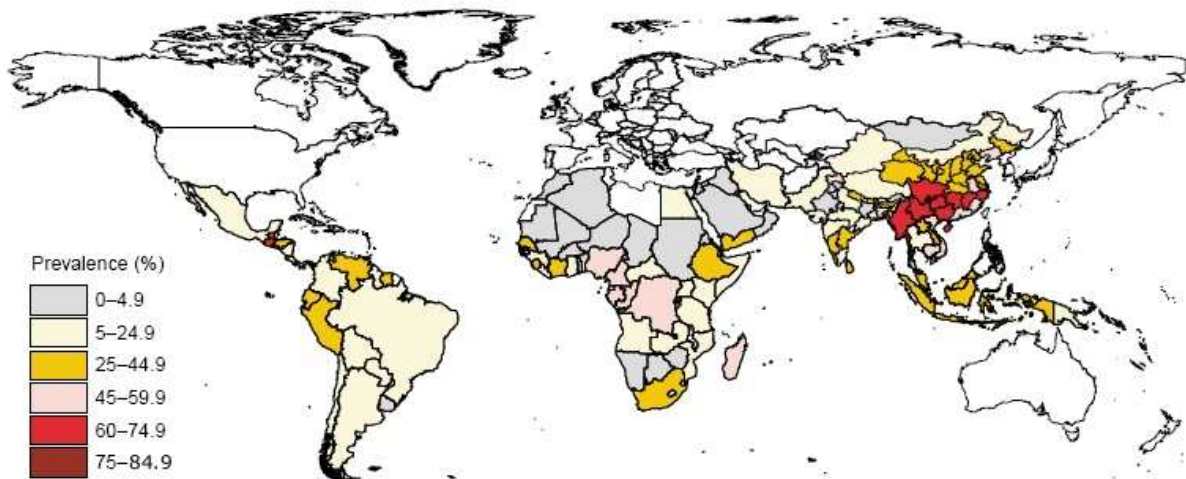


Figure 28 : Répartition mondiale de la prévalence d'*Ascaris lumbricoides* (de Silva et coll., 2003).

NB : en blanc figurent les pays non inclus dans l'analyse présentée ici.

a.4) Genre *Trichuris* :

a.4.1) *Considérations générales* :

Pathologie cosmopolite quasiment éradiquée dans les pays les plus développés, la trichocéphalose provoquée par *Trichuris trichiura* prospère dans les pays non développés ou en voie de développement, principalement en zone tropicale. Sa prévalence est estimée entre 600 et 800 millions de cas (Bethony et coll., 2006, Nozais et coll., 1998) et jusqu'à plus de 1 milliards de personnes infectées selon certains auteurs (Cooper et coll., 2007). La mortalité est estimée à 10 000 morts par an dans le monde (Crompton, 1999). Les enfants constituent le groupe de population le plus à risque : la prévalence de l'infection peut dépasser 90% dans certaines régions pauvres du globe. A l'instar de l'ascaridiose, c'est la classe d'âge comprise entre 5 et 15 ans qui présente la prévalence la plus élevée. Dans cette catégorie de population, l'expression clinique dépend de la charge parasitaire. Une pauci-infection est le plus souvent asymptomatique alors que plusieurs centaines de vers chez un même individu provoquent une dysenterie hémorragique avec anémie par carence martiale voire un retard de croissance (Laclotte et coll., 2008, Bethony et coll., 2006).

a.4.2) *Répartition mondiale* :

Comme le montre le Tableau 27, la trichocéphalose est une pathologie essentiellement tropicale et subtropicale c'est-à-dire des régions chaudes et humides (Figure 29). Les migrants provenant des ces zones sont aussi concernés. A l'instar de l'ascaridiase, elle est endémique en Afrique sub-saharienne, en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud. L'Inde et la Chine sont les pays présentant une des prévalences les plus importantes au monde (Figure 29)

(Bethony et coll., 2006). Pathologie liée à la pauvreté et au péril fécal, cette parasitose était fréquente en Amérique du Nord et en Europe avant les années 1940. Sa prévalence a depuis été réduite à néant en raison de l'amélioration des conditions d'hygiène dans ces pays (Laclotte et coll., 2008).

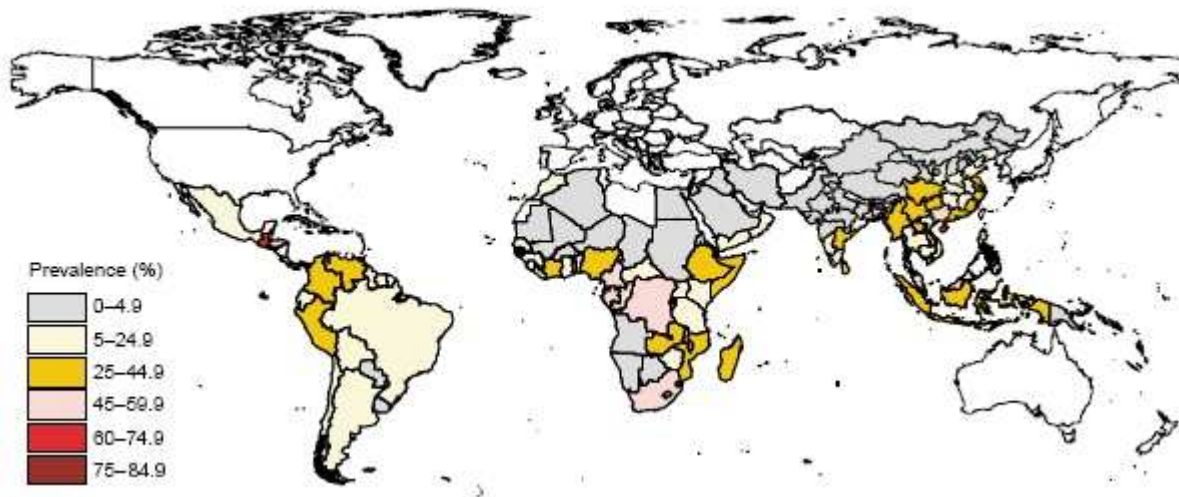


Figure 29 : Répartition mondiale de la prévalence de *Trichuris trichiura* (de Silva et coll., 2003).

NB : en blanc figurent les pays non inclus dans l'analyse présentée ici.

a.5) Genre *Ancylostoma* et *Necator* :

a.5.1) *Considérations générales :*

L'ankylostomiase humaine est une géohelminthiase intestinale causée par les nématodes hématophages *Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus*. Identifié au cours de la première moitié du XIX^e siècle autour du bassin méditerranéen, *A. duodenale* fut le premier agent étiologique de l'ankylostomiase découvert. Ce n'est qu'au début du XX^e siècle que *N. americanus* fut associé à cette pathologie. De nombreuses caractéristiques biologiques différencient les deux espèces de ver (taille des adultes, mode de transmission, durée de vie des adultes et des larves, quantité d'œufs produits par jour...). A l'échelle mondiale, *N. americanus* est le principal agent responsable de l'ankylostomiase excepté dans certaines régions où *A. duodenale* est endémique (Hotez et coll., 2005 ; Brooker et coll., 2004). Comme pour les autres géohelminthiases, le calcul de la prévalence se révèle complexe en raison de l'absence de dispositif de surveillance international (Hotez et coll., 2005). Toutefois, il a été estimé qu'entre 580 et 900 millions de personnes étaient infectées dans le monde. Environ 65000 personnes décèdent directement de cette pathologie tous les ans (Savioli et coll., 2004, Bethony et coll., 2006 ; Cooper et coll., 2007). La morbidité associée à cette infection

silencieuse est liée aux pertes de sang engendrées par les repas sanguins des vers. Ces hémorragies se traduisent à terme par une anémie par carence martiale et une malnutrition protéique dont l'intensité dépend, bien entendu, de la charge parasitaire. Certains groupes de population sont plus à risque que d'autres comme les enfants, les femmes en âge de procréer et tous les autres individus souffrant d'une carence en fer. Chez les enfants, une infection lourde se traduit par un retard de croissance et des retards cognitifs et intellectuels (Hotez et coll., 2005). Pour certains auteurs, *N. americanus* prédominerait grâce à une meilleure adaptation au système immunitaire humain et des ponctions sanguines réduites par rapport à *A. duodenale* (Pritchard, Brown, 2001).

a.5.2) Répartition géographique :

Les quarante premières années du XX^{ème} siècle ont vu les connaissances sur l'ankylostomiase se développer rapidement. Les ravages de cette pathologie connus, des programmes d'éradication ont été développés. Pourtant, la lutte contre d'autres parasitoses moins silencieuses et insidieuses mais tout aussi sévères (paludisme, filariose, schistosomiase) a détourné l'attention de la communauté scientifique et médicale internationale de l'éradication de l'ankylostomiase. Pour preuve, l'absence de cette helminthiase de la liste des maladies couvertes par le programme spécial de l'OMS a, en partie, été responsable de l'intensification de l'infection au cours des années 70, 80 et 90. Les ankylostomes possèdent en effet un pouvoir infectieux élevé (Hotez et coll., 2005). Lors de la phase environnementale du cycle, les larves ont besoin de conditions climatiques optimales : une température comprise entre 20 et 30°C et des sols humides. Enfin, l'ankylostomiase est une parasitose liée au péril fécal (Brooker et coll., 2004). L'ensemble de ces données nous permet de comprendre que cette pathologie soit endémique des pays tropicaux à faible développement socio-économique et conditions sanitaires médiocres. C'est le cas en Afrique sub-saharienne et en Asie de l'Est où les prévalences les plus élevées sont observées (Tableau 27). Certains pays d'Afrique noire présentent des prévalences comprises entre 80 et 100%. La transmission est également importante dans d'autres régions rurales tropicales comme le sud de la Chine, le sous-continent indien ainsi qu'en Amérique latine (Figure 30) (Hotez et coll., 2005).

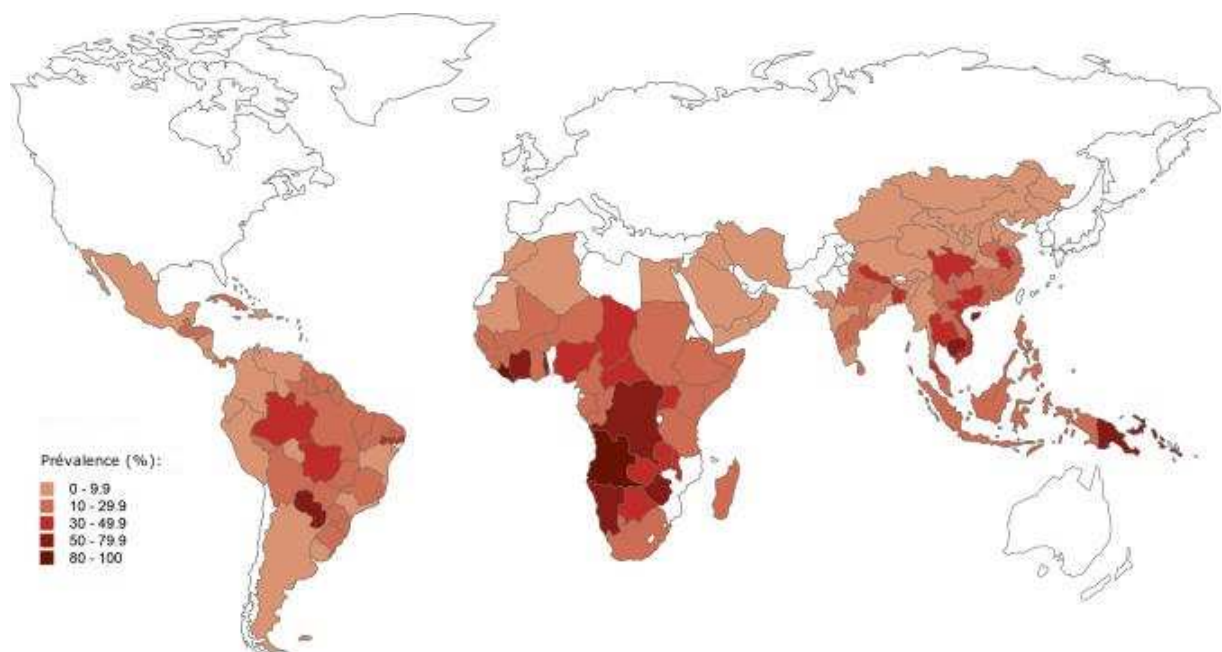


Figure 30 : Répartition mondiale de la prévalence de l'ankylostomiase (Hotez et coll., 2005).

NB : en blanc figurent les pays non inclus dans l'analyse présentée ici.

D. Mise en relief des rapports entre l'épidémiologie des allergies et des MICI et l'épidémiologie des helminthiases :

La planète peut être scindée en deux groupes de pays, classés selon leur niveau économique. Les pays développés sont situés principalement dans l'hémisphère nord. Ils regroupent l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord et de l'Ouest et certains pays asiatiques comme le Japon, la Corée du Sud... Les pays en voie de développement ou non développés appartiennent pour la plupart au Tiers Monde. Ils sont situés en grande majorité dans la zone inter tropicale. On y retrouve le continent africain, l'Amérique latine et l'Asie.

Nous pouvons constater aujourd'hui qu'il existe une rupture entre le groupe des pays développés et celui des pays en voie de développement et non développés. Elle est en tout premier lieu économique. Ceci conditionne le mode de vie de ses habitants : les mauvaises conditions sanitaires en général, et le défaut d'hygiène, l'absence de voirie, de circuit de retraitement des eaux usées en particulier, l'accès restreint aux structures de santé et aux médicaments, le faible nombre de programmes de prévention et d'éradication des endémies, l'absence d'alimentation variée et équilibrée voire d'alimentation suffisante tout simplement... ne sont que le corollaire de cette inertie économique.

Grâce aux études épidémiologiques présentées dans les paragraphes précédents, nous pouvons à présent mettre en évidence l'étroite relation entre l'évolution des pathologies allergiques et des MICI avec celle des parasitoses et des helminthiases en particulier.

Les décennies suivant la Seconde Guerre Mondiale ont vu le fossé entre ces deux groupes encore se creuser : le niveau des pays développés s'est en effet encore accru. Ceci s'est traduit dans la vie quotidienne par le développement de l'hygiène, l'évolution de l'habitat, l'attrait pour les villes, l'amélioration de l'accès aux soins et notamment l'essor de la vaccination... Les maladies infectieuses du tractus gastro-intestinal ont ainsi quasiment disparu. Elles représentaient jusqu'à cette période les pathologies les plus fréquentes et la principale cause de mortalité (surtout chez les enfants et les adolescents) (Martinez, Holt, 1999).

Les helminthiases s'intègrent dans cette évolution. Nous avons démontré que, dans ces pays, leurs incidences et prévalences s'étaient effondrées au cours des cinquante dernières années pour être quasiment nulles à la fin du XX^{ème} siècle. Ces pathologies sont aujourd'hui sporadiques. Parallèlement, les incidences et prévalences de MICI et d'allergie ont explosé pour devenir préoccupantes à l'heure actuelle. A l'inverse, dans les pays en voie

développement et les pays non développés, les helminthiases figurent toujours parmi les pathologies les plus fréquemment rencontrées. Leurs incidences et prévalences n'ont diminué que dans le cadre de programmes d'éradication encore exceptionnels et limités à quelques pays. La tendance globale serait même à l'augmentation dans la majorité des pays. Pourtant, les MICI et les allergies sont restées relativement stables jusqu'aux années 1980. Du moins, elles n'ont pas subi l'augmentation observée dans les zones développées. Néanmoins, depuis cette période, elles sont en légère progression dans les zones urbaines sans pour autant atteindre les chiffres observés dans les pays industrialisés.

On remarque donc que, quelque soit la zone, les prévalences et incidences de MICI et d'allergie sont inversement proportionnelles aux prévalences d'helminthiases. Ainsi, de nombreux auteurs attribuent un effet protecteur aux infections helminthiques vis-à-vis du développement de ces pathologies. Cette hypothèse avait déjà été proposée au cours des années 1970 lorsque plusieurs études avaient observé une association inverse entre certaines infections parasitaires et différents marqueurs des maladies allergiques dans les pays tropicaux en voie de développement (Godfrey, 1975 ; Merrett et coll., 1976). Elle avait été ensuite abandonnée au cours de la décennie suivante (Masters, Barrett-Connor, 1985).

Cette hypothèse rejoint la théorie plus large de Strachan (1989) exposée pour la première fois en 1989. Cet auteur est le père de "l'hypothèse hygiéniste" ou "hypothèse de l'hygiène" qui s'est largement développée par la suite (Martinez, Holt, 1999 ; Platts-Mills et coll., 2005). Selon lui, dans les pays développés, l'hygiène prend une place toujours plus importante depuis les années 1950. Le mode de vie occidental en serait le principal responsable. Qui plus est, ce dernier a tendance aujourd'hui à être adopté de plus en plus largement dans les zones urbaines des pays en voie de développement. L'"hypothèse hygiéniste" repose sur l'assertion qu'un environnement plus propre lié à la modernisation diminuerait l'exposition du système immunitaire aux agents infectieux (bactéries, virus, parasites), pathogènes ou non, et à leurs produits de sécrétion pendant la petite enfance. Ceci aurait pour conséquence une augmentation de l'incidence des allergies et des dysrégulations auto-immunes au cours de l'adolescence et de l'âge adulte. Ainsi, les modifications importantes de l'ensemble des conditions d'hygiène dans lesquelles les enfants sont élevés ont pu affaiblir ou faire disparaître des facteurs protecteurs, vis-à-vis de l'apparition des allergies ou de MICI (Aubier et coll., 2005). Les mécanismes expliquant cette relation seront développés dans un prochain paragraphe.

La comparaison des épidémiologies des helminthiases avec celles des allergies et des MICI ne nous permet que d'émettre des hypothèses sans réel fondement scientifique. Au cours des

paragraphes qui vont suivre, nous allons affiner les relations exactes qui lient d'une part les helminthiases et les allergies et d'autre part les helminthiases et les MICI grâce aux études ayant analysé les rapports précis entre ces pathologies.

I. Influence des infections parasitaires sur les pathologies allergiques :

1. Méthodes utilisées dans les études épidémiologiques pour diagnostiquer les allergies :

a) Diagnostic clinique :

Dans la plupart des études épidémiologiques, le diagnostic d'allergie (asthme, rhinite et eczéma) est basé sur l'analyse de questionnaires. L'historique clinique précise la fréquence et la sévérité des symptômes, le terrain familial et les facteurs environnementaux au moyen de l'anamnèse.

Le questionnaire le plus largement utilisé est le questionnaire standardisé tiré de l'étude ISAAC (Asher et coll., 1995). Pourtant, malgré sa traduction dans la langue ou le dialecte de la population étudiée, il est très sensible aux variations socio-économiques et culturelles. Celles-ci sont particulièrement importantes dans les pays en voie de développement où les groupes ethniques et par là même les cultures et les dialectes sont hétérogènes. Dans ces pays, il a été prouvé que le questionnaire ISAAC traduit était peu performant. Il doit donc être complété par des tests diagnostics.

Parmi ceux-ci, les tests respiratoires –mesure du débit expiratoire de pointe ou *peak expiratory flow*, volume expiratoire maximal seconde ou *forced expiratory volume in 1 s*, capacité vitale forcée ou *forced vital capacity*– sont les principaux tests complémentaires utilisés par les auteurs pour diagnostiquer l'asthme dans les pays en voie de développement, en particulier en Afrique (van Ree, Yazdanbakhsh, 2007 ; Rancé, 2005).

b) Tests cutanés à lecture immédiate : tests percutanés ou skin prick-tests :

Dans le domaine de l'allergie aux aéroallergènes ou aux aliments, les prick-tests représentent la technique de référence et la première étape du bilan allergologique. Ils consistent à mettre en contact les mastocytes dermiques et l'allergène, conduisant à la libération de médiateurs. Ceci se traduit sur la peau par la triade de Lewis : œdème, érythème et prurit.

Ils sont réalisés sur la face antérieure de l'avant-bras sur une peau saine et désinfectée, avec des extraits commerciaux d'allergène ou l'allergène lui-même. L'allergène est inoculé au moyen d'une aiguille que l'on pique au travers d'une goutte de l'extrait déposé sur la peau (Rancé et coll., 2008).

Un prick-test positif isolé ne peut signifier à lui seul une allergie à un allergène. Il permet la détection d'IgE spécifiques vis-à-vis de l'allergène de l'extrait utilisé, pas forcément en rapport avec une maladie allergique : c'est la première étape dite de sensibilisation. Leur présence peut précéder l'apparition d'une réelle maladie allergique.

Il est toujours recommandé de confronter les résultats d'un prick-test à un allergène aux données de l'interrogatoire et de la clinique. Le poids de l'histoire clinique est en effet très important. Ainsi, une histoire clinique seule permet un diagnostic d'allergie dans 82-85% des cas pour les allergènes saisonniers devant une rhinite par exemple. L'ajout des prick-tests augmente la valeur prédictive à 97-99% (Pauli et coll., 2007).

c) Dosage des niveaux d'IgE :

c.1) IgE sériques totales :

La concentration des IgE totales augmente avec l'âge, pour atteindre les valeurs adultes à la puberté. Elles sont exprimées en unités internationales par litre (1 UI= 2,4 ng d'IgE). Les IgE totales témoignent du terrain atopique. Toutefois, elles peuvent être normales en cas de maladie allergique authentique ou être élevées dans d'autres situations : infection, parasitose digestive, certains déficits immunitaires congénitaux notamment. Les performances diagnostiques du dosage des IgE totales sont médiocres. Il constitue donc un mauvais test de dépistage de l'allergie du fait de son manque de sensibilité et de spécificité (Rancé, 2005 ; Rancé et coll., 2008 ; Pauli et coll., 2007).

c.2) IgE sériques spécifiques :

Elles sont le principal marqueur sérique utilisé pour le diagnostic d'une sensibilisation allergénique. La technique radio-immunologique du Radio Allergo Sorbent Test (RAST) a été remplacée par les tests immuno-enzymatiques de deuxième puis de troisième génération. La performance diagnostique du dosage des IgE spécifiques est excellente (Rancé, 2005). Ces derniers possèdent une excellente sensibilité et spécificité de l'ordre de 85-95% et une corrélation avec les prick-tests de 90-95% (Rancé et coll., 2008). Les résultats sont exprimés en kIU/l (kilo international units par litre ou 1 IU équivaut à 2,4 ng d'IgE). Leur dosage n'est pas indiqué en première intention lorsque l'interrogatoire minutieux a révélé une relation de cause à effet évidente entre l'exposition à un allergène et les manifestations cliniques. Par contre, il est réalisé en cas de discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des tests cutanés. Comme pour les tests cutanés, un résultat positif isolé ne signifie pas que les symptômes du patient sont déclenchés suite à une réaction IgE médiée induite par l'allergène

identifié : ils sont toujours à rapprocher de l'historique clinique et des résultats des tests cutanés (Pauli et coll., 2007).

2. Lien épidémiologique entre helminthiases et allergies :

Comme nous l'avons décrit précédemment, le mode de vie occidental se répand progressivement dans les pays en voie de développement, principalement en ville. Toutefois, les conditions d'hygiène y sont encore aujourd'hui très éloignées de celles des pays occidentaux. Il est donc plus aisé d'éliminer leur influence sur les phénomènes allergiques et les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Les pays en voie de développement ou non développés présentent ainsi des conditions uniques pour l'étude épidémiologique des relations entre helminthiases et allergies ou MICI.

a) Inhibition des pathologies allergiques par les helminthiases :

a.1) Inhibition de la réactivité cutanée :

Lynch et coll. (1983) avaient déjà observé en 1983 un taux de réponse très faible lors des prick-tests aux allergènes locaux les plus communs chez des amérindiens du Venezuela fortement parasités. Pourtant, les concentrations sériques en IgE spécifiques des allergènes étudiés étaient très élevées. Ceci signait une sensibilisation effective sans manifestation clinique cutanée. Les auteurs ont alors développé la thèse d'une inhibition de l'expression de la réactivité allergique. Aujourd'hui, les infections intestinales helminthiques sont toujours, en général, considérées comme protectrices vis-à-vis de l'atopie (Nyan et coll., 2001).

De façon plus précise, il a été montré que des enfants gabonais infectés par *S. haematobium* avaient un risque diminué de 63% de présenter un prick-test cutané positif à la poussière de maison par rapport aux enfants non infectés (van den Biggelaar et coll., 2000). De même, le risque de développer un prick-test positif vis-à-vis de pneumallergènes était sept fois plus faible pour des enfants brésiliens avec une charge parasitaire élevée à *S. mansoni* par rapport à une population semblable non infectée (Araujo et coll., 2000). C'est pour le schistosome que le nombre d'études démontrant une association inverse entre la parasitose et la positivité des prick-tests est le plus important (Araujo et coll., 2004b ; Medeiros et coll., 2003 ; van den Biggelaar et coll., 2000 ; Araujo et coll., 2000 ; Araujo, de Carvalho, 2006). Plusieurs études de population ont démontré que la réactivité de ces tests était également diminuée lors d'infection due à un géohelminthe. Ces conclusions ont notamment été vérifiées pour *A.*

lumbricoides et *A. duodenale* chez des enfants équatoriens (Cooper et coll., 2003a ; Dagoye et coll., 2003) et pour *Trichuris trichuira* chez des enfants brésiliens (Rodrigues et coll., 2008). Il existe donc une relation inverse entre les infections helminthiques intestinales et la réactivité allergique cutanée. Il a en outre été démontré que cette relation dépendait de la charge parasitaire : le risque d'atopie serait d'autant plus faible que la charge parasitaire est importante (Cooper, 2004a).

a.2) Inhibition des pathologies allergiques :

Quelques études ont démontré l'effet bénéfique d'une infection helminthique sur les maladies ayant une origine allergique. C'est le cas pour l'asthme dont la sévérité, mais pas la prévalence, est diminuée lors de l'infection par *S. mansoni* (Medeiros et coll., 2003, Araujo et coll., 2004a). De même, la respiration sifflante est divisée par deux en Ethiopie en cas d'ankylostomiase (Scrivener et coll., 2001). Wördemann et coll. (2008) ont observé un effet protecteur de l'infection par *A. lumbricoides* sur la dermatite atopique chez des enfants cubains.

a.3) Influence des traitements anti-helminthiques sur l'allergie :

Si les helminthiases sont protectrices des pathologies allergiques, alors leur suppression devrait théoriquement entraîner une exacerbation des symptômes associés à ces maladies. Plusieurs études s'intéressant aux effets de traitements anti-helminthiques sur l'évolution des résultats des prick-tests viennent confirmer l'hypothèse d'une inhibition de la réactivité allergique par les helminthes. Lynch et coll. (1993) ont analysé les effets d'un traitement anti-helminthique sur l'évolution de la positivité des prick-tests et des dosages d'IgE spécifiques de pneumallergènes dans une zone pauvre endémique pour *A. lumbricoides* et *T. trichuria*. Ce traitement efficace a été répété au cours d'une période de 22 mois chez des enfants des favelas de Caracas (Venezuela). Dans le groupe des enfants traités le pourcentage de positivité des prick-tests à la poussière de maison est alors passé de 17% à 68% et les concentrations sériques d'IgE spécifiques des pneumallergènes ont suivi une évolution similaire. Les résultats sont semblables pour les moisissures et les extraits d'insecte. En revanche, au cours de la même période, le groupe des individus non traités a vu son pourcentage de positivité divisé pratiquement par deux alors que la charge parasitaire avait augmenté. Ces résultats ont été confirmés par van den Biggelaar et coll. (2004) chez des enfants d'une zone endémique du Gabon. Après 30 mois de traitement, le risque de positivité des prick-tests à la poussière de maison augmentait significativement.

b) Induction des pathologies allergiques par les helminthes:

Bien que la majorité des études a montré une relation inverse entre les infections helminthiques et l'allergie, des résultats contradictoires ont aussi été publiés. Certaines études ont en effet montré que des patients souffrant de géohelminthiase présentaient des réactivités allergiques cutanées supérieures à celles d'individus non infectés (Palmer et coll., 2002 ; Ponte et coll., 2006). De même, un essai clinique suivant l'évolution de la positivité des prick-tests après traitement anti-helminthique n'a montré aucune dégradation de ceux-ci (Cooper et coll., 2006). Ces infections n'avaient pas d'effet protecteur statistiquement supérieur sur la respiration sifflante et l'asthme pour Davey et coll. (2005). Au contraire, elles augmentaient le risque d'asthme chez des enfants chinois (Palmer et coll., 2002). Lynch et coll. (1997) ont même démontré une amélioration de l'état clinique de patients asthmatiques après traitement anti-helminthique.

Des enfants équatoriens n'ont montré aucune preuve d'association positive ou négative entre la dermatite atopique ou la rhinite allergique et une infection à géohelminthe (Cooper et coll., 2003a). Une étude a aussi démontré que la présence d'IgE anti-ascaris favorisait les symptômes de rhinite allergique chez des enfants sud-africains (Obihara et coll., 2006).

3. Hypothèses développées pour expliquer les contradictions des conclusions des études épidémiologiques :

Malgré le consensus affirmant la relation inverse entre helminthiases et allergie (Cooper, 2004a), il existe une divergence réelle entre les conclusions des différentes études citées précédemment. Plusieurs facteurs ont donc été envisagés pour tenter de les expliquer. Nous allons exposer ici un nombre non exhaustif de ceux-ci.

La période d'exposition, la charge parasitaire, le temps d'exposition au parasite (infection aigue ou chronique) ainsi que l'espèce d'helminthe impliquée ont été les causes les plus fréquemment proposées (Carvalho et coll., 2006).

a) Importance de la période d'exposition aux helminthiases :

La période d'exposition aux helminthes pourrait être déterminante dans la mise en place des mécanismes protecteurs vis-à-vis de l'atopie. En effet, seules les infections survenant au cours de la petite enfance –surtout au cours de la première année de vie– sont susceptibles d'apporter une protection maximale. Celle-ci serait ainsi programmée chez l'individu tout au long de son existence. Les infections ultérieures ne procureraient pas ou peu de bénéfices supplémentaires. Le système immunitaire immature du nourrisson serait ainsi orienté vers une

forme mature protectrice vis-à-vis de l'atopie grâce aux helminthes (Rodrigues et coll., 2008 ; Cooper, 2004b; Cooper et coll., 2007, Flohr et coll., 2009).

b) Influence de la charge parasitaire :

Au cours d'une étude transversale réalisée par Ponte et coll. (2006), la fréquence de positivité des prick-tests aux acariens était similaire entre le groupe des individus à faible charge parasitaire pour *A. lumbricoides* et celui des individus non infectés résidant dans la même zone géographique. Lynch et coll. (1987) avaient déjà démontré que la positivité des prick-tests était plus faible dans le groupe des sujets fortement parasités que dans celui des sujets faiblement parasités par des géohelminthes. En outre, chez des éthiopiens porteurs d'une faible charge parasitaire en géohelminthes, aucune relation n'a été retrouvée entre ces infections et la respiration sifflante ou l'asthme (Davey et coll., 2005). Des conclusions identiques ont été rendues dans le cadre de l'infection par *S. mansoni* (Araujo et coll., 2000). Il semble donc que l'allergie ne soit pas ou très peu inhibée chez des individus dont la charge parasitaire est faible. L'infection helminthique aurait donc un effet protecteur mais uniquement chez les individus fortement parasités.

c) Influence de la chronicité de l'infection helminthique :

Comme toute forme de vie, les helminthes ont pour objectif premier de perpétuer leur espèce. Pour cela, ils ont besoin de proliférer et donc d'accomplir intégralement leur cycle de reproduction : l'existence de la forme adulte est ainsi indispensable. C'est pourquoi le passage de l'infection helminthique à la chronicité est le but majeur de ces parasites. Il faut rappeler que certains parasites adultes peuvent subsister plusieurs années entre 1 et 15 ans chez un même hôte (Cooper et coll., 2007).

C'est pour ces infections chroniques en zone d'endémie que la majorité des études ont observé une atténuation des symptômes d'allergie (van Riet et coll., 2007 ; Cooper et coll., 2007). Pourtant, lors d'une primo-infection ou d'une réinfection, de nombreux helminthes effectuent une migration tissulaire incluant une étape pulmonaire en phase aiguë (Ponte et coll., 2007). C'est à ce stade précis que plusieurs auteurs ont tenté de situer l'exacerbation des symptômes asthmatiques décrite lors de certaines études. Elle serait la conséquence de l'hyperréactivité bronchique consécutive à la migration pulmonaire du parasite. Ce sont ces symptômes que l'on retrouve, par exemple, lors du syndrome de Loeffler consécutif à l'ascaridiasse (Palmer et coll., 2002 ; Cooper et coll., 2007). La rareté des manifestations cliniques chez les individus souffrant d'infections chroniques et/ou vivant en zone d'endémie

suggère que l'hôte ou le parasite ou les deux à la fois peuvent atténuer la réponse inflammatoire allergique.

d) Influence de l'espèce d'helminthe :

Comme nous le verrons dans un prochain paragraphe, la capacité des helminthes à inhiber les allergies pourrait être liée à leur faculté à stimuler la production de cytokines immunosuppressives. Certains, comme les schistosomes, stimulent la production de ces cytokines en quantité plus importante et possèderaient donc des effets immunomodulateurs supérieurs. Ils inhiberaient mieux les allergies que les autres espèces d'helminthes (van den Biggelaar, van Ree, 2000 ; Araujo et coll., 2000). Pour le prouver, une étude a analysé la fréquence des prick-tests positifs dans deux villages brésiliens distincts. L'un était endémique pour *Schistosoma mansoni* seulement et l'autre était endémique pour d'autres helminthes mais pas pour *S. mansoni*. L'atopie était significativement moins répandue dans le village endémique pour *Schistosoma mansoni* (19% avaient un prick-test positif) que dans le village non endémique pour le même helminthe (46%) (Carvalho et coll., 2006).

Il semble donc que parmi les helminthes, certaines espèces possèdent des actions immunomodulatrices plus puissantes que d'autres. Il en découle que certaines pathologies sous la dépendance du système immunitaire, comme les maladies allergiques, seraient mieux régulées par ces mêmes espèces.

e) Conclusion :

L'ensemble des données exposées ci-dessus nous amène à privilégier une inhibition des allergies par les helminthiases. Nous pouvons à présent affirmer que leur action est sous la dépendance de facteurs multiples. Si un nombre maximal de ces conditions ne sont pas réunies en faveur d'une action immunomodulatrice optimale de ces parasites, alors peu d'effets sur les symptômes allergiques sont observés. Une stimulation de ces derniers peut même survenir. Il ressort du paragraphe précédent que l'immunomodulation des infections à helminthes sur les allergies est optimale lorsqu'elles sont chroniques, se déroulent lors de la petite enfance, avec certaines espèces (dont *S. mansoni*) et pour des charges parasitaires élevées.

II. Influence des pathologies helminthiques sur les MICI :

Les scientifiques portent actuellement un intérêt grandissant pour les études épidémiologiques prouvant un lien positif ou négatif entre les infections helminthiques et les pathologies en relation avec une dysrégulation immunitaire. C'est aujourd'hui la relation inverse entre helminthiases et allergies qui est la plus étudiée. D'autres pathologies comme les maladies auto-immunes sont aussi explorées : une relation inverse a par exemple été établie entre certaines infections helminthiques et la sclérose en plaques (SEP) (Fleming, Cook, 2006 ; Correale, Farez, 2007).

Les preuves d'un lien entre helminthiase et MICI sont quant à elles beaucoup plus ténues. Outre le constat d'une corrélation épidémiologique inverse entre la fréquence de ces infections et la prévalence des MICI, les arguments en faveur de cette hypothèse sont peu nombreux. Nous allons étudier les résultats obtenus sur les colites induites expérimentalement en laboratoire ainsi que les essais cliniques utilisant des helminthes chez des patients souffrant de MICI.

1. Etudes expérimentales sur la colite :

Une importante variété de modèles animaux de colite a été développée afin de reproduire et étudier les MICI. Bien qu'aucun ne reproduise à lui seul toutes les caractéristiques des pathologies humaines, ils ont dans l'ensemble été précieux pour la compréhension des mécanismes inflammatoires dans l'intestin (Strober et coll., 2002).

Il y a une dizaine d'années, Elliott et coll. (2000) ont apporté, les premiers, des arguments en faveur d'un effet protecteur de *S. mansoni* sur la colite grâce à ces modèles. Celle-ci était induite expérimentalement par le trinitrobenzène sulfate (TNBS) chez la souris. Ces essais ont alors ouvert la voie à de nombreuses études expérimentales s'intéressant aux effets des helminthes sur les MICI.

La première étude complète ayant prouvé la modulation helminthique d'une colite induite expérimentalement a été réalisée par Reardon et coll. (2002). Ces auteurs ont prouvé que l'infection de souris par *Hymenolepis diminuta* améliorait la colite induite par le dextran sodium sulfate (DSS). Khan et coll. (2002) ont par la suite démontré un effet identique de *Trichinella spiralis* sur la colite induite chez la souris par le dinitrobenzène sulfate (DNBS). Elliott et coll. (2003) ont de leur côté mis en évidence l'effet protecteur des œufs de schistosome vis-à-vis de la colite induite par le TNBS chez la souris : la mortalité et

l'histopathologie étaient diminuées. Les schistosomes adultes atténuent eux aussi la colite induite par le TNBS chez le rat (Moreels et coll., 2004).

Ces études prouvent donc que les helminthes, qu'ils soient nématode, cestode ou trématode, peuvent réduire de manière efficace la colite induite chez plusieurs modèles murins différents. Il est important de noter que dans ces modèles, les souris ne sont pas des hôtes permissifs et éliminent donc spontanément les parasites. Hormis les œufs de schistosome, ces derniers agiraient donc directement sur l'inflammation intestinale depuis la lumière de l'intestin.

2. Essais cliniques chez l'Homme :

Suite aux excellents résultats obtenus sur les modèles animaux, une seule équipe a mené des essais cliniques sur l'Homme. A ce jour, seules trois études ont évalué l'intérêt thérapeutique potentiel des helminthes au cours des MICI.

De nombreux types d'helminthes étaient susceptibles d'être utilisés dans le traitement des MICI. Le candidat idéal devait coloniser l'intestin des patients en toute sécurité, c'est-à-dire :

- sans envahir d'autres organes,
- sans causer de symptômes,
- sans développer la pathologie correspondante.

Il devait également être exempt d'autres pathogènes, ceci afin de réduire à néant le risque potentiel de cotransmission d'autres pathologies (VIH, Hépatite B, C ou E, Herpès virus, salmonelle, *Escherichia coli*...). Enfin, l'helminthe choisi ne devait pas présenter de risque de santé publique pour l'entourage proche des patients infectés. Le trichocéphale du porc (*Trichuris suis*) remplissait tous ces critères (Summers et coll., 2003).

a) L'étude pionnière :

En 2003, la publication des premiers travaux menés par l'équipe de Summers et coll. avait ébranlé le monde des MICI (Summers et coll., 2003). Cette étude ouverte concernait quatre patients atteints de MC et trois patients atteints de RCH ayant résisté à un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. L'objectif principal était de déterminer la tolérance du traitement par helminthes chez les patients atteints de MICI. En effet, la présence de lésions muqueuses chez ces sujets faisait craindre à l'époque une migration à travers la paroi intestinale et donc un possible passage systémique. Les patients ont ingéré une dose unique de 2 500 œufs de *Trichuris suis*, puis étaient suivis régulièrement pendant trois mois.

Dans cette étude, l'activité de la MC était évaluée par le Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Une rémission clinique (définie par un CDAI inférieur à 150) a été obtenue chez trois malades, le quatrième ayant une réponse clinique (baisse du CDAI de 153 points par rapport à l'inclusion sans passer en dessous du seuil de 150). L'efficacité clinique était maximale après un délai de deux à quatre semaines. Cependant, trois mois après l'ingestion d'une dose unique d'œufs de *T. suis*, deux des trois sujets, qui étaient en rémission à la phase initiale de l'étude, ont présenté une rechute de la maladie.

Les patients atteints de RCH étaient, quant à eux, évalués par l'utilisation du Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI). Une rémission clinique a été observée chez les trois patients (SCCAI<4), avec une réduction de 57% en moyenne du SCCAI par rapport à l'inclusion, avec des scores de 4 ou moins. Il faut noter que cette efficacité clinique était accompagnée d'une amélioration de la qualité de vie mesurée par l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. Afin de préciser la tolérance de ce traitement, quatre patients ont reçu plusieurs doses d'œufs de *T. suis* toutes les trois semaines pour une durée de suivi minimale de 30 semaines. Aucun effet secondaire clinique ou biologique (objectif principal) n'a été observé au cours de l'étude. Les auteurs ont donc conclu que l'exposition à *T. suis* était dénuée de risques chez les patients atteints de MICI et pourrait même être efficace chez certains sujets en cas de maladie réfractaire au traitement médical standard, même si le risque de rechute à distance était assez élevé après une dose unique dans cette étude (Laclotte et coll., 2008).

Il faut néanmoins nuancer ces conclusions. En effet, cette étude est un essai ouvert portant sur un échantillon très réduit de population. Les auteurs de l'étude n'ont donc pas testé les œufs de *T. suis* contre placebo. Ceci aurait permis de tirer des conclusions plus catégoriques quant à l'efficacité des helminthes. Mais ils n'ont surtout pas testé ce traitement sur un échantillon de population assez grand pour que les résultats obtenus soient significatifs. Il n'est donc pas possible de tirer des conclusions définitives sur la sécurité mais surtout sur l'efficacité des helminthes dans le traitement des MICI. Pour autant, cette étude apporte des arguments supplémentaires en faveur d'une action bénéfique sur les MICI.

C'est pour l'ensemble de ces raisons que la même équipe a mené deux autres essais :

- un essai ouvert sur un échantillon plus large de patients atteints de MC
- un essai randomisé contre placebo chez des patients souffrant de RCH.

b) Seconde étude ouverte sur un échantillon de population plus large :

La même équipe menée par Summers et coll. (2005a) a analysé l'efficacité et la tolérance d'une administration répétée de *T. suis* chez 29 patients avec une MC active définie par un

score CDAI supérieur à 220 (score moyen à l'entrée dans l'étude de 294). La plupart des patients avait une maladie réfractaire au traitement médical standard (molécules anti-TNF- α exclues). Ils ont reçu 2500 œufs de *T. suis* toutes les trois semaines pendant 24 semaines. L'activité clinique de la maladie était évaluée aux semaines 12 et 24 par le score CDAI. En intention de traiter, une réponse clinique (définie par la baisse d'au moins 100 points du score CDAI par rapport à l'inclusion) et une rémission clinique (CDAI<150) étaient observées chez respectivement 76% (22/29) et 66% (19/29) des patients à la semaine 12 ; ces chiffres étaient respectivement de 79 et 72% à la semaine 24. Comme dans l'étude précédente, aucun effet secondaire n'a été observé chez les 29 sujets inclus (Laclotte et coll., 2008).

c) Essai randomisé contre placebo :

La même équipe a mené ce troisième et dernier essai randomisé contre placebo chez 54 patients atteints de RCH active définie par un Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) d'au moins 4 (Summers et coll., 2005b). L'UCDAI moyen était de 8,7 à l'inclusion dans l'étude. Vingt-quatre patients ont été traités par placebo et 30 patients ont reçu 2 500 œufs de *T. suis* toutes les deux semaines pendant 12 semaines ; 52 sujets ont complété l'étude. L'objectif primaire était l'obtention d'une réponse clinique définie par une décroissance du score UCDAI d'au moins quatre points. Une réponse clinique était plus fréquente chez les patients traités par helminthes que dans le groupe placebo (respectivement 43,3% vs 17,0%, $p=0,04$), les taux de rémission clinique n'étaient toutefois pas significativement différents dans les deux groupes (respectivement 10,0% vs 4,2%, p non renseigné). Une réponse clinique était obtenue au bout de 6 semaines en moyenne dans le groupe traité par helminthes. La tolérance clinique et biologique était excellente dans cette étude. Aucune larve ou œuf de *T. suis* n'a été retrouvé dans les selles de ces patients (Laclotte et coll., 2008).

3. Conclusion :

Les données apportées par ces trois études sont concordantes. Un traitement consistant à administrer des doses répétées d'œufs de *T. suis* semble bel et bien inoffensif : aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les sujets traités au cours des trois essais précédemment cités. Actuellement, dans les expériences de Summers et coll. (2005c), plus de 120 patients ont reçu plus de 2 000 doses d'œufs de *T. suis* pendant plus de quatre ans. En Europe, des centaines de patients ont déjà été traités par helminthes sans effet secondaire majeur rapporté. Par ailleurs, en cas d'infection invasive, un traitement antiparasitaire est disponible et

efficace. Cependant, de nombreuses réserves ont été émises concernant l'absence théorique de migration tissulaire du parasite (Van Kruiningen, West, 2005) et quelques cas d'effets secondaires de gravité modérée à sévère ont été relevés par d'autres équipes suite à l'administration d'helminthes dont *T. suis* (Kradin et coll., 2006).

Pour autant, les trois essais cliniques apparaissent concluants quant à l'efficacité de ce traitement. Les deux premières études possédaient les inconvénients d'être ouvertes, de porter sur un échantillon de population réduit et de ne pas être comparatives. Ceci tenait au fait que l'objectif premier de celles-ci était d'évaluer avant toute chose la sécurité d'un tel traitement. Ces écueils ont été comblés lors du dernier essai comparatif. A partir des résultats obtenus, les auteurs ont conclu à l'efficacité du traitement par des doses répétées d'œufs de *T. suis* dans la RCH. Il semble aujourd'hui nécessaire d'évaluer cette efficacité pour la MC avec un essai comparable. Cependant, certains auteurs estiment le nombre de patients répondeurs et l'intensité de la réponse clinique trop faibles pour tirer des conclusions définitives sur la place des helminthes dans le traitement de la RCH (Mayer, 2005).

Un autre essai clinique a également démontré l'innocuité et l'efficacité d'un traitement helminthique différent. Celui-ci consistait à infecter un groupe de neuf patients atteint de MC par des larves d'ankylostome humain (*Necator americanus*). L'activité de la MC était évaluée par le CDAI. Une partie des résultats est présentée dans la Figure 31. Le choix d'un parasite spécifique de l'Homme pose ici le problème de la transmission de cet agent pathogène à d'autres individus (Croese et coll., 2006).

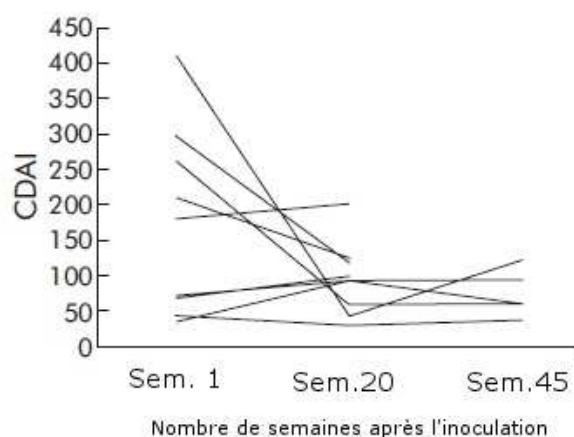


Figure 31 : Evolution des index d'activité de la maladie de Crohn (CAI) pour cinq patients entre le début de l'étude et la semaine 20 puis la semaine 45 (Croese et coll., 2006)

Ces observations soulignent la nécessité de mener de larges études prospectives multicentriques qui permettront de préciser les profils d'efficacité mais aussi de tolérance de ce traitement au cours des MICI. Des études dose-réponse devront déterminer la posologie

optimale des traitements, seule la dose de 2 500 œufs de *T. suis* ayant été étudiée à ce jour dans les essais cliniques par Summers et coll.

Le fait qu'un seul essai clinique contre placebo ait été mené à ce jour ne permet pas de tirer de conclusions définitives sur l'efficacité des helminthes dans les MICI. Pourtant, mis en parallèle avec les autres essais cliniques réalisés sur l'Homme et les résultats obtenus chez l'animal, il existe de fortes présomptions quant à l'action bénéfique des helminthes sur les MICI.

Les « vers sur prescription » ne seront néanmoins jamais acceptés et cette thérapie, dans sa forme brute, semble vouée à l'échec sans adaptation. Les vers en général souffrent en effet d'une mauvaise réputation : ils sont associés à un manque d'hygiène, à la pauvreté et à des conditions de vie misérables par la population. Les nouvelles voies thérapeutiques qu'ouvrent les helminthes dans le traitement des MICI doivent donc être approfondies afin d'aboutir à des traitements efficaces en particulier dans les formes résistantes aux traitements conventionnels. Pour cela, des études doivent être entreprises de manière à identifier les mécanismes et les voies d'action des helminthes ainsi que les molécules actives issues de ces vers. Le développement de principes actifs utilisables en thérapie humaine en dépend.

Nous allons développer dans les paragraphes suivants les hypothèses déjà évoquées pour tenter d'expliquer l'action des helminthes sur les MICI mais aussi sur les pathologies allergiques.

E. Molécules helminthiques et mécanismes impliqués dans l'immunomodulation : une nouvelle voie pour le traitement des maladies allergiques et des MICI ?

I. L'hypothèse pionnière : saturation des récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes et des basophiles :

Comme nous l'avons explicité précédemment, les individus souffrant d'helminthiase présentent fréquemment une diminution des phénomènes allergiques par rapport aux individus non infectés. C'est en zone d'endémie que ce phénomène est principalement observé. Pourtant, le système immunitaire des individus souffrant de ces infections est orienté vers un phénotype Th2. Or, c'est lui qui est à l'origine des manifestations cliniques de l'allergie. Nous voici donc en face d'un paradoxe : comment une infection stimulant la composante du système immunitaire responsable de l'apparition de pathologies allergiques peut-elle, au contraire, les inhiber ? L'hypothèse de la saturation des mastocytes et des basophiles par les IgE synthétisées lors d'une helminthiase a été la première pour tenter d'expliquer l'effet protecteur des helminthes sur les maladies allergiques.

1. Schéma général mettant en cause l'hypergammaglobulinémie E :

Une hypothèse pionnière tentant d'expliquer cette contradiction a été développée par Hagel et coll. (1993). Ces auteurs ont repris une théorie exposée pour la première fois par Bazaraal et coll. Elle se base sur les études d'intervention ayant montré que les traitements anti-helminthiques faisaient chuter les niveaux d'IgE parallèlement à une amélioration des résultats des prick-tests aux allergènes.

Hagell et coll. ont analysé, chez 89 enfants d'un bidonville de Caracas (Venezuela), les concentrations sériques en IgE totales et en IgE spécifiques de différents allergènes communs de l'environnement (poussière de maison, moisissures, insectes, *Ascaris*). Les résultats de prick-tests pour ces allergènes ont également été étudiés. La prévalence d'helminthiase (*Ascariase*) était élevée dans cette population.

Les concentrations en IgE totales étaient très élevées. Elles sont la conséquence directe de la parasitose comme l'ont démontré récemment Cooper et coll. (2008). Le traitement de patients infectés élimine les vers mais fait aussi chuter les concentrations en IgE totales (Lynch et

coll., 1993). Les IgE étaient des IgE polyclonales. C'est-à-dire qu'il n'existait pas de spécificité particulière vis-à-vis du parasite. Une proportion importante d'individus présentait des concentrations en IgE spécifiques détectables mais peu de sujets atteignaient un niveau permettant une manifestation clinique. Ce résultat coïncide avec la faible proportion de prick-tests aux allergènes de l'environnement positifs par rapport à des enfants du même âge ayant un niveau socio-économique élevé. En sus, il existait une corrélation inverse entre les concentrations en IgE totales et le diamètre des prick-tests. Sachant que les mécanismes effecteurs des pathologies allergiques nécessitent des concentrations élevées en IgE, ce dernier résultat peut sembler illogique dans un premier temps.

Les auteurs ont proposé un mécanisme plausible pour expliquer ces résultats. Lors d'une helminthiase, un grand nombre de lymphocytes T est activé. Ces derniers secrètent des quantités importantes d'IL-4. Cette cytokine permet l'expansion clonale des lymphocytes B, quelle que soit leur spécificité. Il en résulte une hyper production d'immunoglobulines E polyclonales. Cette expansion clonale de lymphocytes B serait le mécanisme principal en cause dans les concentrations élevées en IgE retrouvées lors d'une infection parasitaire. Ainsi, les helminthiases modifient la synthèse d'IgE de façon quantitative.

Elles la modifient aussi qualitativement. En effet, lors de l'induction de la synthèse d'IgE polyclonales par l'IL-4, il existe une prolifération de tous les lymphocytes B. Le nombre de lymphocytes B spécifiques d'un allergène augmente donc lui aussi. La synthèse d'IgE spécifiques de cet allergène est donc amplifiée. Mais, l'hypergammaglobulinémie étant polyclonale, la quantité d'IgE totales augmente parallèlement. Donc, le ratio « IgE totales/IgE spécifiques de l'allergène » est très élevé (Figure 33).

Nous savons que, chez un individu non parasité, l'allergie est caractérisée par une hyper production d'IgE dirigées contre un nombre restreint d'allergènes. Dans ce cas, la proportion des IgE spécifiques parmi les IgE totales est très importante (Figure 32)

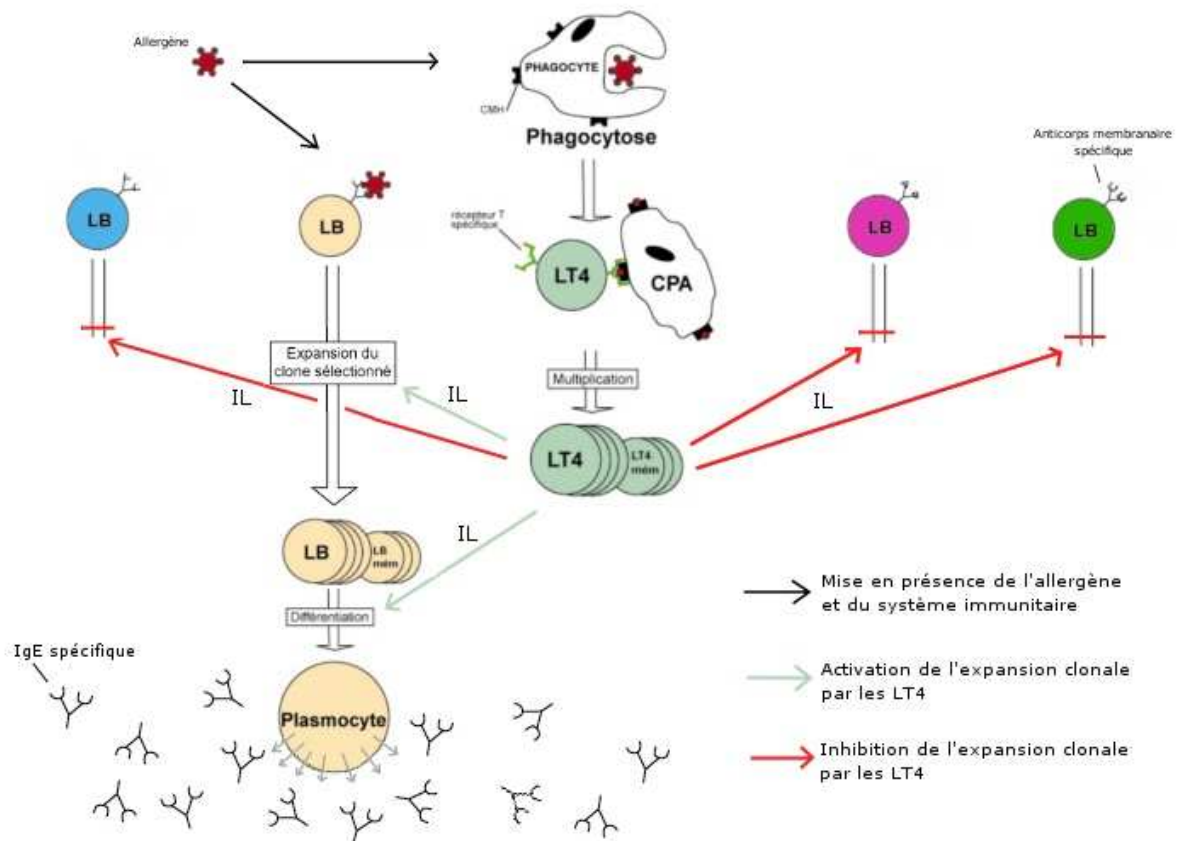


Figure 32 : Mécanisme de la réaction d'hypersensibilité de type I en l'absence d'infection helminthique.

La présence de l'allergène conduit, après phagocytose et présentation de l'antigène par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), à l'activation et la multiplication de lymphocytes T CD4 (LT4). Ces derniers concourent à l'expansion clonale des lymphocytes B (LB) spécifiques de l'allergène grâce aux interleukines (IL). Dans le même temps et par les mêmes moyens, ils participent à l'inhibition des LB non spécifiques de l'allergène. Les LB spécifiques se différencient ensuite en plasmocytes sécrétant les IgE dirigées contre l'allergène.

En ce qui concerne les individus parasités par un helminthe et préalablement sensibilisés contre ces allergènes, il n'existerait plus suffisamment d'IgE spécifiques pour activer les mastocytes et les basophiles et ainsi déclencher la phase effectrice de l'allergie. Les IgE seraient en quelque sorte « noyées » au sein de l'ensemble des IgE (Figure 32).

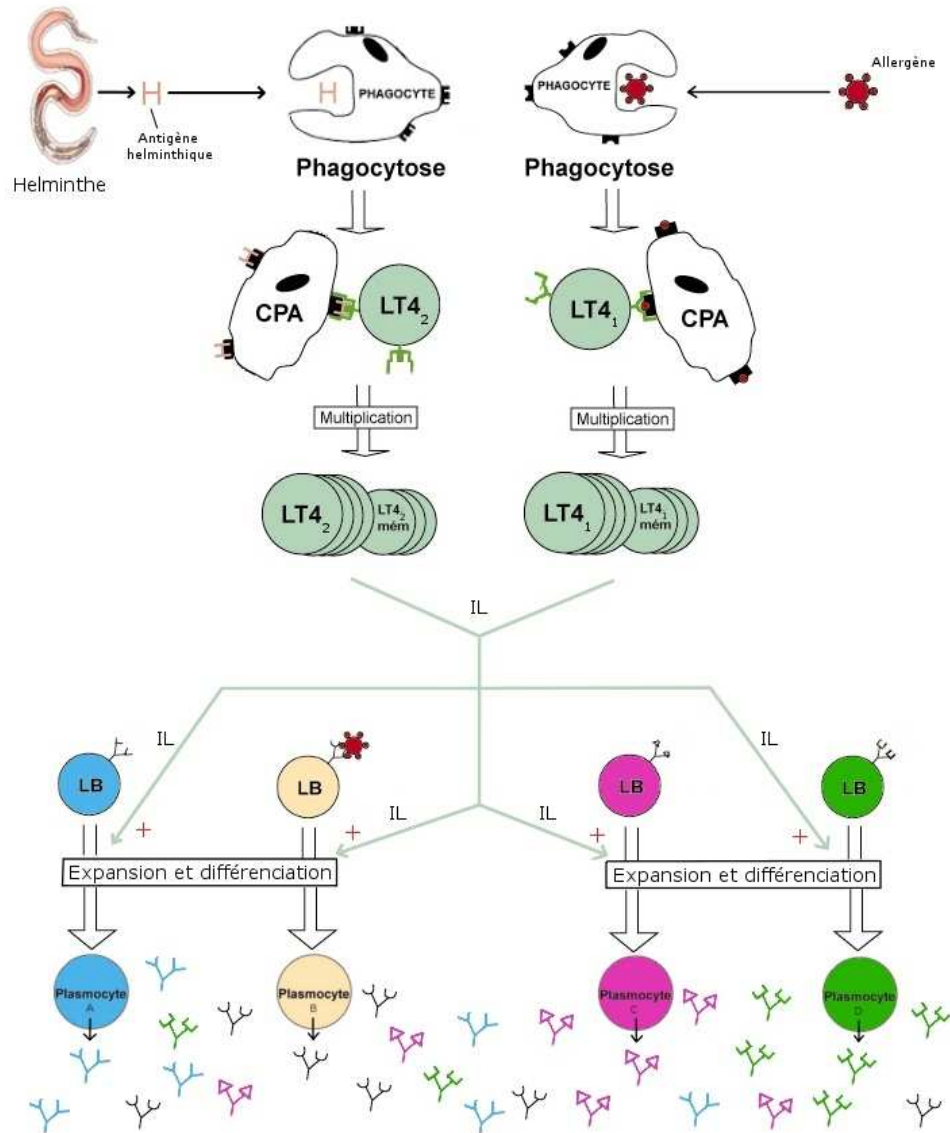


Figure 33 : Mécanisme de la réaction d'hypersensibilité de type I lors d'une infection helminthique.

Après leur prise en charge par le système immunitaire, les molécules produites par les helminthes vont conduire à l'activation et à la multiplication de lymphocytes T CD4 (LT4₂). Si l'individu infecté est mis en contact avec un allergène, alors la phase de sensibilisation débute. Elle conduit à la multiplication des lymphocytes T CD4 spécifiques de cet allergène (LT4₁). Ces deux sous populations lymphocytaires vont conduire à la multiplication et la différenciation de nombreux lymphocytes B (LB) non spécifiques de l'allergène ou des antigènes helminthiques. Les plasmocytes ainsi différenciés vont synthétiser une très grande quantité d'IgE non spécifiques de l'allergène.

2. Modification qualitative de la fixation des IgE à ses récepteurs cellulaires :

Yazdanbakahsh et coll. (2001) ont complété l'hypothèse précédente en essayant de préciser les modifications intervenant au niveau des mastocytes et des basophiles. Lors de l'hypergammaglobulinémie E pendant une helminthiase, tous les récepteurs spécifiques du fragment Fc de l'IgE (FcεRI) à la surface de ces cellules devraient logiquement se trouver occupés par ces anticorps. Etant donné le nombre considérable de spécificités différentes, très peu d'IgE de spécificité identique devraient donc être fixées simultanément sur un même

mastocyte (ou un même basophile). Or, pour que ces cellules puissent libérer leurs médiateurs, il est nécessaire qu'elles soient activées. Cette activation est initiée suite à la liaison de deux groupes IgE-FcεRI voisins à un même antigène (pontage) (Figure 34). Deux groupes IgE-FcεRI à même spécificité ayant statistiquement très peu de chance d'être voisins, la phase effectrice de la réaction allergique se trouverait alors bloquée à ce niveau (Figure 35). L'inhibition *in vitro* de la libération d'histamine en présence d'IgE totales en concentrations élevées appuie cette théorie (Godfrey, Gradidge, 1976)

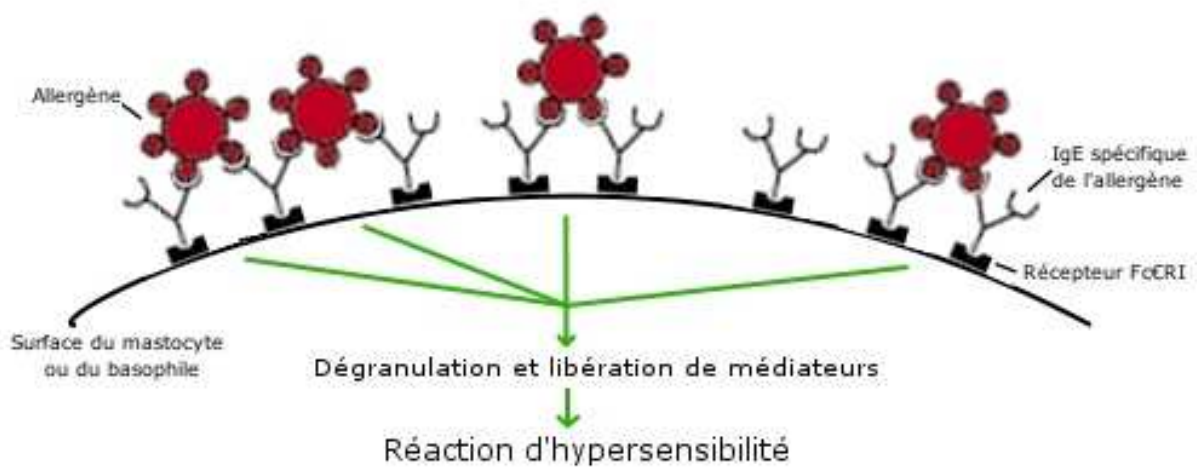


Figure 34 : Mécanisme aboutissant à la dégranulation des mastocytes et basophiles pendant la réaction d'hypersensibilité de type I chez un individu non infecté.

La phase de sensibilisation est caractérisée par la sécrétion d'IgE spécifiques d'un allergène par les plasmocytes. Ces immunoglobulines vont alors se fixer par leur fragment Fc à leurs récepteurs membranaires spécifiques (FcεRI) à la surface des mastocytes et des basophiles. Lors d'un contact ultérieur avec l'allergène, ce dernier va venir se fixer aux structures FcεRI-IgE. Des liaisons croisées entre les IgE vont alors apparaître. Une cascade de réactions intracellulaires conduira ensuite à la dégranulation de ces cellules et à une réaction d'hypersensibilité de type I.

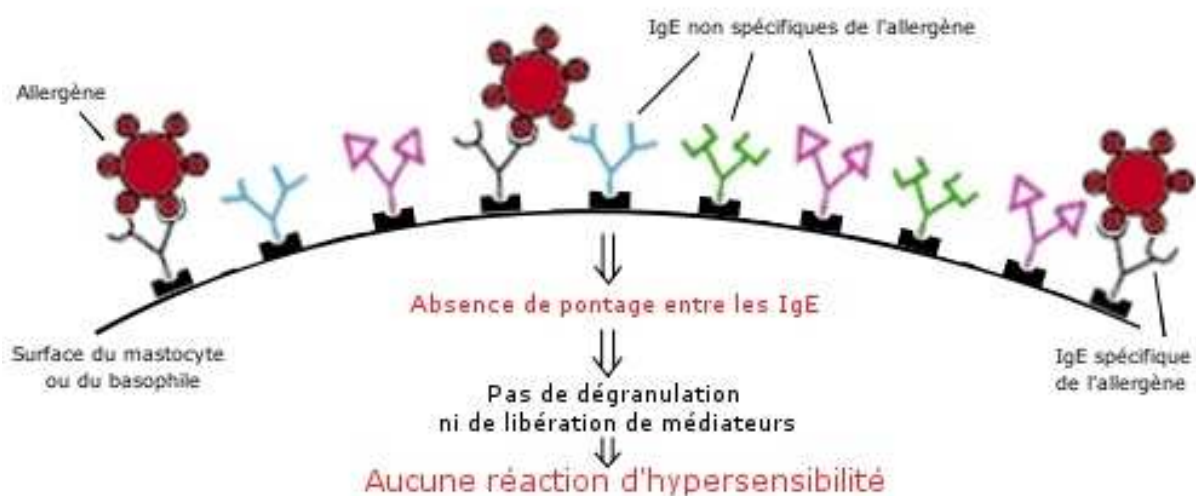


Figure 35 : Mécanisme hypothétique à l'origine de l'absence de réaction d'hypersensibilité de type I chez les individus infectés par un helminthe

L'hypergammaglobulinémie polyclonale E conduit à la fixation d'IgE de spécificités variées aux récepteurs FcεRI des mastocytes et des basophiles. Le trop faible nombre d'IgE spécifiques de l'allergène à la surface de ces cellules ne permet pas les liaisons croisées entre IgE et empêche donc la libération des médiateurs pharmacologiquement actifs à l'origine de la réaction d'hypersensibilité de type I.

3. La saturation des récepteurs spécifiques de l'IgE : une hypothèse contestée

Deux études se sont penchées sur l'hypothèse de la saturation des récepteurs spécifiques des IgE chez l'Homme. Elles ont démontré que les basophiles provenant de patients infectés par des ankylostomes (Pritchard et coll., 2007) ou des filaires (Mitre et coll., 2005) et présentant des niveaux élevés d'IgE conservaient *in vitro* la capacité de libérer l'histamine en réponse à un antigène parasitaire. Qui plus est, chez les patients souffrant de filariose, il n'existait pas de diminution de sécrétion d'histamine, et ce, quel que soit le rapport entre les IgE totales et les IgE spécifiques (des ratios de 14 : 1 jusqu'à 388 : 1 ont été étudiés). Néanmoins, des rapports supérieurs à 500 pour 1 ont conduit au blocage de la libération d'histamine *in vitro*. Pourtant, les auteurs suggèrent que de tels rapports sont peu probables lors des infections helminthiques.

Pour Flohr et coll. (2009), les études qui ont mesuré les niveaux d'IgE totales chez l'Homme et leur relation avec la positivité des pricktests et/ou les symptômes cliniques de l'allergie n'ont, à leur tour, pas démontré une relation inverse convaincante entre les deux. Il se peut que les résultats de ces enquêtes soient biaisés par les ratios entre IgE totales et IgE spécifiques. Il a en effet été rarement mesuré.

Les effets des infections helminthiques sont variables sur les IgE spécifiques. Certaines études ont montré une diminution (Lynch et coll., 1997), d'autres, une augmentation (Lynch et coll.,

1993) et d'autres, enfin, n'ont pas montré de changement (van den Biggelaar et coll., 2004) sur les niveaux en IgE spécifiques après traitement anti-helminthique.

Il a aussi été avancé que les effets de ces infections pourraient varier avec leur intensité. Les helminthiases peu intenses stimuleraient les IgE spécifiques et ainsi les réponses lors des pricktests alors que les infections très intenses les inhiberaient.

Ainsi, au départ séduisante, l'hypothèse de la saturation des récepteurs spécifiques des IgE à la surface des mastocytes et basophiles pour expliquer la diminution des symptômes allergiques chez les individus infectés par un helminthe s'avère finalement peu concluante. Basée sur un mécanisme plausible, cette théorie ne résiste effectivement pas à la confrontation avec les preuves expérimentales et les études immuno-épidémiologiques.

II. Molécules issues des helminthes et actives sur le système immunitaire:

Les hôtes infectés par des helminthes sont en permanence exposés à une multitude de molécules d'origine parasitaire. Ces molécules sont variées et dépendent d'une part du stade du cycle parasitaire mais aussi du sexe du parasite et des tissus infectés. Des protéines, des acides nucléiques, des lipides et des glucides ont été identifiés. Ces molécules sont associées à la phase d'invasion des helminthes, à leur phase de développement, ou encore à la phase chronique de l'infection. Elles peuvent provenir de la surface du ver ou être des produits internes. Dans le dernier cas, elles sont exposées suite à la perte de substance du ver (attrition), suite à l'élimination active de déchets de l'organisme parasitaire ou encore suite à une sécrétion active.

Les molécules parasitaires peuvent influencer sur l'orientation du système immunitaire du simple fait du hasard quand leur structure est propice à moduler un mécanisme particulier. De telles molécules ont en effet été identifiées dans des extraits totaux de ver. Elles ne se trouvent donc pas en contact direct avec l'hôte dans des conditions dites « normales ». La modulation du système immunitaire n'est ainsi pas leur fonction principale. Ce cas de figure se révèle exceptionnel.

Le plus souvent, les molécules immunomodulatrices sont des produits sécrétés activement par les vers. Ils sont ainsi « conçus » spécifiquement dans le but de modifier le devenir de tout ou partie d'une réponse immunitaire.

Avec jusqu'à 20 000 gènes recensés pour certaines espèces, le génome des helminthes peut coder un nombre conséquent de molécules. Parmi celles-ci, un nombre significatif de structures immunomodulatrices d'origine parasitaire a été identifié. Nous allons nous intéresser ici à celles pour lesquelles les études sont le plus avancées sans pour autant dresser une liste exhaustive. Pour chacune, nous présenterons également le mécanisme leur permettant d'interférer avec les réponses immunitaires, s'il a été décrit. D'autre part, certaines équipes n'ont pas étudié une ou plusieurs molécules particulières provenant des helminthes. Elles ont testé les produits sécrétés sous forme d'extrait. Leurs résultats seront également exposés.

Ainsi, les molécules helminthiques pourraient devenir une source originale de principes actifs utilisables pour la thérapie des pathologies allergiques ou auto-immunes. Pourtant, cette orientation reste confidentielle et aucune étude n'a pour le moment tenté de tester une molécule ou un extrait helminthique dans le but de traiter ces pathologies.

1. Protéines :

La probabilité d'identifier des molécules helminthiques immunomodulatrices est maximale parmi les produits d'« excrétion-sécrétion » des vers. Parmi ceux-ci, les analyses protéomiques ont permis de différencier plusieurs centaines de protéines distinctes (Hewitson et coll., 2009). Les analyses biochimiques se sont en premier lieu intéressées à leurs activités enzymatiques. Elles ont détecté des protéases contribuant à une large gamme d'activités allant de l'invasion parasitaire à la dégradation de chémokines. Les progrès récents de la protéomique ont autorisé la découverte de groupes de protéines communes à différents helminthes (inhibiteurs de protéases, enzymes glycolytiques, lectines...). Nous nous limiterons dans les paragraphes suivants à décrire l'action de quelques protéines les plus largement étudiées : les cystatines et ES-62. D'autres, enfin seront évoquées.

a) Les cystatines :

La superfamille des cystatines regroupe les inhibiteurs spécifiques et réversibles des cystéine-protéases. Les cystéine-protéases existent chez tous les organismes et sont impliquées dans de multiples processus biologiques ou pathologiques tels que le catabolisme des protéines, la transformation des antigènes par les CPA, l'inflammation, la formation des métastases... Les inhibiteurs des cystéine-protéases ou cystatines assurent un rôle de régulation de ces protéases.

Différentes fonctions ont été attribuées aux cystatines helminthiques dans le cadre de l'immunorégulation chez l'hôte. Elles inhiberaient la transformation et la fonction de présentation des antigènes par les CPA. Elles moduleraient également la libération des cytokines. Ces deux caractéristiques induiraient une réduction des réponses lymphocytaires T. Les cystatines provoqueraient parallèlement une libération accrue d'oxyde nitrique par les macrophages contribuant à la lutte contre les helminthes.

a.1) Inhibition de la présentation des antigènes par les CPA :

Les CPA présentent les antigènes helminthiques au système immunitaire en association avec les molécules du CMH de classe II. Cette étape, capitale dans la poursuite de la réaction immunitaire, est consécutive à la transformation des antigènes par les protéases intracellulaires des CPA. Ce processus complexe comporte deux étapes clés dirigées par les cystéine-protéases. Les cystatines helminthiques interviennent dans le processus de présentation des antigènes en ciblant ces étapes.

a.1.1) Mécanisme général conduisant à la présentation des antigènes par les CPA :

Les cystéine-protéases sont d'une part impliquées dans la dégradation des protéines exogènes au sein du compartiment endosome/lysosome des CPA. Les peptides ainsi libérés sont disponibles pour se lier aux molécules du CMH de classe II. D'autre part, les cystéine-protéases contrôlent le clivage d'un précurseur de la molécule du CMH de classe II aboutissant à la formation du Clip-CMH de classe II. Le motif Clip permet ensuite la fixation du peptide antigénique à la molécule du CMH de classe II. Ces complexes sont ensuite transportés à la surface des CPA (Figure 36) (Hartmann, Lucius, 2003).

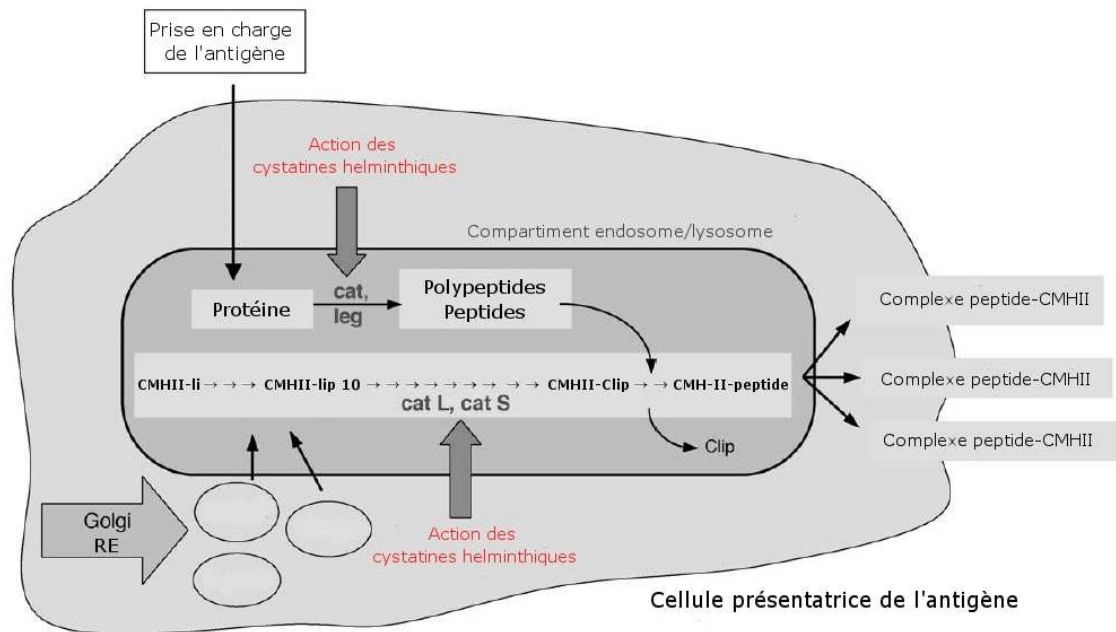


Figure 36 : Sites d'action des cystatines helminthiques sur la voie intracellulaire de présentation des antigènes (Hartmann, Lucius, 2003).

Les cystéine-protéases jouent un rôle déterminant dans les processus associés à la présentation de l'antigène. Tout d'abord, les cystéine-protéases sont impliquées dans la dégradation des protéines en peptides antigéniques. Elles sont également indispensables à la séparation entre les molécules du CMH de classe II et la chaîne invariante. Les cystatines helminthiques ciblent précisément ces deux étapes. cat : cathepsines ; leg : legumain ; RE : réticulum endoplasmique ; Ii : chaîne invariante.

a.1.2) Action des cystatines sur le processus de présentation des antigènes :

La filaire *Brugia malayi* sécrète une cystatine (*Bm-CPI2*) qui interfère avec deux classes de protéases sur la voie du CMH de classe II : les cathepsines B, L et S (enzymes lysosomales « papaine-like ») et l'asparagine endopeptidase (enzyme « legumain-like ») (Figure 36). Dans un modèle expérimental, ces propriétés permettaient à CPI2 de bloquer la présentation de peptides dérivés de l'anatoxine tétanique. Des molécules semblables à CPI2 ont été identifiées chez d'autres helminthes comme *Onchocerca volvulus* et *N. brasiliensis*. D'autre part, les cystatines helminthiques possèdent des homologies avec la cystatine C des mammifères. Cette dernière est fortement exprimée chez les CD immatures qu'elle bloque dans cet état. Sa concentration diminue lors de la maturation de ces cellules. La présentation des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe CMH de classe II à la surface des CPA devient ainsi possible. Les cystatines pourraient donc maintenir les CD dans un stade immature compromettant de ce fait leurs capacités de présentation des antigènes.

Il existe plusieurs classes de cystatines au sein du règne animal. Les cystatines d'organismes eucaryotes partagent toutes un site d'inhibition de la papaïne bloquant les cathepsines B, L et S. Les cystatines provenant de certains mammifères possèdent un site supplémentaire

d'inhibition de protéase sur la face apposée de la molécule : il inactive l'asparagine endopeptidase. Seules les filaires partagent cette dernière caractéristique. Contrairement aux cystatines filariales, les cystatines libérées par une espèce de nématode libre (*Caenorhabditis elegans*) inhibent uniquement les cathepsines. Maizels et Yazdanbakhsh (2003) ont donc émis l'hypothèse d'une modification des cystatines filariales au cours de l'évolution. Elles auraient ainsi acquis de nouvelles propriétés inhibitrices par mimétisme avec leur hôte humain. Leur puissante action inhibitrice serait donc due au blocage simultané de deux classes de protéases indispensables à la transformation des antigènes précédant leur présentation.

La présentation des antigènes par les CPA constituant le préambule aux réactions immunitaires spécifiques, l'ensemble de ces données nous oriente donc vers une interférence des cystatines helminthiques sur les réponses lymphocytaires T spécifiques. Ces molécules agiraient en inhibant les capacités de présentation des antigènes par les CPA.

a.2) Modulation de la production de cytokines :

Hormis leurs capacités à inhiber certaines protéases, les cystatines helminthiques semblent avoir de puissants effets sur la production des cytokines.

Certaines molécules bactériennes nommées modulines sont à l'origine de réponses cytokiniques puissantes. Le LPS, le peptidoglycane ou le lipoarabinomannane (LAM) appartiennent à ce groupe et induisent la libération de TNF- α par les macrophages. Cette cytokine provoque à cette occasion des réponses pro-inflammatoires. Dans une série d'essais réalisés par Hartmann et coll., les cystatines provenant de filaires induisaient la production de plusieurs cytokines. Celles-ci déclenchaient des réponses anti-inflammatoires. Il a été démontré que la cystatine synthétisée par *O. volvulus* déclenchait la libération précoce de TNF- α par les PBMC. Elle était rapidement suivie d'une diminution de la libération d'IL-12 et de l'augmentation massive de la production d'IL-10 par ces cellules. Cette dernière cytokine était essentiellement produite par les monocytes (Figure 37).

Ces niveaux élevés d'IL-10 sont caractéristiques des infections par les filaires. L'induction de l'IL-10 par la cystatine provenant d'*O. volvulus* interfère avec plusieurs éléments. Elle conduit à la diminution de l'expression de plusieurs molécules de co-stimulation telles que CD86 et CD80. Les molécules du CMH de classe II sont également synthétisées en quantité moindre. Ces phénomènes conduisent à une hyporéactivité des lymphocytes T, une répression des lymphocytes Th1 et une polarisation des réponses lymphocytaires vers un phénotype T_{reg} (Figure 37) (Hartmann, Lucius, 2003). Les cystatines étaient impliquées dans l'inhibition des réponses allergiques dans un modèle expérimental murin. Ils neutralisaient les réponses Th2

induites par l'ovalbumine. L'IL-10 et les macrophages étaient indispensables à leur action. Les cystatines réduisaient aussi l'inflammation médiée par les macrophages dans un modèle murin expérimental de colite, prouvant que les effets de ces molécules ne se limitent pas aux réponses allergiques (Erb, 2009).

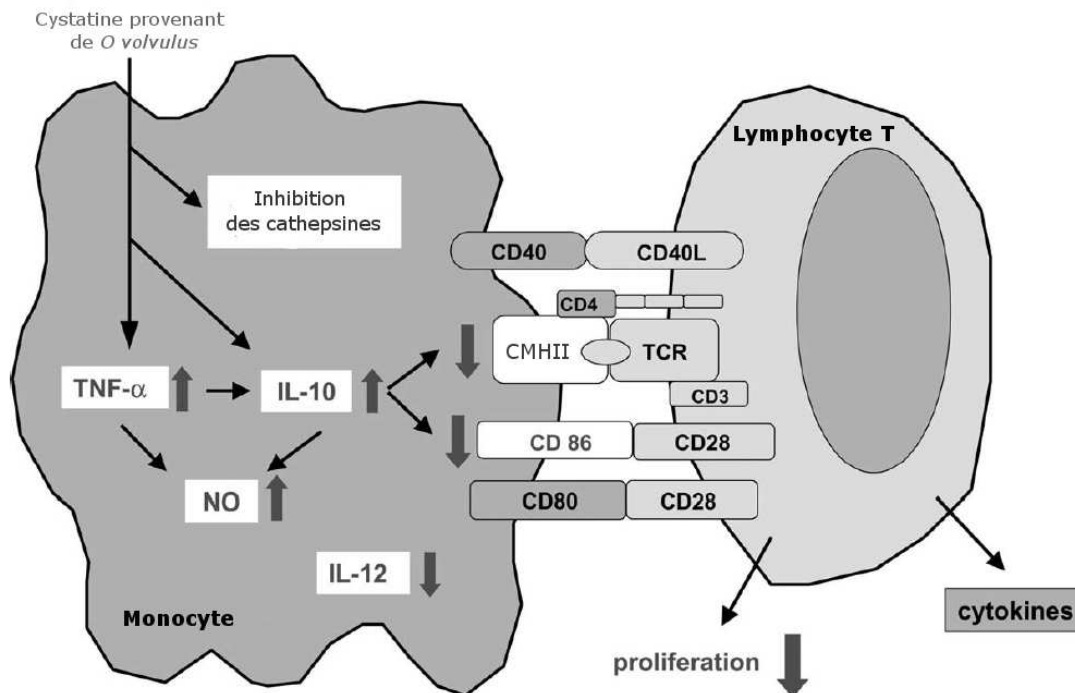


Figure 37 : Actions immunomodulatrices de la cystatine d'*Onchocerca volvulus* sur le monocyte. (Hartmann, Lucius, 2003).

La cystatine stimule la production de TNF- α qui est rapidement suivie par une augmentation de la synthèse d'IL-10 ainsi qu'une diminution de celle d'IL-12. La production d'oxyde nitrique est également induite. En outre, l'augmentation de la synthèse a pour conséquence d'inhiber la production des molécules de co-stimulation CD80 et CD-86 ainsi que des molécules du CMH de classe II. Il en découle une diminution des réponses lymphocytaires T et l'induction d'un environnement anti-inflammatoire.

a.3) Influence sur la production d'oxyde nitrique (NO) inductible :

Lors de la réaction immunitaire, le NO est synthétisé principalement par les macrophages. Il provient en premier lieu de la transformation de L-arginine par la NO-synthase (NOS). La forme inductible de cette enzyme (iNOS), activée par l'IFN- γ , peut aussi concourir à la synthèse de cette molécule. L'IFN- γ contribue alors à une production rapide et abondante de NO par l'iNOS. Il a été démontré que tous les membres de la superfamille des cystatines accentuaient encore la libération de NO chez les macrophages activés par l'IFN- γ . Les cystatines d'origine helminthique possèdent elles aussi cette qualité.

Les expériences avec les cystatines helminthiques et les cystatines provenant de poulet ont démontré que la synthèse de NO par les macrophages activés est stimulée via la libération accrue de TNF- α et d'IL-10 au sein de la cellule (Figure 37).

Le NO est une molécule à demi-vie courte. Elle possède de nombreuses fonctions biologiques parmi lesquelles la cytotase et la réduction de l'invasion tissulaire par les protozoaires. L'induction de NO par une cystatine provenant du poulet est capable d'éliminer une leishmaniose viscérale létale chez la souris. D'autre part, il a été démontré que le NO était à l'origine d'une inhibition importante de la prolifération lymphocytaire *in vitro*. Il régulait l'expression de gènes codant pour des cytokines chez différents types cellulaires. Le NO est également associé à la suppression des réponses lymphocytaires T spécifiques dans un modèle murin de filariose. En outre, le NO exerce des effets cytotoxiques sur les filaires *in vitro*. Les microfilaires de *B. malayi*, *Onchicerca linealis*, et *Litmosoides sigmodontis* étaient affaiblies par la libération de NO provenant de macrophages activés. Cet effet n'a pourtant pas pu être démontré *in vivo*. Des études ont également prouvé qu'en présence de cystatines d'*Acanthocheilonema viteae* et de macrophages activés par l'IFN- α , la mobilité des microfilaires de ce ver était réduite. Cet effet serait à mettre en relation avec l'augmentation de la libération de NO (Hartmann, Lucius, 2003).

Les cystatines helminthiques concourent donc à l'augmentation de la synthèse d'oxyde nitrique chez l'hôte. Ceci semble avoir des conséquences multiples. D'une part, les réponses immunitaires paraissent affaiblies étant donné la diminution des réponses lymphocytaires et la régulation de la production des cytokines. Cet effet pourrait contribuer à la survie des parasites mais aussi à la régulation des maladies allergiques et auto-immunes. D'autre part, le NO est un puissant oxydant. Il exerce des effets cytotoxiques qui participent à la régulation de la population des helminthes.

b) ES-62 :

ES-62 est une glycoprotéine sécrétée par la filaire *Acanthocheilonema viteae*. Elle a été identifiée pour la première fois en 1989 par l'équipe de Harnett W. Son nom provient à la fois de son origine et de sa masse moléculaire : c'est une protéine d'« Excrétion-Sécrétion » (ES) ayant pour masse moléculaire 62 kDa. ES-62 domine le profil de sécrétion d'*A. viteae*. En effet, elle représente 90% des protéines sécrétées par ce nématode (Harnett et coll., 2004).

Des homologues à ES-62 ont été identifiés chez d'autres filaires comme *B. malayi* (Harnett et coll., 1999), *Brugia pahangi* (Nor et coll., 1997) ou *O. volvulus* (Elkhalifa et coll., 1991). Ils

ont tous en commun une fraction phosphorylcholine (PC) fixée à la protéine par un groupe N-glycane (Harnett et coll., 2004). C'est elle qui serait le principal moteur des effets immunomodulateurs de ces molécules. Mais on ne peut encore totalement exclure un rôle de la partie protéique de ES-62 (Goodridge et coll., 2007).

b.1) Influence sur la maturation des cellules dendritiques :

Les CD jouent un rôle central dans l'orientation des réponses immunitaires. Or, les CD induisant une réponse Th1 (DC1), une réponse Th2 (DC2) ou une réponse régulatrice (DCreg) ne présentent pas toutes des stades d'activation identiques. Chez les DC1, il existe une maturation avancée, accompagnée de l'expression du marqueur de maturation CD83 ainsi que des molécules de co-stimulation telles que CD80 et CD86. Les stimuli à l'origine de réponses Th2, comme les protéines secrétées par *Nippostrongylus brasiliensis*, sont souvent de moins bons inducteurs de l'activation de ces cellules. Ils peuvent toutefois augmenter l'expression de certains marqueurs comme CD86, CD40 et OX40L. Ces données suggèrent que les stimuli Th2 pourraient freiner la maturation des CD (van Riet et coll., 2007).

Comme nous l'avons montré précédemment, les nématodes en général et les filaires en particulier sont à l'origine de réponses Th2. Whelan et coll. (2000) ont donc cherché si ES-62 pouvait orienter les réponses immunitaires en interférant avec les CD. Dans leur étude, ils ont utilisé des lymphocytes Th CD4⁺ provenant de souris transgéniques DO.11.10. Ils exprimaient à leur surface un TCR spécifique de l'ovalbumine. Des CD naïves étaient préalablement exposées soit au LPS, soit à ES-62. Après cette maturation, elles étaient mises en présence des LT CD4⁺ et du peptide. Les lymphocytes mis en culture avec les CD préalablement exposées au LPS montraient une orientation vers un phénotype Th1 d'après leur sécrétion cytokinique (augmentation de la sécrétion d'IFN- α et diminution de celle d'IL-4 par rapport au témoin). Les lymphocytes mis en culture avec les CD préalablement exposées à ES-62 montraient une orientation vers un phénotype Th2 (augmentation de la sécrétion d'IL-4 et diminution de celle d'IFN- α par rapport au témoin). D'une part, ces résultats confirment que les CD sont des cellules indispensables à l'orientation des réponses immunitaires, quelle que soit le type de réponse finale. Ils prouvent en outre que la glycoprotéine ES-62 oriente le phénotype des lymphocytes Th grâce aux cellules dendritiques qu'elle concourt à modifier en cellules dendritique DC2 (Figure 38) (Harnett et coll., 2004).

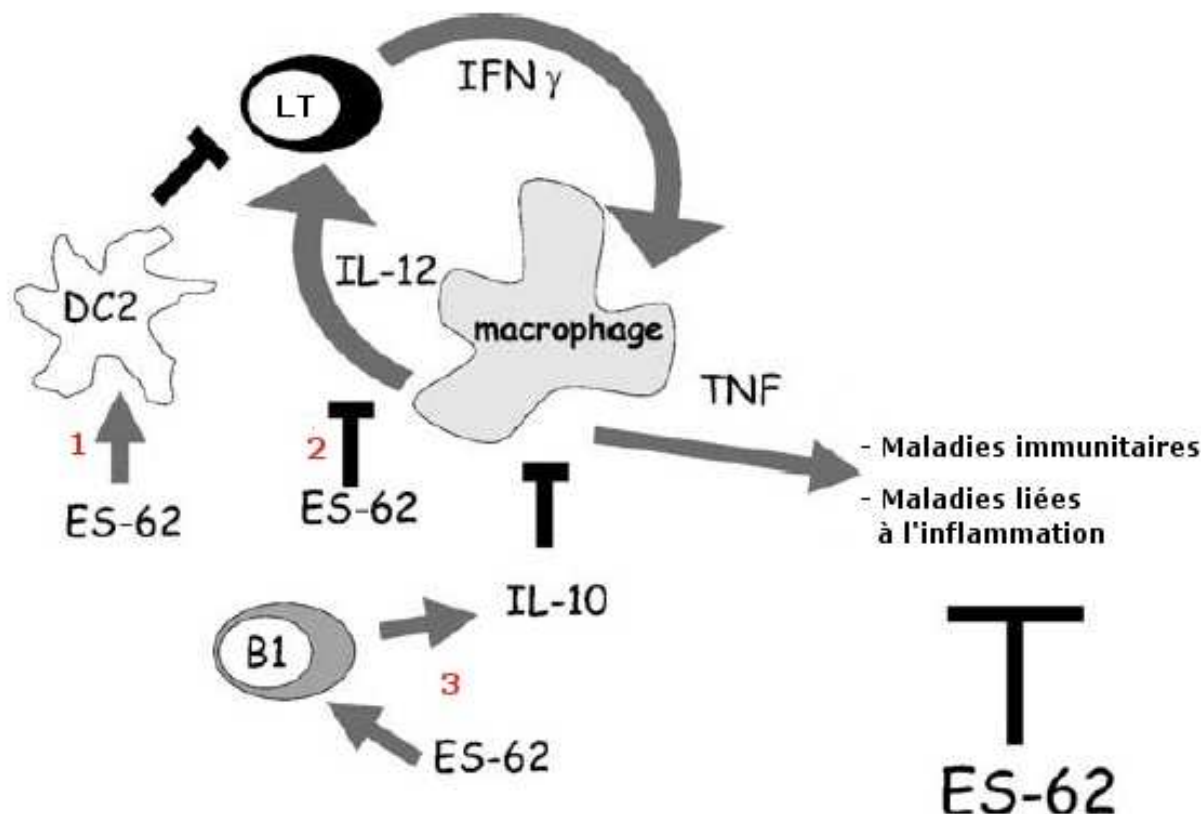


Figure 38 : Effets immunomodulateurs de ES-62 (Harnett et coll., 2004)

ES-62 a démontré de nombreux effets immunomodulateurs que l'on peut considérer comme anti-inflammatoires. Son action ne se limite pas à inhiber les pathologies infectieuses (liées à des réponses Th1) : ES-62 serait aussi en mesure de limiter les pathologies auto-immunes et les maladies inflammatoires. Cette molécule posséderait donc un potentiel thérapeutique non négligeable.

(1) : ES-62 oriente la maturation des CD vers un phénotype permettant d'induire une réponse de type Th2. Cette réponse Th2 inhibe les réponses Th1 pro-inflammatoires.. (2) : Les macrophages exposés à ES-62 sont réfractaires à l'induction d'une réponse pro-inflammatoire par un stimuli approprié. (3) ES-62 induit la prolifération de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 par les lymphocytes B1. Elle agit en inhibant l'inflammation par la polarisation des réponses immunitaires.

b.2) Influence sur les macrophages :

La mise en culture de lymphocytes T CD4⁺ provenant de souris DO.11.10 et de CD matures (maturation obtenue par la mise en présence de ES-62) conduit à la production d'IL-12 par ces lymphocytes. Or, l'IL-12 est une cytokine Th1 : ce résultat peut donc sembler paradoxal à première vue. Il se comprend si l'on compare les quantités synthétisées quand les CD sont cultivées avec ES-62 ou avec le LPS. Dans le premier cas de figure, la synthèse d'IL-12 par les LT est quatre fois moins importante que dans le deuxième.

Des résultats similaires ont été observés pour les macrophages. ES-62 inhibait la libération d'IL-12 chez ces cellules. L'exposition à cette molécule conduisait également au blocage de la synthèse d'autres cytokines Th1 (comme le TNF- α) après activation par l'IFN- γ et exposition au LPS. En outre, les macrophages obtenus chez des souris exposées pendant deux

semaines à ES-62 ont montré une diminution de la libération de ces cytokines pro-inflammatoires Th1 suite à l'exposition simultanée à l'IFN- γ et au LPS.

Ainsi, les macrophages exposés à ES-62 perdent la capacité de stimuler les réponses pro-inflammatoires Th1 suite à un stimulus approprié (Figure 38). Cette caractéristique pourrait permettre d'envisager une action dans les MICI.

b.3) Action sur les lymphocytes B :

Il a été démontré il y a une vingtaine d'années qu'une partie des lymphocytes possédaient un récepteur spécifique du groupe phosphorylcholine. La fixation d'antigène de *Streptococcus pneumoniae* contenant le groupe PC à ce récepteur provoque une sécrétion d'immunoglobulines polyclonales par ces cellules. Il serait alors séduisant d'envisager un résultat similaire suite à l'interaction entre les lymphocytes B et les molécules filariales contenant la fraction PC, via ce récepteur. *In vitro*, ceci semble être le cas pour des concentrations élevées en ES-62 (25 à 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Pourtant, pour des niveaux 10 à 100 fois plus faibles, c'est-à-dire proches des concentrations sanguines lors d'une filariose, ES-62 ne provoque pas de stimulation polyclonale.

Au contraire, *in vitro* cette molécule empêche la prolifération lymphocytaire B consécutive à la liaison entre un antigène et son récepteur spécifique (*B cell receptor* : BCR) à la surface de cette cellule. Cet effet a été observé également sur les lymphocytes B de souris exposées pendant deux semaines à cette molécule. L'action de ES-62 est sans aucun doute inhérente à sa fraction PC : des résultats identiques sont obtenus *in vitro* avec la fraction PC seule ou associée à la Sérum Albumine Bovine (BSA). Les mécanismes précis par lesquels ES-62 rend les lymphocytes B réfractaires à l'activation impliquent le découplage du BCR vis-à-vis des voies de prolifération. Parmi ces voies, on peut citer les cascades utilisant la PI3-kinase et celles utilisant la RasErkMAP kinase.

L'influence de ES-62 sur les lymphocytes B ne se limite pas à cette action. Les interactions entre ES-62 et le sous-groupe B1 de lymphocytes B l'ont prouvé. Cette population cellulaire est spécifique des cavités pleurales et péritonéales. En présence de ES-62, les lymphocytes B1 montrent une hyper sécrétion d'IL-10 qui pourrait être impliquée dans la régulation des processus inflammatoires par l'intermédiaire de la stimulation des réponses Th régulatrices (Figure 38) (Harnett et coll., 2004).

b.4) Action sur les réponses humorales :

Nous venons de montrer que les molécules produites par les filaires et contenant une fraction PC avaient la capacité d'inhiber les réponses lymphocytaires B. Il a été prouvé, d'autre part, qu'elles provoquaient un switch des immunoglobulines vers l'isotype M. Nous devrions donc observer une faible production d'IgG chez les individus souffrant de filariose. Après un examen de la littérature concernant ce sujet, Harnett et coll. (2004) ont conclu à une relation inverse entre la présence de ces molécules et les concentrations sanguines en IgG1, IgG2, IgG3 spécifiques du parasite retrouvées lors d'infections humaines par des filaires. Cependant, il n'en était pas de même pour l'IgG4, sous-classe d'immunoglobulines retrouvées en forte concentration lors des infections par les helminthes. Les niveaux de cet anticorps mesurés étaient généralement élevés dans la plupart des études. L'IL-4 pourrait constituer une piste pour expliquer ce phénomène. Cette cytokine est synthétisée en quantité importante lors des filarioses et stimule la production d'IgG4. Il a d'ailleurs été démontré qu'ES-62 et l'IL-4 agissaient en synergie pour provoquer la prolifération des lymphocytes B. Or, seul, ES-62 inhibe l'activation des lymphocytes B et leur synthèse d'immunoglobulines. Alors, il est possible qu'en présence d'IL-4, les mêmes cellules puissent être stimulées par ES-62 pour produire la sous-classe d'IgG4. Cette hypothèse fournirait une explication aux niveaux élevés d'IgG4 observés chez les individus infectés par une filaire.

C'est, encore ici, la fraction phosphorylcholine qui serait responsable de l'orientation des sous-classes d'IgG. Chez la souris, ES-62 provoque une réponse Th2 caractérisée par la synthèse d'IgG1. Si on supprime la fraction PC à cette molécule, alors la réponse anticorps des souris est composée d'une association d'IgG1 et d'IgG2a. Cette dernière sous-classe est spécifique d'une réponse immunitaire murine de type Th1. La fraction PC modifierait l'orientation de la sous-classe des IgG grâce à l'IL-10. Cette cytokine semble jouer un rôle déterminant dans l'orientation des réponses anticorps vers la sous-classe 1 en bloquant la sous-classe 2a.

ES-62 interviendrait sur la réponse immunitaire en orientant la production de l'immunoglobuline G. L'IgG4, caractéristique des réponses Th2, est ainsi synthétisée en quantité importante. La fraction phosphorylcholine, par l'intermédiaire d'une libération accrue d'IL-10, est responsable de cette action

b.5) Inhibition de l'activation des mastocytes :

Pearce (2007) cite Melendez et coll. pour expliquer la diminution des pathologies allergiques et de certaines pathologies inflammatoires chez les sujets infectés par un helminthe. Il décrit un mécanisme qui pourrait être à l'origine de la réduction des désordres liés à une inflammation. La protéine ES-62 inhibe en effet l'activation des mastocytes et ainsi prévient l'inflammation allergique.

b.5.1) Réactions intramastocytaires conduisant à la dégranulation :

Nous avons décrit précédemment les mécanismes conduisant à la libération des médiateurs de l'allergie après mise en contact de sujets avec un allergène. La succession de réactions intracellulaires consécutives au pontage de deux structures FcεRI-IgE à la surface des mastocytes n'a pourtant pas été précisée. Elle débute par l'activation de la phospholipase-C γ qui conduit à l'activation de la protéine kinase C (PKC) et l'augmentation des concentrations cytoplasmiques en calcium. Le calcium est ensuite à l'origine de la transcription de certains gènes clés et de la libération d'histamine.

b.5.2) Action de ES-62 sur le mastocyte :

b.5.2.1) La voie de la sphingosine kinase :

Quand les mastocytes sont exposés à des concentrations en ES-62 équivalentes à celles observées lors de filarioses, le pontage des récepteurs FcεRI ne provoque pas de dégranulation. Pourtant, la voie utilisant la phospholipase-C γ décrite ci-dessus est bien activée. Ce résultat suggère une action sur une voie indépendante de la phospholipase-C γ . Cette seconde voie implique la phospholipase D et la sphingosine kinase (Figure 39). La protéine kinase C- α (PKC- α) est indispensable au lien entre FcεRI et la phospholipase D. Dans des conditions standard, cette voie induit un flux précoce mais transitoire de calcium vers le cytoplasme après le pontage des récepteurs FcεRI. Il a été montré que la voie de la sphingosine kinase était essentielle à la dégranulation des mastocytes. Par ailleurs, il a été prouvé que la PKC- α régula la libération des médiateurs préformés comme l'histamine mais aussi la production et la libération des médiateurs tardifs (leucotriènes, prostaglandines et certaines cytokines proinflammatoires).

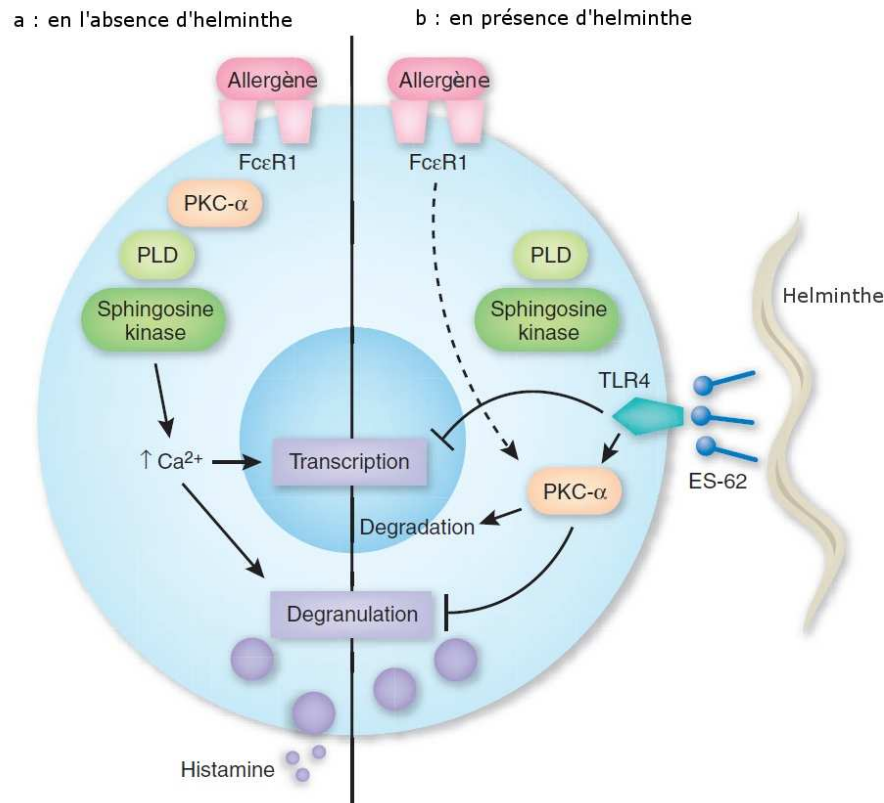


Figure 39 : Action de ES-62 sur l'activation du mastocyte (Pearce, 2007).

ES-62 est une glycoprotéine d'origine helminthique contenant un motif phosphorylcholine. Elle inhibe l'activation du mastocyte consécutive au pontage des récepteurs FcεRI. (a) En l'absence d'infection helminthique, PKC-α se couple à FcεRI. L'activation de la voie de la sphingosine kinase en résultant concourt à l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium et à l'activation du mastocyte. (b) Suite à la liaison de ES-62 à TLR4, PKC-α est séquestré (flèche en pointillés). Le défaut de liaison avec FcεRI ne permet plus la dégranulation du mastocyte.

b.5.2.2) Mécanisme d'action d'ES-62 sur l'activation des mastocytes :

ES-62 diminuerait l'inflammation en réprimant la voie de la sphingosine kinase à l'origine de l'augmentation de la concentration du cytoplasme en calcium. Cette protéine helminthique se fixe au TLR4 à la surface du mastocyte. Le TLR4 est un récepteur membranaire spécifique appartenant à la famille des *Toll like receptors*. Il fixe également les lipopolysaccharides de la paroi bactérienne. Il a été montré que ES-62 inhibait les cascades intracellulaires au sein du mastocyte en se fixant à ce récepteur. En effet, des complexes ES-62-TLR4 ont été observés dans le cytoplasme. Ils captent de grandes quantités de PKC-α, réduisant ainsi la fraction disponible pour entrer dans la voie de la sphingosine kinase. Cette voie se trouve alors inhibée. Il se pourrait qu'une partie de PKC-α ainsi séquestrée soit dégradée (Figure 39). Il faut noter que ce mécanisme est propre à la liaison d'ES-62 au TLR4. La fixation de LPS à ce récepteur ne permet pas de complexer la PKC-α et n'inhibe donc pas la voie de la sphingosine kinase.

La protéine ES-62 possède donc un large potentiel d'action sur le système immunitaire. Elle est en effet active sur de nombreux types cellulaires distincts. Certains participent aux réponses immunitaires innées et d'autres aux réponses adaptatives. Au vu des résultats exposés, il existe une capacité indéniable pour ES-62 d'intervenir comme base thérapeutique dans les pathologies ayant pour origine une dysrégulation du système immunitaire. Elle a déjà démontré un effet anti-inflammatoire sur un modèle murin d'arthrite rhumatoïde (McInnes et coll., 2003). C'est notamment grâce à sa fraction phosphorylcholine que cette protéine pourrait jouer un rôle (Harnett et coll., 2008). Cependant, les recherches sont encore à un stade trop précoce pour tirer des conclusions définitives. ES-62 doit encore être testée sur des modèles animaux d'autres pathologies déterminées (allergie, MICI...). Et surtout, d'éventuels effets indésirables sur lesquels personne ne s'est penché jusqu'à présent doivent être recherchés. Il faut s'attendre en effet à des retentissements variés étant donné le large panel de cellules sensibles.

c) Autres protéines :

Nous nous sommes limités dans les paragraphes précédents à décrire deux protéines issues des filaires. Pour autant, tous les helminthes sécrètent des protéines dans leurs produits d'« excrétion-sécrétion ». Toutes ces molécules ne jouent bien entendu pas un rôle immunomodulateur mais certaines d'entre elles ont montré une aptitude à modifier les réponses immunitaires. C'est le cas des protéines alpha-1 et oméga-1 issues du schistosome. Elles induisent toutes deux une réponse Th2. Alpha-1, également nommée IPSE (*IL-4-inducing principle of schistosome eggs*) est libérée par les œufs. Elle favorise la libération d'IL-4 par les basophiles humains et murins, générant de ce fait un environnement pro-Th2. Un rôle de fixateur des chémokines a aussi été démontré. Cette fonction permettrait d'empêcher le recrutement de cellules inflammatoires comme les neutrophiles. La neutralisation de cette protéine conduit à l'exacerbation de l'inflammation autour des œufs, ce qui confirme l'hypothèse précédente. Omega-1 est une ribonucléase abondamment sécrétée par les œufs. Son action serait nécessaire pour le transit et l'excrétion des œufs au sein des tissus de l'hôte. Des preuves récentes d'une activité pro-Th2 ont été apportées.

Enfin, d'autres protéines possédant une activité immunomodulatrice ont été identifiées. Nous pouvons citer les serpins des microfilaires de *Brugia malayi*, l'acétylcholinestérase de *Heligmosomoides polygyrus*, *Nippostrongylus brasiliensis* et *Brugia malayi*, la famille des protéines « Venom allergen/ASP-Like » sécrétées entre autres par les ankylostomes, les

a.1) Inhibition de la réponse Th1 et augmentation de la sécrétion d'IL-10 indépendamment d'une stimulation de la réponse Th2 :

Comme nous l'avons indiqué, la schistosomiase est caractérisée par un renversement du type de réponse immunitaire lors de la libération des oeufs dans le système sanguin par les femelles. Une réponse Th2 puissante fait suite à une réponse Th1 dirigée contre le ver.

Le LNFPIII constituant le principal élément de la surface des oeufs, cette molécule pourrait être à l'origine de la stimulation de la réponse Th2 et/ou de l'inhibition de la réponse Th1. Velupillai et Harn (1994) ont donc testé l'effet du LNFPIII chez des souris. Ce glucide stimulait la prolifération des lymphocytes B chez des souris infectées ou non par le schistosome. En outre, ces cellules produisaient l'IL-10 et la prostaglandine E₂ (PGE₂) en quantités importantes. Ces deux molécules sont connues pour être de puissants inhibiteurs des lymphocytes Th1. La stimulation par le LNFPIII n'augmentait pas la libération d'IL-4 chez les souris.

Ainsi, le LNFPIII contribue à l'inhibition de la réponse Th1 lors de la libération des œufs par les schistosomes femelles. Il est à l'origine de l'augmentation de la libération de PGE₂ et de l'IL-10 qui concourt à la régulation des lymphocytes T CD4⁺ de type 1. Par ailleurs, la réponse Th2 ne semble pas stimulée par le LNFPIII comme le montre l'absence de stimulation d'IL-4. L'inhibition de la réponse Th1 serait donc indépendante de la réponse Th2.

a.2) Le lacto-N-fucopentaose III : un promoteur des réponses Th2.

Nous savons que les CPA et plus particulièrement les CD sont des cellules-clés pour l'orientation des réponses immunitaires adaptatives. Il est aujourd'hui bien établi que le LPS stimule la maturation des CD vers le phénotype DC1 (et donc les réponses Th1) suite à sa liaison aux TLR présents à la surface des CD. Paradoxalement, toujours pour ces cellules, peu d'études se sont concentrées sur les mécanismes de reconnaissance des PAMP responsables d'une réponse Th2. Les mécanismes d'activation des CPA vers un phénotype induisant cette réponse sont également peu connus.

L'antigène soluble des œufs (SEA) de *Schistosoma mansoni* possède de puissantes propriétés pro-Th2. En outre, il a été démontré que le SEA induisait le développement des DC2. Cependant, l'identification des molécules responsables de ces propriétés est restée infructueuse jusqu'aux études de Okano et coll. (2001) et de Thomas et coll. (2003).

a.2.1) *Stimulation des réponses Th2 par LNFPIII :*

Okano et coll. (1999) ont tout d'abord démontré que la stimulation des réponses Th2 *in vivo* par les œufs de schistosome était due aux glucides présents dans le SEA. Or, la majorité des glucides constituant les œufs de *S. mansoni* est composée de LNFPIII. Okano et coll. (2001) ont donc sélectionné cette molécule pour tester son efficacité en tant qu'adjuvant pour l'orientation des réponses immunitaires. Ils ont prouvé que le LNFPIII lié à la Sérum Albumine Humaine (HSA-LNFPIII) provoquait chez la souris une puissante réponse Th2 dirigée contre cet antigène. HSA-LNFPIII, par rapport à HSA seule, provoquait une libération significativement augmentée d'IgE totales ainsi que d'IgG1 et d'IgE spécifiques de HSA. La production d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-10 était significativement plus intense chez les lymphocytes provenant de souris immunisées par HSA-LNFPIII. Celle d'IFN- γ n'était pas modifiée. La présence de la fraction fucose était indispensable à l'action de LNFPIII.

L'ensemble de ces résultats suggère que LNFPIII, conjugué à un antigène protéique, agit comme un adjuvant et induit la production de cytokines et d'anticorps caractéristiques d'une réponse de type Th2.

a.2.2) *Maturation des cellules dendritiques vers le phénotype DC2 via le TLR4 :*

Le SEA stimule la maturation des CD vers le phénotype DC2 et ainsi les réponses Th2. Ce sont les glucides des œufs de *S. mansoni* qui sont responsables de cette action. Comme l'équipe d'Okano, Thomas et coll. (2003) se sont appuyés sur cette base afin de prouver pour la première fois *in vitro* que le LNFPIII était à l'origine de la maturation des CD vers le phénotype DC2.

Les auteurs ont mis en culture des CD avec le LNFPIII et un antigène sans rapport (ovalbumine). Ces cellules étaient ensuite mises en présence de lymphocytes T CD4⁺ naïfs. Les réponses Th2 étaient ensuite évaluées en mesurant les quantités d'IL-4 et d'IFN- γ dans le surnageant de culture. Comme attendu, les concentrations en IL-4 étaient élevées alors que celles en IFN- γ étaient faibles. Ceci signe une activation des lymphocytes T CD4⁺ vers un phénotype Th2 par des CD orientées vers un phénotype DC2. Comme précédemment, la fraction fucose était indispensable à l'activité de LNFPIII.

Les souris de souche BALB/c^{lps-d} ne peuvent exprimer le TLR4 à la surface des CD. Les auteurs se sont appuyés sur des conclusions préalables montrant l'absence de signal d'activation chez les CD provenant de ces souris et stimulées par le LNFPIII. Ils ont donc émis l'hypothèse que l'influence de LNFPIII sur la maturation des CD était médiée par le

TLR4. Des CD provenant de souche sauvage ou de souche BALB/c^{lps-d} ont donc été mises en culture avec LNFPIII et l'ovalbumine puis avec des lymphocytes T CD4+ naïfs. L'examen des surnageant de culture a démontré que LNFPIII ne pouvait provoquer la maturation de CD sans TLR4 vers le phénotype DC2 contrairement à celles ayant pour origine une souche sauvage. Ainsi, la maturation des CD en DC2 par le LNFPIII requiert le TLR4.

a.3) Initiation de l'activation alternative des macrophages :

Atochina et coll. (2008) ont testé *in vivo* la capacité du LNFPIII à orienter l'activation des macrophages du péritoine de souris. Le LNFPIII possédant des propriétés anti-inflammatoires, les auteurs ont mesuré certains paramètres signant l'orientation des macrophages vers une forme activée alternativement (AAM) possédant elle aussi ces propriétés. Ils ont donc évalué la stimulation de l'expression de marqueurs ou récepteurs caractéristiques des AAM telles que l'arginase 1, Ym1, FIZZ-1, MGL-1 et le récepteur du mannose (MMR).

L'examen des macrophages péritonéaux 20 heures après injection de LNFPIII a montré une augmentation de l'activité de l'arginase 1. Elle coïncide avec une activité indétectable de la iNOS et une production de NO nulle. L'expression d'Ym1 était également accentuée. Cependant l'expression de FIZZ-1, MGL-1 et MMR n'étaient pas modifiée. Il a été démontré que l'activation de ces macrophages était indépendante de l'IL-4 et de l'IL-13. Le transfert des macrophages activés chez des souris naïves a démontré leur capacité à provoquer la synthèse et la libération de quantités élevées d'IL-10, d'IL-13 et d'IL-4 par les lymphocytes T.

Ainsi, pour les auteurs, LNFPIII possède la capacité d'activer rapidement les macrophages. Cette molécule induit chez ces cellules des modifications phénotypiques compatibles avec une activation alternative. Les macrophages ainsi activés peuvent modifier les réponses des lymphocytes T pour promouvoir *in vivo* une réponse Th2 signée par la sécrétion de cytokines IL-4, IL-10 et IL-13. Les macrophages activés par le LNFPIII joueraient donc un rôle dans le maintien ou le développement des réponses Th2 lors d'une schistosomiase.

b) Autres fractions glucidiques : l'antigène de Lewis X, le LDN, le LDN-F et le LDN-DF

Parmi les multiples produits de sécrétion des schistosomes, de nombreux glycolipides et glycoprotéines ont été identifiés. Ces molécules portent chacune une ou plusieurs fractions

glucidiques variables auxquelles nous allons nous intéresser. Quatre d'entre elles sont fréquemment retrouvées (Figure 41). Il s'agit de :

- l'antigène de Lewis X ($\text{Gal}\beta 1-4(\text{Fuc}\alpha 1-3)\text{GlcNAc}$)
- le LacdiNAc ou LDN ($\text{GalNAc}\beta 1-4\text{GlcNAc}$)
- le LacdiNAc fucosylé ou LDN-F ($\text{GalNAc}\beta 1-4(\text{Fuc}\alpha 1-3)\text{GlcNAc}$)
- le LacdiNAc bifucosylé ou LDN-DF ($\text{GalNAc}\beta 1-4(\text{Fuc}\alpha 1-2\text{Fuc}\alpha 1-3)\text{GlcNAc}$).

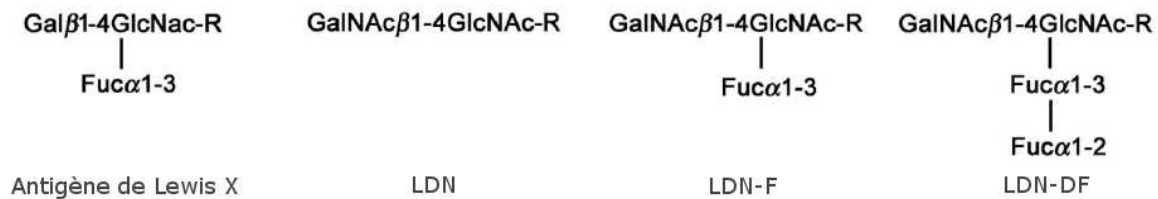


Figure 41 : Structures des fractions glucidiques les plus fréquemment identifiées au sein des glycoprotéines et glycolipides issus de *Schistosoma mansoni* (van der Kleij et coll., 2002b)

LDN : LacdiNAc ; LDN-F : LDN fucosylé ; LDN-DF : LDN bifucosylé ; R : fraction lipidique ou protéique.

Ces structures constituent des cibles privilégiées pour les anticorps mais leur potentiel immunomodulateur a été peu étudié. Il existe néanmoins quelques preuves de leur influence sur la composante humorale du système immunitaire. Les propriétés immunomodulatrices des fractions glucidiques citées ci-dessus vont être développées ci-dessous.

Pour ce faire, van der Kleij et coll. (2002b) se sont penchés sur l'action des glycolipides extraits des œufs et des vers adultes de *S. mansoni* sur le système immunitaire.

b.1) Stimulation de la sécrétion cytokinique des PBMC par les glycolipides extraits des œufs de Schistosoma mansoni :

Les *Peripheral Blood Mononuclear cells* (PBMC) d'individus non exposés à *Schistosoma mansoni* ont été exposés à différentes concentrations en glycolipides extraits d'œufs et de ver de ce trématode. La production des cytokines IL-10, IL-6 et TNF- α après stimulation par les glycolipides extraits des œufs était dose-dépendante. Les glycolipides extraits des vers adultes étaient inactifs sur la sécrétion cytokinique des PBMC. Donc seuls les glycolipides provenant des œufs semblent être actifs sur les réponses immunitaires innées. Le monocyte a été identifié comme le principal type cellulaire répondant aux glycolipides extraits des œufs, au regard de l'augmentation de sa sécrétion en IL-10 (van der kleij et coll., 2002b).

b.2) *Le LacdiNAc bifucosylé (LDN-DF) induit la production de cytokines chez les PBMC humains :*

Van der Kleij et coll. (2002b) ont caractérisé les fractions glucidiques présentes chez les glycolipides extraits des oeufs et des vers adultes de *S. mansoni*. Pour cela, ils ont utilisé des anticorps spécifiques des quatre fractions citées précédemment. L'antigène de Lewis X, le LDN et le LDN-F étaient portés à la fois par les glycolipides d'œuf et de ver adulte. Cependant, le LDN-DF était l'oligosaccharide le plus abondant chez les glycolipides provenant des œufs. Il n'a pas été retrouvé chez les glycolipides extraits des vers adultes.

Au vu de l'ensemble de ces résultats, les auteurs ont évalué l'influence de ces quatre fractions glucidiques sur des PBMC. Ces quatre oligosaccharides, obtenus par hémisynthèse, ne provoquaient pas individuellement de sécrétion cytokinique chez les cellules. Or, les glycolipides sont multivalents pour les fractions glucidiques et la notion tridimensionnelle doit être prise en compte. Ainsi, les mêmes oligosaccharides couplés aux résidus lysine de la BSA ont été testés sur les PBMC. La libération des cytokines IL-10, IL-6 et TNF- α était alors stimulée. Le LDN-DF se montrait le plus puissant inducteur des réponses cytokiniques chez ces cellules. Ainsi, la richesse des glycolipides extraits des œufs en LDN-DF, en comparaison avec la composition des glycolipides extraits des vers adultes, expliquerait la faculté des œufs de *S. mansoni* à stimuler les réponses cytokiniques.

3. Lipides ou molécules apparentées :

De nombreux produits bactériens considérés comme des *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP) contiennent une ou plusieurs fractions lipidiques indispensables à l'activation des TLR. L'intérêt croissant porté sur les lipides et leurs récepteurs spécifiques a permis de développer l'hypothèse d'un impact de cette classe de molécules sur le système immunitaire et les pathologies résultant d'un déséquilibre de celui-ci. Une grande variété de fractions lipidiques peut se lier à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules du système immunitaire inné et ainsi jouer un rôle dans la régulation immunitaire. Par exemple, la liaison de lyso-phosphatidylcholine (lyso-PC) à son récepteur semble avoir une fonction immunomodulatrice importante. En effet, des souris knock-out pour le gène codant le récepteur spécifique de la lyso-PC (constitutif des cellules immunitaires innées) présentent une pathologie auto-immune comparable au lupus érythémateux de l'Homme. Les produits de sécrétion de *S. mansoni* incluent eux aussi des molécules lipidiques. Nous allons nous intéresser à leur rôle immunomodulateur.

a) Lyso-phosphatidylserine de Schistosoma mansoni :

Hormis l'induction de réponses Th2, la schistosomiase en phase chronique est également à l'origine d'une augmentation de la production d'IL-10 ainsi que de la suppression de la prolifération des lymphocytes T dirigés contre les antigènes parasitaires. Nous allons détailler les effets propres à la lyso-PS sur le système immunitaire.

a.1) Augmentation de la sécrétion de cytokines par les Peripheral Blood Mononuclear cells :

Van der Kleij et coll. (2002a) ont donc tenté d'évaluer l'incidence de la lyso-phosphatidylsérine (lyso-PS) sur les réponses immunitaires. Ils ont en premier lieu isolé la fraction lipidique contenant la phosphatidylsérine (PS) à partir de vers adultes et d'œufs de *S. mansoni*. Cette fraction possédait la capacité de stimuler la production de cytokines chez les *Peripheral Blood Mononuclear cells*.

a.2) Maturation des CD vers un phénotype DC2 :

Les mêmes auteurs ont ensuite évalué l'influence de la PS schistosomienne sur la maturation des CD et la polarisation des lymphocytes T. Ils l'ont tout d'abord mis en présence avec des CD naïves. Leur maturation accomplie, ces CD ont été mises en culture avec des lymphocytes T naïfs. Les sécrétions d'IL-12p70 (forme active de l'IL-12 et donc marqueur d'une réponse Th1) et celle d'IL-4 ont été alors mesurées.

Par rapport au témoin, les CD exposées à la PS schistosomienne étaient à l'origine d'une diminution de la libération d'IL-12p70 et d'une augmentation d'IL-4 par les lymphocytes T. Ces résultats signaient une maturation des CD vers un phénotype DC2 et une orientation des lymphocytes T vers un phénotype Th2. Le SEA et la PGE2 produisaient des résultats identiques au cours de la même expérimentation.

a.3) Activation des lymphocytes T en lymphocytes Treg sécrétant l'IL-10 :

En présence de PS schistosomienne, la maturation des CD vers le phénotype DC2 n'a pas pour seule conséquence l'orientation des lymphocytes vers une réponse immunitaire de type Th2. En effet, lors de la même étude, van der Kleij et coll. (2002a) ont identifié le développement de lymphocytes T producteurs d'IL-10 qu'ils ont assimilé à des LT_{reg}. Les CD mises en culture avec le SEA ou la PGE2 ne possédaient pas cette propriété. Ces lymphocytes T étaient capables de réprimer de manière significative la prolifération de lymphocytes T autologues. Cette propriété était abolie quand les lymphocytes T_{reg} et les lymphocytes T cibles

étaient mis en présence d'anticorps anti-IL-10. Ce résultat suggérait que les LT_{reg} exercent leur action inhibitrice sur les autres lymphocytes T via l'IL-10.

a.4) La lyso-PS active les CD en se liant au TLR2 :

Des cellules humaines HEK 293 ont été transfectées par le TLR1, le TLR2, le TLR3, le TLR4, le TLR7 ou le TLR9 afin de déterminer le mécanisme par lequel la PS schistosomienne interagissait avec les cellules du système immunitaire. Suite à la stimulation par cette molécule, seules les cellules transfectées par le TLR2 étaient activées. Ce résultat a été confirmé par l'étude des réponses de macrophages de souris knock-out pour le gène du TLR2. La PS schistosomienne ne provoquait aucune réponse chez les macrophages TLR2^{-/-} contrairement aux macrophages provenant de souris de souche sauvage.

De surcroît, l'ajout d'anticorps anti-TLR2 lors de la maturation de CD par la PS schistosomienne diminuait la prolifération des lymphocytes T producteurs d'IL-10. Il n'affectait pourtant pas la polarisation lymphocytaire vers le phénotype Th2. La fixation de la PS schistosomienne au TLR2 jouerait donc un rôle spécifique dans le développement des lymphocytes T_{reg} mais pas dans celui des lymphocytes Th2. Les conformations du groupe acyl et de la fraction phosphosérine du lyso-PS semblent former un épitope indispensable à son activité (van der Kleij, 2002a).

b) Glycosphingolipides d'Ascaris suum :

Les glycosphingolipides (GSL) sont des composés dérivés d'une structure de base : le céramide. Celle-ci comprend une unité sphingosine N-acylée à un acide gras. La partie saccharidique est liée au céramide par une liaison glycosidique. Comme ES-62, ces molécules portent un groupe phosphorylcholine (PC). Les GSL sont des composants minoritaires de la membrane plasmique des cellules eucaryotes et procaryotes. Ils participent entre autres à la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires. Ils assurent également la fonction de récepteurs cellulaires pour de nombreux agents pathogènes (bactéries, virus, parasites) et différentes toxines bactériennes (Hammache et coll., 2000). Ces composés sont retrouvés chez les helminthes et chez *Ascaris suum* en particulier.

Ascaris suum est considéré comme un modèle de l'infection par *Ascaris lumbricoides* chez l'Homme. Différentes fonctions sont assurées par les GSL lors de l'infection par ce parasite du porc. La modification des réponses immunitaires en fait partie.

b.1) Activation de la sécrétion de cytokines par les PBMC :

Deux GSL ont été testé sur des *Peripheral Blood Mononuclear cells* (PBMC) humains (Lochnit et coll., 1998). Ils contribuaient à la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 et IL-6. Cette activité était dépendante de la présence du groupe PC sur les GSL.

b.2) Inhibition de la prolifération des lymphocytes B :

Deehan et coll. (2002) ont démontré que les GSL provoquaient une inhibition de la prolifération des lymphocytes B murins. La fraction PC étant portée à la fois par les GSL et ES-62, ce résultat était attendu par les auteurs d'après les études précédemment réalisées sur cette dernière molécule. Pourtant, deux mécanismes sembleraient impliqués. D'une part, les GSL interviendraient sur la prolifération des lymphocytes B induite par la stimulation du BCR, indépendamment de la fraction PC. Ils favoriseraient l'apoptose de ces cellules. Ceci indique que les GSL comportent un groupe immunomodulateur différent de la fraction PC. D'autre part, les GSL inhibaient la prolifération des lymphocytes B induite par le LPS. Ce mécanisme était dépendant de la fraction PC, ce qui confirme son action immunomodulatrice. Ces résultats indiquent que les GSL d'*A. suum* comportent au moins deux fractions immunomodulatrices. L'influence de la phosphorylcholine sur les réponses immunitaires a été confirmée. En outre, il semble qu'une ou plusieurs autres fractions jouent un rôle dans la modification de ces réponses.

b.3) Inhibition de la sécrétion d'IL-12 par les macrophages :

Des macrophages péritonéaux de souris ont été pré-incubés avec les GSL d'*A. suum* durant une nuit. Les GSL étaient porteurs ou non d'une fraction PC. Ils ont été ensuite stimulés par le LPS et l'IFN- γ en présence de GSL pendant 24 heures. Cette expérimentation a démontré que les GSL réduisaient la sécrétion d'IL-12 par les macrophages d'environ 35%. Cette faculté était dépendante de la présence de la fraction PC sur les GSL.

Ce résultat semble en opposition avec ceux obtenus avec les PBMC, les GSL stimulant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires chez ces cellules. Pour les auteurs, ce paradoxe serait lié à des actions différentes des GSL en fonction de l'espèce hôte et/ou du type cellulaire étudié (Deehan et coll., 2002).

4. Autres :

a) ARN double brin :

D'autres éléments de *S. mansoni* peuvent se trouver en contact avec le système immunitaire humain. C'est le cas de l'ARN double brin (ARNdb) des oeufs.

Aksoy et coll. (2005) ont démontré que les oeufs du trématode induisaient l'activation des CD vers un phénotype précis. Celui-ci était caractérisé par une stimulation de la voie de signalisation aboutissant à l'expression d'IFN de type I (IFN- β) et des *IFN-stimulated genes* (ISG), connus pour coder des produits pro-inflammatoires.

Il est établi que l'IFN- β est un médiateur essentiel lors de l'activation des CD par le TLR3. Les auteurs ont d'une part prouvé que les oeufs de *S. mansoni* activaient bien le TLR3. Ils ont ensuite démontré que c'était l'ARNdb qui était impliqué dans la stimulation de ce récepteur.

Ainsi, le TLR3, connu pour être activé quasi exclusivement par l'ARNdb viral, peut aussi être stimulé par l'ARNdb des oeufs de *S. mansoni*. L'ARNdb schistosomien constitue donc un inducteur des réponses immunitaires innées. Pourtant, son rôle précis dans l'orientation des CD et donc des réponses immunitaires n'est pas encore bien défini.

b) Produits d'excrétion-sécrétion de *Trichuris suis* :

A l'instar des autres helminthes, le nématode *Trichuris suis* libère de nombreux produits d'excrétion-sécrétion (PES) appartenant aux classes des glucides, des lipides et des protéines. Quelques molécules ont été identifiées parmi cette dernière catégorie. Une zinc métallo-protéase de 45 kDa est synthétisée en grande quantité. Elle dégrade le fibrinogène et l'élastine. D'autres composants comme une thiol protéase de 20 kDa, un inhibiteur de la sérine protéase ou un inhibiteur de la chymotrypsine et de l'élastase ont été caractérisés. En outre, ces PES sont dotés d'une activité antimicrobienne qui pourrait conférer un rôle protecteur à *T. suis* chez l'hôte.

L'intérêt porté à ce nématode et ses PES s'est constamment développé depuis les essais de Weinstock et coll. dans le traitement des MICI. Malgré cela, leurs interactions avec le système immunitaire n'ont pas été éclaircies. Parthasarathy et Mansfield (2005), consécutivement aux résultats obtenus chez l'Homme, ont donc étudié l'influence des PES de *T. suis* sur la sécrétion des interleukines anti-inflammatoires de type 2 par les cellules intestinales de porc IPEC-1. Ces cellules ont été choisies dans le but de modéliser la sécrétion de certaines

cytokines de type 2 (IL-4, IL-6 et IL-10) par les entérocytes après mise en contact avec des concentrations en PES équivalentes à celles retrouvées lors d'une infection.

Les auteurs ont montré que ces molécules augmentaient la sécrétion d'IL-6 et d'IL-10 par les cellules IPEC-1 dans les 24 heures suivant la mise en contact. Ce faible délai a été analysé comme étant une réponse immunitaire primaire. L'IL-4 n'était pas sécrétée par les cellules IPEC-1 ni par les PBMC.

Il apparaît donc que les PES produits par *T. suis* possèdent la capacité de modifier les réponses immunitaires induites par les cellules épithéliales de porc. Les auteurs supposent que l'augmentation de sécrétion d'IL-6 et d'IL-10 serait similaire chez les entérocytes humains lors d'une infection par un trichure. Des études complémentaires sur cellules intestinales humaines sont néanmoins nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Cependant, les propriétés pro-Th2 de l'IL-6 et l'activité anti-inflammatoire et anti-Th1 de l'IL-10 suggèrent que les PES pourraient induire un micro-environnement favorable à une réponse Th2 chez l'hôte. Le mécanisme précis par lequel les PES de *T. suis* stimulent la sécrétion de ces deux cytokines reste inconnu. Les auteurs de cette étude estiment que les composés actifs sont probablement des peptides ou des protéines.

c) Extraits d'*Ascaris suum* :

Afin d'étudier l'influence d'*Ascaris* sur le système immunitaire de ses hôtes, Lima et coll. (2002) ont testé l'extrait du ver adulte *Ascaris suum* sur un modèle murin d'asthme. Cette étude faisait suite à de précédents résultats démontrant un rôle effectif de cet helminthe sur l'orientation des réponses immunitaires. Des protéines de haut poids moléculaire extraites d'*A. suum* diminuaient les réponses Th1 dirigées contre l'ovalbumine au profit des réponses Th2 (Ferreira et coll., 1995). Elles diminuaient l'intensité des réponses d'hypersensibilité retardée ainsi que les niveaux d'IgM, d'IgG2a, d'IgG1 et d'IgE (Faquim-Mauro, Macedo, 1998). L'IL-4 ainsi que l'IL-10 participaient à cette action (Macedo et coll., 1998). En l'absence d'extrait, les souris souffraient d'une inflammation pulmonaire à éosinophiles. Ces cellules, principales responsables de la pathogénie de l'asthme, représentaient 50% de l'infiltrat cellulaire pulmonaire. En cas d'administration préalable d'extrait, l'accumulation de cellules totales et donc d'éosinophiles était 70 fois moins importante. La diminution d'activité de la peroxydase des éosinophiles confirmait ce résultat.

La réduction du nombre des éosinophiles était corrélée à la diminution des niveaux d'IL-4, d'IL-5 et d'éotaxine dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Ces deux dernières

cytokines sont chimiotactiques pour les éosinophiles. La diminution de leur sécrétion est sans nul doute à mettre en relation avec l'appauvrissement du tissu pulmonaire en éosinophiles.

Enfin, les niveaux d'IgG1 et d'IgE dirigées contre l'ovalbumine étaient altérés à la fois dans le sérum et dans le LBA.

L'ensemble de ces résultats démontre que l'extrait d'*A. suum* possède de profonds effets inhibiteurs sur l'inflammation pulmonaire. La diminution de libération d'IL-4, d'IL-5 et d'éotaxine semble contribuer à cet effet. Ainsi, cet helminthe pourrait avoir un effet supprimeur sur les mécanismes asthmatiques comme le montre la diminution de l'hyperréactivité bronchique à la métacholine chez les souris de cette étude.

CONCLUSION

A l'origine, le terme de parasite fut utilisé dès l'Antiquité grecque pour désigner une fonction des plus honorables. On appelait ainsi certains personnages, associés aux prêtres de telle ou telle divinité, pour les aider dans les soins matériels du culte. Cette définition s'est progressivement transformée pour désigner aujourd'hui une personne qui vit, prospère aux dépens d'une autre personne ou d'un groupe de personnes. Le parasite possède ainsi une connotation totalement péjorative dans notre société. Ce caractère nuisible du parasite est tout autant développé au cours du cursus universitaire. Les parasitoses ne sont-elles pas plus étudiées que le parasite lui-même ? C'est en effet sous l'angle de la pathologie que nous connaissons l'influence des parasites sur l'Homme : comment est-il possible de se prémunir d'une infection parasitaire ou, le cas échéant, comment l'éliminer ? Cependant et en gardant à l'esprit les millions de morts dus chaque année aux infections parasitaires, nous nous sommes intéressés au cours de cette thèse à certaines actions « secondaires » des parasites. Comment une interaction durable de plusieurs millénaires entre les helminthes et l'Homme ne pourrait provoquer que des effets néfastes chez ce dernier ? Si les parasites étaient exclusivement nuisibles, comment cette interaction a-t-elle pu subsister ?

Nous sommes maintenant en mesure d'affirmer que les infections helminthiques influencent l'orientation du système immunitaire humain. C'est sous l'angle des réponses lymphocytaires Th que ce système a été décrit dans cette thèse. La cellule dendritique, au carrefour des réponses innées et adaptatives, est le pivot de cette orientation. Schématiquement, une réponse de type 1 est mise en place en cas d'infection par un pathogène intracellulaire et une de type 2 si c'est un organisme extracellulaire. Le subtil équilibre entre ces deux types de réponse est assuré par un troisième type de réponse : la réponse T régulatrice.

Les helminthes, en tant que pathogènes extracellulaires, provoquent une réponse de type 2 chez l'hôte. C'est ce type de réaction qui est également en cause dans les allergies. Cette réponse joue différents rôles en fonction de la localisation intestinale ou non de la parasitose. Dans le premier cas, l'organisme tente de se débarrasser du ver par une augmentation de la motricité intestinale. Lors de la schistosomiase, exemple ici d'helminthiase péri-intestinale, ce sont les œufs qui sont les principaux responsables des modifications immunitaires. Outre la lutte contre le parasite, la réponse Th2 a pour finalité de limiter la réponse Th1 hépatotoxique à court terme ainsi que de diriger la réparation tissulaire. L'excès de toute réaction immunitaire étant préjudiciable pour l'organisme, les réponses T régulatrices assurent un rôle modérateur notamment sur les phénomènes inflammatoires délétères. Paradoxalement, cette fonction immunorégulatrice contribue aussi à la chronicité des helminthiases.

L'immunomodulation engendrée par les helminthiases est impliquée dans les réactions vis-à-vis d'antigènes non parasitaires. Nous avons donc choisi d'approfondir les relations entre les helminthiases et deux autres types de pathologies reposant sur une dysrégulation du système immunitaire : les allergies et les MICI. L'épidémiologie nous enseigne qu'au cours des soixante dernières années, grâce aux progrès de l'hygiène, les helminthiases sont devenues de moins en moins fréquentes dans les pays développés. Dans le même temps, les allergies et les MICI ont vu leur incidence et prévalence exploser. Les pays non développés ou en voie de développement, où les helminthiases sont le plus souvent endémiques, souffrent beaucoup moins de ces deux pathologies. Les études épidémiologiques ont prouvé qu'il existait une relation inverse entre helminthiase et allergie si quelques conditions étaient respectées. A l'identique, le peu d'essais cliniques réalisés sur l'Homme ont prouvé les bénéfices d'un traitement par doses itératives d'œufs de *T. suis*. Ces conclusions ouvrent des perspectives quant à la naissance de nouvelles voies thérapeutiques pour ces maladies. Le développement d'un traitement nécessite au préalable l'identification des substances actives. Les molécules ou sources de molécules d'origine helminthique déjà identifiées et qui pourraient faire l'objet d'un développement dans le futur ont donc été présentées.

A l'heure actuelle, les recherches sont toujours orientées vers un aspect fondamental, c'est-à-dire vers une détermination plus fine des rapports entre les helminthiases et les allergies voire certaines catégories de manifestations allergiques. Aucune n'a en revanche été publiée pour infirmer ou confirmer les résultats obtenus avec *Trichuris suis* dans les MICI. D'autres ont identifié *Necator americanus* comme un candidat potentiel efficace dans le traitement de ces pathologies.

En tout état de cause, les nouvelles voies thérapeutiques utilisant directement les helminthes ou des molécules dérivées n'en sont qu'à leurs prémices. De nombreux travaux restent à réaliser, ne serait-ce que pour apporter une preuve expérimentale indiscutable de l'efficacité (ou l'inefficacité) des helminthiases dans les allergies et les MICI. De grands essais cliniques sont ainsi nécessaires. En effet, les arguments obtenus jusqu'à présent ne découlent que d'études réalisées chez l'animal ou avec un échantillon très faible d'individus chez l'Homme. Une difficulté supplémentaire au développement de cette voie thérapeutique est constituée par l'a priori de la population générale vis-à-vis des vers. Ces derniers, associés à des conditions sanitaires misérables, provoquent un profond dégoût. Les helminthes ne pourront alors probablement jamais être utilisés en l'état comme thérapeutique, sous peine d'être rejetés. L'identification précise du ou des principes actif(s) et de leur(s) mécanisme(s) d'action paraît alors indispensable. Sous réserve d'identifier une molécule suffisamment puissante pour

reproduire les résultats obtenus avec le ver entier, le chemin à accomplir reste donc considérable avant de pouvoir traiter concrètement les allergies et les MICI ou toute autre maladie résultant d'une dysrégulation immunitaire avec un « médicament helminthique ».

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : SIGNAUX ORIENTANT LES LYMPHOCYTES TH VERS UNE REPOSE DE TYPE TH1 OU DE TYPE TH2.	17
FIGURE 2 : ROLE CENTRAL DE LA CD DANS LA POLARISATION DES REPONSES TH EN FONCTION DU TYPE DE MICRO-ORGANISME	25
FIGURE 3 : MECANISMES RECIPROQUES DE RETROCONTROLES NEGATIFS LYMPHOCYTAIRES TH1 ET TH2	29
FIGURE 4 : INFLUENCE DE L'IFN- γ SUR DIFFERENTES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE	30
FIGURE 5 : LES DIFFERENTES CYTOKINES IMPLIQUEES DANS LA PROLIFERATION ET LA DIFFERENTIATION DES LYMPHOCYTES B EN FONCTION DE LEUR ORIGINE	35
FIGURE 6 : INTERACTIONS ENTRE LES CYTOKINES TH1 ET TH2	36
FIGURE 7 : QUELQUES MECANISMES DECRITS POUR EXPLIQUER L'EFFET SUPPRESSEUR DES LTREG NATURELS AU COURS DE LA SUPPRESSION IMMUNITAIRE	43
FIGURE 8 : LOCALISATION DE QUELQUES ESPECES D'HELMINTHES CHEZ L'HOMME AU COURS DE LEURS DIFFERENTS STADES DE DEVELOPPEMENT	50
FIGURE 9 : CONSEQUENCES CLINIQUES DE LA PHASE PRECOCE DE LA REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I	57
FIGURE 10 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I	60
FIGURE 11 : MECANISME PROPOSE AFIN DE CARACTERISER LA PROGRESSION DE LA SENSIBILISATION VERS L'HYPER REACTIVITE	61
FIGURE 12 : MECANISME PROPOSE POUR EXPLIQUER L'EXPULSION DE <i>NIPPOSTRONGYLUS BRASILIENSIS</i>	67
FIGURE 13 : MECANISME PROPOSE POUR EXPLIQUER L'EXPULSION DE <i>T. SPIRALIS</i>	69
FIGURE 14 : REACTION IMMUNITAIRE MISE EN JEU LORS D'UNE INFECTION HELMINTHIQUE SCHEMATIQUE	71
FIGURE 15 : MODELE D'ALTERATION DE LA PHYSIOLOGIE INTESTINALE ET SON ROLE DANS LA DEFENSE DE L'HOTE VIS-A-VIS DE L'INFECTION HELMINTHIQUE.....	74
FIGURE 16 : ROLE DES DIFFERENTES CELLULES IMMUNITAIRES INNEES LORS D'UNE INFECTION A <i>SCHISTOSOMA MANSONI</i>	83
FIGURE 17 : MODIFICATION DE MATURATION DES CD ET INHIBITION DES REPONSES TH1 PAR LE <i>SOLUBLE EGG ANTIGENS (SEA)</i>	85
FIGURE 18 : MECANISMES SCHEMATIQUES IMPLIQUES DANS L'INITIATION ET LA REGULATION DES REPONSES INNEES ET ADAPTATIVES DECLENCHEES PAR LE <i>SOLUBLE EGG ANTIGENS (SEA)</i>	88
FIGURE 19 : CELLULES ET MOLECULES IMPLIQUEES DANS LA GENERATION DES REPONSES IMMUNITAIRES LORS D'HELMINTHIASES	101
FIGURE 20 : CLASSEMENT DES PAYS PARTICIPANT A L'ETUDE ISAAC EN FONCTION DE LEUR PREVALENCE ANNUELLE DE RHINOCONJONCTIVITE ALLERGIQUE	110
FIGURE 21 : CLASSEMENT DES PAYS PARTICIPANT A L'ETUDE ISAAC EN FONCTION DE LEUR PREVALENCE ANNUELLE DE DERMATITE ATOPIQUE	114
FIGURE 22 : EVOLUTION DE LA PREVALENCE D'ASTHME AUX ETATS-UNIS ENTRE 1985 ET 1994 CHEZ LES MOINS DE 18 ANS	119
FIGURE 23 : EVOLUTION DE LA PREVALENCE DE L'ASTHME ET DE LA RHINITE ALLERGIQUE A PARIS CHEZ LES 20-24 ANS ENTRE 1968 ET 1992	119
FIGURE 24 : EVOLUTION DE LA PREVALENCE DE DA CHEZ DES ENFANTS ANGLAIS EN FONCTION DE LEUR ANNEE DE NAISSANCE	120
FIGURE 25 : EVOLUTION DE L'INCIDENCE DE LA MALADIE DE CROHN DANS LES PAYS DEVELOPPES AU COURS DES CINQUANTE DERNIERES ANNEES A TRAVERS 7 EXEMPLES	129

FIGURE 26 : EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS DE TRICHINELLOSE DECLAREES PAR AN AUX ETATS-UNIS ENTRE 1947 ET 2004	138
FIGURE 27 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE MONDIALE DES CINQ ESPECES DE SCHISTOSOME	143
FIGURE 28 : REPARTITION MONDIALE DE LA PREVALENCE D' <i>ASCARIS LUMBRICOIDES</i>	147
FIGURE 29 : REPARTITION MONDIALE DE LA PREVALENCE DE <i>TRICHURIS TRICHIURA</i>	148
FIGURE 30 : REPARTITION MONDIALE DE LA PREVALENCE DE L'ANKYLOSTOMIASE	150
FIGURE 31 : EVOLUTION DES INDEX D'ACTIVITE DE LA MALADIE DE CROHN (CDAI) POUR CINQ PATIENTS ENTRE LE DEBUT DE L'ETUDE ET LA SEMAINE 20 PUIS LA SEMAINE 45	165
FIGURE 32 : MECANISME DE LA REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I EN L'ABSENCE D'INFECTION HELMINTHIQUE.....	169
FIGURE 33 : MECANISME DE LA REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I LORS D'UNE INFECTION HELMINTHIQUE.	170
FIGURE 34 : MECANISME ABOUTISSANT A LA DEGRANULATION DES MASTOCYTES ET BASOPHILES PENDANT LA REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I CHEZ UN INDIVIDU NON INFECTE.....	171
FIGURE 35 : MECANISME HYPOTHETIQUE A L'ORIGINE DE L'ABSENCE DE REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I CHEZ LES INDIVIDUS INFECTES PAR UN HELMINTHE	172
FIGURE 36 : SITES D'ACTION DES CYSTATINES HELMINTHIQUES SUR LA VOIE INTRACELLULAIRE DE PRESENTATION DES ANTIGENES	176
FIGURE 37 : ACTIONS IMMUNOMODULATRICES DE LA CYSTATINE D' <i>ONCHOCERCA VOLVULUS</i> SUR LE MONOCYTE.	178
FIGURE 38 : EFFETS IMMUNOMODULATEURS DE ES-62	181
FIGURE 39 : ACTION DE ES-62 SUR L'ACTIVATION DU MASTOCYTE	185
FIGURE 40 : STRUCTURE DE LNFPIII	187
FIGURE 41 : STRUCTURES DES FRACTIONS GLUCIDIQUES LES PLUS FREQUEMMENT IDENTIFIEES AU SEIN DES GLYCOPROTEINES ET GLYCOLIPIDES ISSUS DE <i>SCHISTOSOMA MANSONI</i>	191

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : PROFIL DE SECRETION CYTOKINIQUE DES DIFFERENTS LYMPHOCYTES TH	26
TABLEAU 2 : QUELQUES ELEMENTS DES TROIS GROUPES DE MEDiateURS INFLAMMATOIRES.	27
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES COMPAREES DES SOUS POPULATIONS DE LT CD4+ (Th3 ET Tr1) AYANT UN COMPORTEMENT SUPPRESSEUR AVEC LES LTh1 ET LTh2	44
TABLEAU 4 : CLASSEMENT ET EFFETS DES MEDiateURS INTERVENANT DANS LA REACTION D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I.....	57
TABLEAU 5 : EFFETS DE LA LOCALISATION DE IL-4Ra SUR L'EXPULSION DE <i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	67
TABLEAU 6 : EFFETS DE LA LOCALISATION DE IL-4Ra SUR L'EXPULSION DE <i>Trichinella spiralis</i>	68
TABLEAU 7 : PAYS A PREVALENCES DE RESPIRATION SIFFLANTE LES PLUS FAIBLES DANS LE GROUPE DES 6-7 ANS D'APRES L'ETUDE ISAAC	105
TABLEAU 8 : PAYS A PREVALENCES DE RESPIRATION SIFFLANTE LES PLUS FORTES DANS LE GROUPE DES 6-7 ANS D'APRES L'ETUDE ISAAC	105
TABLEAU 9 : PAYS A PREVALENCES DE RESPIRATION SIFFLANTE LES PLUS FAIBLES DANS LE GROUPE DES 13-14 ANS D'APRES L'ETUDE ISAAC	106
TABLEAU 10 : PAYS A PREVALENCES DE RESPIRATION SIFFLANTE LES PLUS FORTES DANS LE GROUPE DES 13-14 ANS D'APRES L'ETUDE ISAAC	106
TABLEAU 11 : CLASSIFICATION DE CERTAINS PAYS PARTICIPANT A L'ETUDE ECRHS EN FONCTION DU POURCENTAGE DE RESPIRATION SIFFLANTE ET DE DIAGNOSTIC D'ASTHME	107
TABLEAU 12 : PREVALENCE DE L'ASTHME CHEZ L'ADULTE DANS TROIS VILLES FRANÇAISES EN 1995	108
TABLEAU 13 : PREVALENCE DES DIFFERENTES FORMES DE RHINITE EN FRANCE CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS D'APRES L'ENQUETE ISAAC-PHASE I	111
TABLEAU 14 : PREVALENCES DE RHINITE ALLERGIQUE CLINIQUEMENT DIAGNOSTIQUEE CHEZ L'ADULTE DANS SIX PAYS EUROPEENS	112
TABLEAU 15 : PREVALENCE DE LA RHINITE ALLERGIQUE CHEZ L'ADULTE DANS TROIS VILLES FRANÇAISES EN 1995	112
TABLEAU 16 : PREVALENCES DE DA OBSERVEES CHEZ LES ENFANTS DE DIFFERENTES CLASSES D'AGE DANS PLUSIEURS PAYS D'EUROPE	113
TABLEAU 17 : PAYS A PREVALENCES DE DA LES PLUS FAIBLES DANS LE GROUPE DES 6-7 ANS D'APRES L'ETUDE ISAAC	115
TABLEAU 18 : PAYS A PREVALENCES DE DA LES PLUS FORTES DANS LE GROUPE DES 6-7 ANS D'APRES L'ETUDE ISAAC	115
TABLEAU 19 : PAYS A PREVALENCES DE DA LES PLUS FAIBLES DANS LE GROUPE DES 13-14 ANS D'APRES L'ETUDE ISAAC	116
TABLEAU 20 : PAYS A PREVALENCES DE DA LES PLUS FAIBLES DANS LE GROUPE DES 13-14 ANS D'APRES L'ETUDE ISAAC	116
TABLEAUX 21 ET 22 : PREVALENCES DE CRISE D'ASTHME AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS CHEZ DES ADOLESCENTS DE 13-14 ANS. RAPPROCHEMENT ENTRE 7 PAYS AFRICAINS ET CINQ PAYS INDUSTRIALISES	117
TABLEAU 23 : EVOLUTION DES PREVALENCES DE MALADIES ALLERGIQUES ENTRE LES PHASES I ET III DE L'ETUDE ISAAC	122
TABLEAU 24 : INCIDENCES, PREVALENCES, ESTIMATIONS DU NOMBRE TOTAL DE NOUVEAUX CAS PAR AN ET ESTIMATION DU NOMBRE TOTAL DE CAS EN AMERIQUE DU NORD ET EN EUROPE AU COURS DES ANNEES 2000	131
TABLEAU 25 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE ET TEMPORELLE D' <i>Ascaris lumbricoides</i>	137
TABLEAU 26 : PREVALENCE DES INFECTIONS A STRONGYLOIDES STERCORALIS DANS DIVERSES REGIONS DU MONDE	144
TABLEAU 27 : ESTIMATION DE LA REPARTITION MONDIALE DES GEOHELMINTHIASES PAR REGION (EN MILLIONS DE CAS)	146

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

AAMs :	alternatively activated macrophages	FcεRn :	récepteur <i>n</i> de la région Fc de l'IgE (avec <i>n</i> = I ou II)
ADCC :	cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps	Foxp3 :	marqueur forkhead box P3
ADN :	acide désoxyribonucléique	FT :	facteur tissulaire
Ag :	antigène	GI :	gastro-intestinal
AP1 :	activator protein 1	GITR :	glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor
ARN :	acide ribonucléique	GM-CSF :	granulocytemacrophage-colony stimulating factor
ARNdb :	ARN double brin	GSL :	glycosphingolipides
ASAT :	aspartate aminotransférase	HRB :	hyperréactivité bronchique
BCR :	B cell receptor	HAS :	serum albumin humaine
BSA :	sérum albumine bovine	HSP :	Heat shock protein
Ccal :	cellule caliciforme	IBD :	inflammatory bowel disease
CCR7 :	chemokine receptor 7	ICAM :	intracellular adhesion molecule
CDAI :	crohn's disease activity index	IDO :	indeolamine 2,3-dioxygénase
CD :	cellule dendritique	IFN-α :	interféron-α
CDC :	center for diseases control	IFN-β :	interféron-β
CDn+ :	lymphocyte porteur du cluster de différenciation <i>n</i> (avec <i>n</i> =4 ou 8)	IFN-γ :	interféron-γ
CDn :	cluster de différenciation <i>n</i>	IgN :	immunoglobuline <i>N</i>
CDnL :	ligand de CD <i>n</i>	IL- <i>n</i> R :	récepteur de l'IL- <i>n</i>
ChaFFs :	Chitinase and FIZZ family	IL- <i>n</i> :	interleukine- <i>n</i>
CISF :	cytokine synthesis inhibitory factor	iNOS :	forme inductible de la NO synthase
CMH :	complexe majeur d'histocompatibilité	IPSE :	IL-4-inducing principle of schistosome eggs
CMHII :	CMH de classe II	ISAAC :	International Survey of Asthma and Allergies in Childhood
CPA :	cellule présentatrice de l'antigène	ISG :	IFN-stimulated genes
CTLA-4 :	cytotoxic T lymphocyte antigen A-4	IV :	intra-veineux
CV :	cardio-vasculaire	Jak <i>n</i> :	janus kinase <i>n</i>
DA :	dermatite atopique	LAG3 :	lymphocyte activation gene 3
DC <i>n</i> :	cellule dendritique induisant une réponse Th <i>n</i>	LAM :	lipoarabinomannane
DC _{reg} :	cellule dendritique induisant une réponse régulatrice	LB :	lymphocyte B
DMO :	(cellule) dérivée de la moelle osseuse	LBA :	liquid de lavage broncho-alvéolaire
DNBS :	dinitrobenzene sulfate	LDN :	LacdiNAc
DSS :	dextran sodium sulfate	LDN-DF :	LacdiNAc bifucosylé
ECF-A :	facteur chimiotactique des éosinophiles	LDN-F :	LacdiNAc fucosylé
ECP :	protidine cationique des éosinophiles	LFA-1 :	lymphocyte function-associated antigen-1
EPO :	peroxydase des éosinophiles	LNFPIII :	lacto-N-fucopentose III
ECRHS :	European Community Respiratory Health Survey	LT :	lymphocyte T
		LPS :	lipopolysaccharide

LT:	leucotriène	PS :	phosphatidylsérine
LT- β :	lymphotoxine β	PVD:	pays en voie de développement
Lyso-PC :	lyso-phosphatidylcholine	RAST:	radio allergo sorbent test
Lyso-PS :	lyso-phosphatidylsérine	RCH:	rectocolite hémorragique
MBP :	protéine basique majeure des éosinophiles	RELMs:	resistin-like molecules
MC :	maladie de Crohn	r-HRF:	facteur recombinant de relargage de l'histamine
MCP:	macrophage chemoattractant protein	SC:	sous-cutané
MCP1:	monocytic chemotactic protein 1	SCCCAI :	Simple Clinical Colitis Activity Index
MICI :	maladie inflammatoire chronique intestinale	SEA :	soluble egg antigen
MMR :	récepteur du mannose	SEP:	sclérose en plaques
MyD88 :	myeloid differentiation protein 88	Stat n :	signal transducer and activator of transcription n
NCF-A:	facteur chimiotactique des neutrophiles	TCR:	T cell receptor
NDMO :	(cellule) non dérivée de la moelle osseuse	TFF3:	tréfoil factor family 3
NF- κ B :	nuclear factor kappaB	TGF- β :	Transforming growth β
NK :	natural killer	Th :	lymphocyte T helper
NO :	oxyde nitrique	Th0 :	lymphocyte Th naïf
NOS :	NO-synthase	(L)Th n :	(lymphocyte) T helper de type n
OMS :	organisation mondiale de la santé	TLR- n :	Toll-like receptor- n
OX40L :	ligand au récepteur OX40	TNBS:	trinitrobenzene sulfate
PAF:	facteur d'activation des plaquettes	TNF- α :	tumor necrosis factor- α
PAMP :	pathogen-associated molecular patterns	TNF- β :	tumor necrosis factor- β
PBMC:	peripheral blood mononuclear cell	(L)T $_H$ 1:	(lymphocyte) T régulateur de type 1
PC:	phosphorylcholine	(L)T $_{reg}$:	(lymphocyte) T régulateur
PES :	produits d'excrétion-sécrétion	TSLP :	thymic stromal lymphopoiétine
PGE $_2$:	prostaglandine E $_2$	UCDAI :	Ulcerative Colitis Disease Activity Index
PKC :	protéine kinase C	UI :	unité internationale
PND:	pays non développé		
PRR :	pathogen-recognition receptor		

BIBLIOGRAPHIE

- AEBISCHER T, MOODY SF, HANDMAN E, 1993.
Persistence of virulent *Leishmania major* in murine cutaneous leishmaniasis: a possible hazard for the host.
Infect Immun, 61 : 220-6.
- AGHAZADEH R, ZALI MR, BAHARI A, AMIN K, GHAHGHAEI F, FIROUZI F, 2005.
Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases.
J Gastroenterol Hepatol, 20 : 1691-5.
- AGRAWAL S, AGRAWAL A, DOUGHTY B, GERWITZ A, BLENIS J, VAN DYKE T, PULENDRAN B, 2003.
Cutting edge: different Toll-like receptor agonists instruct dendritic cells to induce distinct Th responses via differential modulation of extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and c-Fos.
J Immunol, 171 : 4984-9.
- AKSOY E, ZOUAIN CS, VANHOUTTE F, FONTAINE J, PAVELKA N, THIEBLEMONT N, WILLEMS F, RICCIARDI-CASTAGNOLI P, GOLDMAN M, CAPRON M, RYFFEL B, TROTTEIN F, 2005.
Double-stranded RNAs from the helminth parasite *Schistosoma* activate TLR3 in dendritic cells.
J Biol Chem, 280 : 277-83.
- ALIGNE CA, AUINGER P, BYRD RS, WEITZMAN M, 2000.
Risk factors for pediatric asthma. Contributions of poverty, race, and urban residence.
Am J Respir Crit Care Med, 162 : 873-7.
- ALIZADEH H, CASTRO GA, WEEMS WA, 1987.
Intrinsic jejunal propulsion in the guinea pig during parasitism with *Trichinella spiralis*.
Gastroenterology, 93 : 784-90.
- ANNESI-MAESANO I, ORYSZCZYN MP, 1998.
La rhinite de l'adolescent. Résultats de l'enquête ISAAC.
Rev Fr Allergol Immunol Clin, 38 : 283-89.
- ANONYME, 1995.
Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. Publication number 95-3659.
National Institute of health, National Heart, Lung and Blood Institute.
- ANONYME, 1996.
Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS).
Eur Respir J, 9 : 687-95.
- ANONYME, 1998a.
Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).
Eur Respir J, 12 : 315-35.
- ANONYME, 1998b.
Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC.
Lancet, 351 : 1225-32.
- ANONYME, 2002a.
Asthme Dépistage et prévention chez l'enfant, Expertise Collective INSERM, Paris.
Les Editions INSERM. 76 p.
- ANONYME, 2002b.
Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme 2002-2005, Ministère français délégué à la santé, Ministère français de l'emploi et de la solidarité. 39 p.
<http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/asthme/asthme.pdf>
- ANSELIN PF, 1995.
Crohn's disease in the Hunter Valley region of Australia.
Aust N Z J Surg, 65 : 564-9.
- ANTHONY RM, URBAN JF JR, ALEM F, HAMED HA, ROZO CT, BOUCHER JL, VAN ROOIJEN N, GAUSE WC, 2006.
Memory T(H)2 cells induce alternatively activated macrophages to mediate protection against nematode parasites.
Nat Med, 12 : 955-60.

- ANTHONY RM, RUTITZKY LI, URBAN JF JR, STADECKER MJ, GAUSE WC, 2007.
Protective immune mechanisms in helminth infection.
Nat Rev Immunol, 7 : 975-87.
- APOSTOLOU I, SARUKHAN A, KLEIN L, VON BOEHMER H, 2002.
Origin of regulatory T cells with known specificity for antigen.
Nat Immunol, 3 : 756-63.
- APPLEYARD CB, HERNÁNDEZ G, RIOS-BEDOYA CF, 2004.
Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico.
Inflamm Bowel Dis, 10 : 106-11.
- ARAÚJO MI, DE JESUS AR, BACELLAR O, SABIN E, PEARCE E, CARVALHO EM, 1996.
Evidence of a T helper type 2 activation in human schistosomiasis.
Eur J Immunol, 26 : 1399-403.
- ARAÚJO MI, LOPES AA, MEDEIROS M, CRUZ AA, SOUSA-ATTA L, SOLÉ D, CARVALHO EM, 2000.
Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection.
Int Arch Allergy Immunol, 123 : 145-8.
- ARAÚJO MI, HOPPE B, MEDEIROS M JR, ALCÂNTARA L, ALMEIDA MC, SCHRIEFER A, OLIVEIRA RR, KRUSCHEWSKY R, FIGUEIREDO JP, CRUZ AA, CARVALHO EM, 2004a.
Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma.
J Infect Dis, 190 : 1979-803.
- ARAÚJO MI, HOPPE BS, MEDEIROS M JR, CARVALHO EM, 2004b.
Schistosoma mansoni infection modulates the immune response against allergic and auto-immune diseases.
Mem Inst Oswaldo Cruz, 99 : 27-32.
- ARAÚJO MI, DE CARVALHO EM, 2006.
Human schistosomiasis decreases immune responses to allergens and clinical manifestations of asthma.
Chem Immunol Allergy, 90 : 29-44.
- ARINOBU Y, IWASAKI H, GURISH MF, MIZUNO S, SHIGEMATSU H, OZAWA H, TENEN DG, AUSTEN KF, AKASHI K, 2005.
Developmental checkpoints of the basophil/mast cell lineages in adult murine hematopoiesis.
Proc Natl Acad Sci U S A, 102 : 18105-10.
- ASEFFA A, GUMY A, LAUNOIS P, MACDONALD HR, LOUIS JA, TACCHINI-COTTIER F, 2002.
The early IL-4 response to *Leishmania major* and the resulting Th2 cell maturation steering progressive disease in BALB/c mice are subject to the control of regulatory CD4+CD25+ T cells.
J Immunol, 169 : 3232-41.
- ASHER MI, KEIL U, ANDERSON HR, BEASLEY R, CRANE J, MARTINEZ F, MITCHELL EA, PEARCE N, SIBBALD B, STEWART AW, STRACHAN D, WEILAND SK, WILLIAMS HC, 1995.
International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods.
Eur Respir J, 8 : 483-91.
- ASHER MI, MONTEFORT S, BJÖRKSTÉN B, LAI CK, STRACHAN DP, WEILAND SK, WILLIAMS H; ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP, 2006.
Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys.
Lancet, 368 : 733-43.
- ASHTON PD, HARROP R, SHAH B, WILSON RA, 2001.
The schistosome egg: development and secretions.
Parasitology, 122 : 329-38.
- ASSEMAN C, MAUZE S, LEACH MW, COFFMAN RL, POWRIE F, 1999.
An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation.
J Exp Med, 190 : 995-1004.
- ATOCHINA O, DA'DARA AA, WALKER M, HARN DA, 2008.
The immunomodulatory glycan LNFPIII initiates alternative activation of murine macrophages in vivo.
Immunology, 125 : 111-21.

- ATTENA F, AGOZZINO E, TOSCANO G, FEDELE N, 1999.
Prevalence of asthma among young men in a military recruitment office of South Italy.
Eur J Epidemiol, 15 : 569-72.
- AUBIER M, NEUKIRCH F, ANNESI-MAESANO I, 2005.
Epidemiology of asthma and allergies. The prevalence of allergies increases worldwide, and asthma has reached his highest-ever prevalence in Europe: why?
Bull Acad Natl Med, 189 : 1419-34.
- AUSTIN JB, RUSSELL G, ADAM MG, MACKINTOSH D, KELSEY S, PECK DF, 1994.
Prevalence of asthma and wheeze in the Highlands of Scotland.
Arch Dis Child, 71 : 211-6.
- BABU S, BLAUVELT CP, KUMARASWAMI V, NUTMAN TB, 2006.
Regulatory networks induced by live parasites impair both Th1 and Th2 pathways in patent lymphatic filariasis: implications for parasite persistence.
J Immunol, 176 : 3248-56.
- BANSEMIR AD, SUKHDEO MV, 2001.
Intestinal distribution of worms and host ingesta in *Nippostrongylus brasiliensis*.
J Parasitol, 87 : 1470-2.
- BASSET D, GUYONNET JP, BASTIEN P, MONTIS MA, BAGGIERI G, CALLAMAND P, MILLOT I, SERRES G, GENOUX MC, RIEU D, DEDET JP, JARRY DM, 1995.
Un foyer d'anguillulose autochtone dans une communauté gitane de l'Hérault: à propos de huit cas.
Med Mal Infect, 25 : 504-7.
- BAUCHAU V, DURHAM SR, 2004.
Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe.
Eur Respir J, 24 : 758-64.
- BEEBE AM, CUA DJ, DE WAAL MALEFYT R, 2002.
The role of interleukin-10 in autoimmune disease: systemic lupus erythematosus (SLE) and multiple sclerosis (MS).
Cytokine Growth Factor Rev, 13 : 403-12.
- BEHNKE JM, LOWE A, CLIFFORD S, WAKELIN D, 2003.
Cellular and serological responses in resistant and susceptible mice exposed to repeated infection with *Heligmosomoides polygyrus bakeri*.
Parasite Immunol, 25 : 333-40.
- BEITING DP, BLISS SK, SCHLAFER DH, ROBERTS VL, APPLETON JA, 2004.
Interleukin-10 limits local and body cavity inflammation during infection with muscle-stage *Trichinella spiralis*.
Infect Immun, 72 : 3129-37.
- BELKAID Y, HOFFMANN KF, MENDEZ S, KAMHAWI S, UDEY MC, WYNN TA, SACKS DL, 2001.
The role of interleukin (IL)-10 in the persistence of *Leishmania major* in the skin after healing and the therapeutic potential of anti-IL-10 receptor antibody for sterile cure.
J Exp Med, 194 : 1497-506.
- BELKAID Y, PICCIRILLO CA, MENDEZ S, SHEVACH EM, SACKS DL, 2002.
CD4+CD25+ regulatory T cells control *Leishmania major* persistence and immunity.
Nature, 420 : 502-7.
- BELKAID Y, ROUSE BT, 2005.
Natural regulatory T cells in infectious disease.
Nat Immunol, 6 : 353-60.
- BERTHELOT JM, MAUGARS Y, 2004.
Rôle des cellules TCD4+ suppressives dans la pathogénie des maladies auto-immunes (dont la polyarthrite rhumatoïde). Faits et hypothèses.
Rev Rhum, 71 : 751-58.
- BETHONY J, BROOKER S, ALBONICO M, GEIGER SM, LOUKAS A, DIEMERT D, HOTEZ PJ, 2006.
Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm.
Lancet, 367 : 1521-32.

- BIRCK MM, PORS S, JOHANSEN MV, IBURG T, 2006.
Distribution of mast cells in relation to *Schistosoma japonicum* induced lesions in pigs.
Southeast Asian J Trop Med Public Health, 37 : 630-40.
- BLANCHARD C, DURUAL S, ESTIENNE M, BOUZAKRI K, HEIM MH, BLIN N, CUBER JC, 2004.
IL-4 and IL-13 up-regulate intestinal trefoil factor expression: requirement for STAT6 and de novo protein synthesis.
J Immunol, 172 : 3775-83.
- BLISS SK, ALCARAZ A, APPLETON JA, 2003.
IL-10 prevents liver necrosis during murine infection with *Trichinella spiralis*.
J Immunol, 171 : 3142-7.
- BOGDAN C, RÖLLINGHOFF M, DIEFENBACH A, 2000.
The role of nitric oxide in innate immunity.
Immunol Rev, 173 : 17-26.
- BONNOTTE B, 2004.
Physiopathologie des maladies auto-immunes.
Rev Med Interne, 25 : 648-58.
- BOROS DL, WHITFIELD JR, 1998.
Endogenous IL-10 regulates IFN-gamma and IL-5 cytokine production and the granulomatous response in *Schistosomiasis mansoni*-infected mice.
Immunology, 94 : 481-7.
- BRABACK L, BREBOROWICZ A, DREBORG S, KNUTSSON A, PIEKLIK H, BJÖRKSTÉN B, 1994.
Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children.
Clin Exp Allergy, 24 : 826-35.
- BROOKER S, BETHONY J, HOTEZ PJ, 2004.
Human hookworm infection in the 21st century.
Adv Parasitol, 58 : 197-288.
- BRUNET LR, FINKELMAN FD, CHEEVER AW, KOPF MA, PEARCE EJ, 1997.
IL-4 protects against TNF-alpha-mediated cachexia and death during acute schistosomiasis.
J Immunol, 159 : 777-85.
- BURNEY PG, CHINN S, RONA RJ, 1990.
Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86.
BMJ, 300 : 1306-10.
- BURNEY PG, 1992.
Asthma. Epidemiology..
Br Med Bull, 48 : 10-22.
- CAMPANELLI AP, ROSELINO AM, CAVASSANI KA, PEREIRA MS, MORTARA RA, BRODSKY CI, GONCALVES HS, BELKAID Y, BARRAL-NETTO M, BARRAL A, SILVA JS, 2006.
CD4+CD25+ T cells in skin lesions of patients with cutaneous leishmaniasis exhibit phenotypic and functional characteristics of natural regulatory T cells.
J Infect Dis, 193 : 1313-22.
- CARROLL SM, MAYRHOFER G, DAWKINS HJ, GROVE DI, 1984.
Kinetics of intestinal lamina propria mast cells, globule leucocytes, intraepithelial lymphocytes, goblet cells and eosinophils in murine strongyloidiasis.
Int Arch Allergy Appl Immunol, 74 : 311-7.
- CARVALHO EM, BACELLAR O, BROWNELL C, REGIS T, COFFMAN RL, REED SG, 1994.
Restoration of IFN-gamma production and lymphocyte proliferation in visceral leishmaniasis.
J Immunol, 152 : 5949-56.
- CARVALHO EM, BASTOS LS, ARAÚJO MI, 2006.
Worms and allergy.
Parasite Immunol, 28 : 525-34.

- CASANELLI JM, KELI E, N'DRI J, BOHOUSSOU PE, BLEGOLE C, MOUSSA B, N'GUESSAN HA, 2004.
Crohn's disease: first report in Côte-d'Ivoire.
Med Trop (Mars), 64 : 384-6.
- CATTEAU B, 2002.
Dermatite atopique : épidémiologie et données cliniques actuelles.
Rev Fr Allergol Immunol Clin, 42 : 373-7.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC), 1991.
Trichinella spiralis infection--United States, 1990.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 40 : 57-60.
- CHARPIN D, KLEISBAUER JP, LANTEAUME A, VERVLOET D, LAGIER F, CHARPIN J, 1988.
Is there an urban factor in asthma and allergy?
Rev Mal Respir, 5 : 109-14.
- CHARPIN D, ANNESI-MAESANO I, GODARD PH, KOPFERSCHMITT-KUBLER MC, ORYSZCZYN MP, DAURES JP, QUOIX E, RAHÉRISON C, TAYTARD A, VERVLOET D, 1999.
Prévalence des maladies allergiques de l'enfant : l'enquête ISAAC-France, phase I.
BEH, 13 : 49-51.
- CHEN W, WAHL SM, 1999.
Manipulation of TGF-beta to control autoimmune and chronic inflammatory diseases.
Microbes Infect, 1 : 1367-80.
- CHEN XX, HU XC, XU J, YU XB, 2007.
Parasite-origin IgE-dependent histamine-releasing factors in inducing histamine release from sensitized mast cells.
Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi, 25 : 469-73.
- CHIARAMONTE MG, DONALDSON DD, CHEEVER AW, WYNN TA, 1999.
An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response.
J Clin Invest, 104 : 777-85.
- CINGI C, CAKLI H, US T, AKGÜN Y, KEZBAN M, OZUDOGRU E, CINGI E, OZDAMAR K, 2005.
The prevalence of allergic rhinitis in urban and rural areas of Eskisehir-Turkey.
Allergol Immunopathol (Madr), 33 : 151-6.
- COELHO-CASTELO AA, PANUNTO-CASTELO A, MORENO AN, DIAS-BARUFFI M, JAMUR MC, OLIVER C, ROQUE-BARREIRA MC, RODRIGUES V, 2002.
Sm60, a mannose-binding protein from *Schistosoma mansoni* with inflammatory property.
Int J Parasitol, 32 : 1747-54.
- COLLINS SM, 1996.
The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders.
Gastroenterology, 111 : 1683-99.
- COMIN F, SPEZIALI E, CORREA-OLIVEIRA R, FARIA AM, 2008.
Aging and immune response in chronic human schistosomiasis.
Acta Trop, 108 : 124-30.
- COOPER PJ, CHICO ME, BLAND M, GRIFFIN GE, NUTMAN TB, 2003a.
Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador.
Am J Respir Crit Care Med, 168 : 313-7.
- COOPER PJ, CHICO ME, RODRIGUES LC, ORDONEZ M, STRACHAN D, GRIFFIN GE, NUTMAN TB, 2003b.
Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics.
J Allergy Clin Immunol, 111 : 995-1000.
- COOPER PJ, 2004a.
Intestinal worms and human allergy.
Parasite Immunol, 26 : 455-67.
- COOPER PJ, 2004b.
The potential impact of early exposures to geohelminth infections on the development of atopy.
Clin Rev Allergy Immunol, 26 : 5-14.

- COOPER PJ, CHICO ME, VACA MG, MONCAYO AL, BLAND JM, MAFLA E, SANCHEZ F, RODRIGUES LC, STRACHAN DP, GRIFFIN GE, 2006.
Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial.
Lancet, 367 : 1598-603.
- COOPER PJ, BARRETO ML, RODRIGUES LC, 2007.
Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations.
Br Med Bull, 79-80 : 203-18.
- COOPER PJ, ALEXANDER N, MONCAYO AL, BENITEZ SM, CHICO ME, VACA MG, GRIFFIN GE, 2008.
Environmental determinants of total IgE among school children living in the rural Tropics: importance of geohelminth infections and effect of anthelmintic treatment.
BMC Immunol, 9 : 33.
- CORREALE J, FAREZ M, 2007.
Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis.
Ann Neurol, 61 : 97-108.
- COTTREZ F, HURST SD, COFFMAN RL, GROUX H, 2000.
T regulatory cells 1 inhibit a Th2-specific response in vivo.
J Immunol, 165 : 4848-53.
- CROESE J, O'NEIL J, MASSON J, COOKE S, MELROSE W, PRITCHARD D, SPEARE R, 2006.
A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors.
Gut, 55 : 136-7.
- CROMPTON DW, 1999.
How much human helminthiasis is there in the world?
J Parasitol, 85 : 397-403.
- CUTTS L, WILSON RA, 1997.
Elimination of a primary schistosome infection from rats coincides with elevated IgE titres and mast cell degranulation.
Parasite Immunol, 19 : 91-102.
- DAGOYE D, BEKELE Z, WOLDEMICHAEL K, NIDA H, YIMAM M, HALL A, VENN AJ, BRITTON JR, HUBBARD R, LEWIS SA, 2003.
Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia.
Am J Respir Crit Care Med, 167 : 1369-73.
- DAVEY G, VENN A, BELETE H, BERHANE Y, BRITTON J, 2005.
Wheeze, allergic sensitization and geohelminth infection in Butajira, Ethiopia.
Clin Exp Allergy, 35 : 301-7.
- DAVID JR, VADAS MA, BUTTERWORTH AE, DE BRITO PA, CARVALHO EM, DAVID RA, BINA JC, ANDRADE ZA, 1980.
Enhanced helminthotoxic capacity of eosinophils from patients with eosinophilia.
N Engl J Med, 303 : 1147-52.
- DAVIES SJ, SMITH SJ, LIM KC, ZHANG H, PURCHIO AF, MCKERROW JH, WEST DB, 2005.
In vivo imaging of tissue eosinophilia and eosinopoietic responses to schistosome worms and eggs.
Int J Parasitol, 35 : 851-9.
- DE MEEUS T, MICHALAKIS Y, RENAUD F, 1998.
Santa rosalia revisited: or why are there so many kinds of parasites in 'the garden of earthly delights'?
Parasitol Today, 14 : 10-3.
- DE MESQUITA MB, CIVITELLI F, LEVINE A, 2008.
Epidemiology, genes and inflammatory bowel diseases in childhood.
Dig Liver Dis, 40 : 3-11.
- DE SILVA NR, BROOKER S, HOTEZ PJ, MONTRESOR A, ENGELS D, SAVIOLI L, 2003.
Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture.
Trends Parasitol, 19 : 547-51.

- DE WECK A, 2000.
Allergies, an increasing public health problem: causes and consequences.
Allerg Immunol, 32 : 06-11.
- DEEHAN MR, GOODRIDGE HS, BLAIR D, LOCHNIT G, DENNIS RD, GEYER R, HARNETT MM, HARNETT W, 2002.
Immunomodulatory properties of *Ascaris suum* glycosphingolipids - phosphorylcholine and non-phosphorylcholine-dependent effects.
Parasite Immunol, 24 : 463-9.
- D'ELIA R, BEHNKE JM, BRADLEY JE, ELSE KJ, 2009.
Regulatory T cells: a role in the control of helminth-driven intestinal pathology and worm survival.
J Immunol, 182 : 2340-8.
- DEMOLY P, RULLIER-MEYER P, GODARD P, BOUSQUET J, MICHEL FB, 2005.
Allergie nasale et asthme : maladies uniques ou différentes?
Bull Acad Natl Med, 189 : 1461-73.
- DESREUMAUX P, 2004.
Digestive tract immunology and Crohn disease.
Arch Pediatr, 11 : 539-41.
- DEVEREUX G, AYATOLLAHI T, WARD R, BROMLY C, BOURKE SJ, STENTON SC, HENDRICK DJ, 1996.
Asthma, airways responsiveness and air pollution in two contrasting districts of northern England.
Thorax, 51 : 169-74.
- DITTRICH AM, ERBACHER A, SPECHT S, DIESNER F, KROKOWSKI M, AVAGYAN A, STOCK P, AHRENS B, HOFFMANN WH, HOERAUF A, HAMELMANN E, 2008.
Helminth infection with *Litomosoides sigmodontis* induces regulatory T cells and inhibits allergic sensitization, airway inflammation, and hyperreactivity in a murine asthma model.
J Immunol, 180 : 1792-9.
- DOENHOFF MJ, PEARSON S, DUNNE DW, BICKLE Q, LUCAS S, BAIN J, MUSALLAM R, HASSOUNAH O, 1981.
Immunological control of hepatotoxicity and parasite egg excretion in *Schistosoma mansoni* infections: stage specificity of the reactivity of immune serum in T-cell deprived mice.
Trans R Soc Trop Med Hyg, 75 : 41-53.
- DOTTERUD LK, KVAMMEN B, BOLLE R, FALK ES, 1994.
A survey of atopic diseases among school children in Sor-Varanger community. Possible effects of subarctic climate and industrial pollution from Russia.
Acta Derm Venereol, 74 : 124-8.
- DUPOUY-CAMET J, 2006.
Trichinellosis: still a concern for Europe.
Euro Surveill, 11 : 590.
- EASON RJ, LEE SP, TASMAN-JONES C, 1982.
Inflammatory bowel disease in Auckland, New Zealand.
Aust N Z J Med, 12 : 125-31.
- EICHENFIELD LF, HANIFIN JM, BECK LA, LEMANSKE RF JR, SAMPSON HA, WEISS ST, LEUNG DY, 2003.
Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment.
Pediatrics, 111 : 608-16.
- EISENBARTH SC, PIGGOTT DA, HULEATT JW, VISINTIN I, HERRICK CA, BOTTOMLY K, 2002.
Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen.
J Exp Med, 196 : 1645-51.
- EL MOUZAN MI, ABDULLAH AM, AL HABBAL MT, 2006.
Epidemiology of juvenile-onset inflammatory bowel disease in central Saudi Arabia.
J Trop Pediatr, 52 : 69-71.
- ELKHALIFA MY, GHALIB HW, DAF'A'ALLA T, WILLIAMS JF, 1991.
Suppression of human lymphocyte responses to specific and non-specific stimuli in human onchocerciasis.
Clin Exp Immunol, 86 : 433-9.

- ELLIOTT DE, URBAN JF JR, ARGO CK, WEINSTOCK JV, 2000.
Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease?
FASEB J, 14 : 1848-55.
- ELLIOTT DE, LI J, BLUM A, METWALI A, QADIR K, URBAN JF JR, WEINSTOCK JV, 2003.
Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 284 : 385-91.
- EVANS R 3RD, MULLALLY DI, WILSON RW, GERGEN PJ, ROSENBERG HM, GRAUMAN JS, CHEVARLEY FM, FEINLEIB M, 1987.
National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984.
Chest, 91 : 65S-74S.
- FALCONE FH, DAHINDEN CA, GIBBS BF, NOLL T, AMON U, HEBESTREIT H, ABRAHAMSEN O, KLAUCKE J, SCHLAAK M, HAAS H, 1996.
Human basophils release interleukin-4 after stimulation with *Schistosoma mansoni* egg antigen.
Eur J Immunol, 26 : 1147-55.
- FAQUIM-MAURO EL, MACEDO MS, 1998.
The immunosuppressive activity of *Ascaris suum* is due to high molecular weight components.
Clin Exp Immunol, 114 : 245-51.
- FARAH IO, MOLA PW, KARIUKI TM, NYINDO M, BLANTON RE, KING CL, 2000.
Repeated exposure induces periportal fibrosis in *Schistosoma mansoni*-infected baboons: role of TGF-beta and IL-4.
J Immunol, 164 : 5337-43.
- FAULKNER H, RENAULD JC, VAN SNICK J, GRENCIS RK, 1998.
Interleukin-9 enhances resistance to the intestinal nematode *Trichuris muris*.
Infect Immun, 66 : 3832-40.
- FAVEEUW C, MALLEVAEY T, PASCHINGER K, WILSON IB, FONTAINE J, MOLLICONE R, ORIOL R, ALTMANN F, LEROUGE P, CAPRON M, TROTTEIN F, 2003.
Schistosome N-glycans containing core alpha 3-fucose and core beta 2-xylose epitopes are strong inducers of Th2 responses in mice.
Eur J Immunol, 33 : 1271-81.
- FERREIRA AP, FAQUIM ES, ABRAHAMSOHN IA, MACEDO MS, 1995.
Immunization with *Ascaris suum* extract impairs T cell functions in mice.
Cell Immunol, 162 : 202-10.
- FIASSE R, LATINNE D, 2006.
Intestinal helminths: a clue explaining the low incidence of inflammatory bowel diseases in Sub-Saharan Africa? Potential benefits and hazards of helminth therapy.
Acta Gastroenterol Belg, 69 : 418-22.
- FINKELMAN FD, MADDEN KB, MORRIS SC, HOLMES JM, BOIANI N, KATONA IM, MALISZEWSKI CR, 1993.
Anti-cytokine antibodies as carrier proteins. Prolongation of in vivo effects of exogenous cytokines by injection of cytokine-anti-cytokine antibody complexes.
J Immunol, 151 : 1235-44.
- FINKELMAN FD, MADDEN KB, CHEEVER AW, KATONA IM, MORRIS SC, GATELY MK, HUBBARD BR, GAUSE WC, URBAN JF JR, 1994.
Effects of interleukin 12 on immune responses and host protection in mice infected with intestinal nematode parasites.
J Exp Med, 179 : 1563-72.
- FINKELMAN FD, WYNN TA, DONALDSON DD, URBAN JF, 1999.
The role of IL-13 in helminth-induced inflammation and protective immunity against nematode infections.
Curr Opin Immunol, 11 : 420-6.
- FINKELMAN FD, SHEA-DONOHUE T, MORRIS SC, GILDEA L, STRAIT R, MADDEN KB, SCHOPF L, URBAN JF JR, 2004.
Interleukin-4- and interleukin-13-mediated host protection against intestinal nematode parasites...
Immunol Rev, 201 : 139-55.

- FIorentino DF, BOND MW, MOSMANN TR, 1989.
Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones.
J Exp Med, 170 : 2081-95.
- FLEMING JO, COOK TD, 2006.
Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis.
Neurology, 67 : 2085-6.
- FLOHR C, QUINNELL RJ, BRITTON J, 2009.
Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease?
Clin Exp Allergy, 39 : 20-32.
- FLORES-VILLANUEVA PO, HARRIS TS, RICKLAN DE, STADECKER MJ, 1994.
Macrophages from schistosomal egg granulomas induce unresponsiveness in specific cloned Th-1 lymphocytes in vitro and down-regulate schistosomal granulomatous disease in vivo.
J Immunol, 152 : 1847-55.
- FLORES-VILLANUEVA PO, ZHENG XX, STROM TB, STADECKER MJ, 1996.
Recombinant IL-10 and IL-10/Fc treatment down-regulate egg antigen-specific delayed hypersensitivity reactions and egg granuloma formation in schistosomiasis.
J Immunol, 156 : 3315-20.
- FONTAINE V, DENIAUD F, LEFORT F, LECOUDOUR X, BRUN J, 1999.
Epidemiology of childhood asthma in the department of Calvados.
Rev Pneumol Clin, 55 : 5-11.
- FRYDAS S, KARAGOUNI E, DOTSIKA E, REALE M, BARBACANE RC, VLEMMAS I, ANOGIANAKIS G, TRAKATELLIS A, CONTI P, 1996.
Generation of TNF alpha, IFN gamma, IL-6, IL-4 and IL-10 in mouse serum from trichinellosis: effect of the anti-inflammatory compound 4-deoxypyridoxine (4-DPD).
Immunol Lett, 49 : 179-84.
- GAILLARD O, 2002.
Interleukine 6 (IL-6).
Immunoanalyse & Biologie Spécialisée, 17 : 140-2.
- GALE EA, 2002.
A missing link in the hygiene hypothesis?
Diabetologia, 45 : 588-94.
- GALIOTO AM, HESS JA, NOLAN TJ, SCHAD GA, LEE JJ, ABRAHAM D, 2006.
Role of eosinophils and neutrophils in innate and adaptive protective immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice.
Infect Immun, 74 : 5730-8.
- GALOPPIN L, PONVERT C, 1997.
L'Histamine.
Rev Fr Allergol Immunol Clin, 37 : 865-80.
- GANLEY-LEAL LM, MWINZI PN, CETRE-SOSSAH CB, ANDOVE J, HIGHTOWER AW, KARANJA DM, COLLEY DG, SECOR WE, 2006.
Correlation between eosinophils and protection against reinfection with *Schistosoma mansoni* and the effect of human immunodeficiency virus type 1 coinfection in humans.
Infect Immun, 74 : 2169-76.
- GARSDIE P, GRENCIS RK, MOWAT AM, 1992.
T lymphocyte dependent enteropathy in murine *Trichinella spiralis* infection.
Parasite Immunol, 14 : 217-25.
- GAUERT B, 1998.
Comparative study of the incidence and dissemination of intestinal parasites in child day care centers of the district capital Schwerin.
Gesundheitswesen, 60 : 301-6.
- GAUSE WC, URBAN JF JR, STADECKER MJ, 2003.
The immune response to parasitic helminths: insights from murine models.
Trends Immunol, 24 : 269-77.

- GAZZINELLI RT, OSWALD IP, JAMES SL, SHER A, 1992.
IL-10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN-gamma-activated macrophages.
J Immunol, 148 : 1792-6.
- GAZZINELLI RT, WYSOCKA M, HIENY S, SCHARTON-KERSTEN T, CHEEVER A, KÜHN R, MÜLLER W, TRINCHIERI G, SHER A, 1996.
In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with *Toxoplasma gondii* succumb to a lethal immune response dependent on CD4+ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN-gamma and TNF-alpha.
J Immunol, 157 : 798-805.
- GEARRY RB, RICHARDSON A, FRAMPTON CM, COLLETT JA, BURT MJ, CHAPMAN BA, BARCLAY ML, 2006.
High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study.
Inflamm Bowel Dis, 12 : 936-43.
- GHEORGHE C, PASCU O, GHEORGHE L, IACOB R, DUMITRU E, TANTAU M, VADAN R, GOLDIS A, BALAN G, IACOB S, DOBRU D, SAFTOIU A, 2004.
Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study.
Eur J Gastroenterol Hepatol, 16 : 1153-9.
- GHIRINGHELLI F, MÉNARD C, TERME M, FLAMENT C, TAIEB J, CHAPUT N, PUIG PE, NOVAULT S, ESCUDIER B, VIVIER E, LECESNE A, ROBERT C, BLAY JY, BERNARD J, CAILLAT-ZUCMAN S, FREITAS A, TURSZ T, WAGNER-BALLON O, CAPRON C, VAINCHENCKER W, MARTIN F, ZITVOGEL L, 2005.
CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor-beta-dependent manner.
J Exp Med, 202 : 1075-85.
- GIBBONS DL, HAQUE SF, COPESTAKE SL, WELLS JW, NOBLE A, SMITH AL, HAYDAY AC, 2009.
Suppression of airway inflammation by a natural acute infection of the intestinal epithelium.
Mucosal Immunol, 2 : 144-55.
- GODFREY RC, 1975.
Asthma and IgE levels in rural and urban communities of The Gambia.
Clin Allergy, 5 : 201-7.
- GODFREY RC, GRADIDGE CF, 1976.
Allergic sensitisation of human lung fragments prevented by saturation of IgE binding sites.
Nature, 259 : 484-6.
- GONÇALVES ML, ARAÚJO A, FERREIRA LF, 2003.
Human intestinal parasites in the past: new findings and a review.
Mem Inst Oswaldo Cruz, 98 : 103-18.
- GONDEK DC, LU LF, QUEZADA SA, SAKAGUCHI S, NOELLE RJ, 2005.
Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism.
J Immunol, 174 : 1783-6.
- GOODRIDGE HS, MCGUINNESS S, HOUSTON KM, EGAN CA, AL-RIYAMI L, ALCOCER MJ, HARNETT MM, HARNETT W, 2007.
Phosphorylcholine mimics the effects of ES-62 on macrophages and dendritic cells.
Parasite Immunol, 29 : 127-37.
- GOUSSEFF M, MECHAÏ F, LECUIT M, LORTHOLARY O, 2008.
Systemic granulomatosis of infectious origin.
Rev Med Interne, 29 : 15-27.
- GRATCHEV A, SCHLEDZEWSKI K, GUILLOT P, GOERDT S, 2001.
Alternatively activated antigen-presenting cells: molecular repertoire, immune regulation, and healing.
Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 14 : 272-9.
- GRENCIS RK, ELSE KJ, HUNTLEY JF, NISHIKAWA SI, 1993.
The in vivo role of stem cell factor (c-kit ligand) on mastocytosis and host protective immunity to the intestinal nematode *Trichinella spiralis* in mice.
Parasite Immunol, 15 : 55-9.

- GRIZE L, GASSNER M, WÜTHRICH B, BRINGOLF-ISLER B, TAKKEN-SAHLI K, SENNHAUSER FH, STRICKER T, EIGENMANN PA, BRAUN-FAHRLÄNDER C; SWISS SURVEILLANCE PROGRAMME ON CHILDHOOD ALLERGY AND RESPIRATORY SYMPTOMS WITH RESPECT TO AIR POLLUTION (SCARPOL) TEAM, 2006.
Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001.
Allergy, 61 : 556-62.
- GROSSI L, MCHUGH K, COLLINS SM, 1993.
On the specificity of altered muscle function in experimental colitis in rats.
Gastroenterology, 104 : 1049-56.
- GROSSMAN WJ, VERBSKY JW, BARCHET W, COLONNA M, ATKINSON JP, LEY TJ, 2004.
Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death.
Immunity, 21 : 589-601.
- GROUX H, O'GARRA A, BIGLER M, ROULEAU M, ANTONENKO S, DE VRIES JE, RONCAROLO MG, 1997.
A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis.
Nature, 389 : 737-42.
- GROUX H, COTTREZ F, 2003.
The complex role of interleukin-10 in autoimmunity.
J Autoimmun, 20 : 281-5.
- GRZYCH JM, PEARCE E, CHEEVER A, CAULADA ZA, CASPAR P, HEINY S, LEWIS F, SHER A, 1991.
Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine *Schistosomiasis mansoni*.
J Immunol, 146 : 1322-7.
- HAGAN P, BLUMENTHAL UJ, CHAUDRI M, GREENWOOD BM, HAYES RJ, HODGSON I, KELLY C, KNIGHT M, SIMPSON AJ, SMITHERS S, WILKINS HA, 1987.
Resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium* in Gambian children: analysis of their immune responses.
Trans R Soc Trop Med Hyg, 81 : 938-46.
- HAGEL I, LYNCH NR, PÉREZ M, DI PRISCO MC, LÓPEZ R, ROJAS E, 1993.
Modulation of the allergic reactivity of slum children by helminthic infection.
Parasite Immunol, 15 : 311-5.
- HAMMACHE D, YAHYI N, FANTINI J, 2000.
Glycosphingolipids and virus-cell fusion: current data highlighting the role of membrane microdomains in the HIV-1 infection cycle.
OCL, 7 : 449-55.
- HARALABIDIS S, KARAGOUNI E, FRYDAS S, DOTSIKA E, 1995.
Immunoglobulin and cytokine profile in murine secondary hydatidosis.
Parasite Immunol, 17 : 625-30.
- HARNETT W, DEEHAN MR, HOUSTON KM, HARNETT MM, 1999.
Immunomodulatory properties of a phosphorylcholine-containing secreted filarial glycoprotein.
Parasite Immunol, 21 : 601-8.
- HARNETT W, HARNETT MM, BYRON O, 2003.
Structural/functional aspects of ES-62--a secreted immunomodulatory phosphorylcholine-containing filarial nematode glycoprotein.
Curr Protein Pept Sci, 4 : 59-71.
- HARNETT W, MCINNES IB, HARNETT MM, 2004.
ES-62, a filarial nematode-derived immunomodulator with anti-inflammatory potential.
Immunol Lett, 94 : 27-33.
- HARNETT MM, KEAN DE, BOITELLE A, MCGUINNESS S, THALHAMER T, STEIGER CN, EGAN C, AL-RIYAMI L, ALCOCER MJ, HOUSTON KM, GRACIE JA, MCINNES IB, HARNETT W, 2008.
The phosphorylcholine moiety of the filarial nematode immunomodulator ES-62 is responsible for its anti-inflammatory action in arthritis.
Ann Rheum Dis, 67 : 518-23.
- HARTMANN S, LUCIUS R, 2003.
Modulation of host immune responses by nematode cystatins.
Int J Parasitol, 33 : 1291-302.

- HASAN MM, GOFIN R, BAR-YISHAY E, 2000.
Urbanization and the risk of asthma among schoolchildren in the Palestinian Authority.
J Asthma, 37 : 353-60.
- HEINRICH J, NOWAK D, WASSMER G, JÖRRES R, WJST M, BERGER J, MAGNUSSEN H, WICHMANN HE, 1998.
Age-dependent differences in the prevalence of allergic rhinitis and atopic sensitization between an eastern and a western German city.
Allergy, 53 : 89-93.
- HEMMI H, TAKEUCHI O, KAWAI T, KAISHO T, SATO S, SANJO H, MATSUMOTO M, HOSHINO K, WAGNER H, TAKEDA K, AKIRA S, 2000.
A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA.
Nature, 408 : 740-5.
- HEMMI H, KAISHO T, TAKEUCHI O, SATO S, SANJO H, HOSHINO K, HORIUCHI T, TOMIZAWA H, TAKEDA K, AKIRA S, 2002.
Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway.
Nat Immunol, 3 : 196-200.
- HERBERT DR, HÖLSCHER C, MOHRS M, ARENDSE B, SCHWEGMANN A, RADWANSKA M, LEETO M, KIRSCH R, HALL P, MOSSMANN H, CLAUSSEN B, FÖRSTER I, BROMBACHER F, 2004.
Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and downmodulates T helper 1 responses and immunopathology.
Immunity, 20 : 623-35.
- HERBERT DR, OREKOV T, PERKINS C, FINKELMAN FD, 2008.
IL-10 and TGF-beta redundantly protect against severe liver injury and mortality during acute schistosomiasis.
J Immunol, 181 : 7214-20.
- HESSE M, PICCIRILLO CA, BELKAID Y, PRUFER J, MENTINK-KANE M, LEUSINK M, CHEEVER AW, SHEVACH EM, WYNN TA, 2004.
The pathogenesis of schistosomiasis is controlled by cooperating IL-10-producing innate effector and regulatory T cells.
J Immunol, 172 : 3157-66.
- HEWITSON JP, GRAINGER JR, MAIZELS RM, 2009.
Helminth immunoregulation: The role of parasite secreted proteins in modulating host immunity.
Mol Biochem Parasitol, 167 : 1-11.
- HOFFMANN KF, CHEEVER AW, WYNN TA, 2000.
IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of lethal immunopathology in murine schistosomiasis.
J Immunol, 164 : 6406-16.
- HOLGATE ST, 1998.
Asthma and allergy--disorders of civilization?
QJM, 91 : 171-84.
- HOTEZ PJ, BETHONY J, BOTTAZZI ME, BROOKER S, BUSS P, 2005.
Hookworm: "the great infection of mankind".
PLoS Med, 2 : e67.
- HUANG CT, WORKMAN CJ, FLIES D, PAN X, MARSON AL, ZHOU G, HIPKISS EL, RAVI S, KOWALSKI J, LEVITSKY HI, POWELL JD, PARDOLL DM, DRAKE CG, VIGNALI DA, 2004.
Role of LAG-3 in regulatory T cells.
Immunity, 21 : 503-13.
- IMLER JL, HOFFMANN JA, 2003.
Toll signaling: the TIReless quest for specificity.
Nat Immunol, 4 : 105-6.
- ISHIKAWA N, HORII Y, NAWA Y, 1993.
Immune-mediated alteration of the terminal sugars of goblet cell mucins in the small intestine of *Nippostrongylus brasiliensis*-infected rats.
Immunology, 78 : 303-7.

- ISHIKAWA N, WAKELIN D, MAHIDA YR, 1997.
Role of T helper 2 cells in intestinal goblet cell hyperplasia in mice infected with *Trichinella spiralis*.
Gastroenterology, 113 : 542-9.
- JACKSON JA, FRIBERG IM, LITTLE S, BRADLEY JE, 2009.
Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies?
Immunology, 126 : 18-27.
- JANEWAY CA JR, 1989.
Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology.
Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 54 : 1-13.
- JANSON C, ANTO J, BURNEY P, CHINN S, DE MARCO R, HEINRICH J, JARVIS D, KUENZLI N, LEYNAERT B, LUCZYNSKA C, NEUKIRCH F, SVANES C, SUNYER J, WJST M, 2001.
The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far?
Eur Respir J, 18 : 598-611.
- JANSSENS S, BEYAERT R, 2002.
A universal role for MyD88 in TLR/IL-1R-mediated signaling.
Trends Biochem Sci, 27 : 474-82.
- JI J, MASTERSON J, SUN J, SOONG L, 2005.
CD4+CD25+ regulatory T cells restrain pathogenic responses during *Leishmania amazonensis* infection.
J Immunol, 174 : 7147-53.
- JOGI R, JANSON C, BJÖRNSSON E, BOMAN G, BJÖRKSTÉN B, 1998.
Atopy and allergic disorders among adults in Tartu, Estonia compared with Uppsala, Sweden.
Clin Exp Allergy, 28 : 1072-80.
- KAMIYA M, OKU Y, ITAYAMA H, OHBAYASHI M, 1985.
Prolonged expulsion of adult *Trichinella spiralis* and eosinophil infiltration in mast cell-deficient W/W^v mice.
J Helminthol, 59 : 233-9.
- KANDORI H, HIRAYAMA K, TAKEDA M, DOI K, 1996.
Histochemical, lectin-histochemical and morphometrical characteristics of intestinal goblet cells of germfree and conventional mice.
Exp Anim, 45 : 155-60.
- KANE CM, CERVI L, SUN J, MCKEE AS, MASEK KS, SHAPIRA S, HUNTER CA, PEARCE EJ, 2004.
Helminth antigens modulate TLR-initiated dendritic cell activation.
J Immunol, 173 : 7454-61.
- KAPSENBERG ML, 2003.
Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization.
Nat Rev Immunol, 3 : 984-93.
- KARLINGER K, GYÖRKE T, MAKÖ E, MESTER A, TARJÁN Z, 2000.
The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease.
Eur J Radiol, 35 : 154-67.
- KATONA IM, URBAN JF JR, FINKELMAN FD, 1988.
The role of L3T4+ and Lyt-2+ T cells in the IgE response and immunity to *Nippostrongylus brasiliensis*.
J Immunol, 140 : 3206-11.
- KAY J, GAWKRODGER DJ, MORTIMER MJ, JARON AG, 1994.
The prevalence of childhood atopic eczema in a general population.
J Am Acad Dermatol, 30 : 35-9.
- KHALIL RM, LUZ A, MAILHAMMER R, MOELLER J, MOHAMED AA, OMRAN S, DÖRMER P, HÜLTNER L, 1996.
Schistosoma mansoni infection in mice augments the capacity for interleukin 3 (IL-3) and IL-9 production and concurrently enlarges progenitor pools for mast cells and granulocytes-macrophages.
Infect Immun, 64 : 4960-6.

- KHAN I, COLLINS SM, 1993.
Altered expression of sodium pump isoforms in the inflamed intestine of *Trichinella spiralis*-infected rats.
Am J Physiol, 264 : 1160-8.
- KHAN WI, ABE T, ISHIKAWA N, NAWA Y, YOSHIMURA K, 1995.
Reduced amount of intestinal mucus by treatment with anti-CD4 antibody interferes with the spontaneous cure of *Nippostrongylus brasiliensis*-infection in mice.
Parasite Immunol, 17 : 485-91.
- KHAN WI, BLENNERHASSET P, MA C, MATTHAEI KI, COLLINS SM, 2001a.
Stat6 dependent goblet cell hyperplasia during intestinal nematode infection.
Parasite Immunol, 23 : 39-42.
- KHAN WI, VALLANCE BA, BLENNERHASSETT PA, DENG Y, VERDU EF, MATTHAEI KI, COLLINS SM, 2001b.
Critical role for signal transducer and activator of transcription factor 6 in mediating intestinal muscle hypercontractility and worm expulsion in *Trichinella spiralis*-infected mice.
Infect Immun, 69 : 838-44.
- KHAN WI, BLENNERHASSETT PA, DENG Y, GAULDIE J, VALLANCE BA, COLLINS SM, 2001c.
IL-12 gene transfer alters gut physiology and host immunity in nematode-infected mice.
Am J Physiol, 281 : 102-10.
- KHAN WI, BLENNERHASSET PA, VARGHESE AK, CHOWDHURY SK, OMSTED P, DENG Y, COLLINS SM, 2002.
Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in mice.
Infect Immun, 70 : 5931-7.
- KHAN WI, RICHARD M, AKIHO H, BLENNERHASSET PA, HUMPHREYS NE, GRENCIS RK, VAN SNICK J, COLLINS SM, 2003.
Modulation of intestinal muscle contraction by interleukin-9 (IL-9) or IL-9 neutralization: correlation with worm expulsion in murine nematode infections.
Infect Immun, 71 : 2430-8.
- KHAN WI, COLLINS SM, 2004.
Immune-mediated alteration in gut physiology and its role in host defence in nematode infection.
Parasite Immunol, 26 : 319-26.
- KHAN WI, MOTOMURA Y, BLENNERHASSETT PA, KANBAYASHI H, VARGHESE AK, EL-SHARKAWY RT, GAULDIE J, COLLINS SM, 2005.
Disruption of CD40-CD40 ligand pathway inhibits the development of intestinal muscle hypercontractility and protective immunity in nematode infection.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 288 : 15-22.
- KING CL, MEDHAT A, MALHOTRA I, NAFEH M, HELMY A, KHAUDARY J, IBRAHIM S, EL-SHERBINY M, ZAKY S, STUPI RJ, BRUSTOSKI K, SHEHATA M, SHATA MT, 1996.
Cytokine control of parasite-specific anergy in human urinary schistosomiasis. IL-10 modulates lymphocyte reactivity.
J Immunol, 156 : 4715-21.
- KING CL, CONNELLY M, ALPERS MP, BOCKARIE M, KAZURA JW, 2001.
Transmission intensity determines lymphocyte responsiveness and cytokine bias in human lymphatic filariasis.
J Immunol, 166 : 7427-36.
- KIRSNER JB, 1991.
Inflammatory bowel disease. Part II: Clinical and therapeutic aspects.
Dis Mon, 37 : 669-746.
- KITAGAKI K, BUSINGA TR, RACILA D, ELLIOTT DE, WEINSTOCK JV, KLINE JN, 2006.
Intestinal helminths protect in a murine model of asthma.
J Immunol, 177 : 1628-35.
- KLOTZ F, SALIOU M'BAYE P, WADE, P, 2004.
Ascariidose.
Pédiatrie, 1 : 186-97.
- KONINKX JF, MIRCK MH, HENDRIKS HG, MOUWEN JM, VAN DIJK JE, 1988.
Nippostrongylus brasiliensis: histochemical changes in the composition of mucins in goblet cells during infection in rats.
Exp Parasitol, 65 : 84-90.

- KORENAGA M, HITOSHI Y, TAKATSU K, TADA I, 1994.
Regulatory effect of anti-interleukin-5 monoclonal antibody on intestinal worm burden in a primary infection with *strongyloides venezuelensis* in mice.
Int J Parasitol, 24 : 951-7.
- KORTEN S, BADUSCHE M, BÜTTNER DW, HOERAUF A, BRATTIG N, FLEISCHER B, 2008.
Natural death of adult *Onchocerca volvulus* and filaricidal effects of doxycycline induce local FOXP3+/CD4+ regulatory T cells and granzyme expression.
Microbes Infect, 10 : 313-24.
- KRADIN RL, BADIZADEGAN K, AULUCK P, KORZENIK J, LAUWERS GY, 2006.
Iatrogenic *Trichuris suis* infection in a patient with Crohn disease.
Arch Pathol Lab Med, 130 : 718-20.
- KRESINA TF, HE Q, DEGLI ESPOSTI S, ZERN MA, 1994.
Gene expression of transforming growth factor beta 1 and extracellular matrix proteins in murine *Schistosoma mansoni* infection.
Gastroenterology, 107 : 773-80.
- KUN HY, OATES RK, MELLIS CM, 1993.
Hospital admissions and attendances for asthma--a true increase.
Med J Aust, 159 : 312-3.
- KYRÖNSEPPÄ H, 1993.
The occurrence of human intestinal parasites in Finland.
Scand J Infect Dis, 25 : 671-3.
- LACLOTTE C, OUSSALAH A, REY P, BENENANE M, PLUVINAGE N, CHEVAUX JB, TROUILLOUD I, SERRE AA, BOUCEKINE T, BIGARD MA, PEYRIN-BIROULET L, 2008.
Helminthes et maladies inflammatoires chroniques intestinales.
Gastroenterol Clin Biol, 32 : 1064-74.
- LAKATOS L, MESTER G, ERDELYI Z, BALOGH M, SZIPOCS I, KAMARAS G, LAKATOS PL, 2004.
Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001.
World J Gastroenterol, 10 : 404-9.
- LAKATOS PL, 2006.
Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?
World J Gastroenterol, 12 : 6102-8.
- LAN RY, MACKAY IR, GERSHWIN ME, 2007.
Regulatory T cells in the prevention of mucosal inflammatory diseases: patrolling the border.
J Autoimmun, 29 : 272-80.
- LAUGHTER D, ISTVAN JA, TOFTE SJ, HANIFIN JM, 2000.
The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren.
J Am Acad Dermatol, 43 : 649-55.
- LEE J, CHUANG TH, REDECKE V, SHE L, PITHA PM, CARSON DA, RAZ E, COTTAM HB, 2003.
Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: activation of Toll-like receptor 7.
Proc Natl Acad Sci U S A, 100 : 6646-51.
- LEE YM, FOCK K, SEE SJ, NG TM, KHOR C, TEO EK, 2000.
Racial differences in the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Singapore.
J Gastroenterol Hepatol, 15 : 622-5.
- LENG Q, BENTWICH Z, BORKOW G, 2006.
Increased TGF-beta, Cbl-b and CTLA-4 levels and immunosuppression in association with chronic immune activation.
Int Immunol, 18 : 637-44.
- LEONG RW, LAU JY, SUNG JJ, 2004.
The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population.
Inflamm Bowel Dis, 10 : 646-51.

- LEVINGS MK, SANGREGORIO R, RONCAROLO MG, 2001.
Human CD25(+)CD4(+) t regulatory cells suppress naive and memory T cell proliferation and can be expanded in vitro without loss of function.
J Exp Med, 193 : 1295-302.
- LIM HW, HILLSAMER P, BANHAM AH, KIM CH, 2005.
Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells.
J Immunol, 175 : 4180-3.
- LIMA C, PERINI A, GARCIA ML, MARTINS MA, TEIXEIRA MM, MACEDO MS, 2002.
Eosinophilic inflammation and airway hyper-responsiveness are profoundly inhibited by a helminth (*Ascaris suum*) extract in a murine model of asthma.
Clin Exp Allergy, 32 : 1659-66.
- LINARES DE LA CAL JA, CANTON C, HERMIDA C, PEREZ-MIRANDA M, MATE-JIMENEZ J, 1999.
Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993).
Rev Esp Enferm Dig, 91 : 277-86.
- LINS RA, CAVALCANTI CB, ARAÚJO-FILHO JL, MELO-JÚNIOR MR, CHAVES ME, 2008.
Distribution of eosinophils at different stages of hepatic granuloma evolution in mice infected with *Schistosoma mansoni*.
Rev Soc Bras Med Trop, 41 : 173-8.
- LIU H, HU B, XU D, LIEW FY, 2003.
CD4+CD25+ regulatory T cells cure murine colitis: the role of IL-10, TGF-beta, and CTLA4.
J Immunol, 171 : 5012-7.
- LOCHNIT G, DENNIS RD, ULMER AJ, GEYER R, 1998.
Structural elucidation and monokine-inducing activity of two biologically active zwitterionic glycosphingolipids derived from the porcine parasitic nematode *Ascaris suum*.
J Biol Chem, 273 : 466-74.
- LOFTUS EV JR, SANDBORN WJ, 2002.
Epidemiology of inflammatory bowel disease.
Gastroenterol Clin North Am, 31 : 1-20.
- LOFTUS EV JR, 2004.
Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences.
Gastroenterology, 126 : 1504-17.
- LOGAN RF, 1998.
Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged?
Gut, 42 : 309-11.
- LOVE RJ, 1975.
Nippostrongylus brasiliensis infections in mice: the immunological basis of worm expulsion.
Parasitology, 70 : 11-8.
- LYKE KE, DICKO A, DABO A, SANGARE L, KONE A, COULIBALY D, GUINDO A, TRAORE K, DAOU M, DIARRA I, SZTEIN MB, PLOWE CV, DOUMBO OK, 2005.
Association of *Schistosoma haematobium* infection with protection against acute *Plasmodium falciparum* malaria in Malian children.
Am J Trop Med Hyg, 73 : 1124-30.
- LYNCH NR, LÓPEZ R, ISTÚRIZ G, TENÍAS-SALAZAR E, 1983.
Allergic reactivity and helminthic infection in Amerindians of the Amazon Basin.
Int Arch Allergy Appl Immunol, 72 : 369-72.
- LYNCH NR, LOPEZ RI, DI PRISCO-FUENMAYOR MC, HAGEL I, MEDOUZE L, VIANA G, ORTEGA C, PRATO G, 1987.
Allergic reactivity and socio-economic level in a tropical environment.
Clin Allergy, 17 : 199-207.
- LYNCH NR, HAGEL I, PEREZ M, DI PRISCO MC, LOPEZ R, ALVAREZ N, 1993.
Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum.
J Allergy Clin Immunol, 92 : 404-11.

- LYNCH NR, PALENQUE M, HAGEL I, DIPRISCO MC, 1997.
Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation.
Am J Respir Crit Care Med, 156 : 50-4.
- MACEDO MS, FAQUIM-MAURO E, FERREIRA AP, ABRAHAMSOHN IA, 1998.
Immunomodulation induced by *Ascaris suum* extract in mice: effect of anti-interleukin-4 and anti-interleukin-10 antibodies.
Scand J Immunol, 47 : 10-8.
- MAGNAN A, VERVLOET D, 2005.
Mécanismes physiopathologiques de l'asthme et de l'atopie: anciens et nouveaux concepts.
Bull Acad Natle Med, 189 : 1451-60.
- MAGNUS P, JAAKKOLA JJ, 1997.
Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys.
BMJ, 314 : 1795-9.
- MAHANTY S, RAVICHANDRAN M, RAMAN U, JAYARAMAN K, KUMARASWAMI V, NUTMAN TB, 1997.
Regulation of parasite antigen-driven immune responses by interleukin-10 (IL-10) and IL-12 in lymphatic filariasis.
Infect Immun, 65 : 1742-7.
- MAIZELS RM, YAZDANBAKHSH M, 2003.
Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms.
Nat Rev Immunol, 3 : 733-44.
- MALE DK, BROSTOFF J, ROTH DB, ROITT I, 2007.
Immunologie 7^e éd., Paris.
Elsevier-Masson. 600 p.
- MANTOVANI A, SICA A, LOCATI M, 2005.
Macrophage polarization comes of age.
Immunity, 23 : 344-6.
- MARTIN P, LEIBOVICH SJ, 2005.
Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly.
Trends Cell Biol, 15 : 599-607.
- MARTINEZ FD, HOLT PG, 1999.
Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma.
Lancet, 354 : 12-15.
- MARZIO L, BLENNERHASSETT P, CHIVERTON S, VERMILLION DL, LANGER J, COLLINS SM, 1990.
Altered smooth muscle function in worm-free gut regions of *Trichinella*-infected rats.
Am J Physiol, 259 : 306-13.
- MASTERS S, BARRETT-CONNOR E, 1985.
Parasites and asthma--predictive or protective?
Epidemiol Rev, 7 : 49-58.
- MAYBERRY J, MANN R, 1989.
Inflammatory bowel disease in rural sub-Saharan Africa: rarity of diagnosis in patients attending mission hospitals.
Digestion, 44 : 172-6.
- MAYER L, 2005.
A novel approach to the treatment of ulcerative colitis: is it kosher?
Gastroenterology, 128 : 1117-9.
- MINNES IB, LEUNG BP, HARNETT M, GRACIE JA, LIEW FY, HARNETT W, 2003.
A novel therapeutic approach targeting articular inflammation using the filarial nematode-derived phosphorylcholine-containing glycoprotein ES-62.
J Immunol, 171 : 2127-33.
- MCKEE AS, PEARCE EJ, 2004.
CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development.
J Immunol, 173 : 1224-31.

- MCKENZIE GJ, BANCROFT A, GRENCIS RK, MCKENZIE AN, 1998.
A distinct role for interleukin-13 in Th2-cell-mediated immune responses.
Curr Biol, 8 : 339-42.
- MEDEIROS M JR, FIGUEIREDO JP, ALMEIDA MC, MATOS MA, ARAÚJO MI, CRUZ AA, ATTA AM, REGO MA, DE JESUS AR, TAKETOMI EA, CARVALHO EM, 2003.
Schistosoma mansoni infection is associated with a reduced course of asthma.
J Allergy Clin Immunol, 111 : 947-51.
- MEDZHITOV R, PRESTON-HURLBURT P, JANEWAY CA JR, 1997.
A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity.
Nature, 388 : 394-7.
- MELLMAN I, STEINMAN RM, 2001.
Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines.
Cell, 106 : 255-8.
- MELLOR AL, MUNN DH, 2004.
IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism.
Nat Rev Immunol, 4 : 762-74.
- MENDEZ S, VALENZUELA JG, WU W, HOTEZ PJ, 2005.
Host cytokine production, lymphoproliferation, and antibody responses during the course of *Ancylostoma ceylanicum* infection in the Golden Syrian hamster.
Infect Immun, 73 : 3402-7.
- MERRETT TG, MERRETT J, COOKSON JB, 1976.
Allergy and parasites: the measurement of total and specific IgE levels in urban and rural communities in Rhodesia.
Clin Allergy, 6 : 131-4.
- MILLER HR, HUNTLEY JF, 1982.
Protection against nematodes by intestinal mucus.
Adv Exp Med Biol, 144 : 243-5.
- MILLER HR, 1987.
Gastrointestinal mucus, a medium for survival and for elimination of parasitic nematodes and protozoa.
Parasitology, 94 : 77-100.
- MITRE E, NORWOOD S, NUTMAN TB, 2005.
Saturation of immunoglobulin E (IgE) binding sites by polyclonal IgE does not explain the protective effect of helminth infections against atopy.
Infect Immun, 73 : 4106-11.
- MITRE E, CHIEN D, NUTMAN TB, 2008.
CD4(+) (and not CD25+) T cells are the predominant interleukin-10-producing cells in the circulation of filaria-infected patients.
J Infect Dis, 197 : 94-101.
- MIYARA M, SAKAGUCHI S, 2007.
Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression.
Trends Mol Med, 13 : 108-16.
- MOCELLIN S, PANELLI MC, WANG E, NAGORSEN D, MARINCOLA FM, 2003.
The dual role of IL-10.
Trends Immunol, 24 : 36-43.
- MOLA PW, FARAH IO, KARIUKI TM, NYINDO M, BLANTON RE, KING CL, 1999.
Cytokine control of the granulomatous response in *Schistosoma mansoni*-infected baboons: role of exposure and treatment.
Infect Immun, 67 : 6565-71.
- MOORE KW, DE WAAL MALEFYT R, COFFMAN RL, O'GARRA A, 2001.
Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor.
Annu Rev Immunol, 19 : 683-765.

MOREELS TG, NIEUWENDIJK RJ, DE MAN JG, DE WINTER BY, HERMAN AG, VAN MARCK EA, PELCKMANS PA, 2004.

Concurrent infection with *Schistosoma mansoni* attenuates inflammation induced changes in colonic morphology, cytokine levels, and smooth muscle contractility of trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats.
Gut, 53 : 99-107.

MORITA N, TOKI S, HIROHASHI T, MINODA T, OGAWA K, KONO S, TAMAKOSHI A, OHNO Y, SAWADA T, MUTO T, 1995.

Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991.
J Gastroenterol, 30 : 1-4.

MOSMANN TR, 1992.

T lymphocyte subsets, cytokines, and effector functions.
Ann N Y Acad Sci, 664 : 89-82.

MOSMANN TR, CHERWINSKI H, BOND MW, GIEDLIN MA, COFFMAN RL, 1986.

Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins.
J Immunol, 136 : 2348-57.

MOSSALAYI MD, AROCK M, MAZIER D, VINCENDEAU P, VOULDOUKIS I, 1999.

The human immune response during cutaneous leishmaniasis: NO problem.
Parasitol Today, 15 : 342-5.

MOWEN KA, GLIMCHER LH, 2004.

Signaling pathways in Th2 development.
Immunol Rev, 202 : 203-22.

NAIR MG, GALLAGHER IJ, TAYLOR MD, LOKE P, COULSON PS, WILSON RA, MAIZELS RM, ALLEN JE, 2005.

Chitinase and Fizz family members are a generalized feature of nematode infection with selective upregulation of Ym1 and Fizz1 by antigen-presenting cells.
Infect Immun, 73 : 384-94.

NAIR MG, GUILD KJ, ARTIS D, 2006.

Novel effector molecules in type 2 inflammation: lessons drawn from helminth infection and allergy.
J Immunol, 177 : 1393-9.

NAKAMURA K, KITANI A, STROBER W, 2001.

Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta.
J Exp Med, 194 : 629-44.

NAKAMURA K, KITANI A, FUSS I, PEDERSEN A, HARADA N, NAWATA H, STROBER W, 2004.

TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice.
J Immunol, 172 : 834-42.

NEUKIRCH F, PIN I, KNANI J, HENRY C, PISON C, LIARD R, ROMAZZINI S, BOUSQUET J, 1995.

Prevalence of asthma and asthma like symptoms in three French cities.
Respir Med, 89 : 685-92.

NICOLAS X, CHEVALIER B, KLOTZ F, 2005.

Anguillule et anguillulose.
EMC - Maladies Infectieuses, 2 : 42-58.

NING W, CHOI AM, LI C, 2005.

Carbon monoxide inhibits IL-17-induced IL-6 production through the MAPK pathway in human pulmonary epithelial cells.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 289 : 268-73.

NIV Y, ABUKSIS G, FRASER GM, 2000.

Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements.
Am J Gastroenterol, 95 : 693-8.

NOR ZM, HOUSTON KM, DEVANEY E, HARNETT W, 1997.

Variation in the nature of attachment of phosphorylcholine to excretory-secretory products of adult *Brugia pahangi*.
Parasitology, 114 : 257-62.

- NOZAIS JP, 1998.
Parasitic diseases and fecal hazards: diseases due to helminths.
Bull Soc Pathol Exot, 91 : 416-22.
- NYAN OA, WALRAVEN GE, BANYA WA, MILLIGAN P, VAN DER SANDE M, CEESAY SM, DEL PRETE G, MCADAM KP, 2001.
Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities.
Clin Exp Allergy, 31 : 1672-8.
- OBIHARA CC, BEYERS N, GIE RP, HOEKSTRA MO, FINCHAM JE, MARAIS BJ, LOMBARD CJ, DINI LA, KIMPEN JL, 2006.
Respiratory atopic disease, Ascaris-immunoglobulin E and tuberculin testing in urban South African children.
Clin Exp Allergy, 36 : 640-8.
- ODHIAMBO JA, NG'ANG'A LW, MUNGAI MW, GICHEHA CM, NYAMWAYA JK, KARIMI F, MACKLEM PT, BECKLAKE MR, 1998.
Urban-rural differences in questionnaire-derived markers of asthma in Kenyan school children.
Eur Respir J, 12 : 1105-12.
- OGILVIE BM, LOVE RJ, 1974.
Co-operation between antibodies and cells in immunity to a nematode parasite.
Transplant Rev, 19 : 147-69.
- OKANO M, SATOSKAR AR, NISHIZAKI K, ABE M, HARN DA JR, 1999.
Induction of Th2 responses and IgE is largely due to carbohydrates functioning as adjuvants on *Schistosoma mansoni* egg antigens.
J Immunol, 163 : 6712-7.
- OKANO M, SATOSKAR AR, NISHIZAKI K, HARN DA JR, 2001.
Lacto-N-fucopentaose III found on *Schistosoma mansoni* egg antigens functions as adjuvant for proteins by inducing Th2-type response.
J Immunol, 167 : 442-50.
- OLESEN AB, ELLINGSEN AR, OLESEN H, JUUL S, THESTRUP-PEDERSEN K, 1997.
Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage.
BMJ, 314 : 1003-8.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, 1998.
Rapport de la consultation informelle de l'OMS sur la lutte contre la schistosomiase (2-4 décembre 1998).
Genève.
- ORHOLM M, BINDER V, SØRENSEN TI, RASMUSSEN LP, KYVIK KO, 2000.
Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study.
Scand J Gastroenterol, 35 : 1075-81.
- OSWALD IP, CASPAR P, JANKOVIC D, WYNN TA, PEARCE EJ, SHER A, 1994.
IL-12 inhibits Th2 cytokine responses induced by eggs of *Schistosoma mansoni*.
J Immunol, 153 : 1707-13.
- OWNBY DR, 2005.
Asthma in rural America.
Ann Allergy Asthma Immunol, 95 : 17-22.
- PALMER LJ, CELEDÓN JC, WEISS ST, WANG B, FANG Z, XU X, 2002.
Ascaris lumbricoides infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China.
Am J Respir Crit Care Med, 165 : 1489-93.
- PARHAM P, 2003.
Le système immunitaire, Paris
De Boeck Université. 424 p.
- PARTHASARATHY G, MANSFIELD LS, 2005.
Trichuris suis excretory secretory products (ESP) elicit interleukin-6 (IL-6) and IL-10 secretion from intestinal epithelial cells (IPEC-1).
Vet Parasitol, 131 : 317-24.

- PAULI G, SCHEINMANN P, TUNON DE LARA JM, DEMOLY P, TONNEL AB, 2007.
Quand et comment faire une enquête allergologique ?
Rev Mal Resp, 24 : 15-26.
- PEARCE EJ, CASPAR P, GRZYCH JM, LEWIS FA, SHER A, 1991.
Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*.
J Exp Med, 173 : 159-66.
- PEARCE N, SUNYER J, CHENG S, CHINN S, BJÖRKSTÉN B, BURR M, KEIL U, ANDERSON HR, BURNEY P, 2000.
Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood.
Eur Respir J, 16 : 420-6.
- PEARCE EJ, MACDONALD AS, 2002.
The immunobiology of schistosomiasis.
Nat Rev Immunol, 2 : 499-511.
- PEARCE EJ, KANE CM, SUN J, 2006.
Regulation of dendritic cell function by pathogen-derived molecules plays a key role in dictating the outcome of the adaptive immune response.
Chem Immunol Allergy, 90 : 82-90.
- PEARCE EJ, 2007.
Worms tame mast cells.
Nat Med, 13 : 1288-9.
- PEAT JK, VAN DEN BERG RH, GREEN WF, MELLIS CM, LEEDER SR, WOOLCOCK AJ, 1994.
Changing prevalence of asthma in Australian children.
BMJ, 308 : 1591-6.
- PEGHINI M, BARABE P, MORCILLO R, DIALLO A, GUEYE PM, DESRENTES M, MBAYE PS, WADE B, 1990.
Crohn's disease. Apropos of 2 recent cases collected at the Dakar Central Hospital.
Dakar Med, 35 : 52-4.
- PERCODANI J, DOUSSAU-THURON S, DIDIER A, 2002.
Rhinite allergique chez l'enfant.
Arch Pediatr, 9 : 843-53.
- PERDRIZET S, NEUKIRCH F, COOREMAN J, LIARD R, 1987.
Prevalence of asthma in adolescents in various parts of France and its relationship to respiratory allergic manifestations.
Chest, 91 : 104-106.
- PÉRIGNON A, BONNAL C, PÉRIVIER S, AUCLAIR JF, BOURÉE P, BOTTEREL F, 2006.
Prise en charge des hyperéosinophilies sanguines dans une consultation de maladies tropicales.
Presse Med, 36 : 37-42.
- PERSAUD R, WANG A, REARDON C, MCKAY DM, 2007.
Characterization of the immuno-regulatory response to the tapeworm *Hymenolepis diminuta* in the non-permissive mouse host.
Int J Parasitol, 37 : 393-403.
- PESCE J, KAVIRATNE M, RAMALINGAM TR, THOMPSON RW, URBAN JF JR, CHEEVER AW, YOUNG DA, COLLINS M, GRUSBY MJ, WYNN TA, 2006.
The IL-21 receptor augments Th2 effector function and alternative macrophage activation.
J Clin Invest, 116 : 2044-55.
- PLATTS-MILLS TA, ERWIN E, HEYMANN P, WOODFOLK J, 2005.
Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma?
Allergy, 60 : 25-31.
- PODOLSKY DK, LYNCH-DEVANEY K, STOW JL, OATES P, MURGUE B, DEBEAUMONT M, SANDS BE, MAHIDA YR, 1993.
Identification of human intestinal trefoil factor. Goblet cell-specific expression of a peptide targeted for apical secretion.
J Biol Chem, 268 : 6694-702.

- PONTE EV, LIMA F, ARAÚJO MI, OLIVEIRA RR, CARDOSO LS, CRUZ AA, 2006.
Skin test reactivity and Der p-induced interleukin 10 production in patients with asthma or rhinitis infected with *Ascaris*.
Ann Allergy Asthma Immunol, 96 : 713-8.
- PONTE EV, RIZZO JA, CRUZ AA, 2007.
Interrelationship among asthma, atopy, and helminth infections.
J Bras Pneumol, 33 : 335-42.
- PONVERT C, 2000.
Mécanismes et conséquences de l'éosinophilie allergique.
Rev Fr Allergol Immunol Clin, 40 : 473-80.
- PONVERT C, JACQUIER JP, 2003.
Mécanismes de la réaction allergique du type immédiat : les connaissances indispensables.
Rev Fr Allergol Immunol Clin, 43 : 327-9.
- PRITCHARD DI, BROWN A, 2001.
Is *Necator americanus* approaching a mutualistic symbiotic relationship with humans?
Trends Parasitol, 17 : 169-72.
- PRITCHARD DI, HOOI DS, BROWN A, BOCKARIE MJ, CADDICK R, QUINNELL RJ, 2007.
Basophil competence during hookworm (*Necator americanus*) infection.
Am J Trop Med Hyg, 77 : 860-5.
- PROST A, NEBOUT M, ROUGEMONT A, 1979.
Lepromatous leprosy and onchocerciasis.
Br Med J, 1 : 589-90.
- PRUD'HOMME GJ, 2007.
Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations.
Lab Invest, 87 : 1077-91.
- PULENDRAN B, KUMAR P, CUTLER CW, MOHAMADZADEH M, VAN DYKE T, BANCHEREAU J, 2001.
Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses in vivo.
J Immunol, 167 : 5067-76.
- RADHAKRISHNAN S, ZUBAIDI G, DANIEL M, SACHDEV GK, MOHAN AN, 1997.
Ulcerative colitis in Oman. A prospective study of the incidence and disease pattern from 1987 to 1994.
Digestion, 58 : 266-70.
- RAKASZ E, BLUM AM, METWALI A, ELLIOTT DE, LI J, BALLAS ZK, QADIR K, LYNCH R, WEINSTOCK JV, 1998.
Localization and regulation of IFN-gamma production within the granulomas of murine schistosomiasis in IL-4-deficient and control mice.
J Immunol, 160 : 4994-9.
- RAMALINGAM T, PORTE P, LEE J, RAJAN TV, 2005.
Eosinophils, but not eosinophil peroxidase or major basic protein, are important for host protection in experimental *Brugia pahangi* infection.
Infect Immun, 73 : 8442-3.
- RANCÉ F, 2005.
What is the value of allergologic tests for the diagnosis and management of atopic dermatitis.
Ann Dermatol Venereol, 132 : 53-63.
- RANCÉ F, DESCHILDREB A, DUTAU G, 2008.
Definition of terms used with food allergy in children.
Rev Fr Allergol Immunol Clin, 48 : 73-90.
- RANQUE S, DESSEIN A, 2001.
Schistosomose à *Schistosoma mansoni* : Infections bactériennes et parasitaires du foie.
Rev Prat, 51 : 2099-103.

- READ S, POWRIE F, 2001.
CD4(+) regulatory T cells.
Curr Opin Immunol, 13 : 644-9.
- REARDON C, SANCHEZ A, HOGABOAM CM, MCKAY DM, 2002.
Tapeworm infection reduces epithelial ion transport abnormalities in murine dextran sulfate sodium-induced colitis.
Infect Immun, 69 : 4417-23.
- REIMAN RM, THOMPSON RW, FENG CG, HARI D, KNIGHT R, CHEEVER AW, ROSENBERG HF, WYNN TA, 2006.
Interleukin-5 (IL-5) augments the progression of liver fibrosis by regulating IL-13 activity.
Infect Immun, 74 : 1471-9.
- RICHARD M, GRENCIS RK, HUMPHREYS NE, RENAULD JC, VAN SNICK J, 2000.
Anti-IL-9 vaccination prevents worm expulsion and blood eosinophilia in *Trichuris muris*-infected mice.
Proc Natl Acad Sci U S A, 97 : 767-72.
- ROCA C, BALANZÓ X, SAUCA G, FERNÁNDEZ-ROURE JL, BOIXEDA R, BALLESTER M, 2003.
Imported hookworm infection in African immigrants in Spain: study of 285 patients.
Med Clin (Barc), 121 : 139-41.
- RODRIGUES LC, NEWCOMBE PJ, CUNHA SS, ALCANTARA-NEVES NM, GENSER B, CRUZ AA, SIMOES SM, FIACCONE R, AMORIM L, COOPER PJ, BARRETO ML; SOCIAL CHANGE, ASTHMA AND ALLERGY IN LATIN AMERICA, 2008.
Early infection with *Trichuris trichiura* and allergen skin test reactivity in later childhood.
Clin Exp Allergy, 38 : 1769-77.
- ROITT IM, BROSTOFF J, MALE DK, 1997.
Immunologie 4^e éd., Paris
De Boeck Université. 406 p.
- ROMBAUX P, DE TOEUF C, COLLET S, ELOY PH, BERTRAND, B, 2005.
La rhinite allergique en Belgique.
Louv Med, 124 : 220-228.
- ROTHWELL TL, 1989.
Immune expulsion of parasitic nematodes from the alimentary tract.
Int J Parasitol, 19 : 139-68.
- ROY SL, LOPEZ AS, SCHANTZ PM, 2003.
Trichinellosis surveillance--United States, 1997-2001.
MMWR Surveill Summ, 52 : 1-8.
- RUSSEL MG, 2000.
Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean?
Eur J Intern Med, 11 : 191-6.
- RYTER SW, OTTERBEIN LE, MORSE D, CHOI AM, 2002.
Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance.
Mol Cell Biochem, 0 : 249-63.
- SABIN EA, KOPF MA, PEARCE EJ, 1996.
Schistosoma mansoni egg-induced early IL-4 production is dependent upon IL-5 and eosinophils.
J Exp Med, 184 : 1871-8.
- SACKS D, NOBEN-TRAUTH N, 2002.
The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice.
Nat Rev Immunol, 2 : 845-58.
- SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, SHIMIZU J, YAMAZAKI S, SAKIHAMA T, ITOH M, KUNIYASU Y, NOMURA T, TODA M, TAKAHASHI T, 2001.
Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance.
Immunol Rev, 182 : 18-32.

- SALUPERE R, 2001.
Inflammatory bowel disease in Estonia: a prospective epidemiologic study 1993-1998.
World J Gastroenterol, 7 : 387-8.
- SASAKI O, SUGAYA H, ISHIDA K, YOSHIMURA K, 1993.
Ablation of eosinophils with anti-IL-5 antibody enhances the survival of intracranial worms of *Angiostrongylus cantonensis* in the mouse.
Parasite Immunol, 15 : 349-54.
- SAVIOLI L, ALBONICO M, ENGELS D, MONTRESOR A, 2004.
Progress in the prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis.
Parasitol Int, 53 : 103-13.
- SCHNARE M, BARTON GM, HOLT AC, TAKEDA K, AKIRA S, MEDZHITOV R, 2001.
Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses.
Nat Immunol, 2 : 947-50.
- SCHNEIDER H, VALK E, DA ROCHA DIAS S, WEI B, RUDD CE, 2005.
CTLA-4 up-regulation of lymphocyte function-associated antigen 1 adhesion and clustering as an alternate basis for coreceptor function.
Proc Natl Acad Sci U S A, 102 : 12861-6.
- SCHOPF LR, HOFFMANN KF, CHEEVER AW, URBAN JF JR, WYNN TA, 2002.
IL-10 is critical for host resistance and survival during gastrointestinal helminth infection.
J Immunol, 168 : 2383-92.
- SCHRAMM G, FALCONE FH, GRONOW A, HAISCH K, MAMAT U, DOENHOFF MJ, OLIVEIRA G, GALLE J, DAHINDEN CA, HAAS H, 2003.
Molecular characterization of an interleukin-4-inducing factor from *Schistosoma mansoni* eggs.
J Biol Chem, 278 : 18384-92.
- SCHRAMM G, GRONOW A, KNOBLOCH J, WIPPERSTEG V, GREVELDING CG, GALLE J, FULLER H, STANLEY RG, CHIODINI PL, HAAS H, DOENHOFF MJ, 2006.
IPSE/alpha-1: a major immunogenic component secreted from *Schistosoma mansoni* eggs.
Mol Biochem Parasitol, 147 : 9-19.
- SCHULTZ LARSEN F, DIEPGEN T, SVENSSON A, 1996.
The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study..
J Am Acad Dermatol, 34 : 760-4.
- SCRIVENER S, YEMANEBERHAN H, ZEBENIGUS M, TILAHUN D, GIRMA S, ALI S, MCELROY P, CUSTOVIC A, WOODCOCK A, PRITCHARD D, VENN A, BRITTON J, 2001.
Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study.
Lancet, 358 : 1493-9.
- SEKSIK P, 2007.
Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales.
Cah Nutr Diét, 42 : 51-59.
- SHEA-DONOHUE T, SULLIVAN C, FINKELMAN FD, MADDEN KB, MORRIS SC, GOLDHILL J, PIÑEIRO-CARRERO V, URBAN JF JR, 2001.
The role of IL-4 in *Heligmosomoides polygyrus*-induced alterations in murine intestinal epithelial cell function.
J Immunol, 167 : 2234-9.
- SHER A, FIORENTINO D, CASPAR P, PEARCE E, MOSMANN T, 1991.
Production of IL-10 by CD4+ T lymphocytes correlates with down-regulation of Th1 cytokine synthesis in helminth infection.
J Immunol, 147 : 2713-6.
- SHIVANANDA S, LENNARD-JONES J, LOGAN R, FEAR N, PRICE A, CARPENTER L, VAN BLANKENSTEIN M, 1996.
Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD).
Gut, 39 : 690-7.

- SIBAI M, EL MOUTAWAKIL B, CHOURKANI N, BOUREZGUI M, RAFAI MA, SLASSI I, 2008.
Neurological manifestations of chronic inflammatory bowel disease.
Rev Neurol (Paris), 164 : 859-65.
- SIBILIA J, 2004.
Novel concepts and treatments for autoimmune disease: ten focal points.
Joint Bone Spine, 71 : 511-7.
- SIDDIQUI AA, BERK SL, 2001.
Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection.
Clin Infect Dis, 33 : 1040-7.
- SIMONS FE, 2008.
Anaphylaxis.
J Allergy Clin Immunol, 121 : 402-7.
- SINCIĆ BM, VUCELIĆ B, PERSIĆ M, BRNČIĆ N, ERZEN DJ, RADAKOVIĆ B, MIĆOVIĆ V, STIMAC D, 2006.
Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study.
Scand J Gastroenterol, 41 : 437-44.
- SING A, ROST D, TVARDOVSKAIA N, ROGGENKAMP A, WIEDEMANN A, KIRSCHNING CJ, AEPFELBACHER M, HEESEMANN J, 2002.
Yersinia V-antigen exploits toll-like receptor 2 and CD14 for interleukin 10-mediated immunosuppression.
J Exp Med, 196 : 1017-24.
- SLY RM, 1999.
Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma.
Ann Allergy Asthma Immunol, 82 : 233-48.
- SOBOSLAY PT, HAMM DM, PFÄFFLIN F, FENDT J, BANLA M, SCHULZ-KEY H, 2006.
Cytokine and chemokine responses in patients co-infected with *Entamoeba histolytica/dispar*, *Necator americanus* and *Mansonella perstans* and changes after anti-parasite treatment.
Microbes Infect, 8 : 238-47.
- SONNENBERG A, MCCARTY DJ, JACOBSEN SJ, 1991.
Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States.
Gastroenterology, 100 : 143-9.
- SOUZA MH, TRONCON LE, RODRIGUES CM, VIANA CF, ONOFRE PH, MONTEIRO RA, PASSOS AD, MARTINELLI AL, MENEGHELLI UG, 2002.
Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil.
Arq Gastroenterol, 39 : 98-105.
- SPECIAN RD, OLIVER MG, 1991.
Functional biology of intestinal goblet cells.
Am J Physiol, 260 : 183-93.
- STADECKER MJ, 1999.
The regulatory role of the antigen-presenting cell in the development of hepatic immunopathology during infection with *Schistosoma mansoni*.
Pathobiology, 67 : 269-72.
- STOBIE L, GURUNATHAN S, PRUSSIN C, SACKS DL, GLAICHENHAUS N, WU CY, SEDER RA, 2000.
The role of antigen and IL-12 in sustaining Th1 memory cells in vivo: IL-12 is required to maintain memory/effector Th1 cells sufficient to mediate protection to an infectious parasite challenge.
Proc Natl Acad Sci U S A, 97 : 8427-32.
- STOLL NR, 1999.
This wormy world.
J Parasitol, 85 : 392-6.

- STRACHAN D, SIBBALD B, WEILAND S, AÏT-KHALED N, ANABWANI G, ANDERSON HR, ASHER MI, BEASLEY R, BJÖRKSTÉN B, BURR M, CLAYTON T, CRANE J, ELLWOOD P, KEIL U, LAI C, MALLOL J, MARTINEZ F, MITCHELL E, MONTEFORT S, PEARCE N, ROBERTSON C, SHAH J, STEWART A, VON M, 1997. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*, 8 : 161-76.
- STRACHAN DP, 1989. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 299 : 1259-60.
- STRAIT RT, MORRIS SC, SMILEY K, URBAN JF JR, FINKELMAN FD, 2003. IL-4 exacerbates anaphylaxis. *J Immunol*, 170 : 3835-42.
- STRAW AD, MACDONALD AS, DENKERS EY, PEARCE EJ, 2003. CD154 plays a central role in regulating dendritic cell activation during infections that induce Th1 or Th2 responses. *J Immunol*, 170 : 727-34.
- STROBER W, FUSS IJ, BLUMBERG RS, 2002. The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol*, 20 : 495-549.
- SUMMERS RW, ELLIOTT DE, QADIR K, URBAN JF JR, THOMPSON R, WEINSTOCK JV, 2003. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 98 : 2034-41.
- SUMMERS RW, ELLIOTT DE, URBAN JF JR, THOMPSON R, WEINSTOCK JV, 2005a. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut*, 54 : 87-90.
- SUMMERS RW, ELLIOTT DE, URBAN JF JR, THOMPSON RA, WEINSTOCK JV, 2005b. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 128 : 825-32.
- SUMMERS RW, ELLIOTT DE, WEINSTOCK JV, 2005c. Why *Trichuris suis* should prove safe for use in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 11 : 783-4.
- SUVAS S, AZKUR AK, KIM BS, KUMARAGURU U, ROUSE BT, 2004. CD4+CD25+ regulatory T cells control the severity of viral immunoinflammatory lesions. *J Immunol*, 172 : 4123-32.
- SWARTZ JM, DYER KD, CHEEVER AW, RAMALINGAM T, PESNICAK L, DOMACHOWSKIE JB, LEE JJ, LEE NA, FOSTER PS, WYNN TA, ROSENBERG HF, 2006. *Schistosoma mansoni* infection in eosinophil lineage-ablated mice. *Blood*, 108 : 2420-7.
- TAIEB A, 2005. Dermatitis atopique : définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. *Ann Dermatol Venerol*, 132 : 35-43.
- TAKEUCHI O, KAUFMANN A, GROTE K, KAWAI T, HOSHINO K, MORR M, MÜHLRADT PF, AKIRA S, 2000. Cutting edge: preferentially the R-stereoisomer of the mycoplasmal lipopeptide macrophage-activating lipopeptide-2 activates immune cells through a toll-like receptor 2- and MyD88-dependent signaling pathway. *J Immunol*, 164 : 554-7.
- TAKEUCHI O, KAWAI T, MÜHLRADT PF, MORR M, RADOLF JD, ZYCHLINSKY A, TAKEDA K, AKIRA S, 2001. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *Int Immunol*, 13 : 933-40.
- TAYLOR MD, VAN DER WERF N, HARRIS A, GRAHAM AL, BAIN O, ALLEN JE, MAIZELS RM, 2009. Early recruitment of natural CD4+ Foxp3+ Treg cells by infective larvae determines the outcome of filarial infection. *Eur J Immunol*, 39 : 192-206.

- THIM L, MADSEN F, POULSEN SS, 2002.
Effect of trefoil factors on the viscoelastic properties of mucus gels.
Eur J Clin Invest, 32 : 519-27.
- THOMAS PG, CARTER MR, ATOCHINA O, DA'DARA AA, PISKORSKA D, MCGUIRE E, HARN DA, 2003.
Maturation of dendritic cell 2 phenotype by a helminth glycan uses a Toll-like receptor 4-dependent mechanism.
J Immunol, 171 : 5837-41.
- TRALLORI G, PALLI D, SAIEVA C, BARDAZZI G, BONANOMI AG, D'ALBASIO G, GALLI M, VANNOZZI G, MILLA M, TARANTINO O, RENAI F, MESSORI A, AMOROSI A, PACINI F, MORETTINI A, 1996.
A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92).
Scand J Gastroenterol, 31 : 892-9.
- TUNON DE LARA JM, 2002.
Th1/Th2 : La fin d'un dogme ?
Rev Fr Allergol Immunol Clin, 42 : 559-64.
- TUNON DE LARA JM, 2005.
Les aéroallergènes chez le sujet non allergique : quels mécanismes ?
Rev Fr Allergol Immunol Clin, 45 : 37-41.
- TURNER JD, JACKSON JA, FAULKNER H, BEHNKE J, ELSE KJ, KAMGNO J, BOUSSINESQ M, BRADLEY JE, 2008.
Intensity of intestinal infection with multiple worm species is related to regulatory cytokine output and immune hyporesponsiveness.
J Infect Dis, 197 : 1204-12.
- UPTON MN, MCCONNACHIE A, MCSHARRY C, HART CL, SMITH GD, GILLIS CR, WATT GC, 2000.
Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring.
BMJ, 321 : 88-92.
- URBAN JF JR, NOBEN-TRAUTH N, DONALDSON DD, MADDEN KB, MORRIS SC, COLLINS M, FINKELMAN FD, 1998.
IL-13, IL-4 α , and Stat6 are required for the expulsion of the gastrointestinal nematode parasite *Nippostrongylus brasiliensis*.
Immunity, 8 : 255-64.
- URBAN JF JR, SCHOPF L, MORRIS SC, OREKHOVA T, MADDEN KB, BETTS CJ, GAMBLE HR, BYRD C, DONALDSON D, ELSE K, FINKELMAN FD, 2000.
Stat6 signaling promotes protective immunity against *Trichinella spiralis* through a mast cell- and T cell-dependent mechanism.
J Immunol, 164 : 2046-52.
- URBAN JF JR, NOBEN-TRAUTH N, SCHOPF L, MADDEN KB, FINKELMAN FD, 2001.
Cutting edge: IL-4 receptor expression by non-bone marrow-derived cells is required to expel gastrointestinal nematode parasites.
J Immunol, 167 : 6078-81.
- UZONNA JE, WEI G, YURKOWSKI D, BRETSCHER P, 2001.
Immune elimination of *Leishmania major* in mice: implications for immune memory, vaccination, and reactivation disease.
J Immunol, 167 : 6967-74.
- VADAS MA, DAVID JR, BUTTERWORTH AE, HOUBA V, STURROCK RF, DAVID L, HERSON R, SIONGOK TA, KIMANI R, 1980.
Functional studies on purified eosinophils and neutrophils from patients with *Schistosoma mansoni* infections.
Clin Exp Immunol, 39 : 683-94.
- VALLANCE BA, BLENNERHASSETT PA, COLLINS SM, 1994.
T lymphocyte dependence of persistent intestinal muscle dysfunction : post infection by *Trichinella spiralis* in the mouse.
Gastroenterology, 106 : 1054.
- VALLANCE BA, COLLINS SM, 1998.
The effect of nematode infection upon intestinal smooth muscle function.
Parasite Immunol, 20 : 249-53.

VAN DEN BIGGELAAR AH, VAN REE R, RODRIGUES LC, LELL B, DEELDER AM, KREMSNER PG, YAZDANBAKHS M, 2000.

Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10.
Lancet, 356 : 1723-7.

VAN DEN BIGGELAAR AH, RODRIGUES LC, VAN REE R, VAN DER ZEE JS, HOEKSM-KRUIZE YC, SOUVERIJN JH, MISSINOU MA, BORRMANN S, KREMSNER PG, YAZDANBAKHS M, 2004.

Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren.
J Infect Dis, 189 : 892-900.

VAN DER KLEIJ D, LATZ E, BROUWERS JF, KRUIZE YC, SCHMITZ M, KURT-JONES EA, ESPEVIK T, DE JONG EC, KAPSENBERG ML, GOLENBOCK DT, TIELENS AG, YAZDANBAKHS M, 2002a.

A novel host-parasite lipid cross-talk. Schistosomal lyso-phosphatidylserine activates toll-like receptor 2 and affects immune polarization.
J Biol Chem, 277 : 48122-9.

VAN DER KLEIJ D, VAN REMOORTERE A, SCHUITEMAKER JH, KAPSENBERG ML, DEELDER AM, TIELENS AG, HOKKE CH, YAZDANBAKHS M, 2002b.

Triggering of innate immune responses by schistosome egg glycolipids and their carbohydrate epitope GalNAc beta 1-4(Fuc alpha 1-2Fuc alpha 1-3)GlcNAc.
J Infect Dis, 185 : 531-9.

VAN DIE I, VAN VLIET SJ, NYAME AK, CUMMINGS RD, BANK CM, APPELMELK B, GEIJTENBEEK TB, VAN KOOYK Y, 2003.

The dendritic cell-specific C-type lectin DC-SIGN is a receptor for *Schistosoma mansoni* egg antigens and recognizes the glycan antigen Lewis x.
Glycobiology, 13 : 471-8.

VAN KRUININGEN HJ, WEST AB, 2005.

Potential danger in the medical use of *Trichuris suis* for the treatment of inflammatory bowel disease.
Inflamm Bowel Dis, 11 : 515.

VAN NIEKERK CH, WEINBERG EG, SHORE SC, HEESE HV, VAN SCHALKWYK J, 1979.

Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children.
Clin Allergy, 9 : 319-24.

VAN OOSTERHOUT AJ, BLOKSMA N, 2005.

Regulatory T-lymphocytes in asthma.
Eur Respir J, 26 : 918-32.

VAN REE R, YAZDANBAKHS M, 2007.

Allergic disorders in African countries: linking immunology to accurate phenotype.
Allergy, 62 : 237-46.

VAN RIET E, HARTGERS FC, YAZDANBAKHS M, 2007.

Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms.
Immunobiology, 212 : 475-90.

VELLA AT, PEARCE EJ, 1992.

CD4+ Th2 response induced by *Schistosoma mansoni* eggs develops rapidly, through an early, transient, Th0-like stage.
J Immunol, 148 : 2283-90.

VELUPILLAI P, HARN DA, 1994.

Oligosaccharide-specific induction of interleukin 10 production by B220+ cells from schistosome-infected mice: a mechanism for regulation of CD4+ T-cell subsets.
Proc Natl Acad Sci U S A, 91 : 18-22.

VELUPILLAI P, DOS REIS EA, DOS REIS MG, HARN DA, 2000.

Lewis(x)-containing oligosaccharide attenuates schistosome egg antigen-induced immune depression in human schistosomiasis.
Hum Immunol, 61 : 225-32.

VERMILLION DL, COLLINS SM, 1988.

Increased responsiveness of jejunal longitudinal muscle in *Trichinella*-infected rats.
Am J Physiol, 254 : 124-9.

- VERMILLION DL, ERNST PB, COLLINS SM, 1991.
T-lymphocyte modulation of intestinal muscle function in the *Trichinella*-infected rat.
Gastroenterology, 101 : 31-8.
- VERMUND SH, MACLEOD S, 1988.
Is pinworm a vanishing infection? Laboratory surveillance in a New York City medical center from 1971 to 1986.
Am J Dis Child, 142 : 566-8.
- VIALARD JF, TAUPIN JL, RANCHIN V, LENG B, PELLEGRIN JL, MOREAU JF, 2000.
Rôle des cytokines dans la physiopathologie du lupus.
Immunoanalyse & Biologie Spécialisée, 15 : 233-42.
- VIINANEN A, MUNHBAYARLAH S, ZEVGEE T, NARANTSETSEG L, NAIDANSUREN TS, KOSKENVUO M, HELENIUS H, TERHO EO, 2007.
The protective effect of rural living against atopy in Mongolia.
Allergy, 31 : 1679-85.
- VOEHRINGER D, REESE TA, HUANG X, SHINKAI K, LOCKSLEY RM, 2006.
Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system.
J Exp Med, 203 : 1435-46.
- VON MUTIUS E, FRITZSCH C, WEILAND SK, RÖLL G, MAGNUSSEN H, 1992.
Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison.
BMJ, 305 : 1395-99.
- VON MUTIUS E, WEILAND SK, FRITZSCH C, DUHME H, KEIL U, 1998.
Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany.
Lancet, 351 : 862-66.
- WAHL SM, FRAZIER-JESSEN M, JIN WW, KOPP JB, SHER A, CHEEVER AW, 1997.
Cytokine regulation of schistosome-induced granuloma and fibrosis.
Kidney Int, 51 : 1370-75.
- WAHL SM, SWISHER J, MCCARTNEY-FRANCIS N, CHEN W, 2004.
TGF-beta: the perpetrator of immune suppression by regulatory T cells and suicidal T cells.
J Leukoc Biol, 76 : 15-24.
- WALRAVEN GE, NYAN OA, VAN DER SANDE MA, BANYA WA, CEESAY SM, MILLIGAN PJ, MCADAM KP, 2001.
Asthma, smoking and chronic cough in rural and urban adult communities in The Gambia.
Clin Exp Allergy, 31 : 1679-85.
- WANG LJ, CAO Y, SHI HN, 2008.
Helminth infections and intestinal inflammation.
World J Gastroenterol, 14 : 5125-32.
- WARREN KS, 1981.
The control of helminths: nonreplicating infectious agents of man.
Annu Rev Public Health, 2 : 101-5.
- WEINER HL, 2001.
Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells..
Microbes Infect, 3 : 947-54.
- WEINER HL, 2001.
Induction and mechanism of action of transforming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells..
Immunol Rev, 182 : 207-14.
- WEINSTOCK JV, SUMMERS RW, ELLIOTT DE, 2005.
Role of helminths in regulating mucosal inflammation.
Springer Semin Immunopathol, 27 : 249-71.
- WEISBRODT NW, LAI M, BOWERS RL, HARARI Y, CASTRO GA, 1994.
Structural and molecular changes in intestinal smooth muscle induced by *Trichinella spiralis* infection.
Am J Physiol, 266 : 856-62.

- WHELAN M, HARNETT MM, HOUSTON KM, PATEL V, HARNETT W, RIGLEY KP, 2000.
A filarial nematode-secreted product signals dendritic cells to acquire a phenotype that drives development of Th2 cells.
J Immunol, 164 : 6453-60.
- WILCZYNSKI JR, RADWAN M, KALINKA J, 2008.
The characterization and role of regulatory T cells in immune reactions.
Front Biosci, 13 : 2266-74.
- WILLIAMS H, ROBERTSON C, STEWART A, AÏT-KHALED N, ANABWANI G, ANDERSON R, ASHER I, BEASLEY R, BJÖRKSTÉN B, BURR M, CLAYTON T, CRANE J, ELLWOOD P, KEIL U, LAI C, MALLOL J, MARTINEZ F, MITCHELL E, MONTEFORT S, PEARCE N, SHAH J, SIBBALD B, STRACHAN D, VON MU, 1999.
Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood.
J Allergy Clin Immunol, 103 : 125-38.
- WILSON MS, MENTINK-KANE MM, PESCE JT, RAMALINGAM TR, THOMPSON R, WYNN TA, 2007.
Immunopathology of schistosomiasis.
Immunol Cell Biol, 85 : 148-54.
- WILSON RA, COULSON PS, 1999.
Strategies for a schistosome vaccine: can we manipulate the immune response effectively?
Microbes Infect, 1 : 535-43.
- WÖRDEMANN M, DIAZ RJ, HEREDIA LM, COLLADO MADURGA AM, RUIZ ESPINOSA A, PRADO RC, MILLAN IA, ESCOBEDO A, ROJAS RIVERO L, GRYSEELS B, GORBEA MB, POLMAN K, 2008.
Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children.
Trop Med Int Health, 13 : 180-6.
- WRIGHT JP, MARKS IN, JAMESON C, GARISCH JA, BURNS DG, KOTTLER RE, 1983a.
Inflammatory bowel disease in Cape Town, 1975-1980. Part I. Ulcerative colitis.
S Afr Med J, 63 : 223-6.
- WRIGHT JP, MARKS IN, JAMESON C, GARISCH JA, BURNS DG, KOTTLER RE, 1983b.
Inflammatory bowel disease in Cape Town, 1975-1980. Part II. Crohn's disease.
S Afr Med J, 63 : 226-9.
- WRIGHT JP, FROGGATT J, O'KEEFE EA, ACKERMAN S, WATERMEYER S, LOUW J, ADAMS G, GIRDWOOD AH, BURNS DG, MARKS IN, 1986.
The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984.
S Afr Med J, 70 : 10-5.
- WYNN TA, CHEEVER AW, WILLIAMS ME, HIENY S, CASPAR P, KÜHN R, MÜLLER W, SHER A, 1998.
IL-10 regulates liver pathology in acute murine Schistosomiasis mansoni but is not required for immune down-modulation of chronic disease.
J Immunol, 160 : 4473-80.
- YANG SK, HONG WS, MIN YI, KIM HY, YOO JY, RHEE PL, RHEE JC, CHANG DK, SONG IS, JUNG SA, PARK EB, YOO HM, LEE DK, KIM YK, 2000.
Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997.
J Gastroenterol Hepatol, 15 : 1037-42.
- YANG SK, LOFTUS EV JR, SANDBORN WJ, 2001.
Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia.
Inflamm Bowel Dis, 7 : 260-70.
- YANG SK, YUN S, KIM JH, PARK JY, KIM HY, KIM YH, CHANG DK, KIM JS, SONG IS, PARK JB, PARK ER, KIM KJ, MOON G, YANG SH, 2008.
Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study.
Inflamm Bowel Dis, 14 : 542-9.
- YAZDANBAKHSI M, VAN DEN BIGGELAAR A, MAIZELS RM, 2001.
Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease.
Trends Immunol, 22 : 372-7.


YEMANEBERHAN H, BEKELE Z, VENN A, LEWIS S, PARRY E, BRITTON J, 1997.
Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia.
Lancet, 350 : 85-90.

YURA A, SHIMIZU T, 2001.
Trends in the prevalence of atopic dermatitis in school children: longitudinal study in Osaka Prefecture, Japan, from 1985 to 1997.
Br J Dermatol, 145 : 966-73.

ZHAO A, MCDERMOTT J, URBAN JF JR, GAUSE W, MADDEN KB, YEUNG KA, MORRIS SC, FINKELMAN FD, SHEA-DONOHUE T, 2003.
Dependence of IL-4, IL-13, and nematode-induced alterations in murine small intestinal smooth muscle contractility on Stat6 and enteric nerves.
J Immunol, 171 : 948-54.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 SEPTEMBRE 2009

<p style="text-align: center;">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Mr TOULLERON Sébastien</p> <p><u>Sujet :</u> Influence des helminthiases sur l'orientation des réponses immunitaires et relations avec les maladies atopiques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.</p> <p><u>Jury :</u> Président : Pr. Chantal FINANCE, Professeur Juges : Mme Sandrine BANAS, Maître de Conférences Mr Thibaut Ménétré, Pharmacien</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 24.09.09</p> <p>Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p style="text-align: center;">  Pr. Chantal FINANCE  Mme Sandrine BANAS </p>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 27 AOUT 2009</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p style="text-align: center;">  Chantal FINANCE </p> <p style="text-align: center;">  </p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 1.09.09</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p style="text-align: center;"> Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire, </p> <p style="text-align: center;">  C. Carpe-Vincent </p> <p>N° d'enregistrement : 3340</p>

TITRE

INFLUENCE DES HELMINTHIASES SUR L'ORIENTATION DES REACTIONS IMMUNITAIRES ET RELATIONS AVEC LES MALADIES ATOPIQUES ET LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN.

Thèse soutenue le 24 septembre 2009

Par Sébastien TOULLERON

RESUME :

Les helminthes sont des parasites possédant la faculté de modifier les réponses immunitaires de leur hôte. Afin de pérenniser cette relation de parasitose où l'hôte est indispensable, les réponses lymphocytaires Th2 sont stimulées au détriment des réponses Th1. Ceci procure à l'hôte une protection vis-à-vis de l'helminthe. Parallèlement, des réponses lymphocytaires T régulatrices sont activées. Elles assurent des bénéfices réciproques à l'hôte et au parasite. Les réactions immunitaires dirigées contre le parasite sont régulées. L'intensité des réactions inflammatoires délétères pour l'hôte sont atténuées.

Les helminthiases étaient ubiquitaires jusqu'au premier tiers du XX^{ème} siècle puis ont vu leur incidence et leur prévalence chuter dans les pays développés sous l'influence de l'amélioration des conditions d'hygiène. Les maladies atopiques (MA) et les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) se sont au contraire développées au cours de la même période. Dans les pays non développés ou en voie de développement, ces infections sont toujours très fréquentes. Les MA et les MICI y sont encore rares. Il existe une relation épidémiologique inverse entre les helminthiases et les MA et les MICI. Le défaut de stimulation du système immunitaire humain par les helminthes pourrait expliquer l'accroissement de la fréquence des MA et des MICI dans les pays développés.

Plusieurs mécanismes sont candidats pour expliquer l'action des helminthes sur les MA et les MICI. Des protéines, des glucides et des lipides provenant de différentes espèces ont été étudiés. Cependant, aucune nouvelle voie thérapeutique n'a pour le moment été identifiée.

MOTS CLES :

Helminthiase – Maladies atopiques – Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin – Polarisation Th2 – lymphocytes T_{reg}

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
S. BANAS	LCPME - MICROBIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

**1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie**

**2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle**