

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHEMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par : ELKALI Fatiha

CHABANGA Noudjoud et ELKALI Mohamed Elamine

Intitulé :

Echinococcose kystique et l'helmintho-thérapie

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Chérif Kamel	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. Bouaziz Samia	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. Kherbache Abdallah	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2022 /2023

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail : Aux deux êtres le plus chers au monde, qui ont souffert
nuit*

et jour pour me couvrir de leur amour, mes parents.

A mon père SAÏD pour sa patience avec moi et son encouragement

A ma source de bonheur, la prunelle de mes yeux, ma mère KAJMA

A mes très chères sœurs Naima et Linda.

A mes très chers frères Toufik, Youcef et Mohamed

A toute ma famille ELKALI, proche ou éloignée.

A mes très chères sœurs,

A mon Trînôme Noudjoud et mohamed qui a accepté de travailler avec moi

Dans un climat de sérieux et de ponctualité

A toutes mes amies Roufiada, Khoulod, Hayet et

A Tous ceux que J'aime.

A vous ...

Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail à :

Mes très chers parent AZOUZ KHERJA et BOURAFLLA, pour leur soutien, affection et amour, leur confiance et patience et pour leurs sacrifices infinis que Dieu les gardes en bonne et parfaite santé. En espérant qu'ils soient fiers de moi.

Mes frères NABIL et NOUREDDINE, mes sœurs ZOULIKHA, ZAHIRA et ZINEB, pour leur encouragement, je leur souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur.

Tous mes amis et collègues et particulièrement les plus intimes

Témoignage en des moments inoubliables, des sentiments purs, et des liens solides qui nous unissent.

Mes professeurs qui m'ont dirigé vers le chemin de succès, et qui ont été assez généreux de leurs aides et de leurs conseils qui m'ont permis de mieux apprécier la formation disposée au cours de notre cursus.

Et enfin, tous ceux qui m'ont soutenu et qui me soutiennent encore pour que ce travail soit une déclaration divine de ma fonde estimation et gratitude.

Dédicace

Je remercie DIEU pour m'avoir donné la force d'aller jusqu'au bout dans ce

Travail

Je dédie cette mémoire à mon cher père qui m'encourage toujours à avancer

Si loin dans mes études et à respecter mon travail, j'espère que tu es fier de

Moi

A ma chère maman qui m'a tout appris dans la vie, merci pour votre amour

Incommensurable

À mes frères et mes sœurs.

À tous mes enseignants.

À tous mes amis et confrères.

A tous les membres de la famille :

Petits et grands ...

À tout le personnel administratif et technique du département des sciences

Biologique.

Remerciement

Tous d'abord, mes remerciements les plus sincères et les plus chaleureux s'adressent à ALLAH tout puissant qui nous a permis d'être ce que nous sommes aujourd'hui, et nous avoir donné le courage et la santé pour achever ce travail.

À tout le personnel administratif et technique du département des sciences biologiques. Nous sommes très reconnaissants pour l'aide précieux et généreux et les précieux conseils que vous nous avez donnés tout au long de ces années.

À notre directrice madame BOUAZIZ Samia Nous exprimons notre très sincère reconnaissance au Mme. BOUAZIZ Samia pour la direction de ce travail. Tous ses conseils, ses remarques, sa très grande disponibilité, sa grande générosité et son soutien sans faille ont rendu ce mémoire possible. Nous vous remercions pour vos nombreuses qualités humaines.

À notre président de jury monsieur CHERIF Kamel Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury de soutenance. Nous vous remercions de votre enseignement. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence.

À notre examinateur Mr KERBACHE Abdallah Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de faire examinateur de de ce travail et de l'enrichir par votre proposition. Nous vous remercions pour vos nombreuses qualités humaines et professionnelles qui imposent une profonde admiration

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures	iii
Liste des tableaux	v
Introduction	1
Chapitre I. Généralités sur l'hydatidose	2
I.1.Historique.....	2
I.2.Étude de l'agent pathogène	2
I.2.1.Définition	2
I.2.2.Classification.....	3
I.2.3.Morphologie.....	4
I.2.4.Cycle de vie d'Echinococcus granulosus.....	10
I.2.5.Evolution d'Echinococcus granulosus au cours du cycle	11
I.2.6.Mode de contamination.....	13
I.3.Etude hydatidose.....	14
I.3.1.Définition	14
I.3.2.Les localisations et les Signes cliniques	14
I.3.3.Diagnostic	18
I.3.4.Immunité au kyste hydatique	21
I.3.5.Traitement	26
I.3.6.Prévention	28
Chapitre II. Helmintho-thérapie	30
II.1.Historique	30
II.2.Définition.....	32
II.3.Mécanisme d'action proposé	32
II.4.Les parasites utilisés	34

II.5.Les pathologies liées à l'helminthothérapie	37
II.5.1. MICI	37
II.5.2.L'asthme allergique.....	40
II.5.3.Polyarthrite rhumatoïde	43
II.5.4. Cancer	46
II.6.Efficacité de l'helminthothérapie dans la prévention du rejet des allogreffes.....	50
Chapitre III. Place de l'<i>Echinococcus grannulosus</i> dans l'helminthothérapie.....	52
III.1.Rôles de différents constituants d' <i>E. grannulosus</i> dans l'helminthothérapie	52
III.1.1.La membrane lamellaire.....	52
III.1.2.Antigène B.....	54
III.1.3.Oncosphère.....	57
Conclusion.....	58
Références bibliographiques	59

ملخص

عملنا عبارة عن دراة نظرية على الكيس المائي والديدان الطفيلية ,الكيس العداري هو مرض طفيلي حيواني المنشأ يتطور في الجسم وعلى مستوى الكبد والرئتين على وجه الخصوص ، من يرقات الديدان الخيطية الصغيرة جداً ، *Echinococcus granulosus* ، التي تعيش في حالة البالغين في الأمعاء الدقيقة للكلب. *hydatidose* هو داء عالمي ولكن انتشاره يختلف اختلافاً كبيراً اعتماداً على المنطقة وطرق الزراعة. هذه الحالة غير مصحوبة بأعراض تتواجد بشكل عام في الأبقار والأغنام والماعز وحتى الخنازير والإبل والخيول. إن العلاج بالديدان الطفيلية هو نوع تجريبي من العلاج المناعي حيث أصبحوا مُعدلات فعالة بشكل ملحوظ. يمكن أن تكون قدرتها على تغيير و / أو قمع الاستجابات المناعية مفيدة للمضيف من خلال المساعدة في السيطرة على الاستجابات الالتهابية المفرطة وعلاج أمراض المناعة الذاتية والاضطرابات المناعية من خلال الإصابة المتعمدة بالديدان الطفيلية أو بيض الديدان الطفيلية. تدعم البيانات التجريبية الفرضية القائلة بأن العدوى الديدانية المستحثة سريريًا لديها القدرة على تخفيف أو تثبيط الاستجابات المناعية . *E.granulosus* هي واحدة من الطفيليات التي درسناها لعلاج السرطان والتهاب المفاصل والربو وأمراض الأمعاء الالتهابية الهدف من دراستنا هو تحديد العلاقة بين مكونات الكيس العدارية (الغشاء الرقائقي ، مستند B و oncosphère).

Abstract

Our work is a bibliographical summary of hydatid cysts and helminthotherapy. Hydatid cyst is a parasitic zoonosis caused by the development in the body, particularly the liver and lungs, of the larvae of a tiny cestode, *Echinococcus granulosus*, which lives as an adult in the dog's small intestine. Although hydatidosis is a cosmopolitan disease prevalence varies widely according to region and breeding method. This is generally asymptomatic in cattle, sheep, goats and even pigs, camelids and horses.

Helminth therapy, an experimental type of immunotherapy, has made them remarkably effective modulators. Their ability to modify and/or suppress immune responses could benefit the host by helping to control excessive inflammatory responses and to treat autoimmune diseases and immune disorders through deliberate infestation with a helminth or helminth eggs. Experimental data support the hypothesis that clinically-induced helminth infections have the capacity to alleviate or attenuate immune responses.

E. granulosus is one of the parasites we have studied for treating cancer, polyarthritis, asthma and inflammatory bowel disease. The aim of our study is to determine the relationship between hydatid cyst components (lamellar membrane, B antigen and oncosphere) in helminthotherapy.

Résumé

Notre travail est une synthèse bibliographique des sur le kyste hydatique et l'helminthothérapie. Kyste hydatique est une zoonose parasitaire due au développement dans l'organisme, foie et poumons notamment, des larves d'un tout petit cestode, *Echinococcus granulosus*, qui vit à l'état adulte dans l'intestin grêle du chien. L'hydatidose est une affection cosmopolite mais dont la prévalence est très variable en fonction des régions et des modes d'élevage. Cette affection est en général asymptomatique chez les bovins, ovins, caprin, voire porcins, camélidés et équins.

La thérapie helminthique, un type expérimental d'immunothérapie, ils sont devenus des modulateurs remarquablement efficaces. Leur capacité à modifier et/ou à supprimer les réponses immunitaires pourrait être bénéfique pour l'hôte en aidant à contrôler les réponses inflammatoires excessives et pour traiter les maladies auto-immunes et des troubles immunitaires au moyen d'une infestation délibérée par un helminthe ou par les œufs d'un helminthe. Les données expérimentales soutiennent l'hypothèse selon laquelle les infections helminthiques induites cliniquement ont la capacité de soulager ou d'atténuer les réponses immunitaires. *E. granulosus* est l'un des parasites que nous avons étudié pour traiter les maladies cancer, poly arthrite, asthme et maladie inflammatoire chronique de l'intestin. L'objectif de notre étude est de déterminer la relation entre les composants de kyste hydatique (la membrane lamellaire, antigène B et l'oncosphère) dans l'helminthothérapie.

Liste des abréviations

AA : arthrite adjuvante

CCL : les chimiokines

CPA: Cellule présentatrice d'antigènes

DSS : Dextran Sulfate Sodium ;

E.g : *Echinococcus granulosus*

EILSA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Foxp3: Foxhead box protein p3

IFN : interféron

Ig: Immunoglobuline

IGE : Immuno globulineE

IL : interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

KH : kyste hydatique

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

ML : membrane lamellaire hydatique

MR : mannose receptor

NO: monoxyde d'azote,

NOS-2: nitric oxide Synthase-2;

PAIR : Ponction-aspiration-injection-réaspiration

PR : polyarthrite rhumatoïde

SEP : sclérose en plaque

TDM: tomodensitométrie

TLR : toll like receptor ;

TNF: tumor necrosis factor;

ToIDC : cellule dendritique tolérogène.

Liste des figures

Figure 1. Echinococcus granulosus forme adulte	5
Figure 2. Schéma d'un œuf d'Echinococcus granulosus	6
Figure 3. Schéma d'une Larve ou kyste hydatique	9
Figure 4. Cycle d'évolutif d'Echinococcus granulosus	11
Figure 5. Cycle d'évolutif d'Echinococcus granulosus à l'intestin	12
Figure 6. Kyste hydatique pulmonaire	16
Figure 7. Schéma de l'induction et de la régulation des lymphocytes Th1 et Th2.....	23
Figure 8. Vues opératoires d'un KH plein	27
Figure 9. Effet des produits excrétés/sécrétés (ES) par les helminthes sur polarisation les du système immunitaire de l'hôte	33
Figure 10. T. Suis.	34
Figure 11. Trichenella spiralis.....	35
Figure 12. Schistosoma mansoni.....	35
Figure 13. Schistosoma jabonicum	36
Figure 14. Heligmosomoides polygyrus	36
Figure 15. Représentation schématique d'une paroi intestinale MICI.....	38
Figure 16. Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme Taillé	42
Figure 17. Schéma présentatif les étapes de l'immunothérapie de cancer.....	47
Figure 18. Les helminthes carcinogènes.	48
Figure 19. Les parasites impliqués au cours du développement du cancer avec leur cibles thérapeutiques.....	49
Figure 20. L'infection à T. spiralis après transplantation prolonge la survie du greffon cutané et cardiaque chez les receveurs.	51
Figure 21. Schéma proposé pour illustrer les mécanismes pathogéniques impliqués dans l'induction de la colite induite par le DSS et les effets immuno-modulateurs de l'extrait brut de la ML.	53

Figure 22. Effets thérapeutiques du liquide kystique d'Echinococcus granulosus sur l'inflammation allergique des voies respiratoires	54
Figure 23. Mécanismes potentiels sous-jacents à l'effet anticancéreux induit au stade chronique de l'infection à Echinococcus granulosus.....	56
Figure 24. Mécanismes potentiels sous-jacents à l'effet anticancéreux induit au stade aigu de l'infection à Echinococcus granulosus.....	57

Liste des tableaux

Tableau 1. Diffèrent sous espèces de <i>E.granulosus</i>	3
Tableau 2. <i>Classification de l'hydatidose hépatique</i>	15
Tableau 3. <i>Classification de l'OMS</i>	15
Tableau 4. Symptômes et signes d'échinococcose hydatique.	17

Introduction

Introduction

L'hydatidose ou échinococcose est une parasitose cosmopolite commune à l'homme et à de nombreux mammifères. Elle est due au développement, chez l'hôte, de la larve du tænia *Echinococcus granulosus*, une espèce endémique dans les pays d'élevage ovins, bovins, caprins, porcins et camelins dans le monde (Euzéby.,1984)

Le diagnostic de cette pathologie orienté par les arguments clinique et radiologique reste largement dominé par l'immuno-sérologie.

Dans la mesure où cette affection est souvent asymptomatique, le traitement, reste essentiellement chirurgical avec risque de récurrence. Mais la survenue de complications au cours de l'évolution de cette macro-parasitose et l'apparition d'Echinococcose secondaire rendent l'acte chirurgical difficile.

L'hydatidose sévit à l'état endémique dans de nombreuses régions de monde, notamment en Afrique du nord (Eckert et *al.*, 2001).

Dans le cadre de cette approche controversée, des patients se font infecter avec des œufs ou des larves de vers parasites, appelés helminthes qui exercent une forte activité immuno-modulatrice et sont capables d'inhiber, d'altérer et de modifier d'autres réponses immunitaires en cours, ils sont associées à l'induction de réseaux régulateurs et anti-inflammatoires qui peuvent agir pour inhiber les réponses inflammatoires pour le but est de traiter des maladies auto-immunes allant de l'allergie courante, à des problèmes plus sérieux comme la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, polyarthrite, asthme et cancer.

Parmi les espèces d'helminthes que nous avons abordés en détail, c'est *Echinococcus granulosus*.

A cette échelle, nous avons approfondi sur la relation entre le kyste hydatique et helminthothérapie afin de déterminer le rôle de tous ses composants pour traiter les maladies inflammatoires et auto-immunes.

En ce sens notre étude s'articule autour d'une partie bibliographique qui comporte trois chapitres :

- Le premier chapitre contient des généralités sur l'Echinococcose kystique
- Le second chapitre présente un aperçu sur l'helminthothérapie
- Le troisième chapitre se concentre sur la place de kyste hydatique dans l'helminthothérapie

Chapitre I :

Généralités sur L'hydatidose

Chapitre I. Généralités sur l'hydatidose

I.1. Historique

Le kyste hydatique était connu depuis l'Antiquité. **Hippocrate** et **Galien** y font allusion dans leurs écrits et signalent sa présence dans le foie humain. A la fin du XVIIème siècle, **Redi** avec d'autres auteurs, soupçonnent l'origine parasitaire du kyste hydatique mais c'est seulement en 1782 que Goeze démontre qu'il s'agit d'un cestode en retrouvant les scolex en abondance dans la cavité de la tumeur.

Les principales dates qui ont marqué la caractérisation de la maladie sont :

- **1804** : R. Laennec met en évidence de la différence entre l'hydatidose humaine et animale.
- **1821** : Breshler identifie le parasite
- **1835** : Von Siebold identifie le mode de transmission
- **1862** : Leuckart et Heubner réalisent au laboratoire à partir de scolex d'origine humain, la reproduction expérimentale du cycle
- **1872** : Nauxyn en Allemagne et Kabb en Islande, réalisent au laboratoire à partir de scolex d'origine humaine, la reproduction expérimentale du cycle
- **1901** : Mise en évidence du mécanisme anaphylactique que provoque le parasite
- **1950** : Etude de la thérapeutique de la maladie à l'occasion du premier congrès mondial sur le kyste hydatique à Aigre.
- **1961-1996** : Etablissement des tests immunologiques par Fisherman, de l'électrophorèse par Capronen et l'utilisation de l'ultrasonographie pour le diagnostic du kyste hydatique. (Aliane, A et Atilous, M.,2017)

I.2. Étude de l'agent pathogène

I.2.1. Définition

Echinococcus granulosus est un métazoaire triploblastique acœlomate, plathelminthe. Il est défini comme un cestode ténidé typique, de taille comprise entre (3-6mm) exempt du tube digestif, qui pratique ses échanges à l'aide de son tégument syncytial externe.

Il se développe suivant un cycle indirect à deux hôtes, dont l'adulte qui est un hermaphrodite, il se reproduit sexuellement dans les intestins des canidés, et la larve qui est un métacestode et

qui se représente sous forme de kyste hydatique chez l'hôte intermédiaire proliférant d'une manière asexuelle (Thompson., 2017).

I.2.2. Classification

D'après (Craig et al., 2007 ; Ito et al., 2006 ; Yang et al., 2006 ; Xiao et al., 2005) appartient à :

- **Embranchement** : Plathelminthes (vers plats)
- **Classe** : Cestodes (vers segmentés)
- **Sous classe** : Eucestodes
- **Ordre** : Cyclophyllidés (scolex portant des ventouses et des crochets)
- **Famille** : Taeniidae
- **Genre** : Echinococcus
- **Espèce** : *Echinococcus granulosus* (Ripert., 1998).

Il existe quatre sous-espèces d'*Echinococcus granulosus* : *E.granulosus granulosus*, *E. g. equinus*, *E.g.borealis* et *E.g.canadensis*.

Tableau 1. Différent sous espèces de *E.granulosus* Selon (HOCQUET *et al.*, 1983 ; NOZAIS *et al.*, 1996)

Sous espèces	Hôtes définitifs	Hôtes intermédiaires	Localisation	Répartition géographique
<i>E. granulosus granulosus</i>	Chien, Renard, Chacal, Félidés (lion, hyène)	Ovins, Bovins, Porcins, camelins, Phacochères, Gnous, Zèbres, Homme	(Foie, poumon, os, muscle, rate, pancréas, cœur...)	Cosmopolite
<i>E. granulosus canadensis</i>	Renard	Renne, caribous, Homme	(Poumon)	Nord du canada
<i>E.granulosus equinus</i>	Chien ou renard	Cheval, Homme	(Foie)	Angleterre

<i>E. granulosus borealis</i>	Chien, loup ; Canidés sauvages	Elan, Wapiti, Mouton, Homme	(Poumon)	Amérique du nord, Europe, Sibérie
-------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------	----------	--------------------------------------

I.2.3. Morphologie

Le tænia *Echinococcus granulosus* se trouve sous trois formes, leurs descriptions sont les suivantes :

I.2.3.1. Forme adulte

Le ver adulte est un cestode de la famille des plathelminthes. Il vit fixé entre les villosités de l'intestin grêle, mesurant entre 5 et 8mm de longueur, sa longévité atteignant de 6 mois à 2 ans. Un même hôte peut avoir une centaine à plusieurs milliers (BEZZARI et *al.*, 1999 ; KLOTZ et *al.*, 2000)

Cette forme adulte se compose de trois parties :

a-Tête ou scolex

La partie céphalique appelée scolex présente un aspect piriforme avec quatre ventouses arrondies et d'un rostre saillant armé d'une couronne à double crochet. Le premier est de 22 à 45 µm, le second de 18 à 38 µm.

On peut rencontrer une troisième rangée avec de minuscules crochets. Ces derniers dessinent un poignard à trois parties : une lame incurvée, une garde et un manche. Les ventouses et les crochets assurent la fixation du parasite à la paroi intestinale de l'hôte (KLOTZ et *al.* 2000).

L'identification morphologique de cette espèce prend appui sur les caractères morphologiques des crochets et leur disposition (Odev et *al.*, 2005).

b- Le cou

Il s'agit d'une partie mince, non segmentée. Liant le scolex au reste du corps et représente la zone de prolifération continue de nouveaux anneaux (Alloula., 1985).

c- Le corps ou strobile

Le corps de cette forme adulte est formé d'un certain nombre d'anneaux allant du trois jusqu'au six constituant une chaîne appelée strobile.

Les deux premiers anneaux sont immatures, mais le dernier anneau ou proglottide, est un utérus grvide qui présente des formations sacciformes bien développées incluant des

embryophores contenant jusqu'à 1500 œufs mûrs, cet anneau est formé en 6 à 11 semaines. À la maturation, Il se sépare complètement pour être libéré par le péristaltisme intestinal. Qui va être remplacé en 2 à 5 semaines (Klotz et *al.*, 2000 ; Odev et *al.*, 2005).

Une fois ingérés, ces œufs libèrent des embryons qui traversent la paroi digestive et se propager par les voies hématogènes. La maturation se situe entre 40 et 60 jours après l'infestation (Zinebi.,1999).

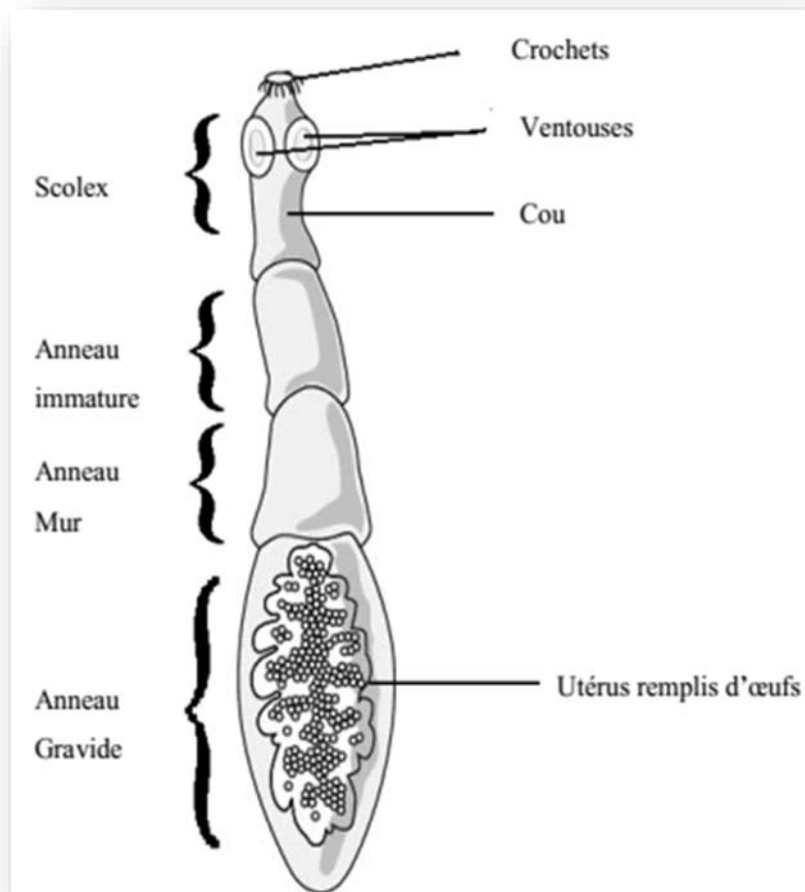


Figure 1. *Echinococcus granulosus* forme adulte (Tierney et *al.*,2004)

I.2.3.2. Embryophores (œufs)

Les œufs sont de forme sphérique, d'un diamètre environ 30-40 μm et d'apparence semblable à ceux des œufs des autres ténias, contenant un embryon hexacanthé à six crochets ou oncosphère.

Ils sont entourés d'un revêtement transparent et d'une couche collante qui adhère à la fourrure des animaux, ce qui les aide à se propager, ainsi que les insectes tels que les mouches, les coléoptères et les oiseaux qui jouent le rôle de porteur mécanique des œufs, dans le cas de

conditions optimales, ils restent viables pendant des semaines ou des mois dans les pâturages et les jardins, de même avec une humidité adéquate et des températures modérées.

À des conditions sèches, les embryophores meurent lorsqu'ils sont exposés peu de temps à la lumière du soleil, ou même à une solution d'hypochlorite de sodium à 3.75 % pendant 10 minutes, ainsi que lorsqu'ils sont congelés à -70°C pendant 4 jours ou à -80°C pendant 2 jours, ou lorsqu'ils sont chauffés à 60°C pendant 3 minutes (Krauss H et al., 2003)

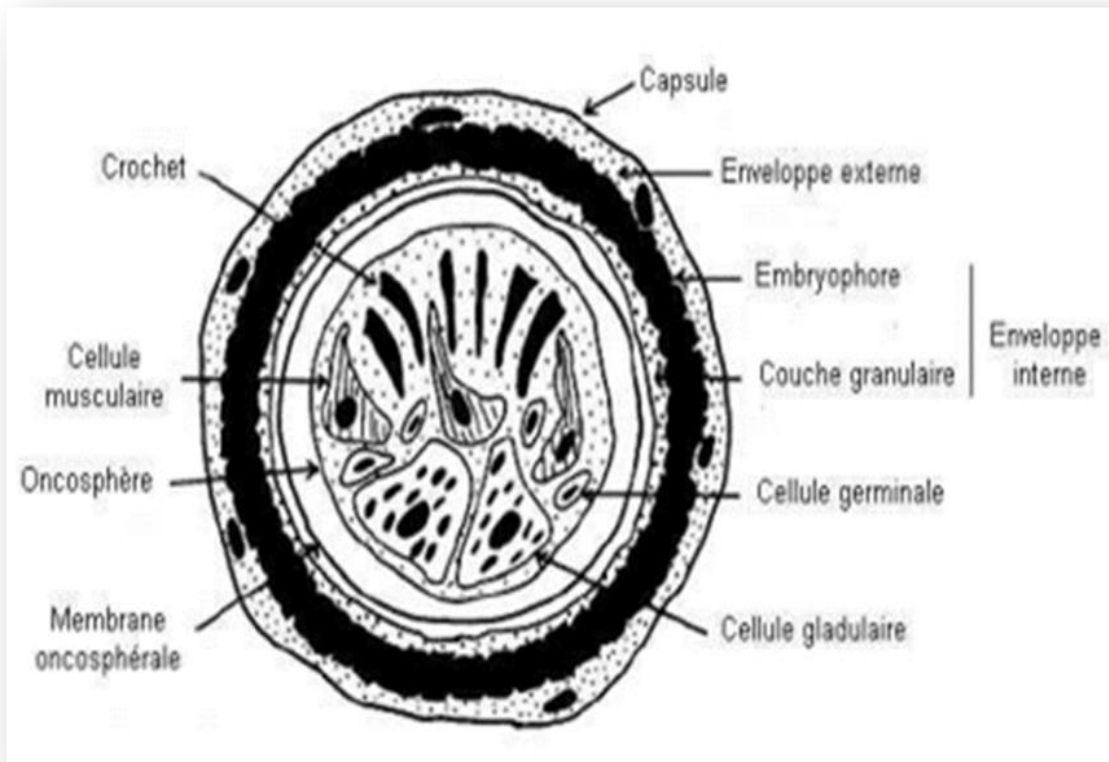


Figure 2. Schéma d'un œuf d'*Echinococcus granulosus* (Belkadi et al., 2006)

1.2.3.3. Larve ou kyste hydatique

La forme larvaire est une sphère creuse, blanchâtre, de taille variable atteignant 15 à 20 cm de diamètre, généralement bien limitée, contenant un liquide sous tension et des vésicules (Klotz et al., 2000).

Elle consiste en un kyste unique ou multiple, bordé par une membrane germinative, elle est protégée par une coque fibreuse qui se développe lentement, Sa vitesse de maturation est lente, dépendante de l'espèce hôte et du viscère parasité (Klotz et al., 2000 ; Dafir et al., 2002)

a- les parois :

Les parois de cette structure sphérique sont successivement de l'extérieur vers l'intérieur (Hoeffel et *al.*, 2002)

Adventice : C'est une réaction fibreuse du parenchyme de l'hôte. Elle est due à la compression du tissu contenant le parasite (Bronstein et Koltz., 2005)

Cuticule/membrane lamellaire : C'est une paroi périphérique d'une épaisseur de 0,5-1 mm, de couleur blanc laiteux, opaque, de consistance élastique, de nature lipidique, protidique, et mucopolysaccharidique (près de la chitine), sa structure anhiste (pas de cellule) est formée d'un ensemble de couches concentriques emboîtées les unes aux autres.

Elle joue le rôle d'une membrane de dialyse ou d'un filtre, laissant passer l'eau et les électrolytes, les molécules de bas poids, de protéines et des glucides du plasma de l'hôte ainsi que certains lipides (Bronstein et Klotz., 2005).

Membrane prolifère ou membrane germinative : Elle tapisse la face interne de la cuticule et possède une structure syncytiale (proche du tégument des vers adultes avec des microtrichies qui s'enfoncent dans la cuticule lamellaire) avec de nombreux noyaux, d'épaisseur très fine (10 à 25 μm). Elle est riche en acides aminés, lipides et glycogène. Elle joue les rôles suivants :

- Assurer le développement de la larve.
- Sécréter le liquide hydatique, qui maintient l'hydatide sous tension.
- Générer les strates de la cuticule périphérique.
- Assurer la reproduction asexuée par polyembryonie en bourgeonnant des scolex qui représentent les futurs ténias adultes de l'hôte définitif.

Cette membrane prolifère agit comme un filtre très sélectif qui laisse passer vers l'organisme parasité des produits du métabolisme de la larve, en particulier des molécules antigéniques.

Dans les vieux kystes, la membrane prolifère peut se détacher de la cuticule au niveau du pôle supérieur et apparaître « flottante » sur le liquide hydatique en imagerie. Les scolex peuvent être directement bourgeonnés par la membrane prolifère (Bronstein et Klotz., 2005 ; Hoeffel et *al.*, 2003).

b- Contenu :

Le kyste hydatique peut être :

- Fertile, contenant plusieurs milliers de scolex en fonction des dimensions de l'hydatide.
- Stérile, sans vésicules prolifères ni vésicules filles.

- Acéphale (acéphalocyste), avec des vésicules mais sans scolex ni vésicules filles

Le contenu du kyste hydatique reflète la fonction de la membrane proligère, On y trouve :

Les Vésicules proligères : La membrane proligère forme sur sa face interne des bourgeons qui se divisent en constituant des vésicules proligères (300 à 800 μm) liquidiennes. Sans paroi cuticulaire et restent attachées à la proligère de la vésicule mère par un pédicule syncytial.

Chaque vésicule bourgeonne à son tour donnant de nombreux protoscolex (une à deux dizaines par vésicule) invaginés, munis de ventouses et de crochets (futurs échinocoques adultes chez le chien) et mesurant 50 à 150 μm .

Les vésicules proligères peuvent se fissurer et libérer des scolex dans le liquide hydatique. Ou retirer et flotter libres dans le liquide hydatique. (Bronstein, Klotz.,2005)

Vésicules filles : On distingue deux types de vésicules filles :

-Vésicules filles endogènes : Naissent à partir des capsules proligères ou suite à la vésiculation de scolex. Elles sont nombreuses claires autonomes et baignent dans le liquide hydatique qui les nourrit. (Bahri., 2016).

-Vésicules filles exogènes : formées par pincement d'un fragment de la membrane proligère entre les couches de la membrane cubulaire (Tiznit et *al.*, 2000), Elles sont formées de deux enveloppes : La cuticule et la membrane proligère. Reproduisant la structure de l'hydatide mère (Yasar et al., 2004).

Sable hydatique : Au fond de l'hydatide se forme le sable hydatique par un sédiment de scolex et de vésicules qui se détachent de la paroi kystique donnant un aspect granuleux et blanchâtre.

Kyste détient de 3 à 6 ml, chaque millilitre contenant jusqu'à 400000 scolex (Zinelabiddine., 2014).

Liquide hydatique : de couleur jaune, limpide « eau de roche », sauf en cas de surinfection du kyste. Il remplit et maintient l'hydatide, les capsules et les vésicules filles sous tension. Provenant des sécrétions de la membrane proligère mais aussi du plasma de l'hôte par dialyse transcuticulaire (Klotz et al.,2000 ; Dafir et al., 2002 ; Bronstein et Klotz., 2005).

Dans un kyste intact, le liquide hydatique est isolé des tissus de l'hôte. Il est un excellent milieu de croissance lors de la rupture hydatique.

Il détient d'importantes propriétés antigéniques. De composition varie selon que l'hydatide est stérile ou fertile. Il est majoritairement constitué d'eau (99,9 %), le reste est un mélange complexe de molécules dérivées à la fois du parasite et du sérum de l'hôte : ions, lipides,

glucides, albumine, sels de sodium, et de calcium, mais aussi de phospholipides, de protéines (acides aminés +++) à haute propriété anaphylactisant(Klotz et al., 2000).

Pour les kystes fissurés ou fistulés dans les voies biliaires ou dans une bronche (kyste pulmonaire), le liquide hydatique peut être souillé de bile et de germes qui prolifèrent, qualifié de kyste infecté. (Klotz et al., 2000 ; Dafir et al., 2002 ; Hoeffel et al., 2003).

Protoscolex : dans les conditions favorables, apparait en très grand nombre dans le liquide ou dans les vésicules filles flottantes; de forme ovoïde, de diamètre varie de 120 à 190 μm (Diaz et al, 2011), Ils donnent des futures têtes de tænia (scolex) portant quatre ventouses et une double couronne de 30 à 40 crochets s'il est ingéré par un hôte définitif donne un parasite adulte, ou bien d'autres protoscolex s'il est à l'origine d'un nouveau kyste dans l'organisme (Ripoche., 2009 ; ANOFEL., 2014).

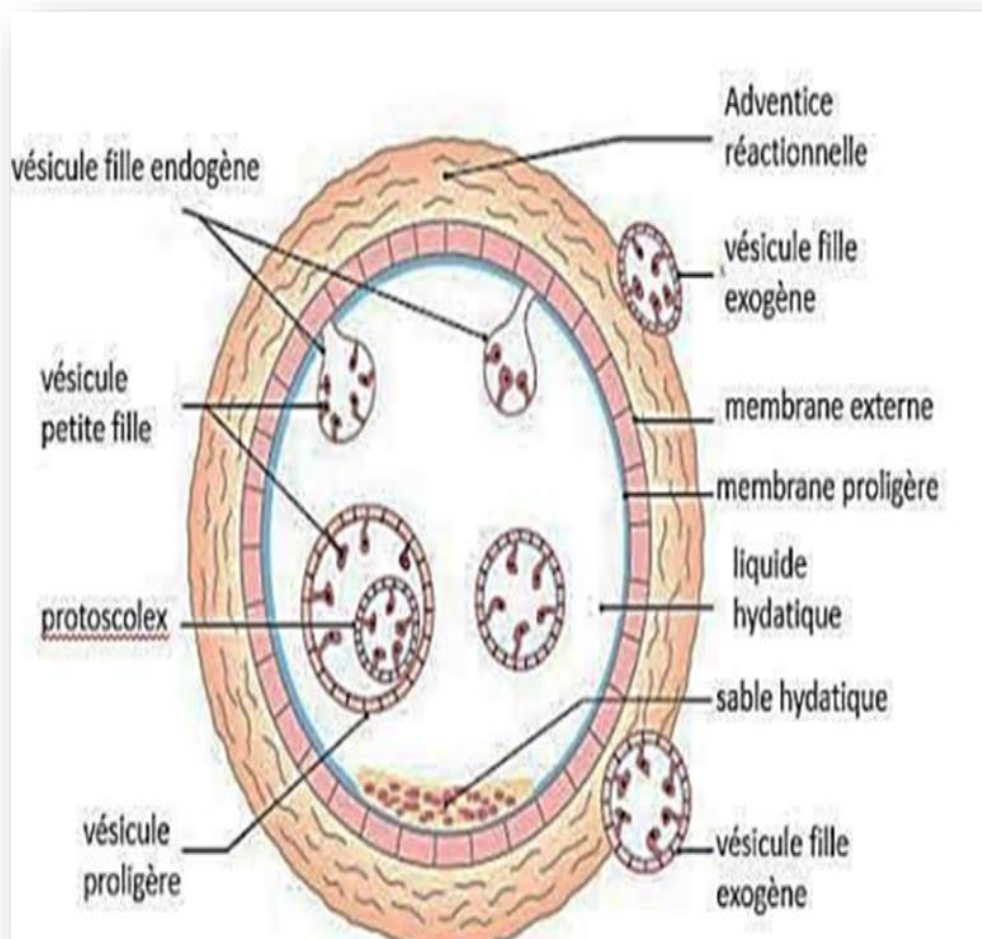


Figure 3. Schéma d'une Larve ou kyste hydatique (Klotz et al., 2000)

I.2.4. Cycle de vie d'*Echinococcus granulosus*

Le cycle classique, domestique, est celui où le chien est l'hôte définitif et l'herbivore est l'hôte intermédiaire ; dans ce cas le cycle est dit naturel. L'homme est une impasse parasitaire il s'insère accidentellement dans le cycle du parasite (ANOFEL., 2007),

I.2.4.1. Cycle naturel

Le cycle biologique *Echinococcus granulosus*, est de type hétéroxène, qui requiert deux hôtes.

L'hôte définitif est toujours un carnivore, généralement un chien, qui se contamine en ingérant des abats ou des tissus parasités du mouton. L'*échinococcus granulosus* se développe dans l'intestin grêle du chien. Une fois le parasite est devenu mature, il libère régulièrement des proglottis, contenant des œufs infestant par les segments ovigères gravides, puis passent dans la matière fécale(Sakhri et al., 2004).

L'hôte intermédiaire (ovins, caprins, porcins, bovins ...) se contamine par ingestion des œufs embryonnés (embryophores) éliminés dans le milieu extérieur par l'hôte définitif. Ces œufs seront acheminés dans l'intestin grêle et libèrent des oncosphères.

Ces derniers traversent la barrière intestinale, elles migrent via la voie sanguine vers divers organes, particulièrement le foie et les poumons (dans 50% à 60%des cas sont arrêtées par le premier filtre (filtre hépatique), puis dans 30% à 40% des cas par le deuxième filtre (filtre pulmonaire) et se retrouve dans le reste de l'organisme (os, cerveau, thyroïde, etc.) dans 10% des cas)(Sakhri et al., 2004).

Dans ces organes l'oncosphère se développe graduellement dans un kyste, produisant des protoscolex et des vésicules filles qui emplissent l'intérieur du kyste, et donc devient un kyste hydatique. (Sakhri et al., 2004 ; Anofel, 2007).

Le cycle est fermé lorsque le chien dévore les viscères d'un herbivore parasité. Lorsqu'un canidé ingère un kyste hydatique, il développe un ténia *Echinococcus* adulte dans son intestin grêle (Anofel, 2007).

I.2.4.2. Cycle accidentel

L'homme est considéré un hôte accidentel dans ce cycle, empêchant le cycle de se poursuivre et remplaçant les hôtes intermédiaires. Donc les kystes hydatiques peuvent se développer sur son corps (Euzeby, 1971).

La transmission à l'homme se produit de deux manières via le tractus gastro-intestinal :

- Une manière indirecte : par l'intermédiaire de l'eau potable, les légumes crus, les fruits et légumes mal lavés et les excréments de chiens infestés.
- Une manière directe : par contact avec un chien infesté (cas le plus courant)

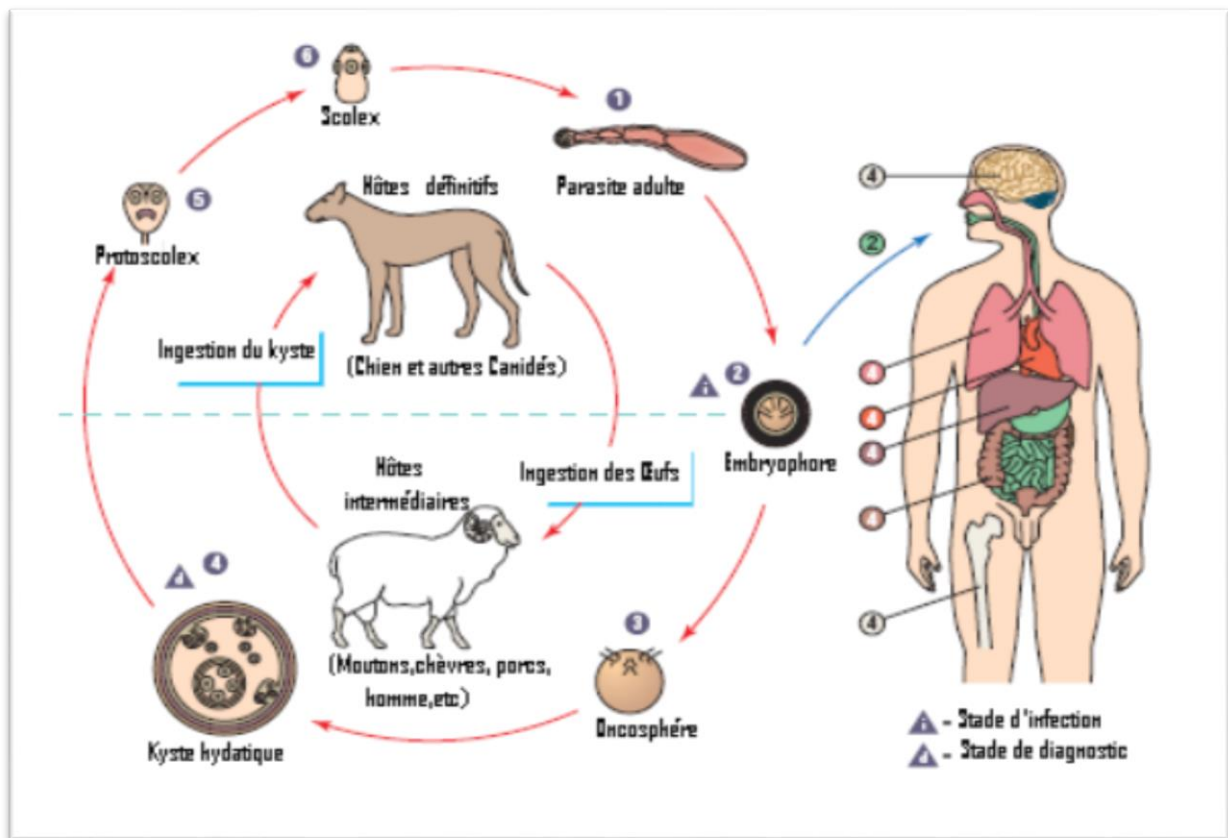


Figure 4. Cycle d'évolutif d'*Echinococcus granulosus* (Sakhri et al., 2004)

I.2.5. Evolution d'*Echinococcus granulosus* au cours du cycle

Suite à l'ingestion du kyste hydatique dans les abats par l'hôte définitif, l'évolution de l'*Echinococcus granulosus* passe par plusieurs stades les suivants :

- La forme adulte chez le chien

Après l'ingestion du kyste hydatique fertile, les protoscolex sont exposés sous l'action de la pepsine gastrique et l'action de la bile et les effets de changement du pH et de température se transforment en un ver adulte, sexuellement mature, au niveau du duodénum, quatre à six semaines post-infection (accordant à la période pré patente) (Thompson., 1995).

Le parasite pénètre alors avec des crochets rostraux entre les microvillosités intestinales et les cryptes de Lieberkuhn et se fixe à l'épithélium. Au terme de cette période pré patente, l'hôte définitif (chiens) propage les embryophores dans le milieu extérieur (Thompson., 1995).

- La libération des œufs à l'extérieur

L'œuf est encapsulé d'une coque, ou embryophore, contenant une larve « hexacanthé » (6 crochets) nommé oncosphère.

L'embryophore est un revêtement épais, dur, résistant et imperméable formé de plaques polygonales composées d'une protéine similaire à la kératine qui confère à l'œuf sa résistance dans le milieu extérieur (Morseth, 1965).

- La larve chez l'hôte intermédiaire :

Après l'ingestion, l'œuf arrive dans l'estomac de l'animal où l'action des enzymes gastriques et intestinales dissout son enveloppe, libérant l'embryon hexacanthé, ou oncosphère. La bile est également impliquée dans l'activation de l'oncosphère, qui imprègne la membrane de l'intestin grêle.

La pénétration est poursuivie par les mouvements des crochets et éventuellement par les sécrétions des oncosphères qui perforent la paroi intestinale au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle et atteignent le foie par le système de la veine porte.

L'embryon se développe soit directement en hydatide dans le foie, soit il franchit la barrière hépatique pour atteindre le poumon voire parfois la grande circulation et se répartit dans les divers tissus et organes (Morseth, 1965).

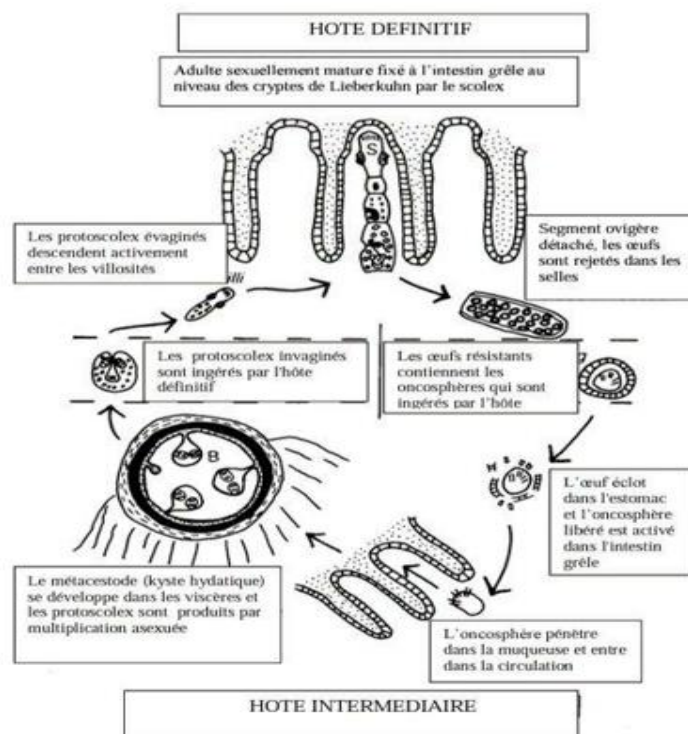


Figure 5. Cycle d'évolutif d'*Echinococcus granulosus* à l'intestin (Kohil K., 2016)

I.2.6. Mode de contamination

❖ Contamination de l'hôte définitif

Elle se produit par l'ingestion de viscères infestés par des hydatides fertiles (kystes hydatiques) (Ripoche, 2009 ; Laytimi, 2011).

❖ Contamination des hôtes intermédiaires

Les animaux réceptifs contractent l'hydatidose lors de l'ingestion d'œufs du parasite renfermant les embryons hexacanthés, la contamination des ruminants se produit par la consommation d'aliment ou eau de boisson souillées par les anneaux ovigères émis par les chiens de bergers ou de chiens errants parasités (Zinelabiddine, 2014).

❖ Contamination de l'homme

Les causes de l'infection humaine sont le commensalisme et la cohabitation avec des chiens infectés de téniasis à *E. granulosus*.

L'homme attrape la maladie par la voie digestive par ingestion des œufs selon deux modalités :

- **Par voie directe** : avec un chien parasité : les segments ovigères s'accumulent dans la région périanale où ils cassent et libèrent les œufs.

Le chien disperse ces œufs avec la langue sur différentes parties du pelage. L'Homme (en particulier l'enfant) est infecté en touchant la fourrure d'un animal et en mettant des mains sales à leur bouche (Matoff., 1965).

- **Par voie indirecte** : Elle s'effectue par l'eau de boisson, les fruits ramassés à terre et les légumes crus souillés par les œufs du parasite.

Ces œufs sont dispersés passivement par le vent, la pluie, les ruisseaux, les mouches coprophages, les arthropodes mais aussi par les chaussures de l'homme ou les pattes des animaux (Carmona et al., 1998).

A retenir aussi, le comportement de géophagie de certains enfants qui les expose alors directement au risque (Ripoche, 2009).

On peut rajouter également que l'homme participe indirectement et involontairement au cycle en favorisant la contamination des chiens en les nourrissant avec des abats parasités. Certains auteurs mettent en cause une possibilité de transmission aérienne des œufs d'*Echinococcus granulosus*. (Hamza et al., 1982)

I.3. Etude hydatidose

I.3.1. Définition

L'hydatidose, aussi appelée maladie hydatique ou kyste hydatique, sont une maladie parasitaire causée par le développement larvaire du ténia du chien chez les herbivores et l'homme : *Echinococcus Granulosus* (Idali et al.,1999).

C'est une maladie internationale présente sur tous les continents, surtout dans les pays où l'élevage ovin est pastoral et traditionnel.

C'est un cestode larvaire à caractère infectieux, inoculant, non contagieux, commun à l'homme et à certains animaux ; et cela est dû au développement d'organismes hôtes intermédiaires, en particulier Foie, poumon, autres organes (cerveau, utérus, rein, cœur, rate, etc.), larves folliculaires type échinocoque (Dottorini et al., 1985).

I.3.2. Les localisations et les Signes cliniques

I.3.2.1. Hydatides hépatiques

Il est souvent asymptomatique, découvert par examen systématique (radiographie, échographie) fait pour une symptomatologie banale ou lors d'enquêtes de prévalence

- La forme habituelle

La forme habituelle est la forme tumorale (kyste > 10 cm de diamètre) avec une sensation de pesanteur de l'hypocondre droit, une hépatomégalie, une tuméfaction abdominale indolore, lisse, déformant la paroi.

- Les formes compliquées

- à type de rupture biliaire, thoracique, péritonéale, digestive ou cutanée. La fistule kystobiliaire est la plus fréquente entraînant : douleurs abdominales, hépatomégalie, fièvre, angiocholite, ictère, prurit avec risque d'angiocholite urémigène, de septicémie, de choc septique.

- à type de compression : ictère (voies biliaires), syndrome de Budd-Chiari (veines sushépatiques)

- à type de suppuration : abcès hépatique dû à l'infection du contenu du kyste (Gharbi et al., 1981)


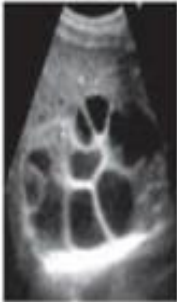




Le diagnostic est morphologique, basé sur l'échographie abdominale, selon la classification de GHARBI (1981) :

Tableau 2. Classification de l'hydatidose hépatique (Gharbi, 1981)

Type échographique	Description
Type I	Image liquide pure
Type II	Décollement total ou parcellaire des membranes
Type III	Présence de vésicules endo-cavitaires
Type IV	Lésion focale solide
Type V	Lésion calcifiée

D'autres classifications opérationnelles ont été proposées (Classification de l'OMS, 2001)

Tableau 3. Classification de l'OMS, 2001

EK « ACTIVE »		EK « EN TRANSITION »		EK « EN TRANSITION »	
					
CE1 (Gharbi I)	CE2 (Gharbi III)	CE3a (Gharbi II)	CE3b (Gharbi III)	CE4 (Gharbi IV)	CE5 (Gharbi V)
Kyste anéchogène Paroi arrondie, limites nettes. « Signe de la neige »: échos fins intra- kystique Sable hydatique Dédoublément de la paroi	Kyste multivésiculaire Rempli de kystes filles Aspect « en rosette» Cloisons en « rayons de roue »	Détachement de la membrane interne partiel ou complet flottant dans la cavité kystique : « Water lily sign» (signe de nénuphar)	Kyste à contenu hétérogène en partie solide Persistance de kystes filles	Contenu hypo-ou plus souvent hyperéchogène et hétérogène Aspect en « boule de laine » Absence de kystes filles	Kyste à paroi épaisse, calcifiée en grande partie ou totalement

I.3.2.2. Hydatidose pulmonaire

Les kystes pulmonaires sont asymptomatiques et exclusivement radiologiques :

Un « boulet de canon » rond et dense ou une opacité symptomatique. Ceci est visualisé par des vomissements d'eau de pierre (semblant avoir en grains de raisins blancs sucés), une hémoptysie, une toux et un essoufflement. Une radiographie thoracique montre une image ronde surmontée d'un ménisque gazeux classique. Cela peut devenir compliqué.

Pyo-pneumokyste, avec tableau de suppuration pulmonaire et une hydro-aérique aux rayons X (image d'une membrane flottante avec des niveaux de liquide ondulés). En cas de diagnostic radiologique douteux, il faut recourir au scanner (Lavaissiere et *al.*, 2012).



Figure 6. Kyste hydatidique pulmonaire (Sajiai H et al ; 2016)

I.3.2.3. Hydatidose splénique

le Kyste Hydatique de la rate peut être associé à une localisation extrasplénique, le plus souvent de siège hépatique, mais il peut être isolé. L'échographie, demandée pour les douleurs abdominales objective une formation kystique de siège splénique. Le Kyste hydatique de la rate est un cas rare, mais possible en milieu endémique hydatique (Pierre Aubryet al.,2022).

I.3.2.4. Hydatique osseuse

Il a des caractéristiques spéciales : Absence de limites fibreuses et développement extensif. L'atteinte rachidienne est la plus fréquente (40 à 50 % d'atteinte osseuse) et intéresse : Segments dorsal (80 %) et lombaire (18 %). Le KH vertébral se révèle par la douleur, des déformations

rachidiennes, des tuméfactions des parties molles, des fractures, des paraplégies.

Un aspect radiologique classique est l'atteinte du corps vertébral avec des lacunes en « grappes de raisins ».

Les scanners, en particulier les IRM, confirment la nature La lésion hydatique indique l'étendue de la lésion et la viabilité des vésicules.

L'échinococcose vertébrale est une affection de mauvais pronostic, l'exérèse chirurgicale est souvent incomplète : c'est une maladie « maligne ». Au niveau des os longs, l'hydatidose osseuse entraîne des fractures (Abdelmoula- Cheikhrouhou et *al.*, 2005).

I.3.2.5. L'hydatidose cardiaque

Le kyste est de siège sous-péricardique ou sous-endocardique, surtout au niveau de la paroi ventriculaire gauche. Les risques sont la rupture dans les cavités cardiaques et la dissémination ou la rupture dans le péricarde entraînant une tamponnade (Merad et *al.*, 2011).

I.3.2.6. L'hydatidose cérébrale

Elle cause des épilepsies ou une hypertension intracrânienne qui surviennent pour de petites lésions. Elle siège au niveau des hémisphères cérébraux, rarement dans la fosse postérieure (Mourrach, 2009).

I.3.2.7. Les autres localisations

Les localisations inhabituelles sont : plèvre ou péritoine, rein, plus exceptionnellement parties molles sous-cutanées, thyroïde, pancréas, ovaires, articulations, yeux. L'examen histologique des pièces opératoires permet dans ces localisations inhabituelles de faire le diagnostic.

On voit donc l'intérêt de l'imagerie médicale : échographie, TDM, IRM pour le bilan préopératoire et le suivi du malade (Ammari et *al.*, 2001).

Tableau 4. Symptômes et signes d'échinococcose hydatique.

Organe atteint	Signes prédominants
Foie	Hépatomégalie, cholestase, hypertension portale, ascite, cirrhose biliaire secondaire
Poumons	Expectoration, dyspnée, hémoptysie, Pneumothorax, Pleurésie, douleur thoracique
Cœur	Douleur, insuffisance cardiaque, embolisme, épanchement péricardique
Os et muscle	Douleur, sortie de l'os, fragilité osseuse, troubles de motilité
Yeux	Douleur, ptosis, trouble Visual

I.3.3. Diagnostic

I.3.3.1. Hots définitifs

Le diagnostic d'infection intestinale à *E. granulosus* chez les chiens vivants est difficile car les petits proglottis libérés spontanément avec les matières fécales sont généralement négligés et les œufs détectés par des techniques coproscopiques de routine ne peuvent pas être différenciés par microscopie optique des œufs d'autres espèces d'*Echinococcus* ou de *Taenia*.

Les ELISA de détection des antigènes parasitaires dans les échantillons fécaux (coproantigènes) sont utilisés dans les laboratoires spécialisés depuis quelques années (Craig et al., 1995). Récemment, une PCR pour la détection spécifique de l'ADN des œufs d'*E. granulosus* a été développée.

- **Le coproantigène ELISA** a une sensibilité raisonnable et une spécificité élevée et peut être utilisé comme test de dépistage pour des chiens individuels ou pour des populations de chiens
- **Examen post mortem** : Ce diagnostic est beaucoup plus intéressant pour les vétérinaires il est plus facile, du moins si les vésicules sont inchangées. En effet, selon BUSSIERAS et CHERMETTE (1988), les altérations des vésicules rendent le diagnostic plus difficile.

I.3.3.2. Hots intermédiaires

Il n'existe pas de méthodes fiables pour le diagnostic de routine de l'infection chez les animaux vivants, mais dans de rares cas, des kystes ont été identifiés par échographie seule ou en conjonction avec la détection d'anticorps sériques. Un nouvel ELISA avec une spécificité élevée et une sensibilité de 50 à 60 % pourrait être utile pour détecter les kystes d'*E. granulosus* chez les ovins sur la base d'un troupeau, mais ne peut pas être utilisé pour un diagnostic fiable des animaux infectés (Kittelberger et al., 2002).

La méthode de diagnostic la plus fiable est la détection des kystes lors de l'inspection de la viande ou lors de l'examen post mortem.

Chez l'homme

- **Diagnostic radiologique** :

L'ultrasonographie ou échographie : c'est un moyen de première intention, peu coûteuse est préconisée dans le cas des kystes hydatique de l'abdomen (foie, rate, rein...). Mieux acceptée par les populations, il est facilement utilisé dans les zones rurales et montagneuses.

Incluse dans le processus de diagnostique pour confirmer l'hydatidose et détecter le nombre et la dimension des kystes, son emplacement, son stade de développement et sa relation avec d'autres

organes (Moro et *al.*, 1999).

La tomodensitométrie : Elle a un rôle important dans le diagnostic topographique précis et le dénombrement des kystes (Tadjine et *al.*, 2006).

L'IRM : (image de résonance magnétique) : Par exemple, il est utilisé pour diagnostiquer les kystes hydatiques dans le cerveau et pour visualiser les changements qui peuvent se produire dans le système vasculaire à l'intérieur ou à l'extérieur du foie (Pawlowski et *al.*, 2001).

Endoscopie Rétrograde : elle est indiquée aux patients atteints de cholécystite et d'ictère, parfois associée à un drainage thérapeutique (Pawlowski et *al.*, 2001).

La Scanographie : Cet examen détecte les kystes de diamètre ≥ 1 cm n'importe quel endroit de corps, de différentier les kystes hydatiques de lésions non parasitaires (Pawlowski et *al.*, 2001).

L'urographie intraveineuse : dans le cas d'atteinte rénale pour Examiner le parenchyme rénal et observer une éventuelle compression canalaire (Pawlowski et *al.*, 2001).

La radiographie : examen pour diagnostiquer des hydatidoses pulmonaires. Elle peut mettre en évidence des kystes hydatiques de l'axe de déviation du cœur ou du foie par déformation du diaphragme qui seront confirmés par échographie (Pawlowski et *al.*, 2001).

La radiographie ne peut pas être utilisée dans les études sur le terrain d'Echinococcus kystique en raison de l'exposition aux rayonnements X. L'échographie est toujours la meilleure méthode, mais elle ne peut pas détecter l'hydatidose (Kalinova, 2007).

➤ **Diagnostic biologique**

Les résultats sont largement indéterminés. Ils sont soit normaux, soit atteints d'hyperbilirubinémie et/ou d'élévation des transaminases et/ou d'élévation de la gamma-glutamyltransférase (γ -GT).

Les patients présentant des kystes rompus ont une augmentation de la γ -GT et de la phosphatase alcaline associée à une hyperamylasémie et à une éosinophilie. L'hypergammaglobulinémie est détectée dans 30% des cas (Pawlowski et *al.*, 2001).

➤ **Diagnostic parasitologique**

Le diagnostic parasitologique direct se fait par détection microscopique des membranes hydatiques et des crochets, du protoscolex et des capsules proligères au microscope (Zait, 2013).
Kyste hydatique du foie Le diagnostic parasitologique se fait sur l'examen ;

- Liquide hydatique obtenu par ponction-aspiration sous échographie guidée.
- Vomissement hydatique dans le cas des kystes pulmonaires contenant des scolex et crochets distinctifs
- le site chirurgical c'est un diagnostic de certitude par la mise en évidence des scolex distinctifs, crochets ou membranes.

➤ **Sérodiagnostic**

Plusieurs méthodes sont utilisées pour le sérodiagnostic : l'immunofluorescence, l'ELISA, l'hémagglutination, l'électrophorèse et le western blot.

D'hémagglutination indirect :

Ce test utilise des globules rouges pour adsorber les antigènes solubles à leur surface. Les globules rouges sont ensuite agglutinés en présence d'antisérums spécifiques dirigés contre les antigènes adsorbés. Des études ont démontré des faiblesses et des incohérences dans les résultats sérologiques en raison du nombre élevé de résultats faussement positifs. Par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

La réaction ELISA :

Permet de diagnostiquer 96.6% des cas de kyste hydatique mais elle produit des réactions croisées avec la taeniose et l'ascariase ; c'est la seule méthode qui donne les faux positifs. La technique ELISA, a permis dans le cas du diagnostic d'E. granulosus, une sensibilité de 89 % et une spécificité de 99 %, avec des variations entre laboratoires (Acha et Szyfres., 2005).

L'immunofluorescence indirecte :

L'immunofluorescence indirecte est une technique basée sur la recherche d'anticorps sérique. Le complexe antigène-anticorps est marqué à la fluorescéine.

L'immunoélectrophorèse :

Les protéines migrent dans un gel d'agarose, puis on les révèle par une technique de double diffusion des antigènes et des anticorps, donnant des arcs de précipitation. Avec un antisérum total, on peut par exemple distinguer 30-40 protéines dans le sérum humain.

La recherche d'antigène dans le liquide hydatique : la recherche d'Ag 5 dans le liquide hydatique permet de confirmer la maladie hydatide. La sensibilité est de 100 % (Pawlowski et al., 2001). Cette méthode a été utilisée dans les liquides hydatiques fertiles et non fertiles des kystes hydatiques du foie permet d'augmenter la détection des kystes hydatiques du foie chez l'homme (Margorzata et Stefaniak., 1997).

(Kamenetsky et al., 2000) ont tenté deux méthodes d'extraction d'ADN à partir de couches germinales de kystes hydatiques, fertiles et non fertiles d'*Echinococcus granulosus* (méthode classique PCR et en ajoutant deux clés de purification).

I.3.4. Immunité au kyste hydatique

I.3.4.1. L'immunité de l'hôte définitif

Le développement de parasite dépend deux facteurs :

- Capacité à s'intégrer à l'environnement interne de l'hébergeur.
- Modulation de la réponse immunitaire de l'hôte. Idéalement pour un parasite, il ne devrait pas y avoir de réponse immunitaire, mais le système immunitaire reste fonctionnel pour éviter la mort de l'animal par d'autres attaques auxquelles sont fortement adaptés, permettant leur développement et leur persistance (Boisseau, 1984).

Cependant, elle met toujours en jeu les polynucléaires éosinophiles qui libèrent des cytokines à la surface des parasites. Les conséquences de la réponse immunitaire sont :

- Expulsion des vers adultes du tractus gastro-intestinal
- Temps de développement prolongé des parasites,
- augmentation du nombre de scolex inhibés dans leur développement,
- Modifications morphologiques des vers,
- Réduction du nombre d'œufs produits par les femelles (Boisseau, 1984).

Le principal site d'interaction entre le stade adulte d '*E. granulosus* et son hôte canidés est la muqueuse. Du tractus intestinal de l'hôte définitif, les structures d'*Echinococcus* interagissent avec le système immunitaire intestinal sont les scolex et toutes les molécules excrétées ou sécrétées par le tænia (Gottsein, 1992). Peu de recherches ont été faites sur la réponse immunitaire à l'échinocoque

L'immunoglobuline A (IgA) et l'IgE jouent un rôle important dans la réponse immunitaire au niveau du muqueuse car ils se lient directement à l'antigène (Ag) et stimulent les cellules effectrices qui fixent le fragment cristallisable (Fc) des anticorps (Ac).

Les MMC (Mucosal Mast Cell) stimulent les cellules caliciformes et augmentent la perméabilité des cellules inflammatoires (éosinophiles ...). Les éosinophiles fixent le (Fc) d'(Ig) via le récepteur pour le fragment Fc. Lorsqu'ils sont attachés à des parasites opsonisés, ils sont activés et dégranulés. Cette méthode ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) est un mécanisme important par lequel l'hôte endommage les parasites multicellulaires (Boisseau, 1984).

I.3.4.2. L'immunité chez l'hôte intermédiaire

Résistance innée et immunité précoce :

➤ Infection primaire

Les facteurs affectant la susceptibilité innée à l'infection par *E. granulosus* après l'ingestion du stade infectieux de l'œuf et l'établissement du kyste primaire. L'âge, le sexe et l'état physiologique de l'hôte peuvent influencer la sensibilité innée ou la résistance à l'infection (Rickard, MD et JF Williams.,1982).

Les bovins peuvent avoir une certaine immunité naturelle qui inhibe le développement et la croissance des Protoscolex de *échinococcus granulosus* les kystes qui en résultent sont invariablement infertiles et ne produisent pas de capsules de couvain ou de protoscolex (Thompson et al., 1984).

En revanche, les kystes de moutons sont généralement pleinement fertiles, avec des capsules de couvain bourgeonnant de manière asexuée à partir de la couche germinale et des protocolex se développant à partir de la paroi interne des capsules de couvain.

➤ Infection secondaire

Dans les infections secondaires, impliquant initialement des macrophages activés et comprenant ensuite des neutrophiles, des éosinophiles et des lymphocytes. L'interleukine-10 (IL-10), l'IL-4 et l'IL-5 sécrétées *in vitro* par les splénocytes (Dematteis et al., 1999).

Des niveaux élevés de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF), d'interféron gamma (IFN), d'IL-6 et d'IgG1 spécifiques étaient détectables dans le sérum, et l'IgG3 était mesurable dans la cavité péritonéale à l'aide d'antigènes somatiques du protoscolex (Dematteis et al., 1999).

Ces données suggèrent que les réactions Th2 polarisées sont évoquées au tout début de la réponse immunitaire à une infection secondaire d'*E. Granulosus* (Bazet *al.*,1999).

Etablissement de kyste :

Cette réponse immunitaire de l'hôte, qui vise la destruction du parasite, peut être aussi bien humorale que cellulaire.

la réponse immunitaire aux kystes établis a reçu beaucoup plus d'attention. Chez l'homme, des niveaux élevés d'anticorps sont fréquents, en particulier des isotypes IgG, IgM et IgE (Craig, PS ,1986).

Chez les personnes séropositives, les anticorps IgG1 et IgG4 tendent à être prédominants pour la reconnaissance de l'antigène 5 (Ag5) et de l'antigène B (AgB) (Daeki et al., 2000).

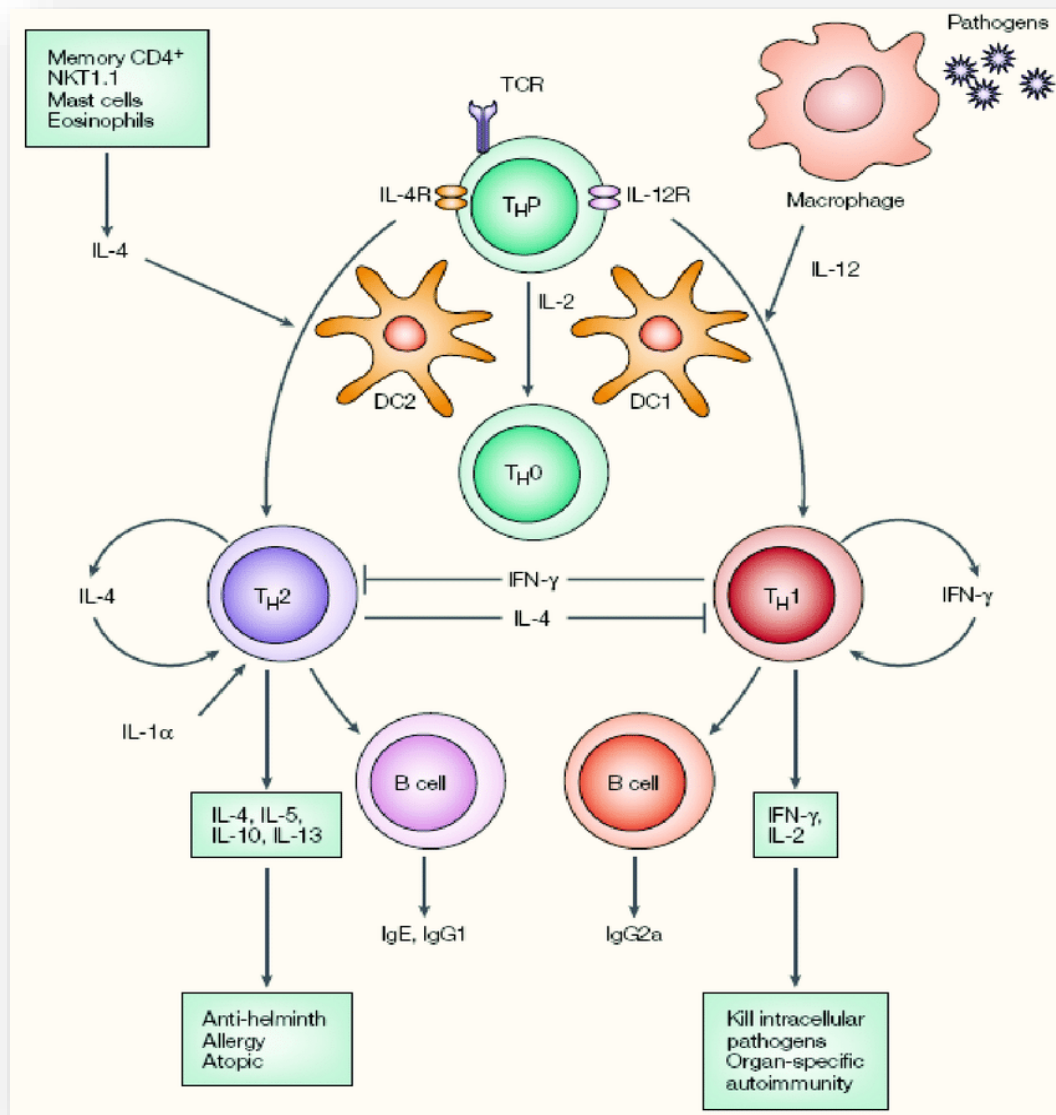


Figure 7. Schéma de l'induction et de la régulation des lymphocytes $Th1$ et $Th2$ (Meerwijk et al., 2007)

➤ Réponse inflammatoire

L'infiltration cellulaire, qui comprend les éosinophiles, les neutrophiles, les macrophages et les fibrocytes, est également impliquée dans la phase d'établissement (Archer et al., 1977).

L'éosinophilie et la production de taux élevés d'IgE sont les conséquences courantes de l'infection par les helminthes. Il a été suggéré que l'éosinophile a surtout évolué comme moyen de défense contre les stades tissulaires de parasites trop volumineux pour être phagocytés et que la réaction mastocytaire dépendante des IgE a évolué principalement pour localiser les éosinophiles près du parasite, puis renforcer leurs fonctions antiparasitaires.

Les éosinophiles sont moins phagocytaires que les neutrophiles, mais, comme les neutrophiles, ils

peuvent tuer les stades larvaires de parasites par des mécanismes à la fois dépendants et indépendants ; leurs activités sont également renforcées par les cytokines (Rainbirdat al., 1998).

➤ La capacité du macrophage :

Les macrophages adhèrent à la membrane anhiste d'*Echinococcus granulosus*, et ont été observés autour de protoscolex, en voie de dégénérescence. L'activation des macrophages est un facteur d'importance dans la résistance des hôtes murins. In vitro les macrophages activés sont toxiques pour le protoscolex. L'intensité de cette destruction corrèle avec celle de la production de dérivés nitrés mais non avec celle de dérivés oxygènes (Cohen, 2000).

➤ Modulation de la différenciation des cellules dendritiques

La modulation de la différenciation des monocytes humains à des cellules dendritiques (CDs) est induite par le fluide de kyste hydatique en présence de GM-CSF (granulocyte monocytes colony-stimulating factor) et l'interleukine4 (IL-4).

La présence de fluide de kyste hydatique aussi module le phénotype des cellules dendritiques entraînant une augmentation de l'expression de CD 14 et de diminution de l'expression de CD 1 a. En fin, le fluide hydatique peut stimuler les CDs de la prédifférenciation jusqu'à la maturation, comme en témoigne la libération de l'IL-12 et l'IL-6 et par la réglementation de mise au complexe majeur d'histocompatibilité du classe II (CMH II) et CD86. Le rôle possible de la modulation des CDs dans la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte de kystes hydatiques est discuté (Kanan et Chain, 2006).

➤ La réponse cellulaire à l'hydatidose

L'échinococcose induit deux schémas de sécrétion de cytokines Th1 et Th2, Les cellules Th1 produisent de l'IL-2, de l'IFN- γ et de la lymphotoxine, tandis que les cellules Th2 expriment de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6, de l'IL-10 et un gène induit (p600) de fonction inconnue. Les modèles de cellules Th1 et Th2 sont généralement inhibiteurs croisés. L'IFN- γ inhibe la prolifération des cellules Th2, tandis que l'IL-10 inhibe la synthèse des cytokines Th1. Dans les infections hydatiques, les deux profils de population cellulaire restent fortement exprimés, au moins dans les kystes qui survivent à la réponse immunitaire.

Les mécanismes de déclenchement des cellules Th 1 et Th2 au cours de l'activation helminthiases demeurent obscurs. Les signaux exogènes « danger », tels que les lipopolysaccharides (LPS), activent les cellules présentatrices d'antigène (CP A) afin de promouvoir une réponse Th1. On connaît moins sur les types des cellules ou des molécules impliqués dans le lancement d'une réponse Th2. (Rigano et al., 2007)

➤ L'activation du lymphocyte B

Les sérums de patients avec des kystes actifs ont une gamme (2 à 500 U/ml) de concentrations d'IL-6. Le rôle majeur de cette cytokine est d'induire la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, contribuant ainsi au développement de réponses humorales spécifiques de l'antigène.

I.3.4.3. **Mode d'échappement**

La capacité du parasite à survivre aussi longtemps chez des hôtes ayant le potentiel de résister à l'infection implique que le parasite possède des stratégies pour subvertir ou éviter les réponses immunitaires protectrices (Riffkin et al ;1996).

La durée de vie des kystes hydatiques d'*E. granulosus* peut atteindre 53 ans chez l'homme (Spruance, SL 1974) et 16 ans chez le cheval (Roneus et al.,1982).

Il existe deux types de mécanismes pour subvertir la réponse immunitaire de l'hôte :

- **l'échappement passif**, dans lequel le parasite évite les effets néfastes d'une réponse immunitaire,
- **l'immunomodulation**, qui est une interaction active avec le système immunitaire pour réduire l'impact d'une réponse au parasite (Riffkin et al.,1996)

Une caractéristique notable du métacestode d'*E. granulosus* est la formation de deux capsules : L'une est la capsule laminée acellulaire dérivée du kyste. L'autre est la capsule fibreuse de l'hôte, qui entoure généralement des kystes viables entièrement développés d'*E. granulosus* et est probablement formée par filtration d'éosinophiles et de fibroblastes et de cellules mésothéliales (Richards et al., 1983).

La réponse initiale de l'hôte diminue avec le temps, le minimum est 6 mois après l'infection, l'expression cellulaire de l'IFN- γ , IL-2 et IL-4 ne peut pas être détectés dans les lésions de la première phase de l'infection indiquant la possibilité d'immunosuppression de l'hôte (Bauder et al., 1999).

La possibilité que l'antigène induit une tolérance immunologique spécifique a également été soulevée, ce qui suggère la production des anticorps au cours de l'infection peut être réglementée par la libération périodique d'antigène des kystes et/ou sous régulation des cellules B par l'action des cellules Th.

La production de protéases a été signalée pour une gamme d'helminthes et est considérée comme importante pour la conversion des tissus de l'hôte en nutriments, pour l'invasion de l'hôte et pour la migration à travers les tissus de l'hôte. On ne sait pas si les protéases d'*Echinococcus* fonctionnent dans le clivage des IgG, comme cela a été enregistré chez d'autres helminthes (Hotez et al., 1985).

Néanmoins, les sécrétions des glandes de pénétration des oncosphères écloses et activées d'*E. granulosus* provoquent la lyse des tissus de l'hôte ; ces sécrétions peuvent protéger le parasite contre la réponse immunitaire de l'hôte pendant que la couche laminée se développe (Holcman et al.,1997).

I.3.5. Traitement

I.3.5.1. Chez hôte définitive

La thérapie antiparasitaire chez le chien se fait classiquement au praziquantel (Thomas et Gönner, 1978). Le praziquantel, commercialisé notamment sous le nom de Droncit®, est prescrit à la dose de 5 mg/kg en une seule administration par voie orale ou intramusculaire IM.

Epsiprantel (Cestex®), de structure similaire au praziquantel, a été récemment développé sous forme de comprimé oral pour chien à la dose de 5,5 mg/kg. Contrairement au praziquantel, il est mal absorbé dans le tractus gastro-intestinal et agit donc directement sur les ténias.

I.3.5.2. Chez l'hôte intermédiaire

La chirurgie :

Les procédures chirurgicales vont de la simple ponction et aspiration du contenu du kyste à la résection partielle de l'organe affecté. Les procédures les plus couramment utilisées peuvent être divisées en deux catégories : les procédures conservatrices et les procédures radicales. Les procédures radicales visent à l'ablation complète du kyste avec ou sans résection hépatique ou pulmonaire. Les kystes pulmonaires périphériques de toute taille et les kystes de taille petite à moyenne situés au centre peuvent être excisés sans sacrifier le parenchyme pulmonaire.

Les procédures radicales standard sont la résection cunéiforme du parenchyme pulmonaire de moins d'un segment et, pour les kystes hépatiques et pulmonaires, la segmentectomie et la lobectomie... Les procédures conservatrices visent à stériliser et à évacuer le contenu du kyste, y compris la membrane hydatique (hydatidectomie), et l'ablation partielle du kyste. L'évacuation et l'hydatidectomie consistent en une ponction du kyste et une aspiration d'une partie de son contenu, afin de permettre l'introduction de l'agent scolicide, et en une ablation totale du kyste. Puis l'aspiration totale (Khuroo et al ; 1991).

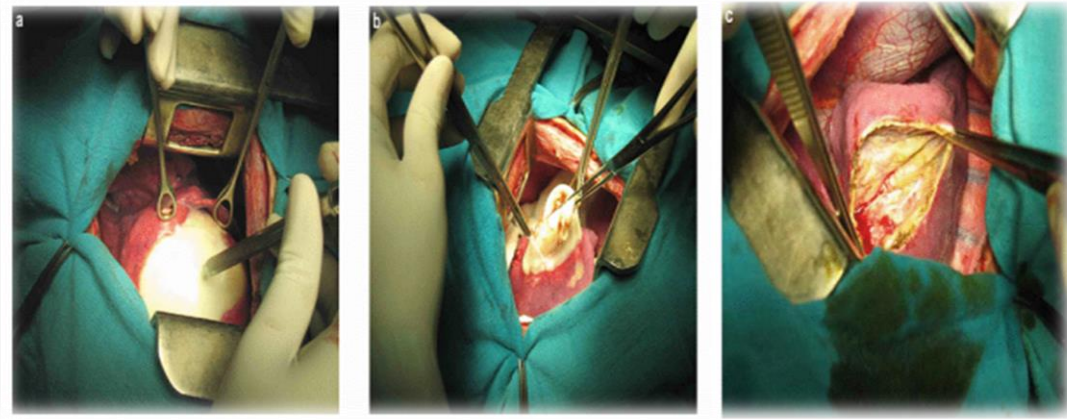


Figure 8. Vues opératoires d'un KH plein (a) Ponction du kyste (b) Extraction de la membrane hydatique (c) Cavité du kyste (EH. Kabiri et al ; 2006)

PAIR Ponction-aspiration-injection-réaspiration :

PAIR a été introduit au milieu des années 1980. C'est une technique mini-invasive, (Khuroo et al., 1991) ont trouvé que le PAIR combiné avec des dérivés du benzimidazole péri-interventionnels était aussi efficace que le drainage chirurgical ouvert, avec moins de complications et à moindre coût.

Comprend les étapes suivantes : (i) ponction percutanée du kyste sous contrôle échographique, (ii) aspiration d'une partie substantielle (par exemple, 10 à 15 ml) du liquide du kyste, (iii) injection d'une solution parasitocide (éthanol à 95 % ; environ l'équivalent d'un tiers de la quantité aspirée), et (iv) réaspiration du liquide contenu après 5 min.

Une solution de NaCl hypertonique (au moins 15 % [concentration finale] dans le liquide du kyste) peut également être utilisée comme solution parasitocide, mais son action est plus lente, de sorte que la réaspiration n'est effectuée qu'après 15 à 20 min. (Khuroo et al., 1997)

PAIR est indiqué pour les kystes hépatiques univésiculaires de diamètre ≥ 5 cm (types CEL et CE1 selon la classification internationale, pour les kystes avec kystes filles (type CE2), pour les kystes à membranes détachées (type CE3), ainsi que pour les kystes multiples si accessibles à la ponction.

Les principales contre-indications pour PAIR sont les kystes communiquant avec l'arbre biliaire, les kystes dans un endroit à risque ou inaccessible dans le foie, les kystes libres dans la cavité abdominale et les kystes dans les poumons, le cœur, le cerveau ou la colonne vertébrale. (Groupe de travail informel de l'Organisation mondiale de la santé sur l'échinococcose; 2001).

Ablation thermique percutanée :

Une nouvelle approche de traitement implique l'ablation thermique percutanée (PTA) de la couche germinale dans le kyste en utilisant un dispositif d'ablation par radiofréquence (Brunetti, E et C. Filice., 2001).

Chimiothérapie

La chimiothérapie avec des benzimidazoles (albendazole ou mébendazole) est indiquée pour les patients atteints de CE inopérable et pour ceux qui ont de multiples kystes dans deux organes ou plus. Les kystes situés dans les os sont moins sensibles à la chimiothérapie.

Selon les recommandations de l'OMS, l'albendazole est administré à des doses quotidiennes de 10 à 15 mg/kg de poids corporel en deux doses fractionnées en postprandial pendant 3 à 6 mois. La dose habituelle de mébendazole est de 40 à 50 mg/kg de poids corporel par jour pendant au moins 3 à 6 mois (Kern. P, 2001).

- L'albendazole : 10-15mg/kg/jour réparti en deux fois.
- Le mebendazole : 40-50mg/kg/jour répartir-en 3 fois.
- Le praziquantel : 25mg/kg/jour et
- L'albendazole : 10mg/kg/jour durant un mois avant la chirurgie.

I.3.6. Prévention

L'hydatidose, bien que relativement bénigne, représente un grave problème de santé publique qui menace l'économie des pays endémiques, Il n'y a pas de traitement médical défini pour cette maladie, la prévention est alors le seul recours disponible pour contrôler et éradiquer la maladie ultérieurement. (KA, Rood et J kellery.,2009)

➤ Hôte définitif

Lutter contre l'invasion d'hôte définitif, il faut :

- ❖ Les chiens doivent être tenus loin des abattoirs.
- ❖ Lutter contre l'abattage clandestin et réglementer l'abattage rituel.
- ❖ L'enterrement et l'incinération des viscères parasités après l'abattage.
- ❖ Abattage ou mise en fourrière des chiens errants.
- ❖ Le traitement des chiens utiles parasités.

➤ **Hôte intermédiaire**

Cette protection consiste à éviter et à réduire la promiscuité chien mouton, ce qui est difficile dans les zones d'élevage traditionnel. Pour cela, il faut préconiser les élevages en pâtures clôturées ne nécessitant pas la présence de chiens

Un vaccin (Vaccin EG95®) contenant un antigène purifié recombinant de l'oncosphère parasitaire a été testé chez l'animal (moutons, bovins, oies) avec des résultats encourageants puisque la protection a été estimée à 95%

Chez L'homme :

- ❖ Eviter tout contact avec les chiens inconnus.
- ❖ Le contact chien enfant doit être au moins limité s'il est impossible à éviter.
- ❖ La nécessité d'appliquer les mesures d'hygiène les plus élémentaires principalement celles des mains, l'hydatidose est la maladie des mains sales.
- ❖ Laver soigneusement les aliments consommés crus ou cuits.
- ❖ Contrôler les viandes dans les abattoirs et lutter contre l'abattage clandestin

Chapitre II :
Helmintho-thérapie

Chapitre II. Helmintho-thérapie

II.1. Historique

En 2007 : un expert en immunologie parasitaire nommé Loke a rencontré un homme de 35 ans qui avait délibérément avalé des vers parasites pour tenter de traiter sa colite ulcéreuse. Les hommes ont commencé un projet de recherche qui a été **publié dans la revue Science Translational Medicine en 2010**.

Bien que l'homme qui a rencontré Loki soit en bonne santé à l'époque, il souffrait de symptômes intenses de colite quelques années plus tôt, notamment des vomissements, de la diarrhée, des douleurs abdominales, une perte de poids et des saignements rectaux. Pour tenter de découvrir un remède, l'homme avait lu les travaux du gastro-entérologue, immunologiste et parasitologue Joel Weinstock, qui avait effectué des recherches pionnières sur le sujet de la thérapie helminthique et traité une maladie auto-immune en infectant des patients atteints de trichures et d'ankylostomes.

Les résultats de l'étude de cas de Loke suggèrent que les helminthes peuvent soulager les symptômes observés dans les maladies auto-immunes en augmentant la production de mucus. Loke a examiné les dossiers médicaux de l'homme avant 2007, puis a surveillé sa santé à partir de 2007.

En 2004, l'homme avait avalé 500 œufs de trichures, suivis de 1 000 autres œufs trois mois plus tard. Les œufs ont éclos et mûri à l'intérieur de son tractus gastro-intestinal (GI), où ils auraient « accroché » leur tête dans la muqueuse intestinale.

En 2005, presque tous les symptômes de l'homme avaient disparu et il n'avait plus besoin de médicaments pour son état, à part un médicament anti-inflammatoire occasionnel pour contrôler les poussées.

En 2008, le nombre d'œufs dans les selles de l'homme a commencé à baisser ; cependant, lorsque les œufs ont disparu, les symptômes de la colite sont revenus.

Lorsque ses symptômes sont revenus, l'homme a avalé 2 000 autres vers et a constaté que ses symptômes avaient presque disparu à nouveau quelques mois plus tard. Des coloscopies ont été réalisées, qui ont montré que partout où les vers s'étaient installés dans son côlon, les signes de colite étaient soit absents, soit considérablement réduits.

Lors de la rechute des symptômes de l'homme en 2008, les chercheurs ont découvert que les zones de tissus atteints de colite active avaient des cellules immunitaires qui produisaient de grandes quantités de la cytokine interleukine 17 (IL-17), mais de très faibles quantités d'IL-22, qui est une cytokine qui a été associée à la cicatrisation des plaies et à la production de mucus.

Cependant, une fois que les vers ont été réintroduits dans le côlon, il y a eu une augmentation significative de la production d'IL-22. Une analyse plus approfondie a montré que les zones de tissus où les helminthes prospéraient avaient un niveau accru de métabolisme des glucides, nécessaire à la production de mucus.

Loke a suggéré qu'il était possible que le mucus fournisse une barrière défensive entre l'intestin et les bactéries qui empêchent les bactéries de déclencher une inflammation et de se déplacer dans d'autres tissus.

Autres recherches

Un certain nombre d'études sur les rongeurs ont montré que les infestations d'helminthes peuvent protéger les animaux contre l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, la colite, le diabète de type 1 et les allergies alimentaires.

De plus, plusieurs études humaines ont également été menées, dont les résultats sont prometteurs.

Dans une étude de **2005 publiée dans la revue Gastroenterology, Weinstock et ses collègues** ont administré à 52 patients atteints de colite 2 500 œufs de trichures ou un placebo une fois par quinzaine pendant trois mois. L'équipe a constaté que les symptômes s'amélioraient chez 45% des patients qui avaient reçu les ovules, contre seulement 17% de ceux qui avaient reçu un placebo.

Certains chercheurs croient maintenant que l'incidence d'affections telles que la maladie de Crohn est à la hausse parce que les enfants d'aujourd'hui ne sont plus exposés aux agents pathogènes infectieux comme ils l'étaient dans les générations précédentes. Dans cet esprit, ces scientifiques pensent que la thérapie helminthique est désormais nécessaire pour rétablir un équilibre auto-immun naturel. (Robertson, S.2021).

II.2. Définition

La thérapie helminthique, un type expérimental d'immunothérapie, est le traitement des maladies auto-immunes et des troubles immunitaires au moyen d'une infestation délibérée par un helminthe ou par les composants produits par l'helminthe.

La thérapie helminthique consiste à inoculer au patient des nématodes intestinaux parasites spécifiques (ou d'autres helminthes). Un certain nombre de ces organismes font actuellement l'objet d'études en vue de leur utilisation comme traitement.

Les helminthes sont des vers parasites tels que les ankylostomes, les trichocéphales et les vers filiformes qui ont évolué pour vivre dans un organisme hôte dont ils dépendent pour leurs nutriments. Ces vers appartiennent à deux phylum : les nématodes, qui sont principalement utilisés dans la thérapie helminthique humaine, et les vers plats (trématodes) (Conor et *al.*, 2014).

Les recherches actuelles portent sur la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie cœliaque, la sclérose en plaques et l'asthme.

L'infection par les helminthes est apparue comme l'une des explications possibles de la faible incidence des maladies auto-immunes et des allergies dans les pays moins développés, alors que la réduction des taux d'infection a été associée à l'augmentation significative et durable des maladies auto-immunes observée dans les pays industrialisés (Zaccone, P et *al.*, 2006).

II.3. Mécanisme d'action proposé

Les données expérimentales soutiennent l'hypothèse selon laquelle les infections helminthiques induites cliniquement ont la capacité de soulager ou d'atténuer les réponses immunitaires (Isaac, A et *al.*, 2011) La plupart des troubles auto-immuns impliqueraient des réponses immunitaires TH1 ou TH17 hyperactives qui sont régulées à la baisse par la promotion d'une réponse TH2 par les helminthes (McKay, D., 2006).

Les helminthes sécrètent des molécules immunorégulatrices qui favorisent l'induction de cellules T régulatrices tout en inhibant la fonction des cellules présentatrices d'antigènes et d'autres cellules T (Conor et *al.*, 2014). Ainsi, la thérapie helminthique tente de rétablir l'homéostasie en faisant passer une réponse pro-inflammatoire TH1 hyperactive à une réponse TH2 avec une inflammation réduite (Guevara et *al.*, 2012).

Des études sur l'homme et l'animal ont mis en évidence une diminution des réponses immunitaires TH1 et TH17 avec un passage à la production de cytokines TH2, ce qui se traduit par une diminution significative des niveaux d'interleukine 12 et d'IFN γ avec des augmentations

simultanées des cellules T régulatrices, de l'interleukine 4, de l'interleukine 5 et de l'interleukine 10 chez les sujets testés (Figure 9)(Isaac, A et *al.*, 2011, Smallwood et *al.*, 2017).

Ces observations indiquent que la thérapie helminthique peut fournir une protection contre les maladies auto-immunes non seulement par la prévention, puisque les helminthes peuvent être présents avant le développement de la maladie auto-immune, mais aussi après le déclenchement des réponses auto-immunes (Correale et *al.*, 2011).

Étant donné la régulation à la baisse des réponses immunitaires TH1 et TH17 dans le cadre d'un traitement helminthique, les réponses immunitaires à d'autres agents pathogènes et allergènes peuvent être supprimées. Par conséquent, les infections helminthiques non surveillées et non contrôlées peuvent être associées à une immunité supprimée contre les virus et les bactéries qui déclenchent normalement les réponses immunitaires TH1 et TH17 nécessaires à la protection contre ces virus et bactéries, entraînant une maladie (Conor et *al.*, 2014).

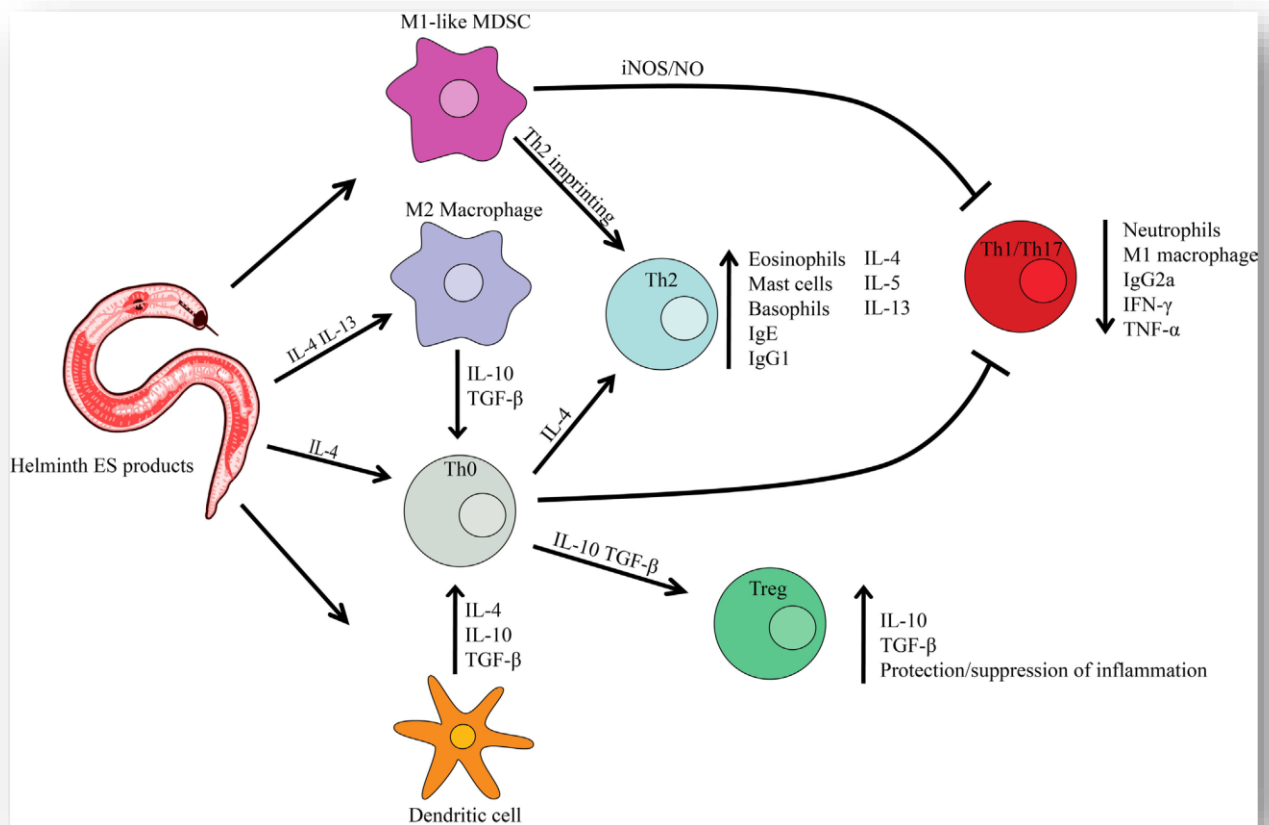


Figure 9. Effet des produits excrétés/sécrétés (ES) par les helminthes sur polarisation les du système immunitaire de l'hôte (Smallwood et *al.*, 2017).

II.4. Les parasites utilisés

❖ *Trichuris suis*

Trichuris suis est un trichocéphale ; les variations d'épaisseur des segments antérieur et postérieur donnent au parasite l'aspect caractéristique en « fouet ». Les femelles adultes mesurent 6 à 8 cm et les mâles adultes 3 à 4 cm. Les œufs de *T. suis* sont ovales ($60 \times 25 \mu\text{m}$) et jaune-brun avec des bouchons bipolaires. Il est également utilisé dans les études de thérapie helminthique (Wolff MJ, 2012).

T. suis se trouve dans le monde entier, mais est plus répandu dans les climats chauds et humides. Elle est rare ou inexistante dans les régions arides, très chaudes ou très froides.

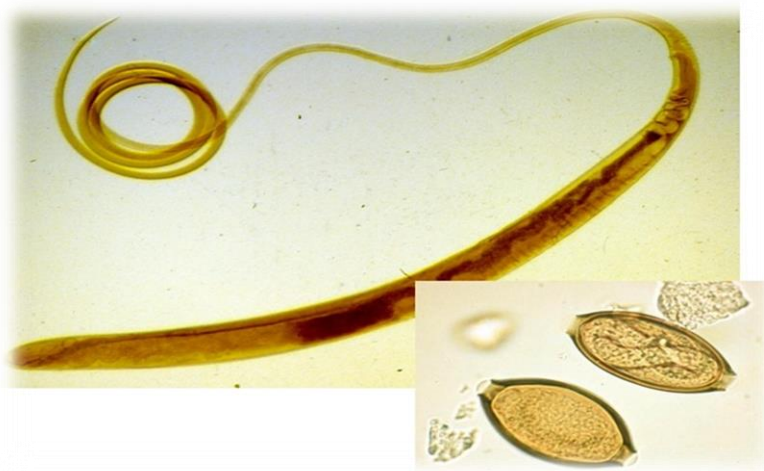


Figure 10. *T. Suis* (Jenkins, T ; 1970).

❖ *Trichinella spiralis*

Trichinella spiralis est un parasite nématode vivipare (Xiaolei Liu., 2012), présent chez les rongeurs, les porcs, les ours, les hyènes et l'homme, et est responsable de la maladie trichinose.

Les espèces de *Trichinella*, le plus petit nématode parasite de l'homme, ont un cycle de vie inhabituel. Les petits vers adultes mûrissent dans l'intestin grêle d'un hôte définitif, tel qu'un porc. Chaque femelle adulte produit des lots de larves vivantes, qui traversent la paroi intestinale, pénètrent dans le sang (pour s'en nourrir) et le système lymphatique, et sont transportées jusqu'aux muscles striés. Une fois dans le muscle, ils s'enkystent ou s'enferment dans une capsule. Les humains peuvent être infectés en mangeant du porc infecté, de la viande de cheval ou des carnivores sauvages tels que le renard, le chat, l'hyène ou l'ours (Roberts, Larry S, John Janovay., 2005).



Figure 11. *Trichenella spiralis* (Grétilat Simon, Vassiliades Georges ; 1968)

❖ *Schistosoma mansoni*

Schistosoma mansoni est un parasite d'origine hydrique de l'homme et appartient au groupe des douves sanguines (*Schistosoma*). L'adulte vit dans les vaisseaux sanguins (veines mésentériques) près de l'intestin humain. Il provoque la schistosomiase intestinale (semblable à *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. guineensis* et *S. intercalatum*). Les symptômes cliniques sont causés par les œufs. En tant que première cause de schistosomiase dans le monde, c'est le parasite le plus répandu chez l'homme. Elle est classée comme une maladie tropicale négligée. À partir de 2021, l'Organisation mondiale de la santé rapporte que 236,6 millions de personnes souffrent de schistosomiase et que la plupart sont dues à *S. mansoni*. Il est très répandu en Afrique et en Amérique inter-tropicale.



Figure 12. *Schistosoma mansoni* (Sambo ; 1907)

❖ *Schistosoma japonicum*

Schistosoma japonicum est un parasite important et l'un des principaux agents infectieux de la schistosomiase. Ce parasite a une très large gamme d'hôtes, infectant au moins 31 espèces de mammifères sauvages, dont 9 carnivores, 16 rongeurs, un primate (humain), deux insectivores et

trois artiodactyles et peut donc être considéré comme une véritable zoonose. *S. japonicum* est présent en Extrême-Orient, comme la Chine, les Philippines, l'Indonésie et l'Asie du Sud-Est.

Les femelles pondent leurs œufs de manière très anarchique dans les capillaires des plexus veineux profonds, déterminant la bilharziose spléno-hépatique sino-japonaise. (CDC – Schistosomiase 22 avril 2019).



Figure 13. *Schistosoma japonicum* (Katsurada, 1904)

❖ *Heligmosomoides polygyrus*

Heligmosomoides polygyrus, anciennement nommé *Nematospiroides dubius*, est un ver rond intestinal naturel des rongeurs (Gregory, Richard D; 1990).

Il appartient à la famille des Trychostrongylidae, et les vers mâles et femelles se distinguent morphologiquement. Ce nématode est largement utilisé comme modèle parasitaire gastro intestinal dans les études immunologiques, pharmacologiques et toxicologiques. (Al-Bassel, DA et al., 2000).



Figure 14. *Heligmosomoides polygyrus* (V. Bryant ; 1973)

❖ *Echinococcus granulosus* : mentionné précédemment en chapitre 1

II.5. Les pathologies liées à l'helminthothérapie

II.5.1. MICI

II.5.1.1. Définition

Les MICI sont des maladies chroniques de l'intestin caractérisées par des douleurs abdominales, la présence de sang dans les selles et une perte de poids, notamment la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. (Park JH *et al.*, 2017) Ces dernières années, l'incidence des MICI a augmenté dans le monde entier, mais les traitements actuels ne font qu'améliorer les symptômes et ne constituent pas des thérapies fondamentales pour les MICI. (Na SY, Moon W., 2019)

Le développement de l'économie, les modes de vie humains ont subi des changements significatifs, tels qu'un régime alimentaire déséquilibré, la dépendance au tabac, le manque d'exercice et l'abus de drogues. Ces changements peuvent perturber l'équilibre entre la réponse immunitaire et la tolérance immunitaire, ce qui est associé à l'augmentation du taux d'incidence des MICI. (Cui GL *et al.*, 2021)

II.5.1.2. Réponse immunitaire :

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI. Les facteurs environnementaux et génétiques contribuent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales (Khor B *et al.*, 2011). Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries « protectrices » qui se traduit également par l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries « délétères » (Manichanh C *et al.*, 2006). Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria (Kamada N *et al.*, 2013).

Cette perte de la fonction de barrière aura pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients (Marcon R *et al.*, 2013). D'un point de vue mécanistique, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- β et de PGE2. Ainsi, contrairement à ce qui se passe dans la muqueuse saine, l'action conjointe de ces cytokines pro-inflammatoires et des antigènes

pathogènes reconnus par les cellules dendritiques induiront la maturation complète de celles-ci. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les cellules dendritiques matures synthétiseront un fort taux d'IL-12 pro-inflammatoire au lieu de l'IL-10 et la différenciation des LT CD4+ naïfs en lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 (Mowat AM., 2003).

Ces LT effecteurs vont amplifier l'inflammation en sécrétant à leur tour des cytokines proinflammatoires comme : IFN- γ , TGF- β , IL-4 et IL-17 [35]. En effet, les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques CD8+ et les macrophages qui vont permettre l'élimination des bactéries pathogènes.

Les LTh2 permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale qui active les LB sécrétant des IgA et IgG pour combattre l'infection. Quant aux LTh17, ils sont impliqués à la fois dans le recrutement massif des cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles responsables des lésions intestinales mais également dans l'amplification de l'inflammation (Witowski J et al., 2000).

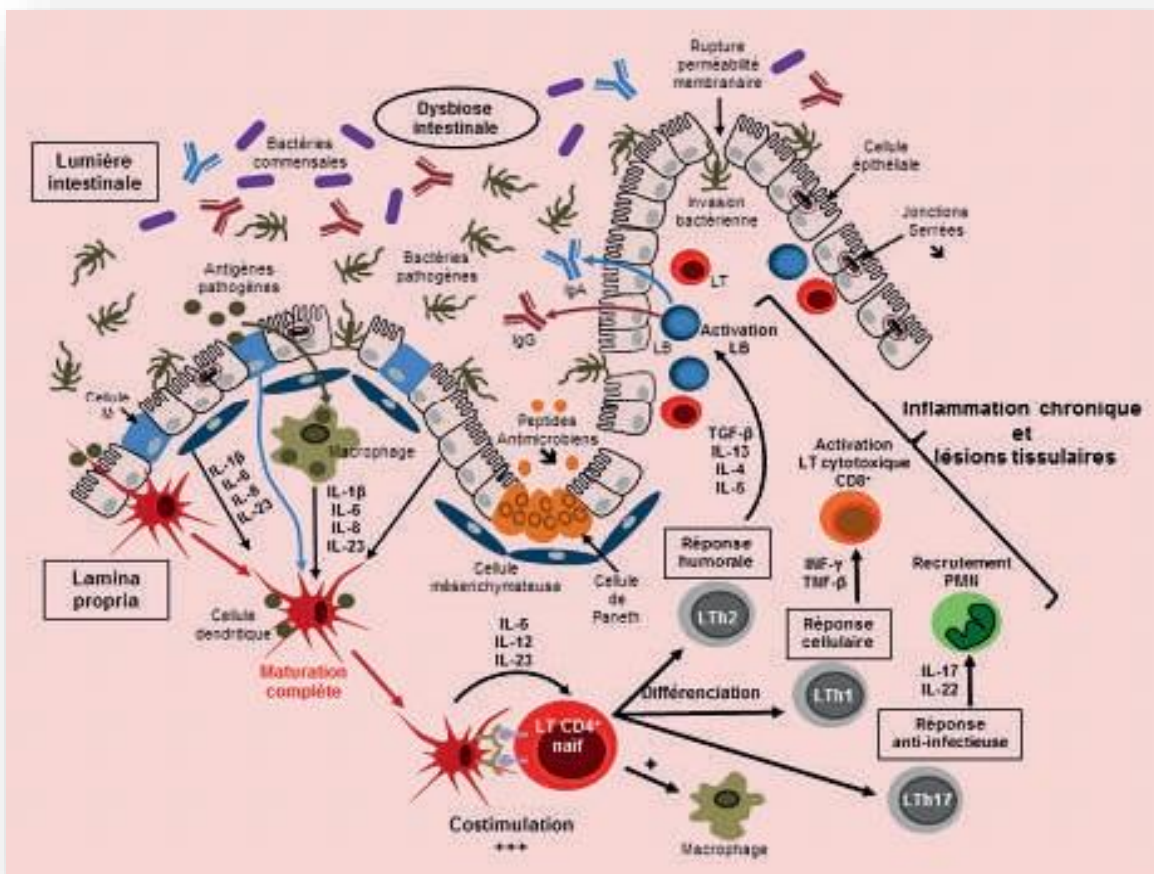


Figure 15 .Représentation schématique d'une paroi intestinale MICI (Tunay Kökten et al., 2016)

II.5.1.3. Inconvénients des traitements actuels des MICI

Les principaux traitements cliniques des MICI comprennent l'acide 5-aminosalicylique, les stéroïdes, les agents biologiques (anticorps anti-TNF- α), la nutrition entérale exclusive et la chirurgie. (Levine A et *al.*, 2019) Cependant, l'administration à long terme d'acide 5-aminosalicylique et de stéroïdes induit une inflammation du cœur ou du péricarde et de l'ostéoporose, bien qu'ils puissent soulager les symptômes pathologiques des MICI (Brown G.2016) Peu de patients sont aptes à recevoir une thérapie biologique, qui augmentera le risque d'infection et de tumeurs. (Bonovas S et *al.*, 2016) Par conséquent, il est urgent de trouver une thérapie avec une grande sécurité.

II.5.1.4. Traitement des MICI par les helminthes

À l'heure actuelle, les études expérimentales ont largement adopté des modèles de MICI induites par des réactifs chimiques chez la souris, tels que l'acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS), l'acide dinitrobenzène sulfonique (DNBS), le sel sodique de dextran sulfate (DSS) et le piroxicam. Ces réactifs chimiques peuvent induire des lésions épithéliales dans le côlon, une infiltration de cellules T CD4+ dans la lamina propria intestinale et des niveaux élevés d'IFN- γ . (Oh SY et *al.*, 2014)

Des travaux ont montré que les souris traitées au TNBS et infectées par des œufs de *Schistosoma* ont pu inhiber l'inflammation de type Th1 dépendant de la voie de signalisation IL-4 et atténuer la pathologie du côlon. (Elliott DE et *al.*, 2003) Lorsque des souris traitées au TNBS ont été infectées par *Trichinella spiralis*, les surnageants de l'homogénat du côlon ont montré plus d'IL-4 mais moins d'IFN- γ que les souris témoins, ce qui peut atténuer les dommages pathologiques causés par l'inflammation de type Th1 dans le côlon. (Xu J et *al.*, 2019) Les molécules solubles des œufs de *Schistosoma mansoni* et des ESP d'*Ancylostoma caninum* ont contrecarré les effets néfastes de l'IFN- γ et de l'IL-12 induits par le DSS dans le sérum de souris et ont favorisé de manière significative la libération de la cytokine anti-inflammatoire IL-10. (Ferreira I et *al.*, 2013)

Dans un autre modèle de souris IL-10^{-/-} induit par le piroxicam, l'infection par *Heligmosomoides polygyrus* a favorisé la production d'IL-13 dans la muqueuse intestinale et a inhibé la production d'IFN- γ et d'IL-12. Les cellules des ganglions lymphatiques mésentériques de souris infectées par *Heligmosomoides polygyrus* peuvent atténuer les lésions pathologiques du côlon. (Elliott DE et *al.*, 2004)

Une expérience clinique a montré que l'indice d'activité de la maladie coeliaque commençait à diminuer chez des patients partiels lorsqu'ils étaient infectés par *Necator*

americanus 20 semaines plus tard, ce qui pourrait être lié à l'augmentation des éosinophiles dans le sang. (Croese J et *al.*, 2006)

Une autre expérience clinique a montré que les symptômes étaient atténués chez 73 % des patients après 24 semaines d'infection par les ovules de *Trichuris suis*. Les patients traités avec des médicaments immunosuppresseurs ont montré un plus grand degré d'amélioration. (Summers RW et *al.*, 2005)

En outre, la réponse immunitaire de type Th2 induite par les helminthes peut augmenter la production de mucus par les cellules de gobelet intestinales, ce qui contribue à la croissance des bactéries *Clostridium* mais limite la croissance des *bacteroidetes*. (Ramanan D et *al.*, 2016) L'acétate et le butyrate produits par le microbiote intestinal modifié peuvent exercer des effets anti-inflammatoires pour protéger contre la colite. (shute a et *al.*,2021) Ces résultats montrent que la thérapie helminthique est une voie thérapeutique potentielle pour les MICI.

II.5.2. L'asthme allergique

II.5.2.1. Définition

L'asthme allergique est un sous-ensemble de l'asthme. Lorsque les patients sont exposés à des allergènes, ils présentent des symptômes tels qu'une respiration sifflante, une augmentation du mucus dans les voies respiratoires et une hyperréactivité des voies respiratoires. (Papi A et *al.*, 2018)

À l'heure actuelle, la prévalence de l'asthme allergique est en constante augmentation dans le monde entier, ce qui entraîne une pression médicale et économique pour les individus et les nations (Zhang Y, Zhang L., 2019).

II.5.2.2. Réponse immunitaire

La réaction allergique peut être scindée en trois phases successives.

La phase de sensibilisation au cours de laquelle s'instaure la mémoire immunitaire. Dans le cas de l'asthme allergique, la sensibilisation a lieu au niveau des voies respiratoires. L'antigène est pris en charge par les cellules dendritiques (DCs) des voies respiratoires qui sont activées et migrent vers les ganglions médiastinaux qui drainent les poumons. L'antigène est présenté aux cellules T, initiant ainsi la conversion des cellules T CD4 naïves en cellules Th2. Ces cellules Th2 interagissent avec les cellules B et induisent la production des IgE. Ces derniers diffusent localement et gagnent la circulation lymphatique et sanguine pour enfin être distribués systématiquement. Les IgE spécifiques et non-spécifiques se lient aux récepteurs IgE de haute affinité (FcεRI) à la surface des cellules, plus particulièrement des mastocytes. Cette phase de la

réponse allergique est asymptomatique mais elle met en veille un état immunitaire prêt à répondre rapidement en cas de réexposition des voies respiratoires à l'allergène (Galli, S.J et al., 2008)

La Phase effectrice comprend les phases de réaction immédiate et retardée. La phase immédiate a lieu dans les minutes qui suivent une nouvelle exposition à l'allergène contre lequel un individu est sensibilisé. Cette phase se caractérise par l'apparition, dans les premières minutes, de signes cliniques dépendants du tissu cible (irritation tissulaire, formation d'œdème, sécrétion de mucus et obstruction bronchique marquée due à un spasme du muscle lisse bronchique). Durant cette phase, l'allergène est reconnu par des IgE spécifiques, liés aux FcεRI à la surface des mastocytes et des basophiles.

Le complexe IgE/allergène induit l'agrégation des récepteurs, activant les mastocytes et les basophiles qui libèrent immédiatement le contenu de leurs granules cytoplasmiques. Il s'agit des molécules vasoactifs (les leukotriènes, l'histamine, les prostanoïdes) ou cytokiniques et chimiotactiques (MacGlashan, 2008).

Ces derniers induisent une vasodilatation et une bronchoconstriction et augmentent la production de mucus par les cellules caliciformes et la perméabilité vasculaire. Outre leur rôle dans la réaction immédiate, les mastocytes contribuent à la transition vers la réaction retardée en initiant le recrutement de cellules inflammatoires.

La phase tardive se déclare après 6-12 heures et s'éteint dans les 12-24 heures. Elle est caractérisée par l'infiltration des tissus enflammés par plusieurs types cellulaires dont les éosinophiles, les lymphocytes T et les basophiles. Ces cellules libèrent à leur tour des substances proinflammatoires cytotoxiques, telles que les protéines des granules des éosinophiles (Major Basic Protein (MBP)), responsables de la destruction de l'épithélium et de l'inflammation de la sous-muqueuse diminuant alors le diamètre des voies aériennes. Les sous populations lymphocytaires T auxiliaires majoritairement Th2 interviennent dans le recrutement des cellules effectrices et dans l'activation de l'épithélium bronchique.

Cette inflammation est chronique et aboutit à long terme à une modification de l'architecture des voies respiratoires, également nommée remodelage bronchique.

Ce dernier se caractérise par la desquamation de l'épithélium, une métaplasie des cellules caliciformes, un épaississement de la membrane basale et une hyperplasie des cellules musculaires lisses.

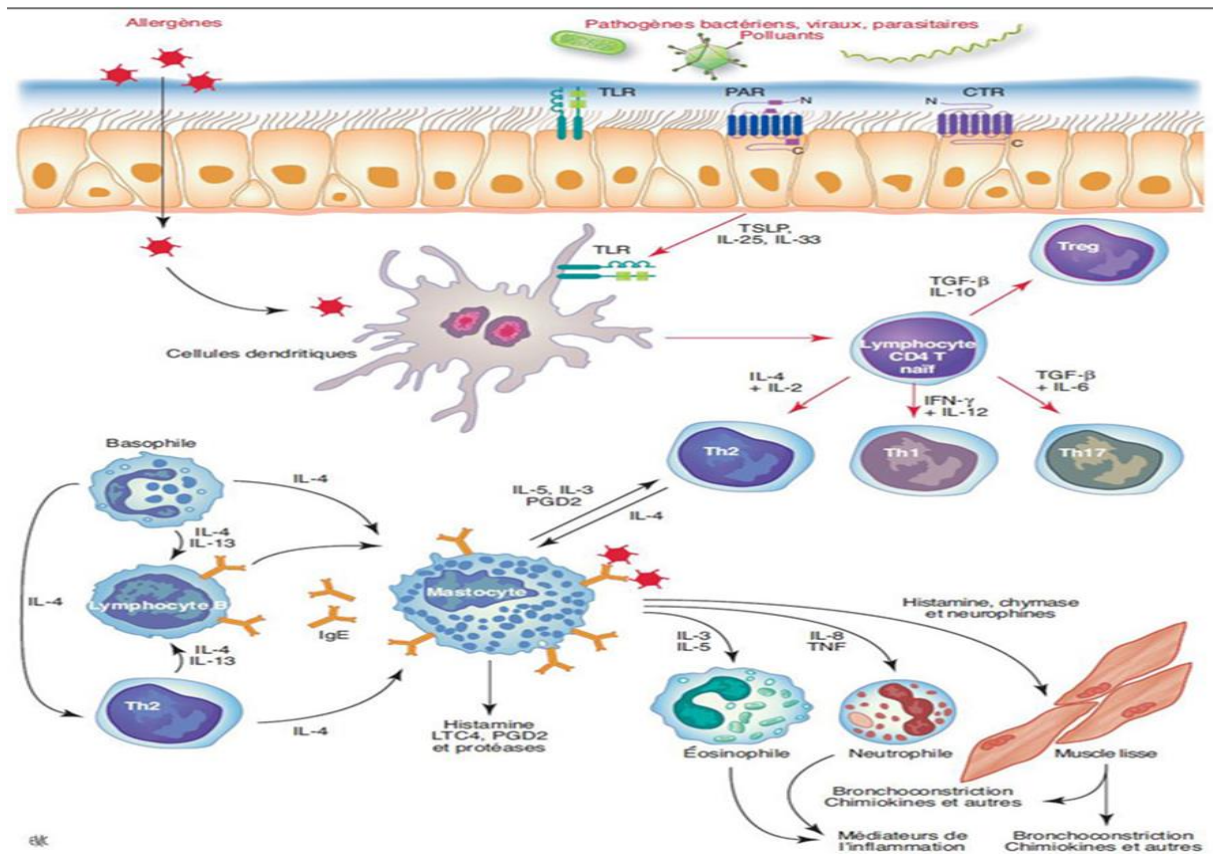


Figure 16. Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme (Létuvé S et Taillé C, 2013).

II.5.2.3. Inconvénients des traitements actuels de l'asthme allergique

Les options de traitement clinique actuelles de l'asthme allergique comprennent l'immunothérapie allergénique, les glucocorticoïdes et les bronchodilatateurs. (Azam MB et al., 2021)

Ces dernières années, grâce à des études plus approfondies sur la pathogénèse de l'asthme allergique, des agents biologiques ciblant des effecteurs immunitaires clés ont été largement utilisés dans les applications cliniques, tels que les produits biologiques anti-IL-5 et les anticorps monoclonaux anti-IgE. (Gregor MC et al., 2019)

Cependant, toutes ces thérapies présentent des inconvénients, tels que les effets secondaires des glucocorticoïdes et l'altération du système immunitaire causée par les agents biologiques. (Oray M et al., 2016)

II.5.2.4. Traitement de l'asthme allergique par les helminthes

L'infection par les helminthes peut réduire la morbidité de l'asthme allergique. L'infection par les helminthes s'accompagne souvent de taux élevés d'anticorps IgE, et la plupart des

anticorps ne sont pas spécifiques des allergènes et renforcent la tolérance des mastocytes aux allergènes. (Hamid F et al, 2015) En outre, chez les personnes asymptomatiques infectées par des helminthes, des taux élevés d'IgG4 peuvent également inhiber la dégranulation des cellules effectrices médiée par les IgE. (Adjobimey T, Hoerauf A., 2010)

De nombreuses études ont confirmé que l'infection par *Schistosoma mansoni*, *Heligmosomoides polygyrus* et *Trichinella* peut atténuer les changements pathologiques causés par les allergènes, tels que l'inflammation et l'hyperréactivité des voies respiratoires. (Hartmann S et al., 2009) Chez les souris infectées par *Schistosoma japonicum*, les CD peuvent libérer une grande quantité d'IL-10, nécessaire à la tolérance pour atténuer les symptômes de l'asthme allergique. Lorsque ces CD sont transférés de manière adoptive à des receveurs, le nombre de cellules T CD4+CD25+Foxp3+ et de cellules T CD4+CD25+IL-10+ augmente et l'inflammation allergique des voies respiratoires est supprimée. (Liu JY et al, 2011) L'IL-4, l'IL-13 et l'IL-10 peuvent induire une activation alternative des macrophages qui libèrent une grande quantité de cytokines anti-inflammatoires afin de limiter la réponse inflammatoire.

En outre, *Heligmosomoides polygyrus* ou *Trichinella spiralis* peuvent inhiber l'inflammation allergique induite par l'OVA par l'intermédiaire des cellules Treg. (Aranzamendi Cet al., 2013) De manière inattendue, il a été rapporté que la thérapie helminthique n'avait pas d'effet évident sur l'évolution clinique de l'asthme allergique. (Bager P et al., 2010) L'infection par *Ascaris lombricoïdes* augmente le risque d'asthme non allergique, il est donc nécessaire d'évaluer l'effet des charges helminthiques et des espèces d'helminthes sur le développement de l'asthme. (Mohammad zadeh I et al., 2019)

Cela peut s'expliquer par le fait que les différentes compositions des ESP à divers stades de l'infection helminthique ont exercé des effets immunitaires variables. En outre, une autre explication possible est que l'infection helminthique doit se produire avant le développement de l'asthme allergique, afin de prévenir son développement plutôt que de le traiter.

II.5.3. Polyarthrite rhumatoïde

II.5.3.1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique, systémique, à médiation immunitaire associée à une diminution de l'espérance de vie et à une altération de la qualité de vie. Cette maladie dévastatrice se caractérise par une inflammation chronique et une hyperplasie synoviale conduisant à la destruction du cartilage et de l'os avec pour conséquence une incapacité permanente (Bevaart L et al., 2010).

II.5.3.2. Réponse immunitaire

Les anomalies immunologiques importantes comprennent des complexes immuns produits par les cellules de la membrane synoviale et les vaisseaux sanguins inflammatoires. Les plasmocytes produisent des anticorps (p. ex., facteur rhumatoïde, anticorps antipeptide anticyclique citrulliné [anticyclic citrullinated peptide, anti-CCP] antibody) qui contribuent à ces complexes, mais des arthrites destructrices peuvent être observées en leur absence. Les macrophages migrent également vers la membrane synoviale au début de la maladie ; l'augmentation des cellules bordantes de la paroi d'origine macrophagique est au premier plan ainsi que l'inflammation des vaisseaux. Les lymphocytes qui infiltrent le tissu synovial sont principalement des lymphocytes T CD4+. Les macrophages et les lymphocytes produisent des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires (p. ex., TNF [Tumor Necrosis Factor] -alpha, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF], diverses interleukines, l'interféron-gamma) dans la synoviale. La libération des médiateurs inflammatoires et de diverses enzymes contribue aux manifestations systémiques et articulaires de la polyarthrite rhumatoïde, en particulier à la destruction du cartilage et de l'os.

Dans les articulations affectées de manière chronique, la fine membrane synoviale normale prolifère, s'épaissit et développe de nombreux replis villositaires. Les cellules synoviales bordantes élaborent de nombreux facteurs, dont une collagénase et la stromélysine, qui contribuent à la destruction du cartilage, IL-1 et TNF-alpha, qui stimulent la destruction du cartilage et l'absorption osseuse causée par les ostéoclastes, l'inflammation synoviale, et les prostaglandines (qui potentialisent l'inflammation). Un dépôt de fibrine, une fibrose et une nécrose sont aussi présents. Le tissu synovial hyperplasique (pannus) libère ces médiateurs inflammatoires qui érodent le cartilage, l'os sous-chondral, la capsule articulaire et les ligaments. Les leucocytes polynucléaires représentent en moyenne environ 60% des globules blancs du liquide synovial.

Des nodules rhumatoïdes se développent chez environ 30% des patients qui présentent une polyarthrite rhumatoïde. Ce sont des granulomes constitués d'une région nécrotique centrale entourée de macrophages histiocytaires en palissade, tous bordés par des lymphocytes, des plasmocytes et des fibroblastes (McInnes IB, Schett G., 2011)

II.5.3.3. Inconvénients des traitements de polyarthrite :

Le traitement de fond ou les traitements à base de corticoïdes peuvent augmenter le risque de développer des pneumonies ou une péricardite (inflammation de la membrane qui enveloppe le cœur). VIDAL

II.5.3.4. Traitement par les helminthes :

La relation inverse observée il y a longtemps entre la prévalence des infections helminthiques et celle de la PR et d'autres maladies auto-immunes suscite beaucoup d'intérêt dans le concept de thérapie helminthique. (Finlay CM et al., 2016)

Des études impliquant l'infection délibérée par des parasites helminthes vivants visant à atténuer la réponse immunitaire anormale ont donné des résultats prometteurs (Fleming JO, Weinstock JV., 2015).

Néanmoins, les effets néfastes de la pathologie induite par l'infection helminthique restent une préoccupation majeure. Par conséquent, l'utilisation d'antigènes dérivés d'helminthes qui peuvent reproduire les avantages de l'infection helminthique sur la modulation immunitaire, sans risque de contracter une maladie parasitaire, gagne maintenant plus de terrain (Maizels RM., 2016).

Les travaux ont étudié l'effet des antigènes dérivés de l'helminthe : *S. _ mansoni* ou *T. _ spiralis* dans un modèle de PR chez le rat.

Les principaux résultats de cette étude soutiennent un effet protecteur clinique et histopathologique des deux antigènes contre la progression de l'arthrite, avec une modulation favorable des cytokines provenant des cellules Foxp3 + Treg. (Osada et al., 2009) . Ont démontré que l'infection prophylactique par *S mansoni* atténuait l'arthrite induite par le collagène II chez la souris.

Des résultats similaires ont également été rapportés avec *S. japonicum* (He Y et al., 2010). Pendant ce temps, (Sun et al., 2010). Démontré un potentiel thérapeutique de la molécule de protéine recombinante dérivée de *S. Japonicum*, dans l'AA arthrite adjuvante chez le rat.

De même, l'infection par *S. japonicum* stimule la production de cellules foxp3+Treg chez l'homme (Romano A et al., 2016). L'atténuation des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17 est corrélée négativement avec l'expansion des cellules Treg dans de nombreuses études (Lee SY et al., 2016).

Il est intéressant de noter que l'activité suppressive des cellules Treg et de sa cytokine IL-10 n'est pas seulement limitée à l'amortissement du sous-ensemble actif pro-inflammatoire Th1/Th17 de cellules effectrices, mais s'étend également pour servir d'inhibiteur de l'ostéoclastogénèse et des lésions osseuses (Moudgil KD et al., 2011).

Dans ces études, il a été conclu que la réponse immunitaire générée contre l'infection est à l'origine de l'effet modulateur des helminthes sur la réponse immunitaire de l'hôte à l'arthrite collagène.

Une caractéristique bien connue était que la polarisation Th2 évoquée en réponse à une infection par les helminthes aurait en théorie la capacité de supprimer les réponses Th1 pro-inflammatoires qui sont principalement impliquées dans la génération d'une réaction immunitaire dérégulée dans la PR (Matisz CE et al., 2011).

Par conséquent, l'augmentation des cytokines Th2 protectrices (par exemple IL-4) et la suppression des cytokines Th1 pathogènes (TNF- α et IFN- γ) ont été proposées pour expliquer l'effet anti-arthritique des helminthes.

II.5.4. Cancer

II.5.4.1. Définition

Maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégulées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (selon Institut National de Cancer)

II.5.4.2. Réponse immunitaire

Les recherches actuelles en immunothérapie tentent de comprendre comment le système immunitaire réagit lorsqu'il est confronté à une cellule tumorale. Ces recherches ont abouti à la modélisation du cycle immunitaire anti-tumoral qui est composé de 7 étapes clés qui permettent au système immunitaire de lutter contre le cancer. (Daniel S. Chen, Ira Mellman.,2013)

- **Première étape** : libération des antigènes. La cellule cancéreuse libère dans l'environnement de la tumeur ses protéines étrangères, les antigènes tumoraux.
- **Deuxième étape** : présentation des antigènes. A l'intérieur des ganglions lymphatiques, les lymphocytes T, reconnaissent les antigènes tumoraux.
- **Troisième étape** : activation des lymphocytes. Les antigènes activent les lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques.
- **Quatrième étape** : migration des lymphocytes. Les lymphocytes T migrent dans les vaisseaux sanguins vers la périphérie de la tumeur.
- **Cinquième étape** : infiltration des lymphocytes dans la tumeur.
- **Sixième étape** : fixation aux cellules de la tumeur. Une fois dans la tumeur, les lymphocytes se lient aux cellules cancéreuses
- **Septième étape** : destruction des cellules cancéreuses

LES 7 ÉTAPES CLÉS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

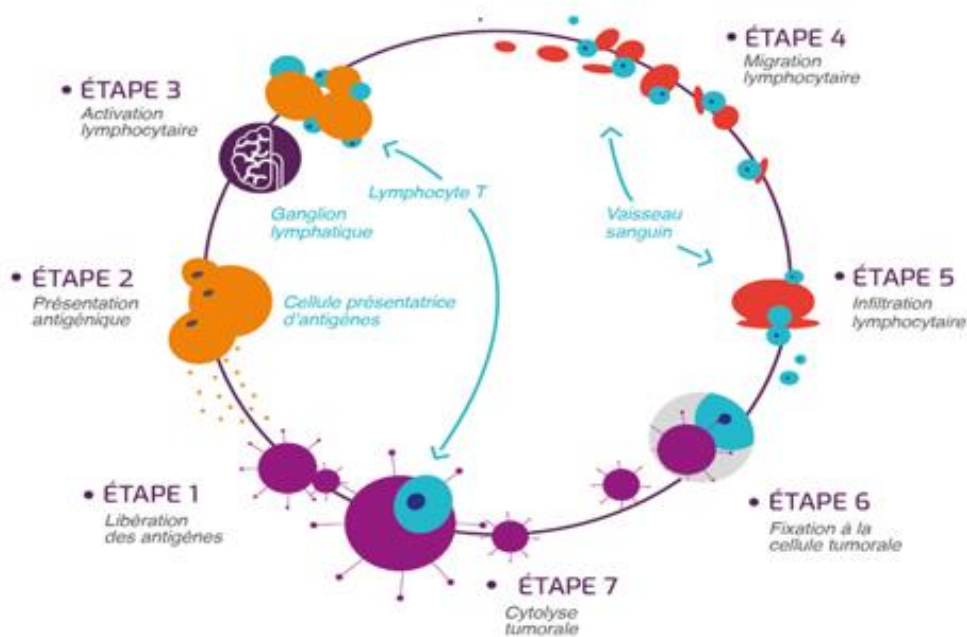


Figure 17. Schéma présentatif les étapes de l'immunothérapie de cancer (Daniel S. Chen, Ira Mellman., 2013)

II.5.4.3. Inconvénients des traitements de cancer

Radiothérapie : Les effets adverses viennent du fait qu'outre la tumeur visée, les radiations atteignent les tissus qu'elles traversent et les zones voisines de la tumeur.

La chirurgie par radiofréquence : destruction du tissu tumoral par la chaleur dégagée par une électrode introduite dans la tumeur.

Chimiothérapie : La chimiothérapie peut endommager les cellules des muqueuses qui finissent par devenir enflammées, une affection qu'on appelle mucosite. Cela peut provoquer la formation d'ulcères douloureux, des saignements et des infections. INSTITUT NATIONAL DU CANCER

II.5.4.4. Traitement par les helminthes

L'implication de ces parasites dans le développement du cancer est différente et non comprise. Les helminthes ont été identifiés comme promoteurs de certains néoplasmes, 8-10 tandis que d'autres ont été signalés comme régulateurs négatifs du développement du cancer, (Callejas Blanca et al., 2018)

Néanmoins, les mécanismes d'action déclenchés par les parasites dans la modulation du développement du cancer sont divers et incomplètement décrits.

Les helminthes carcinogènes

Les helminthes identifiés comme cancérigènes comprennent les trématodes *Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*, transmis par les poissons, et la douve du sang *Schistosoma haematobium*, tous classés par le Centre international de recherche sur le cancer dans les agents biologiques cancérigènes du groupe 1 (Gouveia, et al., 2019).

Les mécanismes connus du cancer induit par les helminthes comprennent l'inflammation chronique, la modulation du système immunitaire de l'hôte, l'inhibition de la communication intracellulaire, la perturbation des voies de prolifération et apoptose, l'induction de l'instabilité génomique et la stimulation de la progéniture des cellules souches malignes (Mayer et Fried, 2007).

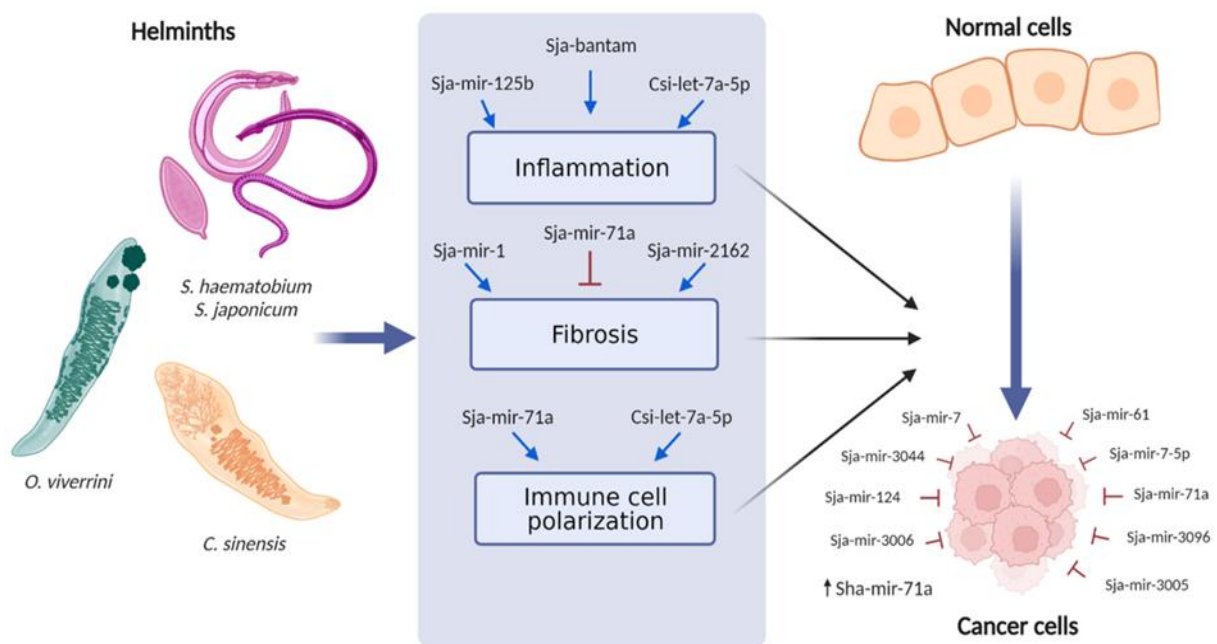


Figure 18. Les helminthes carcinogènes. (Leija-Montoya et al., 2022)

Les helminthes peuvent favoriser la tumorigenèse par différents processus tels que l'inflammation chronique, la polarisation des cellules immunitaires telles que les macrophages et les cellules T, ou en induisant des lésions persistantes dans les tissus, ce qui peut entraîner des effets indésirables tels que la fibrose. Les miARN exprimés et sécrétés par les helminthes impliqués dans le cancer chez l'homme peuvent moduler ces processus.

Certains miARN d'helminthes ont montré une activité antitumorale directe. Les miARN de parasites pourraient être utiles dans la thérapie et le diagnostic ; par exemple, un miARN de *S. haematobium* est abondant dans l'urine de patients atteints d'un cancer de la vessie associé à une infection. (Leija-Montoya et al., 2022)

Régulation négative du Cancer :

Les protozoaires tels que *Toxoplasma gondii* et *Trypanosoma cruzi* ont un effet antitumoral sur certains types de cellules cancéreuses grâce à leur capacité antiangiogénique, à la réactivation de la réponse immunitaire et à l'induction de l'apoptose.

D'autre part, *Taenia crassiceps* est capable de réguler la réponse inflammatoire favorisant le cancer. *Echinococcus granulosus* possède différents mécanismes antitumoraux, tels que la réactivation de la réponse immunitaire et l'effet antiprolifératif sur les cellules transformées, ainsi que *Trichinella spiralis* qui a un effet régulateur sur l'invasion et les métastases et les signaux antiprolifératifs.

Des travaux antérieurs ont indiqué que la préinfection par *Taenia crassiceps* (un helminthe) réduisait le développement du cancer colorectal associé à une colite. (Callejas et al., 2018).

L'effet de *Trichinella spiralis* sur un modèle de mélanome basé sur une injection sous-cutanée de cellules B16-F10 a été décrit dans le cadre de l'immunothérapie par agents biologiques, où l'infection orale préalable avec la larve L1 de *T. spiralis* a diminué la croissance de la tumeur et les métastases aux poumons en réduisant la production de certaines chimiokines, telles que CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13 et IL-4 (Kang et al., 2013). Intéressant, l'augmentation de CXCL10 a également été associée à des cancers humains avancés tels que le mélanome malin.

L'extrait brut de *Trichinella spiralis* a également inhibé la prolifération cellulaire par l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ou S de la lignée cellulaire de leucémie myéloïde chronique humaine K562 et de la lignée cellulaire d'hépatome H7402. (Callejas et al., 2018).

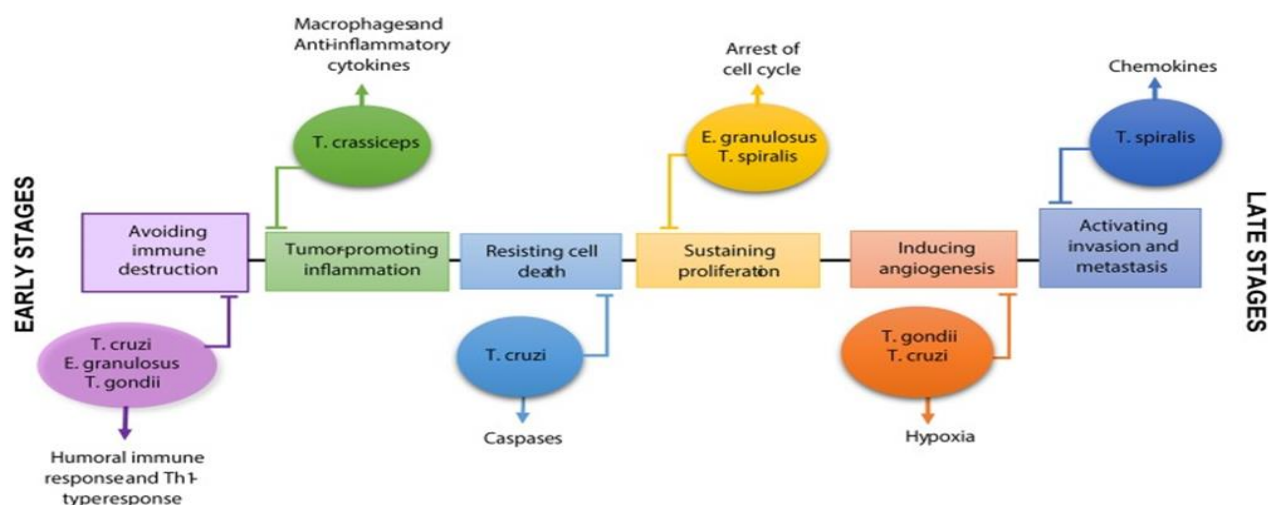


Figure 19. Les parasites impliqués au cours du développement du cancer avec leur cibles thérapeutiques (Callejas et al., 2018)

II.6. Efficacité de l'helminthothérapie dans la prévention du rejet des allogreffes

Le pouvoir immunomodulateur des helminthes a été étudié en tant que nouvelle stratégie de prévention du rejet de l'allogreffe après la transplantation. Pour cela plusieurs recherches ont été réalisés (Kiss et al., 2020).

Dans deux études portant sur des allogreffes de peau, l'administration de larves vivantes de *T. spiralis* et de *T. pseudospiralis* a entraîné des améliorations similaires de la survie des allogreffes par rapport au contrôle (Szkudlinski., 1996).

Différentes études comparant l'administration d'*Echinococcus* ou de *Trichinella* dans des modèles d'allogreffes cardiaques, avec une survie de l'allogreffe allant de 16,17 à 23 jours, respectivement (Deng et al., 2016).

Parmi les thérapies par infection vivante, l'administration de *N. brasiliensis* a montré la prolongation la plus significative de la survie du greffon (Liwski et al.,2000). Cependant, dans l'ensemble des études, l'augmentation la plus importante de la survie de l'allogreffe a été observée avec l'administration d'une protéine recombinante dérivée de *P. westermani*, qui a montré une prolongation de la survie de l'allogreffe de 86 jours par rapport aux animaux témoins (témoin : $18 \pm 0,5$, traitement : 104 ± 33 , $p < 0,05$) (Hamajima et al., 1994).

La survie prolongée de l'allogreffe grâce à l'infection vivante a toujours été associée à une diminution significative des niveaux de cytokines pro-inflammatoires (principalement $IFN\gamma$ et IL-17) et à une augmentation parallèle des cytokines Th2/Treg (IL-4 et IL-10) (Liwski et al.,2000).

A l'appui de ces observations, un certain nombre d'études ont montré une augmentation du nombre de Tregs (Foxp3+, CD25+) dans le tissu du greffon en réponse à la fois à l'infection par les helminthes et à l'administration de produits dérivés des helminthes (Dutta et al., 2010)

En outre, on a observé une plus grande quantité d'éosinophiles dans le tissu du greffon chez les animaux recevant une thérapie à base d'helminthes. (Deng et al., 2016).

Cependant, d'autres études sont nécessaires pour déterminer l'helminthe le plus approprié pour une allogreffe spécifique, pour élucider la dose et la voie d'administration optimales, et pour mieux comprendre la modulation des réponses immunitaires qui peuvent induire la tolérance.

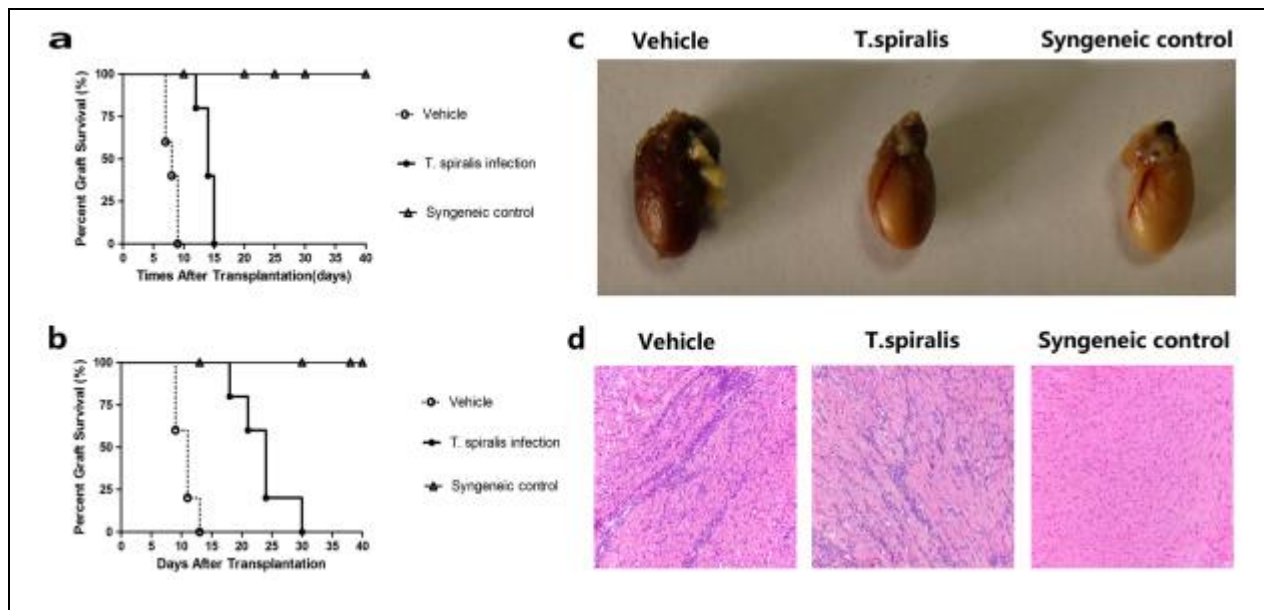


Figure 20. L'infection à *T. spiralis* après transplantation prolonge la survie du greffon cutané et cardiaque chez les receveurs. **a** Survie de l'allogreffe cutanée. **b** Survie de cœurs BALB/c ou C57BL/6 naïfs transplantés dans des souris C57BL/6. **c** Photographies représentatives des greffons cardiaques au jour 7. **d** Modifications pathologiques des greffons cardiaques 7 jours après la transplantation. (Gengguo Deng et al., 2016)

Chapitre III :

**Place de *l'Echinococcus grannulosus*
dans l'helminthothérapie**

Chapitre III. Place de l'*Echinococcus grannulosus* dans l'helminthothérapie

III.1. Rôles de différents constituants d'*E. grannulosus* dans l'helminthothérapie

Récemment plusieurs sciences rechercher ont étudié l'implication du Plathelminthes Eg dans l'helminthothérapie.

La diversité moléculaires immuno- modulatrice de ce parasite a permis de suggérer son utilité dans plusieurs sévères maladies inflammatoires et auto-immune

Pour cela nous allons voie l'effet immuno- modulatrice de ses différents constituants :

III.1.1. La membrane lamellaire

➤ Colite :

Les travaux de Khelifi et al indiquent qu'une infection antérieure par *E. grannulosus* peut protéger efficacement les souris contre la colite induite par le DSS. De plus, ces résultats suggèrent que l'infection à *E. grannulosus* diminue la production de TNF- α et l'induction d'iNOS par l'inhibition de NF- κ B, ce qui réduit à son tour la gravité de la colite induite par le DSS. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider pleinement le mécanisme exact impliqué dans l'immuno-modulation de l'inflammation de la colite.

En plus de son rôle crucial dans l'activation des macrophages il a été démontré que l'IFN- γ de par sa dualité fonctionnelle, contribue à l'altération de la barrière épithéliale intestinale via l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales (Yang et al., 2003 ; Neurath, 2014). De plus, la neutralisation ou l'inhibition de la production de l'IFN- γ permet d'atténuer l'inflammation intestinale dans différents modèles de colite expérimentale (Powrie et al., 1994). Cependant, le traitement des patients atteints de la MC avec le fontolizumab (anticorps anti-IFN- γ) n'a montré aucune efficacité clinique suggérant l'implication d'autres médiateurs de l'inflammation (Reinisch et al., 2006).

D'autres travaux ont montré que le traitement des souris du groupe DSS/ML par l'extrait brut de la ML a induit une diminution de l'expression des cytokines pro inflammatoires : TNF- α , IL-1 β au niveau de la muqueuse colique et une importante réduction des taux du TNF- α , IFN- γ , IL-17A ainsi qu'une augmentation de la production de l'IL-10 au niveau systémique. Ces résultats sont corrélés à une régression de l'activité du facteur de transcription NF- κ B ainsi qu'une diminution de l'expression de la NOS-2 au niveau de la muqueuse colique des souris du groupe DSS/ML.

Benzouz et al ont montré que la membrane lamellaire (ML) du kyste hydatique induit une inhibition de la production des médiateurs inflammatoires (NO, IL-17A) et l'induction de la production d'IL-10 sur les cellules immunitaires des patients Algériens avec un asthme ou une rhinite allergique (Benazzouz et al., 2023).

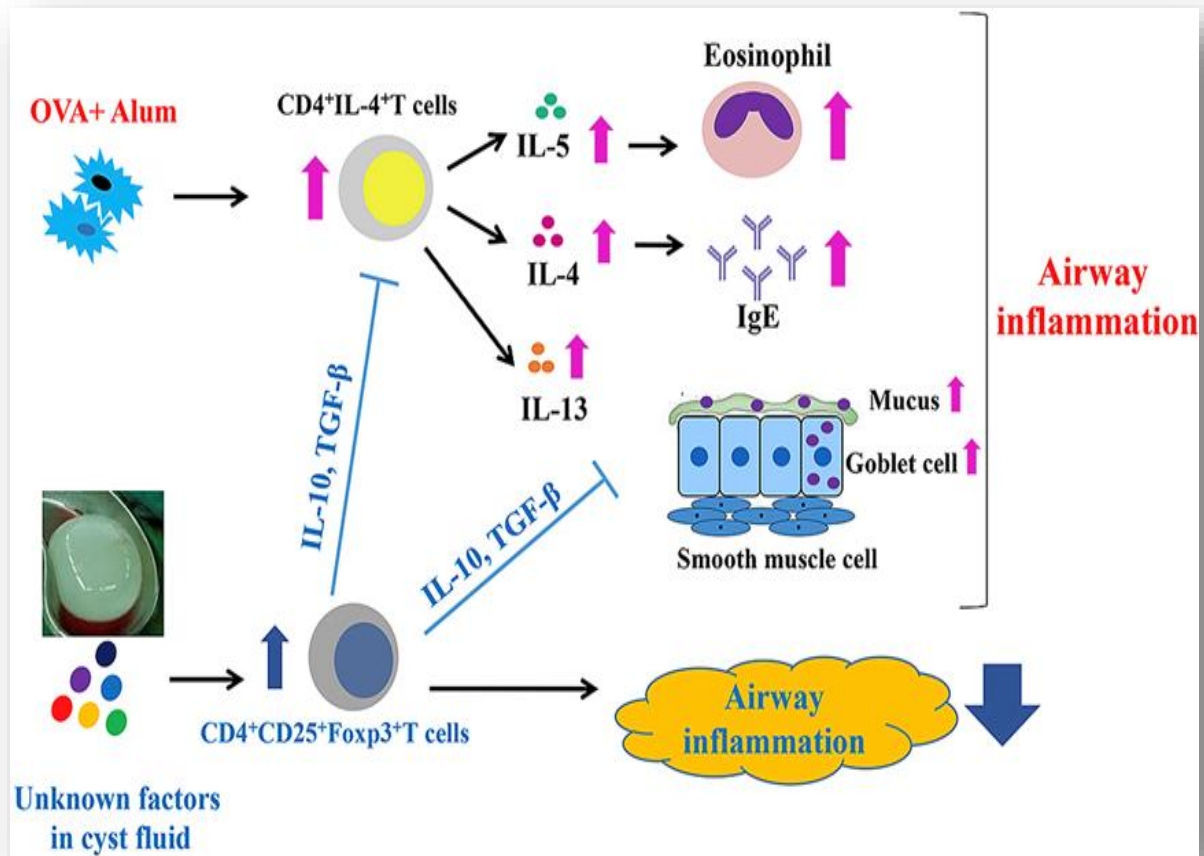


Figure 22. Effets thérapeutiques du liquide kystique d'*Echinococcus granulosus* sur l'inflammation allergique des voies respiratoires (Hye-Jin Kim et al., 2019)

III.1.2. Antigène B

➤ MICI

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont des maladies chroniques caractérisées par des lésions de la barrière épithéliale liées à l'inflammation dans le tractus intestinal. L'infection par les helminthes réduit les symptômes de la maladie auto-immune en régulant les réponses inflammatoires sur la base de la théorie de l'hygiène.

L'infection par *Echinococcus granulosus* et l'AgB peuvent améliorer les conditions des MICI en induisant un profil cellulaire à prédominance M2 et en diminuant les macrophages de type 1 dans la lamina propria intestinale. En outre, l'intervention de l'AgB a induit des changements dans l'état du microbiote du canal gastro-intestinal et inverse l'expression du NO. L'AgB pourrait donc être un médicament candidat pour le traitement des MICI (Bao et al., 2022).

L'activation de la voie Treg par le parasite *Echinococcus granulosus* ou ses produits a été montré par plusieurs travaux (Kim et al., 2019, Jeong et al., 2021)

➤ **Polyarthrite**

L'antigène B (AgB) est une lipoprotéine sécrétée dans le kyste hydatique par les larves d'*Echinococcus granulosus*.

Echinococcus granulosus et semble être responsable de la régulation de l'équilibre immunitaire de l'hôte via la réponse Th2 pour favoriser la survie du parasite. Une réponse Th2 peut supprimer la réponse Th1 pro-inflammatoire générée dans plusieurs immunopathologies, telles que l'arthrite rhumatoïde.

Ces résultats suggèrent un effet de l'AgB sur la physiopathologie initiale de l'arthrite, réduisant l'afflux de cellules inflammatoires dans les articulations du genou des souris souffrant d'arthrite aiguë. Il a également montré un potentiel analgésique et anti-inflammatoire sur des modèles murins d'arthrite rhumatoïde, soulignant le rôle immunomodulateur des protéines des helminthes parasites sur les maladies à médiation immunitaire. (Siracusano A, et al., 2008)

➤ **sclérose en plaques**

Les résultats indiquent que l'antigène B a démontré des effets bénéfiques. Il a réduit à la fois la sévérité des symptômes et l'altération des cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires. De plus, il a augmenté la densité de myéline et les performances motrices et a diminué le niveau de NOx et de TLR4.

Par conséquent, il apparaît que l'antigène B joue un rôle critique dans la régulation de l'immunité et qu'il peut être utilisé comme agent thérapeutique possible pour moduler le système immunitaire chez les patients atteints de SEP sclérose en plaques. (mariki et al., 2023)

➤ **Cancer**

Au stade chronique, le contenu du kyste hydatique sera libéré dans le foie ou d'autres sites d'infection lorsque le kyste meurt ou se rompt. Le contenu hautement immunogène du kyste hydatique activera rapidement l'immunité innée et convertira la réponse Th-2 en réponse Th-1, qui protège contre le cancer.

AgB, un autre puissant inhibiteur de l'élastase des neutrophiles fortement exprimé dans le kyste hydatique, peut présenter un effet anticancéreux par inhibition de l'élastase des neutrophiles et de la chimiotaxie des neutrophiles. Pendant ce temps, le protoscolex peut également jouer un rôle dans l'effet anticancéreux. (Guan W et al., 2019)

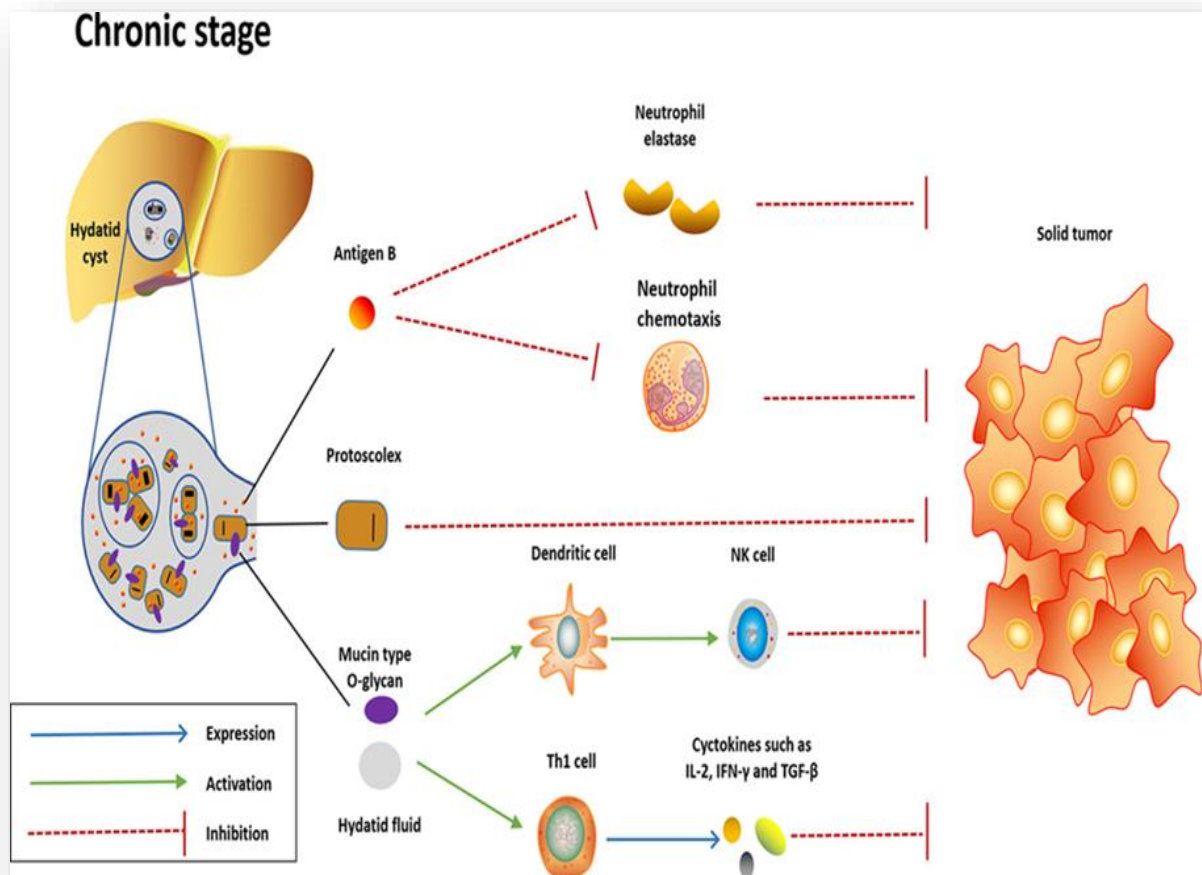


Figure 23. Mécanismes potentiels sous-jacents à l'effet anticancéreux induit au stade chronique de l'infection à *Echinococcus granulosus*. (Guan W et al., 2019)

III.1.3. Oncosphère

➤ Cancer

Les études montrent qu'au stade aigu, le EgKI-1 (la protéine EgKI-1 sécrétée par *E. granulosus* oncosphères est capable de tuer directement les cellules cancéreuses.) libéré par l'oncosphère annulera puissamment l'élastase des neutrophiles et perturbera le cycle cellulaire, induisant ainsi un effet anticancéreux contre plusieurs types de cancer. Pendant ce temps, l'O-glycane de type mucine de ce parasite sera reconnu par le système immunitaire de l'hôte, activant ainsi les réponses immunitaires innées et polarisées Th-1, qui protègent contre le cancer. (Guan W et al., 2019)

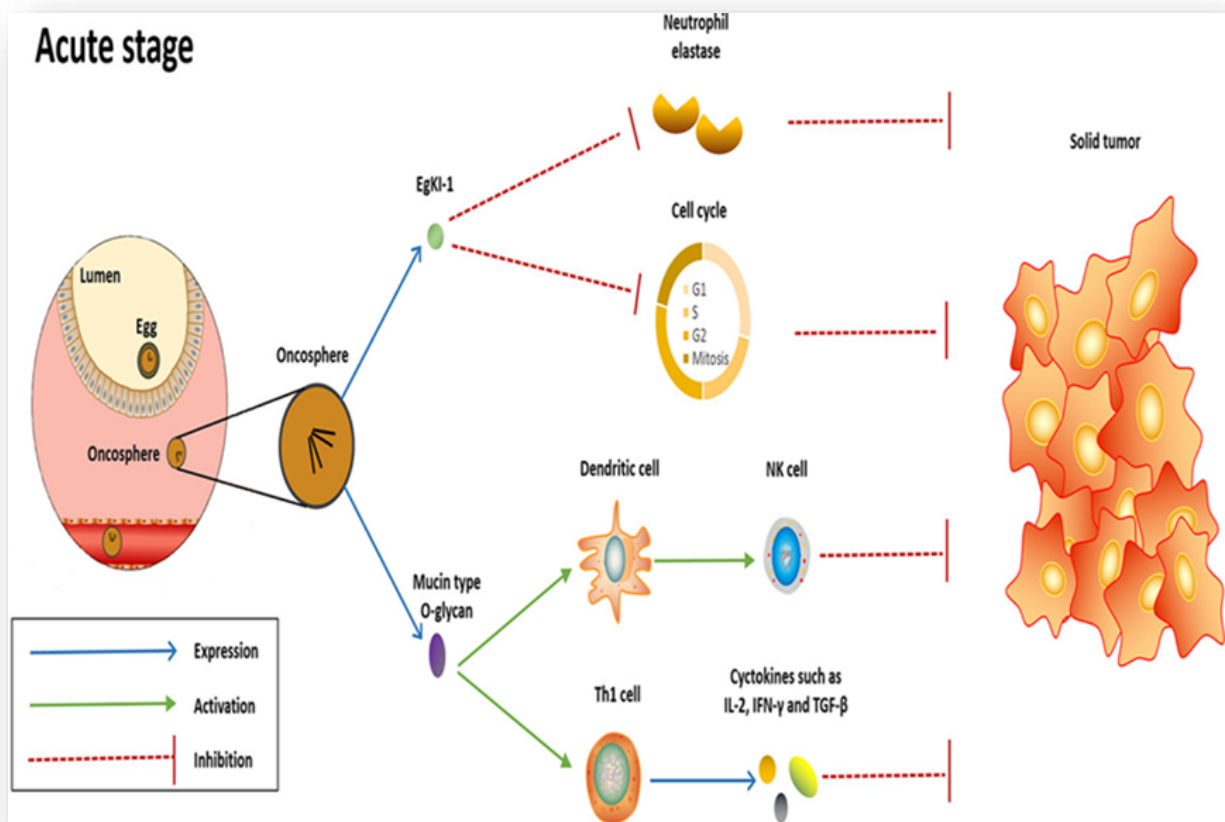


Figure 24. Mécanismes potentiels sous-jacents à l'effet anticancéreux induit au stade aigu de l'infection à *Echinococcus granulosus*. (Guan W et al., 2019)

Conclusion

Conclusion

Dans ce travail nous avons voulu déterminer des preuves accablantes provenant d'études que les infections par les helminthes exercent une forte activité immunomodulatrice et qui sont capables d'inhiber, d'altérer et de modifier d'autres réponses immunitaires en cours. Parmi eux *E. granulosus*, qui peut protéger efficacement contre les différentes maladies inflammatoires MICI, Polyarthrite rhumatoïde, Asthme, rejet du greffe et Cancer ; afin de prévenir les inconvénients et les effets des traitements actuelles et obtenir des traitements alternatives bonnes et efficaces.

Au regard de cette recherche, nous allons focaliser sur la place de kyste hydatique dans l'helminthothérapie on va détailler sur l'importance de ses constituants :

La ML exerce un rôle immuno-régulateur et anti-inflammatoire au cours de ce modèle de colite induite par le DSS et elle induit une inhibition de la production des médiateurs inflammatoires (NO, IL-17A) et l'induction de la production d'IL-10 sur les cellules immunitaires des patients avec un asthme.

L'AgB peuvent améliorer les conditions des MICI en induisant un profil cellulaire à prédominance M2 et en diminuant les macrophages de type 1 dans la lamina propria intestinale. En outre, l'intervention de l'AgB a induit des changements dans l'état du microbiote du canal gastro-intestinal et inverse l'expression du NO.

Echinococcus granulosus et semble être responsable de la régulation de l'équilibre immunitaire de l'hôte via la réponse Th2 pour favoriser la survie du parasite. Une réponse Th2 peut supprimer la réponse Th1 pro-inflammatoire générée dans plusieurs immunopathologies, telles que l'arthrite rhumatoïde.

AgB peut présenter un effet anticancéreux par inhibition de l'élastase des neutrophiles et de la chimiotaxie des neutrophiles. Pendant ce temps, le protoscolex peut également jouer un rôle dans l'effet anticancéreux

La protéine EgKI-1 sécrétée par *E. granulosus* oncosphères est capable de tuer directement les cellules cancéreuses.

Enfin, l'utilisation de molécules anti-inflammatoires dérivées d'helminthes pourrait offrir une nouvelle voie prometteuse moins controversée, et peut-être plus agréable au goût, pour le développement de médicaments anti-inflammatoires.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **A.N.O.F.E.L, (2014)** - Association Française des Enseignants de parasitologie et Mycologie Echinococcoses. Ed .UMVF, Paris, 10 p.
- **Abdelmoula- Cheikhrouhou L., Amira C., Chaabouni L., (2005).**L'hydatidose vertébrale :apport de l'imagerie médicale et actualités thérapeutiques. A propos d'un cas. *Bull. Soc. Path.Exot.*, 2005, 98,114-117.
- **Acha P.N., Szyfres B., (2005).** “Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux”. 2ème édition, O.I.E, p : 794-813.
- **Adjobimey T, Hoerauf A.(2010)** Induction de l'immunoglobuline G4 dans la filariose humaine : un indicateur de l'immunorégulation. *Ann Trop Med Parasitol.*;104 : 455–464.
- **Al-Bassel, DA; Stietieh, FM ; Farrag, AM (2000-04-01).** "Sur la morphologie de *Heligmosomoides polygyrus* (Nematoda-Trichostrongylidae) du mulot *Apodemus sylvaticus*" *Journal de la Société égyptienne de parasitologie* . 30 (1): 43–49.
- **Aliane, A., & Atilous, M. (2017).** Kyste hydatique du foie: Etude rétrospective d'une cohorte de patients traités au service de chirurgie générale du CHU de Bejaia. *Mém. Doctorat. Univ. Bejaia*, 155p.
- **Ammari.F, Heis.H, (2001).** *Management of hydatid disease of the lung.* *Eur Surg Res* 2001;33:395-8
- **Amri, M., Gharnaout, M., & Touil-Boukoffa, C. (2015).** Systemic production of nitric oxide during severe asthma: immunomodulation by the helminth *echinococcus granulosus*. *Clinical and Translational Allergy*, 5(2), 1-1.
- **ANOFEL. (2007).** Association des enseignants et des praticiens hospitalier titulaires de parasitologie et mycologie médicale –Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Masson édition
- **Aranzamendi C, de Bruin A, Kuiper R, (2013)** Protection contre l'inflammation allergique des voies respiratoires pendant les phases chroniques et aiguës de l'infection à *Trichinella spiralis* . *Clin Exp Allergie* . 2013;43:103–115.
- **Archer, GT, JE Robson et AR Thompson. (1977).** Éosinophilie et hyperplasie mastocytaire induite par les phospholipides parasites. *Pathologie* 9 : 137-153.
- **Azam MB, Chhabra S, Agrawal S, et al.(2021)** Homme de 37 ans souffrant d'asthme bronchique et d'hypoxémie inexplicée. *Poitrine* ;160:e633–e638.

- **Bager P, Arned J, Ronborg S, et al. (2010)** *Trichuris suis* ova thérapie pour la rhinite allergique: un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *J Allergy Clin Immunol* . 2010;125 :123–130 e121-123.
- **Bahri R., (2016)** - *La prise en charge de l'hydatidose du système nerveux central* : Expérience du service de neurochirurgie du CHU Mohammed VI (à propos de 44 cas). Thèse de doctorat en médecine, Université Cadi Ayad Marrakech ; 153 p.
- **Bao, J., Qi, W., Sun, C., Tian, M., Jiao, H., Guo, G & Zhang, W. (2022).** *Echinococcus granulosus* sensu stricto and antigen B may decrease inflammatory bowel disease through regulation of M1/2 polarization. *Parasites & Vectors*, 15(1), 391.
- **Bauder, B., H. Auer, F. Schilcher, C. Gabler, T. Romig, B. Bilger, et H. Aspöck.** 1999. Experimental investigations on the B and T cell immune response in primary alveolar echinococcosis. *Parasite Immunol.*21:409-421.
- **Baz, A., A. Richieri, A. Puglia, A. Nieto et S. Dematteis. (1999).** Réponse d'anticorps chez des souris appauvries en CD4 après immunisation ou lors d'une infection précoce par *Echinococcus granulosus*. *Immunol antiparasitaire*. 21 : 141-150.
- **Bell, RG (1996).** IgE, allergies et parasites helminthes : une nouvelle perspective sur une vieille énigme. *Immunol. Cell Biol.* 74 : 337-345.
- **Benazzouz S, Amri M, Ketfi A, Boutemine IM, Sellam LS, Benkhalifa S, Ameer F, Djebbara S, Achour K, Soufli I, Belguendouz H, Gharnaout M, Touil-Boukoffa C.(2023)** Ex vivo Immuno-modulatory effect of *Echinococcus granulosus* laminated layer during allergic rhinitis and allergic asthma: A study in Algerian Patients. *Exp Parasitol.* 2023 Jul;250:108535.
- **Bevaart L, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. (2010)** Evaluation de cibles thérapeutiques dans des modèles animaux d'arthrite : quel rapport avec la polyarthrite rhumatoïde. *Arthrite Rheum.* 2010; 62 (8): 2192–205.
- **Bezzari M, Bigaignon G, Nachege J, Laasou K, Gigot J.F et Ayadi A.(1999)** L'hydatidose: Echinococcose d'importation en Belgique. . *118: 64-71* .
- **Boisseau, V (1984).** Parasitisme digestif et diarrhée chez le chevreuil (*capreolus capreolus*) étude dans les trois départements français. *Eco! National de Vétérinaire de Lyon.* 137.
- **Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al (2016)** . Thérapies biologiques et risque d'infection et de malignité chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin : une revue systématique et une méta-analyse en réseau. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1385–1397
- **Bronstein, JA., Klotz, F. (2005).** Cestodes larvaires, *EMC Maladies Infectieuses* 2 (59–83).

- **Brown G. (2016).** Myocardite et péricardite associées à l'acide 5-aminosalicylique: une revue narrative. *Can J Hosp Pharm.* 2016; 69 : 466–472.
- **Brunetti, E, et C. Filice. (2001).** Ablation thermique par radiofréquence des kystes hépatiques échinococciques. *Lancette* 358 : 1464.
- **Bussieras J. et Chermette R, (1988)** - Parasitologie vétérinaire Helminthologie. *Fascicule : 103 -108*
- **Callejas Blanca E, Martínez-Saucedo D, Terrazas Luis I. (2018)** Parasites as negative regulators of cancer. *Biosci Rep* 2018; 38: BSR20180935.
- **Carmona C , Perdomo R , Carbo A , Alvarez C , Monti J , Grauert R , (1999).** Risk factors associated with human cystic echinococcosis in Florida, Uruguay: results of a mass screening study using ultrasound and serology. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 599-605
- **Cohen, N.C. (2000).** Les échinococose. Les maladies parasitaires. Annales. Elsevier. 221.
- **Conor, Walsh, Kévin , Mills, Kingston (2014).** "Induction de cellules régulatrices par les parasites helminthes : exploitation pour le traitement des maladies inflammatoires". *Revue immunologiques.* 259(1): 206-230.
- **Correale, Jorge; Farez, Mauricio (2011).** "L'impact des infections parasitaires sur l'évolution de la sclérose en plaques". *Journal de neuroimmunologie.* 233(1-2) : 6-11.
- **Craig P, Mcmanus D, Lightowers, M. (2007)** « *Prevention and control of cystic echinococcosis* » .*Lancet Infectious Diseases*,7(6),385-394.
- **Craig, P. S, R. B. Gasser, L. Parada, P. Cabrera, S. Parietti, C. Borgues, A. Acuttis, J. Agulla, K. Snowden, and E. Paolillo. (1995).** Diagnosis of canine echinococcosis: comparison of coproantigen and serum antibody tests with arecoline purgation in Uruguay. *Vet. Parasitol.*56:293-301.
- **Craig, PS (1986).** Détection d'antigènes circulants spécifiques, de complexes immuns et d'anticorps dans l'hydatidose humaine du Turkana (Kenya) et de Grande-Bretagne, par dosage immuno-enzymatique. *Immunol antiparasitaire.* 8 : 171-188.
- **Croese J, O'Neil J, Masson J, et al. (2006)** Une étude de preuve de concept établissant *Necator americanus* chez les patients atteints de Crohn et les donneurs réservoirs. *Intestin.* ; 55:136–137
- **Cui GL, Liu HZ, Xu G, et al. (2021)** Explorer les liens entre l'industrialisation, l'urbanisation et la maladie intestinale inflammatoire chinoise. *Avant Med.* 2021;8:2047.
- **Daeki, AO, PS Craig et MK Shambesh. (2000).** Réponses d'anticorps de la sous-classe IgG et histoire naturelle de l'échinococose kystique hépatique chez les patients asymptomatiques. *Anne. Trop. Méd. Parasitol.* 94 : 319-328.

- **Dafiri R , Gueddari FZ Et Imani F, (2002).** Parasitoses du haut appareil urinaire. Encycl. Méd Chir. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic Urologie-Gynécologie, 34-280-A-10, 13 p.
- **Daniel S. Chen, Ira Mellman .(2013)** “ Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle” 25 July 2013, Pages 1-10
- **Dematteis, S., A. Baz, M. Rottenberg, C. Fernandez, A. Orn et A. Nieto. (1999).** Anticorps et réponses de type Th1/Th2 chez des souris BALB/c inoculées avec des protozoaires *d'Echinococcus granulosus* vivants ou morts . *Immunol antiparasitaire.* 21 : 19-26.
- **Deng G, Deng R, Yao J, Liao B, Chen Y, Wu Z. (2016)** *Trichinella spiralis* infection changes immune response in mice performed abdominal heterotopic cardiac transplantation and prolongs cardiac allograft survival time. *Parasitol Res.* 115:407–14.
- **Diaz A, Casaravilla C, Irigoien F, Lin G, Previato Jo, Ferreira F, (2011)** - Understanding the laminated layer of larval *Echinococcus* I: Structure. *Trends Parasitol.*, 27(5) : 204 -13.
- **Dottorini S, Sparvoli M, Bellucci C, Magnini M (1985).** *Echinococcus granulosus*: Diagnosis of hydatid disease in man. *Annals of tropical medicine and parasitology.* 79. 43-9.
- **Dr. Katsurada Fujirō (1904).** Aus der Ausstellung im japanischen Nationalmuseum der Naturwissenschaften 2004 "Wie Japan die *schistosomiasis japonica* besiegte: 100 Jahre seit der Entdeckung der *Oncomelania hupensis*."
- **Dutta P, Hullett DA, Roenneburg DA, Torrealba JR, Sollinger HW, Harn DA. (2010)** Lacto-N-fucopentaose III, a pentasaccharide, prolongs heart transplant survival. *Transplantation.* 90:1071–8.
- **Eckert J., Gemmell M.A., Meslin F.-X., Pawlowski Z.S. (2001).** WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals : a Public Health Problem of Global Concern. World Organisation for Animal Health and World Health Organization. Paris.
- **E.-H. Kabiri, M. Kabiri, F. Atoini, A. Zidane, A. Aarsalane, (2006)** Traitement chirurgical des kystes hydatiques pulmonaires chez l'enfant, *Archives de Pédiatrie*, 2006,Pages 1495-1499,
- **Ehrenford, Frank A. (1954-01-01).** "Le Cycle de Vie de *Nematospiroides dubius* Baylis (Nematoda : Heligmosomidae)". *Le Journal de parasitologie.* 40(4): 480 481.
- **Elliott DE, Li J, Blum A, et al. (2003)** L'exposition aux œufs de *schistosomes* protège les souris de la colite induite par le TNBS. *Suis J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284:G385–391.

- **Elliott DE, Setiawan T, Metwali A, et al. (2004)** Heligmosomoides *polygyrus* inhibe la colite établie chez les souris déficientes en IL-10. *Eur J Immunol* . 2004;34:2690–2698.
- **Euzeby J.(1971)**. L'échinococcose animale et leur relation avec les échinococcoses de l'homme, édition vigots frères. Paris 163 p.
- **EUZEBY J., 1984** - Les parasitoses humaines d'origine animale, caractères épidémiologiques. Ed. Flammarion Médecines-Sciences, Paris, 38 p.
- **Ferreira I, Smyth D, Gaze S, et al. (2013)** Les produits d'excrétion/sécrétion de l'ankylostome induisent des réponses des lymphocytes T interleukine-4 (IL-4) + IL-10 + CD4 + et suppriment la pathologie dans un modèle murin de colite. *Infect Immun*. 2013;81:2104–2111.
- **Finlay CM, Stefanska AM, Walsh KP, Kelly PJ, Boon L, Lavelle EC, et al. (2016)** Les produits d'helminthes protègent contre l'auto-immunité via les cytokines innées de type 2 IL-5 et IL-33, qui favorisent l'éosinophilie. *J Immunol* . ; 196 (2) : 703–714.
- **Fleming JO, Weinstock JV. (2015)**Essais cliniques de traitement par helminthes dans les maladies auto-immunes : justification et résultats. *Parasite Immunol* . ; 37 : 277–92.
- **Fotiadis, C., C. Sergiou, J. Kirou, T. G. Troupis, J. Tselentis, P. Doussaitou, V. G. Gorgoulis, and M. N. Sechas. (1999)**. Experimental *Echinococcus* infection in the mouse model: pericystic cellular immunity reaction and effects on the lymphoid organs of immunocompetent and thymectomized mice. *In Vivo*13:541-546.
- **Galli, S.J , M. Tsai, and A.M. Piliponsky,(2008)** The development of allergic inflammation. *Nature*,. 454(7203): p. 445-54.
- **Gengguo Deng, Ronghai Deng,Jianping Yao, Bing Liao, Yinghua Chen, Zhongdao Wu, Hongxing Hu, Xingwang Zhou,Yi Ma (2016)** Trichinella spiralis infection changes immune response in mice performed abdominal heterotopic cardiac transplantation and prolongs cardiac allograft survival time,*Parasitol Res* (2016) 115:407–414
- **Gharbi H.A., Hassine W., Brauner M.W., Dupuch K., (1981)**.Ultrasound examination of the hydatid liver.*Radiology*, 139, 459-463.
- **Gottstein, B (1992)**. Molecular and immunological diagnosis of echinococcosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 5(3): 248-261.
- **Gouveia, M. J., Brindley, P. J., Rinaldi, G., Gärtner, F., da Costa, J. M., & Vale, N. (2019)**. Infection with carcinogenic helminth parasites and its production of metabolites induces the formation of DNA-adducts. *Infectious Agents and Cancer*, 14, 1-9.
- **Gregor MC, Krings JG, Nair P, et al. (2019)** Rôle des produits biologiques dans l'asthme. *Am J Respir Crit Care Med* . ; 199:433–445.

- **Gregory, Richard D ; Keymer, Anne E ; Clarke, John R.** (1990-01-01). "Génétique, sexe et exposition: l'écologie de *Heligmosomoides polygyrus* (Nematoda) chez la souris des bois" *Journal d'écologie animale*. 59(1): 363–378.
- **Grétilat Simon, Vassiliades Georges.** (1968). Particularités biologiques de la souche Ouest-africaine de *Trichinella spiralis* (Owen, 1835). Réceptivité et sensibilité de quelques mammifères domestiques et sauvages. *Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux*, 21 (1) : 85-99.
- **Groupe de travail informel de l'Organisation mondiale de la santé sur l'échinococcose.** (2001). Ponction, aspiration, injection, ré-aspiration. Une option pour le traitement de l'échinococcose kystique, p. 1-40.
- **Guan W, Zhang X, Wang X, Lu S, Yin J et Zhang J** (2019) Employer un parasite contre le cancer : une leçon du ténia canin *Echinococcus Granulocis* . *Devant. Pharmacol.* 10:1137
- **Guevara, Celia; Ramos-Cejudo, Jaime; Aroeira, Luiz Stark ; Chamorro, Béatrice ; Diez-Tejedor, Exuperio** (2012). "Profil des cytokines TH1 / TH2 chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente traités par l'acétate de Glatiramer ou le Natalizumab" *BMC Neurologie* 12 : 95
- **Hamajima F, Yamamoto M, Tsuru S, Yamakami K, Fujino T, Hamajima H.**(1994) Immunosuppression by a neutral thiol protease from parasitic helminth larvae in mice. *Parasite Immunol.* 16:261–73.
- **Hamid F, Amoah AS, van Ree R,** (2015) IgE induites par les helminthes et protection contre les troubles allergiques. *Curr Top Microbiol Immunol* . ; 388:91–108.
- **Hamza H, Khelif, Khouaja F ,** (1982) Kyste hydatique du foie et ictère : intérêt de la CPRE. *Med chir dig* , 11,185-186.
- **Hartmann S, Schnoeller C, Dahten A,** (2009) L'infection par les nématodes gastro-intestinaux interfère avec l'inflammation allergique expérimentale des voies respiratoires, mais pas avec la dermatite atopique. *Clin Exp Allergie* . ;39:1585–1596.
- **He Y, Li J, Zhuang W, Yin L, Chen C, Li J, et al.** (2010) "L'effet inhibiteur contre l'arthrite induite par le collagène par une infection à *Schistosoma japonicum* dépend du stade de l'infection", *BMC Immunol*; 11:128–33.
- **Hye-Jin Kim, Shin-Ae Kang, Tai-Soon Yong, Myeong-Heon Shin, Kyu-Jae Lee, Gab-Man Park,**(2019) Uktamjon Suvonkulov, Hak Sun Yu,Therapeutic effects of *Echinococcus granulosus* cystic fluid on allergic airway inflammation,*Experimental Parasitology*,Volume 198,2019,Pages 63-70 .
- **Hocquet P. Chabasse D et Bobert R,** (1983) - Chirurgie hydatidose *Encycl Méd-* 8107 A :10p

- **Hoeffel J.C , Biavam F , et PANUEL M, (2003) – Parasitoses pulmonaires chez l’enfant.** Ed. Scientifiques et Médicales Elsevier Paris, Pédiatrie. 4-067-A- 10,,18 p
- **Hoeffel JC , Biava MF , Claudon M , Hoeffel C , (2002).** Parasitoses pulmonaires encycl méd chir (editions scientifiques et médicales elsevier sas, paris) radiodiagnostic – coeur-poumon, 32-470-a-10, 35 p.
- **Holcman, B., et D. D. Heath.** (1997). The early stages of *Echinococcus granulosus* development. *Acta Trop.*64:5-17.
- **Hotez PJ , NL Trang, J. H. McKerrow, et A. Cerami.** (1985). Isolation and characterization of a proteolytic enzyme from the adult hookworm *Ancylostoma caninum*.*J. Biol. Chem.* 260:7343-7348.
- **Idali B , Nejmi SE, Harti A , Mjahed K , Barrou L , (1999) –** Choc anaphylacique compliquant la chirurgie, la paroscopique du kyste hydatique. Cahiers d’anesthésiologie, vol. 47, n°2 : 89-91.
- **Isaac, A; Lee, J; Luzio, C; Carrithers, M ; cuisinier, T ; Champ, A ; Boland, J; Fabry, Z** (2011). "Administration d'helminthes probiotiques dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente : une étude de phase 1. *Journal de la sclérose en plaques.* 17(6): 743–754.
- **Ito A, Wandra T, Sato M , Mamuti W, Xia N, Sako Y ,(2006).**“Towards the international collaboration for detection, surveillance and control of tenias is/cysticercosis and echinococcosis in Asia and the Pacific”. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 37: 82-90.
- **Jenkins, T. (1970).** A morphological and histochemical study of *Trichuris suis* (Schrank, 1788) with special reference to the host-parasite relationship. *Parasitology*, 61(3), 357-374.
- **Jeong, M. J., Kang, S. A., Choi, J. H., Lee, D. I., & Yu, H. S. (2021).** Extracellular vesicles of *Echinococcus granulosus* have therapeutic effects in allergic airway inflammation. *Parasite Immunology*, 43(10-11), e12872.
- **KA. Rood, J. Kelly. (2009)** Prevention of Hydatid Disease. *Animal Health/Sheep/2009.*
- **Kalinova K., (2007).** “Imaging (ultrasonography, computed tomography) of pati hydatid liver disease”. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 10(1): 45-51.
- **Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. (2013)** Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:321-35.
- **Kamenetzky, L. et al. (2002)** ‘Several strains of *Echinococcus granulosus* infect livestock and humans in Argentina’, *Genet Evol*, 2, pp. 129–136.
- **Kanan, J.H.C. and Chain, M.C. (2006).** Modulation of Dendritic Cell Différenciation and Cytokine Secretion by the Hydatid cyst Fluid of *Echinococcus granulosus*. *Immunologie* .

Departamento de Microbiologia, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmenta Leite, 500, sala 206, Porto Alegre, RS, Brazil.

- **Kang Y.-J., Jo J.-O., Cho M.-K., Yu H.-S., Leem S.-H., Song K.S. et al. (2013)** Trichinella spiralis infection reduces tumor growth and metastasis of B16-F10 melanoma cells. *Vet. Parasitol.* 196, 106–113 10.1016/j.vetpar.2013.02.021
- **Kern P , Reuter S, Kratzer W et Buttenschoen K. (2001).** Therapie der zystischen Echinokokkose. *Dtsch. Méd. Wochenschr.* 126 : 51-54.
- **Khor B, Gardet A, Xavier RJ. (2011)** Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474: 307-17.
- **Khuroo MS, NA Wani, G. Javid, BA Khan, GN Yattoo, AH Shah et SG Jeelani. (1997).** Drainage percutané comparé à la chirurgie des kystes hydatiques hépatiques. *N. Ing. J. Med.* 337 : 881-887.
- **Khuroo MS, SA Zargar et R. Mahajan. (1991).** Kystes d'*Echinococcus granulosus* dans le foie : gestion avec drainage percutané. *Radiologie* 180 : 141-145.
- **Kim, H. J., Kang, S. A., Yong, T. S., Shin, M. H., Lee, K. J., Park, G. M., ... & Yu, H. S. (2019).** Therapeutic effects of *Echinococcus granulosus* cystic fluid on allergic airway inflammation. *Experimental parasitology*, 198, 63-70.
- **Kiss, M., Burns, H., Donnelly, S., & Hawthorne, W. J. (2020).** Effectiveness of helminth therapy in the prevention of allograft rejection: a systematic review of allogeneic transplantation. *Frontiers in immunology*, 11, 1604.
- **Kittelberger, R., MP Reichel, J. Jenner, D. Heath, MW Lightowlers, P. Moro, MM Ibrahim, S. Craig et JS O'Keefe. (2002).** Évaluation de trois dosages immunoenzymatiques (ELISA) pour la détection des anticorps sériques chez les moutons infectés par *Echinococcus granulosus*. *Vétérinaire. Parasitol.* 110 : 57-76.
- **Klotz.F, Nicolas X., DebonneJ.M., GarciaJ.F., Andreu J.M, (2000)-** *Kystes hydatiques du foie.* Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Paris. Hépatologie, 7-023-A-10,16 p.
- **Kohil K (2016).** Thèse, en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT Es 60 SCIENCES Option : Parasitologie, intitulée : étude épidémiologique et moléculaire d'*Echinococcus granulosus* dans l'est del'Algérie.
- **Krauss H, Weber A, Appel M, Enders B, Isenberg H, Schiefer HG, et al. 2003** Parasitic zoonoses. In: *Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans.* 3rd ed. Washington, DC: ASM Press;. pp. 334-343
- **Lavaissiere M., Voronca C., Ranz I , (2012).** Kyste hydatique pelvien : diagnostic différentiel d'un abcès bactérien fistulisé. *Bull. Soc. Patho. Exot.*, 105, 256-258

- **Laytimi F. (2011)** - *Le kyste hydatique du poumon chez l'enfant* - . A propos de 115 cas Thèse.Doct., Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Maroc; 162p.
- **Lee SY, Min HK, Lee SH, Shin HJ, Lee WY, Cho YG, et al. (2016)**. L'antagoniste des récepteurs Park SH10IL (IL-1Ra)-Fc améliore l'arthrite auto-immune en régulant les cellules Th17/Tregbalance et l'activation des cytokines arthrogènes. *Immunol Lett.* 2016 ; 172:56–66.
- **Leija-Montoya, A. G , González-Ramírez, J., Martínez-Coronilla, G., Mejía-León, M. E., Isiordia-Espinoza, M., Sánchez-Muñoz, F.& Serafín-Higuera, N. (2022)**. Roles of microRNAs and long non-coding RNAs encoded by parasitic helminths in human carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8173.
- **Létuvé S & Taillé C, (2013)**. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. *EMC – Pneumologie*, 10:1-8
- **Levine A, Wine E, Assa A, et al. (2019)** Le régime d'exclusion de la maladie de Crohn associé à une nutrition entérale partielle induit une rémission prolongée dans un essai contrôlé randomisé. *Gastroentérologie*. 2019 ;157 : 440–450 et 448.
- **Liu JY, Li LY, Yang XZ, (2011)** Le transfert adoptif de cellules dendritiques isolées de souris infectées par des helminthes a amélioré les réponses des cellules T régulatrices dans l'inflammation allergique des voies respiratoires. *Immunol antiparasitaire* . ;33:525–534.
- **Liwski R, Zhou J, McAlister V, Lee TD. (2000)** Prolongation of allograft survival by *Nippostrongylus brasiliensis* is associated with decreased allospecific cytotoxic T lymphocyte activity and development of T cytotoxic cell type 2 cells. *Transplantation*. 69:1912–22.
- **MacGlashan, D, Jr. (2008)** IgE receptor and signal transduction in mast cells and basophils. *Curr Opin Immunol*,. 20(6): p. 717-23.
- **Maizels RM. (2016)** Les helminthiases parasitaires et le contrôle des maladies allergiques et auto-immunes humaines *Clin Microbiol Infect.* ; 22 (6):481–6.
- **Malgorzata P. Stefaniak J., (1997)**. "Detection of specific *Echinococcus granulosus* antigen 5 in liver cyst biopate from human patients". *Acta Tropica*, 64, 65-77.
- **Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L. (2006)** Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55:205-11.
- **Marcon R, Claudino RF, Dutra RC, Bento AF, Schmidt EC, Bouzon ZL, et al. (2013)** Exacerbation of DSS-induced colitis in mice lacking kinin B(1) receptors through compensatory up-regulation of kinin B(2) receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. *Br J Pharmacol* 2013;168: 389-402.

- **Mariki, A. , Barzin, Z. , Fasihi Harandi, M. , Karbasi Ravari, K. , Davoodi, M. , Mousavi, M. , Rezakhani, S. , Nazeri, M. et Shabani, M. (2023) .** L'antigène B module les cytokines anti-inflammatoires dans le modèle EAE de la sclérose en plaques . Cerveau et comportement, 13 , e2874. <https://doi.org/10.1002/brb3.2874>
- **Matisz CE, McDougall JJ, Sharkey KA, McKay DM. (2011)** Les parasites helminthes et la modulation de l'inflammation articulaire. J Parasitol Res. ; 2011 :942616.
- **Matoff, K. (1965).** Rôle des poils, du museau et des pattes des chiens porteurs d'Echinocoques dans l'épidémiologie des Echinococcoses. Vétérinaire Medizinische Nachrichten, 2, 22.
- **Mayer, D. A., & Fried, B. (2007).** The role of helminth infections in carcinogenesis. Advances in Parasitology, 65, 239-296.
- **McInnes IB, Schett G.(2011)** The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 365(23):2205–2219,
- **McKay, D. (2006).** "Le parasite helminthe bénéfique". Parasitologie. 132 (Partie 1): 1–12.
- **Meerwijk, J.V. Nunes, J. Donnadiou, E. et Valitutti, S. 2007.** Etude des interactions moléculaires à l'aire de contact formée entre les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène.
- **Merad S., Belkralladi H, Zahreh T, (2011).** Kyste hydatique du coeur : évolution fatale. *Méd.Trop.*, 71, 122
- **Mohammadzadeh I, Rostami A, Darvish S, (2019)** Exposition à l'infection à *Ascaris lumbricoides* et risque d'asthme infantile dans le nord de l'Iran. Infection. ;47:991–999.
- **Moro P.L, Bonifacio N, Gilman R.H, Lopera L, Silva B, Takumoto R, Verastegui M, Cabrera L. (1999).** "Filed diagnosis of Echinococcus granulosus infection among intermediate and definitive hosts in an endemic focus of human cystic echinococcosis". Transaction of The Royal Society of Tropical Medicine And Hygiene, 93: 611-615.
- **Morseth D.J., (1965).** “*Ultrastructure of developing taeniid embryophores and associated structures*”. Experimental Parasitology 16, 207-216.
- **Moudgil KD, Kim P, Brahn E. (2011)** Avancées dans les modèles animaux de polyarthrite rhumatoïde. Curr Rheumatol Rep. 13 (5):456–63.
- **Mourrach J., Hommadi A., Sekkach Y., Baaj M., Rouimi A., (2009).** Kyste hydatique du rachis lombaire. *Presse Méd.*, 38, 1194-1196
- **Mowat AM. (2003)** Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol. 2003;3:331-41.

- **Na SY, Moon W. (2019)** Perspectives sur les traitements actuels et nouveaux des maladies inflammatoires de l'intestin. *Intestin Foie*. 2019;13:604–616 .
- **Neurath, M.F., (2014).** Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), pp.329–342.
- **Nozais JP, Datry A et Danis M, (1996)** -Traité de parasitologie médicale. Ed. Paradel, 358 P.
- **Odev K., Paksoy Y., Arslan A., Aygun E., Sahin M., (2005).** MANUEL TERRESTRE DE L'OIE. Echinococcose/hydatidose. Chapitre 2.2.3. , p1-9
- **Oh SY, Cho KA, Kang JL, et al. (2014)** Comparaison de modèles murins expérimentaux de maladie intestinale inflammatoire. *Int J Mol Med* . 2014;33:333 340
- **Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. (2016)** Effets secondaires à long terme des glucocorticoïdes. *Expert Opin Drug Saf* . ; 15:457–465.
- **Osada Y, Shimizu S, Kumagai T, Yamada S, Kanazawa T.(2009)** L'infection à *Schistosoma mansoni* réduit la gravité de l'arthrite induite par le collagène via la régulation à la baisse des médiateurs pro-inflammatoires. *Int J Parasitol* . ; 39 (4): 457–64.
- **Paaso EM, Jaakkola MS, Rantala AK,et al. (2014)** Les maladies allergiques et l'asthme dans la famille prédisent la persistance et l'âge d'apparition de l'asthme : une étude de cohorte prospective. *Respir Res* . ;15:152.
- **Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. . (2018)** Asthme. *Lancette* ;391:783–800.
- **Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, et al. (2017)** Immunopathogénie des MII : une revue complète des molécules inflammatoires. *Autoimmun Rev* . ; 16:416 426.
- **Pawlowski Z , Eckert J , Vuitton D, Ammann R, Kern P,Craig P, Dark F, Rosa F , Filice C, Goltstein B, Grimm F, Macpherson C , Sato N, Todorv T , Uchino J , Von sinner W, Wen H , (2001)** "Echinococcosis in humans: clinical aspect, diagnosis and treatment". In: *Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern*. Paris, France,,: 20-72.
- **Permin A. et Hansen J, (1994)** - Identification et caractérisation des bovins à courtes cornes d'Afrique Occidentale. *Rev. Mondiale de Zootechnie N° 79 –PP : 67 -72.*
- **Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. (2022)** Mise à jour le 9/08/2022 www.medecinotropical.com/ Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux (France)
- **Powrie, F. et al., (1994).** Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RBhi CD4+ T cells. *Immunity*, 1(7),pp.553–562.

- **Rainbird, MA, D. Macmillan et EN Meeusen.** 1998. Mise à mort médiée par les éosinophiles des larves de *Haemonchus contortus* : effet de l'activation des éosinophiles et rôle des anticorps, du complément et de l'interleukine-5. *Immunol antiparasitaire*. 20 : 93-103.
- **Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, et al. (2016)** L'infection par les helminthes favorise la résistance à la colonisation via l'immunité de type 2. *Sciences*. 2016;352:608–612
- **Reinisch, W. et al., (2006).** A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanized anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut*, 55(8), pp.1138–1144.
- **Reynolds, Lisa A; Filbey, Kara J ; Maizels, Rick M. (2012-10-11).** "Immunité au parasite helminthe intestinal modèle *Heligmosomoides polygyrus*". Séminaires en Immunopathologie 34(6): 829–846.
- **Richards, KS, C. Arme et JF Bridges.** (1983). *Echinococcus granulosus equinus*: une étude ultrastructurale de la réponse tissulaire murine aux kystes hydatiques. *Parasitologie* 86 : 407-417.
- **Rickard, MD, et JF Williams.** (1982). Hydatidose/cysticercose : mécanismes immunitaires et immunisation contre l'infection. *Adv. Parasitol.* 21 : 229-296.
- **Riffkin, M., HF Seow, D. Jackson, L. Brown et P. Wood.** (1996). Défense contre le barrage immunitaire : stratégies de survie des helminthes. *Immunol. Cell Biol.* 74 : 564-574.
- **Rigano, R. Buttari, B. Profumo, E. Ortona, E. Delunardo, F. Margutti, P. Mattei, V. Teggi, A. Sorice, M. and Siracusano, A. (2007).** *Echinococcus granulosus* Antigen B Impairs Human Dendritic Cell Differentiation and Polarizes Immature Dendritic Cell Maturation towards a Th2 Cell Response. *Infection and Immunity*. American Society for Microbiology. All Rights Reserved. vol 75(4):1667-1678.
- **Ripert C, (1998)** - Epidémiologie des maladies parasitaires. Helminthoses. T ; II. Ed. EM international, 309p.
- **Ripoche M (2009)** - *La lutte contre l'hydatidose en Sardaigne* -. Thèse. Doct. Ecole Nationale Vétérinaire Toulouse, 95P.
- **Roberts, Larry S, John Janovay 2005** Fondements de la parasitologie (7e éd.). New York: McGraw Hill. p. 405–407.
- **Robertson, Sally. (2021, May 06).** Immunotherapy and Helminthic Therapy. News-Medical. Retrieved on June 19, 2023

- **Romano A, Hou X, Sertorio M, Desein H, Cabantous S, Oliveira P, et al. (2016)** Cellules T régulatrices FOXP3+ dans la fibrose hépatique et la splénomégalie causées par *Schistosoma Japonicum* : La rate peut être une source majeure de Tregs chez les sujets atteints de splénomégalie. *PLoS Negl Trop Dis.*; 10 (2)
- **Roneus, O , Christensson D et Nilsson N. (1982).** La longévité des kystes hydatiques chez les chevaux. *Vétérinaire. Parasitol.* 11 : 149-154.
- **Sajjai H, Rachidi M, Aitbatahar S, Serhane H, Amro L. (2016)** Kyste hydatique pulmonaire: double localisation pulmonaire apicale inhabituelle. A propos d'un cas [Pulmonary hydatid cyst: unusual double apical location. About a case]. *Pan Afr Med J.* 2016 Nov 14;25:159.
- **Sakhri J , Ben alia.,(2004).** Le kyste hydatique du foie. *J Chir* ,N°6,p141
- **Sambon, Louis W. (1907)** New or little known African Entozoa [Abstract of report before Zool. Soc., Lond., Mar. 19]. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 10(7): 117.
- **Shute A, Callejas BE, Li SH, et al. (2021)** La coopération entre l'immunité de l'hôte et les bactéries intestinales est essentielle pour la suppression de la colite provoquée par les helminthes.
- **Siracusano A, Rigano R, Ortona E, Profumo E, Margutti P, Buttari B, et al. (2008)** Mécanismes immunomodulateurs au cours de l'infection à *Echinococcus granulosus*. *Parasitologie Expérimentale.*;119(4):483-9.
- **Slais, J., et M. Vanek. (1980).** Réaction tissulaire aux kystes hydatiques sphériques et lobulaires d'*Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786). *Folia Parasitol.* 27 : 135-143.
- **Smallwood, T. B., Giacomini, P. R., Loukas, A., Mulvenna, J. P., Clark, R. J., & Miles, J. J. (2017).** Helminth immunomodulation in autoimmune disease. *Frontiers in immunology*, 8, 453.
- **Spruance, SL (1974).** Période de latence de 53 ans dans un cas de kyste hydatique. *Cambre. Interne. Méd.* 134 : 741-742.
- **Summers RW, Elliott DE, Urban JF, et al. (2005)** *Traitement de Trichuris suis* dans la maladie de Crohn. *Intestin*;54:87–90.
- **Sun X, Liu YH, Lv ZY, Yang LL, Hu SM, Zheng HQ, et al. (2010)** une protéine recombinante de la molécule dérivée de *Schistosoma japonicum* , réduit la sévérité de l'arthrite adjuvante complète induite par l'adjuvant de Freund dans le modèle des rats. *Immunol antiparasitaire.* ; 32 (11–12):739–48.

- **Szkudlinski J. (1996)** the influence of the invasion of *Trichinella* sp. on immunologic reactions in mice: 1. analysis of the reaction of skin allograft rejection. *Comp Biochem Physiol A Physiol.* 113:383–5.
- **Tajdine, M.T., Achour, A., Lamrani, M., Serhane, K., DAALI, M., (2006).** «Problèmes thérapeutiques du kyste hydatique du dôme du foie. À propos de 70 observations ». *Médecine Et Armées*, **34** (3), 207-214.
- **Thomas H, Gönnert R. (1978)** Zur Wirksamkeit von Praziquantel bei der experimentellen Cysticercose und Hydatidose [The efficacy of praziquantel against experimental cysticercosis and hydatidosis (author's transl)]. *Z Parasitenkd.* 1978 Apr 20;55(2):165-79. German.
- **Thompson R.C.A, Lymber Y, (1995).** “*Echinococcus and Hydatid Disease*”. CAB International, Wallingford, Oxon (UK), 477 p.
- **Thompson, R. (2017)** ‘*Biology and Systematics of Echinococcus*’, *Advances in Parasitology*, 95
- **Thompson, RC, LM Kumaratilake et J. Eckert. (1984).** Observations sur *Echinococcus granulosus* d'origine bovine en Suisse. *Int. J. Parasitol.* 14 : 283-291.
- **Tizniti S , Allali A , El Quessar A , Chakir N,(2000)** -Un kyste hydatique cérébral particulier. *Journal of neuroradiol*, 27:200-240
- **Tunay Kökten, Franck Hansmannel, Hasan Melhem, Laurent Peyrin-Biroulet .(2016)** Dans *Hegel* 2016/2 (N° 2), pages 119 à 129
- **V. Bryant,** *Journal of Helminthology* , 1973, 3:263-268.
- **Wang, H., Li, J., Pu, H., Hasan, B., Ma, J., Jones, M. K., & Zhang, W. (2014).** *Echinococcus granulosus* infection reduces airway inflammation of mice likely through enhancing IL-10 and down-regulation of IL-5 and IL-17A. *Parasites & vectors*, 7, 1-13.
- **Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, et al. (2000)** IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2000; 165:5814-21.
- **Wolff MJ, Broadhurst MJ, Loke P (2012).** "Thérapie helminthique : amélioration de la fonction de barrière muqueuse" . *Tendances en parasitologie.* **28** (5) : 187 194.
- **Xiao N , Qiu J , Nakao M , Li T , Yang W , Chen X., Schantz M, (2006).** *Echinococcus shiquicus*, a new species from the Qinghai-Tibet plateau region of China: Discovery and epidemiological implications. *Parasitol. Int.*, 55, S233N°236.
- **Xiaolei Liu, Yanxia Song, Ning Jiang, Jieli Wang, Bin Tang, Huijun Lu, Shuai Peng, Zhiguang Chang, Yizhi Tang, Jigang Yin, Mingyuan Liu, Yan Tan, et Qijun Chen**

- (2012). "L'analyse globale de l'expression génique du parasite zoonotique *Trichinella spiralis* a révélé de nouveaux gènes dans l'interaction du parasite hôte" . *PLOS Negl Trop Dis*. **6** (8) : e1794. .
- **Xu J, Yu P, Wu L, et al. (2019)** Effet de l'intervention de *Trichinella spiralis* sur la colite expérimentale induite par le TNBS chez la souris. *Immunobiologie*. 2019 ;224 : 147–153
 - **Yang Y, Ellis M, Sun T, Li J, Liu X, Vuitton D. (2006)**. “*Unique family clustering of human echinococcosis cases in a Chinese community*”. *Am J Trop Med Hyg*, 74 (3): 487-494.
 - **Yang, H., Fan, Y. & Teitelbaum, D.H., (2003)**. Intraepithelial lymphocyte-derived interferon-gamma evokes enterocyte apoptosis with parenteral nutrition in mice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 284(4),pp.G629–G637
 - **Yasar B., Serdar K., Hasan N., Umit O., Adnan C, (2004)-** Cerebral hydatid disease: CTand MR imaging findings. *Swiss Med Wkly*, 134:459-67.
 - **Zaccone P; Fehervari Z; Phillips J.M; Dunne D.W; Cooke A (2006)**. "Vers parasites et maladies inflammatoires" . *Immunologie Parasitaire* . 28 (10): 515–23.
 - **Zait H, Achir I, Guerchani M, Hamrioui B, (2013)** –Profil épidémiologique de 290 cas d'échinococcose kystique humaine diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger (2006 à 2011), *Pathol Biol*
 - **Zhang Y, Zhang L.** Augmentation de la prévalence de la rhinite allergique en Chine. *Allergie Asthme Immunol Res* . 2019;11:156–169.
 - **Zinebi ahmed. (1999)**. Kyste hydatique du foie à Oujda (à propos de 193 cas) Thèse de médecine n°87, rabat.
 - **Zinelabiddine A.,(2014)** - Contribution a l'étude de la référence et la fertilité des kystes hydatiques chez les ovins dans la région de Batna". Mémoire de Magistère en Sciences vétérinaires, Université de Batna, 72 p.
 - " Schistosomiase “. www.who.int. 2021-05-18. Récupéré le 05/06/2021.
 - "CDC - Schistosomiase - Épidémiologie et facteurs de risque”. www.cdc.gov. **22 avril 2019**.
 - Trichuris suis chez les porcs de finition : rapport de cas et revue, *Journal of Swine Health and Production* — novembre et décembre 2010