

# **Les parasites intestinaux comme nouvelle thérapie pour les maladies inflammatoires et auto-immunes ?**

BENNIS KENZA  
BDNH2A

Travail de recherche encadré par  
LALOT Mathilde – Physiologie et métabolisme  
CARAYOL Nathalie – Pathologie



EDNH- Paris  
Date : le vendredi 5 avril 2019

# Sommaire

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>2</b>
<b>I) LES PARASITES INTESTINAUX... .....</b>	<b>3</b>
A. ... PEUVENT ETRE DANGEREUX POUR L'HOTE.....	3
B. ... OU TRAITER DES MALADIES INFLAMMATOIRES OU AUTO-IMMUNES. ....	3
<b>II) LES MALADIES INFLAMMATOIRES ET AUTO-IMMUNES .....</b>	<b>4</b>
A. LES MALADIES INFLAMMATOIRES.....	4
B. LES MALADIES AUTO-IMMUNES.....	5
<b>III) LES PARASITES INTESTINAUX : UN TRAITEMENT DE PATHOLOGIES ?.....</b>	<b>7</b>
A. LES REPONSES IMMUNITAIRES INDUITES PAR L'HELMINTHE .....	7
B. LA THERAPIE PAR L'HELMINTHE UTILISEE POUR SOULAGER L'INFLAMMATION INTESTINALE .....	8
C. LA THERAPIE PAR L'HELMINTHE UTILISEE DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES .....	9
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>11</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY .....</b>	<b>12</b>

## Introduction

Les parasites sont des organismes animal ou végétales qui, durant une partie ou la totalité de leur existence se nourrissent de substances produites par un autre être vivant, (substances qui peuvent être à l'intérieur ou en surface de celui-ci) lui causant ainsi des dommages. Les parasites touchant l'être humain sont généralement les vers intestinaux appelés également Helminthes.

Cependant, bien que l'infection parasitaire soit habituellement nuisible, elle peut être bénéfique pour l'hôte dans certaines situations.

La morbidité associée aux maladies auto-immunes ou inflammatoires telles que la sclérose en plaque, le diabète de type 1 ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin a augmenté partout dans le monde ces dernières décennies. Bien que les rôles des facteurs environnementaux non biologiques et ceux des facteurs génétiques dans l'étiopathologie aient été particulièrement mis en évidence, ils n'expliquent pas entièrement cette augmentation. Par exemple, les facteurs génétiques dans une population changent progressivement. L'enquête épidémiologique a révélé que cette augmentation s'accompagne également d'une diminution des maladies infectieuses, en particulier des infections parasitaires. Ainsi, la réduction de la prévalence des infections parasitaires peut être une autre raison importante de dérégulation immunitaire, bien que les parasites co-évoluent avec le système immunitaire humain depuis toujours. En effet, il a été vérifié que certaines molécules immunitaires dérivées de parasites réduisent l'incidence et la nocivité des maladies auto-immunes et inflammatoires chez l'homme. Ainsi, nous allons dans le cadre de cette étude répondre à la problématique suivante : les parasites intestinaux, sont-ils un traitement alternatif aux maladies auto-immunes et inflammatoires ?

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux parasites intestinaux et à leurs rôles sur l'organisme humain. Ensuite, nous analyserons plus précisément les maladies auto-immunes et inflammatoires pour comprendre leurs caractéristiques. Pour finir nous conclurons sur les bénéfices que peuvent nous apporter les parasites dans le cadre de ces maladies.

## I) Les parasites intestinaux...

### A. ...peuvent être dangereux pour l'hôte

Pour comprendre en quoi les parasites intestinaux peuvent être nocifs pour notre santé, il convient d'abord de les définir. Les parasites intestinaux, aussi connus sous le nom d'helminthes, sont des organismes qui vivent au sien du corps humain et plus précisément au sein de l'intestin de l'hôte.

Les parasites qui nous intéressent le plus dans ce contexte sont les helminthes, puisqu'ils sont les agents infectieux les plus courants chez l'homme dans les pays en développement et que la majeure partie des études sur le sujet portent sur cet agent infectieux. Les helminthes sont des invertébrés eucaryotes multicellulaires dont le cycle de vie et le développement sont complexes. En effet, contrairement à d'autres pathogènes comme les virus ou les bactéries, les helminthes ne prolifèrent pas à l'intérieur de leurs hôtes et leur concentration dans l'organisme dépend de ce dernier.

La parasitose est un problème majeur de santé publique dans le monde entier et menace gravement la santé et la vie humaine, en particulier dans les régions sous-développées et en cours de développement. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus d'un milliard de personnes dans le monde souffrent de maladies parasitaires. Ainsi les parasites, en tant qu'ennemis de notre santé, causent de graves dommages à celle-ci. Les activités des parasites, y compris l'invasion, la migration, la colonisation, le développement et la reproduction, entraînent des dommages aux cellules, tissus et organes hôtes, ainsi qu'à l'ensemble des systèmes du corps humain. <sup>[1]</sup> Cependant, avec la diminution des infections parasitaires, l'incidence et la nocivité des maladies intestinales et des troubles à médiation immunitaire ont augmenté remarquablement dans le monde, notamment dans les pays développés. <sup>[2]</sup>

### B. ... ou traiter des maladies inflammatoires ou auto-immunes.

La compréhension de la dynamique de transmission des helminthes et des mécanismes de réponses immunitaires de type Th2 induites par l'infection de ces vers parasites s'est considérablement améliorée. Les parasites ont longtemps co-évolué avec les mammifères et les humains sur une longue période de temps. Ainsi, ils peuvent avoir recours à diverses stratégies pour survivre, telles que la sécrétion de molécules immunitaires dans l'objectif de moduler le système immunitaire de l'hôte. Par conséquent, les parasites tels que les helminthes par exemple peuvent jouer un double rôle dans la santé humaine. D'une part, les parasites peuvent menacer la santé humaine en causant la malnutrition, des dommages mécaniques et des effets toxiques. D'autre part, les parasites peuvent induire de puissants effets immunomodulateurs et peuvent agir comme agents thérapeutiques potentiels pour diverses maladies inflammatoires et auto-immunes (*annexe 1*). <sup>[3]</sup>

## II) Les maladies inflammatoires et auto-immunes

L'inflammation est normalement un processus bénéfique pour l'organisme. En cas d'infections, de traumatismes ou d'autres dommages au corps, l'inflammation joue un rôle très important dans la protection des tissus blessés contre d'autres infections et le début du processus de guérison. Pour ce faire, il augmente le flux sanguin vers les tissus endommagés afin de fournir des cellules sanguines et des protéines importantes. Elles éliminent par la suite les produits de dégradation ou les débris indésirables. Ce mécanisme inflammatoire se manifeste principalement sur la peau : l'inflammation semble rouge et chaude en raison de l'augmentation du débit sanguin et de l'activité intense de nos cellules. Ces dernières s'infiltrent dans les tissus de la peau avec le liquide et les protéines du sang et produisent ainsi le gonflement à la surface de la peau. Nous remarquons que ce même processus se produit dans toutes les parties du corps en cas de blessure.

Les maladies auto-immunes et inflammatoires comprennent les troubles inflammatoires systémiques avec une dérégulation génétiquement définie du système immunitaire innée ainsi que les troubles auto-immuns systémiques caractérisés par des altérations de l'immunité adaptative comme les auto-anticorps et les cellules T auto-réactives. Bien qu'elles soient plus souvent diagnostiquées chez les adultes, toutes ces maladies peuvent se manifester durant l'enfance et certaines dès le plus jeune âge. Les tests sanguins de base comprennent des marqueurs inflammatoires et des auto-anticorps.<sup>[4]</sup>

Nous allons voir ci-après les processus spécifiques pour ces maladies.

### A. Les maladies inflammatoires

Les maladies inflammatoires comprennent une vaste gamme de troubles et d'affections qui se caractérisent par l'inflammation. Les exemples incluent l'allergie, l'asthme, la maladie cœliaque ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

#### **Le mécanisme inflammatoire :**

L'inflammation fait partie de la réponse immunitaire. C'est un processus qui dépend à la fois de l'action physique des globules blancs et des produits chimiques qu'ils produisent : anticorps et cytokines. Au cours des dernières décennies, les scientifiques ont identifié des douzaines de nouvelles molécules immunologiques et inflammatoires et les voies par lesquelles elles interagissent. Les réactions de ces voies signifient que l'inflammation peut être activée et désactivée de plusieurs façons, mais le problème survient lorsque l'inflammation reste activée sans raison valable.

Pour simplifier, les immunologistes décrivent l'inflammation comme dépendante de deux processus de base. La première, **l'immunité innée**, repose sur les granulocytes et leurs compléments. Les granulocytes sont des globules blancs à courte durée de vie contenant des granules remplis d'enzymes qui dissolvent les substances dites étrangères. Leurs compléments sont l'ensemble des protéines circulantes produites dans une cascade d'activité enzymatique en présence de micro-organismes.

Le deuxième processus, **l'immunité adaptative**, vise spécifiquement les micro-organismes qui ont déjà envahi l'organisme. C'est en grande partie la responsabilité des globules blancs appelés lymphocytes. **Les lymphocytes T** sont les maîtres stratèges du processus : ils dirigent les cellules et les produits chimiques pour éradiquer l'envahisseur. **Les lymphocytes B** produisent, quant à eux, des anticorps qui se fixent à des agents pathogènes spécifiques et font appel aux compléments pour aider à combattre le pathogène qui envahit le corps. **Les macrophages** sont les « éboueurs » qui débarquent pour éliminer les restes des micro-organismes, les granulocytes morts et les débris cellulaires créés dans la mêlée. Pendant qu'ils nettoient, les macrophages traitent également l'information sur les pathogènes individuels et la transmettent aux lymphocytes, qui stockent l'information pour des références futures. Au fur et à mesure que les agents pathogènes sont éliminés, **les lymphocytes T suppresseurs** déclenchent la réponse inflammatoire, de sorte que la régénération des tissus blessés soit par l'envahisseur, soit par la « riposte amicale » du système immunitaire puisse commencer. **Les fibroblastes**, des cellules qui produisent du collagène et de la fibrine, arrivent pour laisser place à de nouvelles cellules tissulaires. Si les dommages sont importants, la fibrine et le collagène peuvent devenir assez épais pour remplacer le tissu original et former une cicatrice (*annexe 2*).<sup>[5]</sup>

Ainsi, ces maladies n'ont pas encore de traitement curatif, mais les médicaments anti-inflammatoires actuels permettent dans une grande majorité des cas de contrôler au mieux la maladie. Aujourd'hui, les scientifiques cherchent des voies de traitement plus efficaces.

## B. Les maladies auto-immunes

Le système immunitaire de l'organisme nous protège contre les maladies et les infections. Mais si une personne est atteinte de maladie auto-immune, le système immunitaire attaque les cellules saines de l'organisme par erreur. Les maladies auto-immunes peuvent toucher des parties différentes du corps.

L'étiologie de ces dernières n'est pas connue jusque-là. Elles sont contrôlées par des facteurs génétiques et environnementaux. Ces deux facteurs influent sur la vulnérabilité à l'auto-immunité à trois niveaux : la réactivité globale du système immunitaire, l'antigène spécifique, sa présentation et le problème lié à la cible.

Il existe plus de 80 maladies auto-immunes différentes qui partagent une pathogenèse commune, à savoir une attaque à médiation immunitaire du corps sur ses propres organes, tissus et cellules. Ils peuvent affecter n'importe quel site de l'organisme et leurs manifestations cliniques sont donc très variables. Bien que la plupart de ces maladies soient rares individuellement, elles comptent collectivement parmi les maladies les plus courantes dans les sociétés industrialisées.

## **Physiopathologie des maladies autoimmunes :**

Les maladies auto-immunes découlent d'un dysfonctionnement du système immunitaire amenant celui-ci à agresser les constituants sains de notre organisme. La capacité de distinguer les antigènes du soi et les antigènes du non-soi est vitale pour le bon fonctionnement du système immunitaire en tant que défense spécifique contre les micro-organismes envahisseurs. L'incapacité du système immunitaire à tolérer les tissus de l'individu peut entraîner des états auto-immuns pathologiques conduisant à des maladies parfois mortelles.

Le déclenchement de l'auto-immunité fait intervenir des facteurs génétiques et environnementaux qui ont attiré l'attention des chercheurs sur le complexe tri-moléculaire formé par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, l'antigène et les récepteurs à lymphocytes/cellules T.

Les cellules du système immunitaires appelées lymphocytes T utilisent des récepteurs spéciaux à leur surface pour identifier les microbes étrangers comme les bactéries ou les virus. Habituellement, les cellules T qui réagissent aux tissus du corps sont détruites par le thymus, un organe du système immunitaire situé derrière le sternum.

Les cellules T « auto-attaquantes » qui échappent à la destruction peuvent être activées par un déclencheur. Les déclencheurs exacts sont inconnus, mais les infections virales et les hormones sont parmi les suspects principaux.

Les lymphocytes T « rebelles » chargent alors les lymphocytes B (cellule B) de produire des anticorps contre le tissu, l'organe ou le système en question. Ces anticorps sont appelés « auto-anticorps ». Ainsi, dans les maladies auto-immunes, les mécanismes des lésions à médiation immunitaire ont longtemps fourni une base pour classer la plupart des maladies auto-immunes en deux grandes catégories : une série de maladies dans lesquelles l'inflammation est provoquée par les lymphocytes T et une autre série de maladie dans lesquelles les auto-anticorps jouent un rôle clé, soit en se liant aux antigènes des tissus ou en formant des complexes immunitaires. Cette approche de la séparation des maladies auto-immunes en maladies à médiation cellulaire T et en maladies dites à médiation cellulaire B s'est considérablement érodée ces dernières années.

Bien que les maladies liées aux auto-anticorps comme le lupus érythémateux disséminé, entraînent probablement une rupture dans la tolérance des lymphocytes B spécifiques de l'antigène, un rôle important des cellules T dans cette catégorie de maladies a aussi été reconnue depuis longtemps. La plupart des auto-anticorps liés à la maladie sont des IgG qui ont subi une mutation somatique, ce qui suggère que les lymphocytes T auxiliaires entraînent la réponse auto-immune des cellules B. <sup>[6] [7] [8]</sup>

La maladie est souvent invalidante : entraînant une perte de fonction des organes et une diminution de la productivité, ce qui nécessite des soins intensifs. Comme il n'existe aucun remède contre les maladies auto-immunes et que la plupart d'entre elles sont ininterrompues, les patients peuvent être confrontés toute leur vie à une maladie handicapante et à des traitements coûteux.

### III) Les parasites intestinaux : un traitement de pathologies ?

Dans les années 70, un premier lien a été décelé entre les conditions de vie environnementales et les maladies allergiques. En effet, un rapport a constaté que les membres d'une communauté prédominante blanche habitant dans une région urbaine souffraient davantage d'allergies en comparaison avec une communauté indigène habitant dans une région rurale où les infections aux virus, bactéries et helminthes étaient beaucoup plus importantes.<sup>[9]</sup>

Ce constat a pu conduire à la proposition d'une hypothèse concernant l'hygiène. Celle-ci indique qu'une exposition réduite aux infections dans la petite enfance en raison d'une hygiène personnelle et d'une amélioration des niveaux de vie pourrait entraîner un risque accru de maladies allergiques dans les années à venir.<sup>[10]</sup> Depuis, cette hypothèse a été étendue à d'autres types de troubles immunitaires et inflammatoires tels que les maladies auto-immunes (par exemple la sclérose en plaque) et les maladies inflammatoires chroniques (par exemple les mici).<sup>[11]</sup> En effet, ces pathologies ont toutes augmenté fortement dans les pays occidentaux à revenus élevés au cours des dernières décennies. Cette augmentation des troubles à médiation immunitaire est en corrélation avec l'urbanisation et le développement économique, mais les aspects spécifiques du mode de vie occidental qui en sont responsables n'ont pas encore été clairement définis.<sup>[12]</sup> Les changements dans les niveaux de pollution de l'air, l'exposition accrue aux allergènes à l'intérieur des habitations ou encore l'amélioration générale du niveau de vie ont tous été mis en cause. De plus, l'exposition des enfants aux changements du microbiote intestinal et à une variété de microbes pathogènes y compris les helminthes, a également été suggérée pour jouer un rôle.<sup>[13]</sup> Les infections à helminthes étaient encore courantes il y a quelques décennies dans toutes les régions du monde, mais elles sont aujourd'hui plus ou moins éradiquées dans les pays à revenu élevé, bien qu'elles constituent toujours un problème de santé publique majeur dans le reste du monde. La capacité des vers à moduler la réponse de l'hôte à un état que l'on peut qualifier de « tolérance anti-inflammatoire » ainsi que la forte augmentation des troubles inflammatoires, parallèlement à la diminution des infections à helminthes dans les pays à revenu élevé, ont suscité un fort intérêt pour la possibilité que les vers, ou leurs produits, puissent être utilisés comme nouveaux traitements.

#### A. Les réponses immunitaires induites par l'Helminthe

Les travaux/expériences réalisés sur des souris ont clairement établi que l'immunité aux helminthes intestinaux dépend d'une réponse **cytokine de type 2** impliquant la sécrétion d'**IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13** et l'activation subséquente des mastocytes intestinaux, des éosinophiles, la prolifération entérocytaire et la contractilité intestinale.<sup>[14]</sup> De plus, les réponses de type 2 favorisent le « cloisonnement » des œufs ou des larves dans les tissus par la formation de granulomes ainsi que les mécanismes de réparation tissulaire, une composante importante des infections à des **parasites métazoaires** importants comme le démontre le fait qu'un échec du déclenchement d'une réaction de type 2 est généralement lié à une pathologie et une destruction tissulaire accrue.<sup>[15]</sup>



En plus d'une réponse de type 2, divers mécanismes immunorégulateurs sont induits, y compris l'augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs et des taux d'**IL-10** et/ou de **TGF- $\beta$** , ce qui crée un environnement hautement anti-inflammatoire.

Des études ont mis en évidence l'importance de l'IL-10 dans le contrôle de la pathologie associée aux infections à helminthes, car les souris déficientes en IL-10 souffrent d'une mortalité et/ou d'une morbidité plus élevée, tandis que l'épuisement des cellules régulatrices T in vivo entraîne une réponse immunitaire et une clairance parasitaire accrues. <sup>[16] [17] [18] [19]</sup>

Dans l'ensemble, tout porte à croire que l'augmentation de l'activité régulatrice pendant l'infection à helminthes doit trouver un juste équilibre entre la protection contre la pathologie et la clairance de l'infection. Comme les helminthes sont si efficaces pour générer des mécanismes immunorégulateurs, la question se pose naturellement de savoir si la thérapie de remplacement des helminthes peut avoir un rôle thérapeutique à jouer dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires. (*Annexe 3*)

## **B. La thérapie par l'helminthe utilisée pour soulager l'inflammation intestinale**

Plusieurs études sur des modèles animaux ont démontré que les infections à helminthes intestinales sont capables d'inhiber le développement de l'inflammation intestinale et les premières études cliniques sur la thérapie par l'helminthe chez l'homme ont débuté il y a 10 à 15 ans avec l'utilisation du *Trichuris suis*. <sup>[20]</sup>

<sup>[21]</sup> Dans les premières études de sécurité, les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn ont reçu des ovules *Trichuris suis* viables et non seulement le traitement a bien été toléré, mais une rémission significative de la maladie a été observée. Bien que l'effet bénéfique ait été temporaire, des doses répétées d'ovules *Trichuris suis* (TSO) ont prolongé cette amélioration clinique, laissant entrevoir un traitement nouveau et prometteur contre les Maladies inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI).

<sup>[22] [23]</sup> Un essai aléatoire en double-aveugle et contrôlé par placebo, portant sur les brevets relatifs à la colite ulcéreuse a montré une amélioration significative de l'indice d'activité de la maladie chez les patients traités par TSO par rapport au placebo. <sup>[24]</sup> De plus, d'autres essais cliniques ont été réalisés et une petite

étude aléatoire et contrôlée par placebo a indiqué que des patients atteints de Crohn recevant une dose unique allant jusqu'à 7500 TSO n'ont présenté aucun effet secondaire à court ou long terme (2 semaines – 6 mois), ce qui ouvre le champ aux essais cliniques plus vastes. <sup>[25]</sup> Une deuxième approche de la

thérapie aux helminthes a été réalisée en utilisant un pathogène responsable d'une grande partie de la morbidité associée aux infections intestinales aux helminthes dans le monde : le *Nécator*. Dans un petit essai où 9 patients atteints de la maladie de Crohn ont été infectés par 25 à 50 larves et suivis pendant 20 semaines : 7 patients ont vu leur score de maladie s'améliorer et 2 ont vu leur état s'aggraver. <sup>[26]</sup> Une

seconde étude a comparé l'ankylostome à un placebo dans une étude de 20 brevets sur la maladie cœliaque, suivie d'une provocation au blé après 20 semaines. La dose de 5 à 10 larves a été généralement bien tolérée et les analyses immunologiques ont démontré une réduction de la réponse des cytokines inflammatoires (IFN- $\gamma$  et IL-17) dans les biopsies duodénales par rapport aux patients traités par placebo.

Mais aucune différence dans la réponse symptomatique au traitement au blé, les sujets présentaient les mêmes symptômes cliniques peu importe le traitement. <sup>[27] [28]</sup>

### C. La thérapie par l'helminthe utilisée dans le traitement des maladies auto-immunes

Les helminthes ont accompagné l'homme tout au long de l'histoire en libérant des molécules d'évasion immunitaire qui pourraient contrecarrer une réponse immunitaire aberrante chez l'hôte. Au cours des dernières décennies, les infections à helminthes sont devenues moins répandues notamment en raison du développement de l'assainissement. Parallèlement, l'incidence des maladies auto-immunes augmente, ce qui peut s'expliquer par les changements des gènes de susceptibilité.

Récemment, des chercheurs ont découvert qu'un certain type de vers parasites, appelés helminthes, peut avoir des effets bénéfiques sur la santé et particulièrement dans les maladies auto-immunes. L'idée d'utiliser les helminthes pour le traitement des maladies auto-immunes remonte en 1989, lorsqu'un scientifique nommé David Strachan a proposé ce que l'on appelle l'hypothèse de l'hygiène, soit l'idée que le système immunitaire a un lien avec l'environnement. Le traitement Helminthe est également lié à l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux bactéries et autres microbes peut aider au renforcement du système immunitaire. Il est possible que les helminthes aident à réguler les fonctions de l'organisme, en particulier chez les personnes qui sont susceptibles d'avoir une maladie auto-immune. Jusqu'à présent, les chercheurs ont découvert que les helminthes et leurs molécules diminuent l'inflammation et les symptômes des maladies auto-immunes chez les animaux de laboratoire ainsi que certains êtres humains.

Dans les maladies auto-immunes, le système immunitaire attaque l'organisme et provoque des réactions inflammatoires inutiles et nocives. La recherche sur les helminthes a montré que bon nombre de ces parasites provoque une réponse anti-inflammatoire du système immunitaire appelée la réponse Th2, un type de réponse immunitaire contre les helminthes et autres parasites qui est souvent anti-inflammatoire. Il aide à tuer et expulser directement les parasites tout en stimulant la réparation des dommages causés par les parasites, ou la réponse Th2 qui diminue l'inflammation.

Sur l'annexe numéro 4 nous pouvons observer la réponse immunitaire de l'helminthe qui comporte ici trois parties principales : les macrophages, la réponse Th2 et la réponse régulatrice T. En effet sur cette représentation, les helminthes stimulent l'activation des cellules immunitaires appelées macrophages qui favorisent la réparation des tissus comme les organes, les muscles et les ligaments. Les helminthes attirent également les cellules dendritiques, qui sont des cellules présentatrices d'antigènes. Cela signifie qu'ils activent une réponse des lymphocytes T qui est plus spécifique à certains antigènes. Une cellule Th0 donnera naissance à des cellules Th2 et à des cellules T régulatrices. Les cellules Th2 donnent naissance aux mastocytes et aux basophiles qui servent de médiateurs inflammatoires, les cellules B produisent l'IgE qui peut provoquer des démangeaisons et des éruptions cutanées, et les cellules gobelets aident à augmenter la production de mucus, qui peut aider à réguler en particulier les maladies auto-immunes et inflammatoires des intestins. <sup>[29]</sup> <sup>[30]</sup>

Bien que certains vers semblent aider à contrôler la réponse immunitaire aux allergènes en limitant l'inflammation, d'autres peuvent être très dangereux pour les maladies préexistantes - par exemple, si une personne avait déjà une maladie auto-immune - en les aggravant. Il est donc important de comprendre quels vers pourraient être utilisés pour traiter les maladies auto-immunes et quels vers ne devraient pas l'être.

## Conclusion

Il existe des preuves abondantes provenant d'études réalisés sur des animaux prouvant que les infections à helminthes exercent une forte activité immunomodulatrice et sont capables d'inhiber, de modifier et d'altérer d'autres réponses immunitaires continues. De plus, des études transverses chez l'humain ont établi que de nombreuses infections chroniques à l'helminthes dans les communautés endémiques sont associées à une induction des réseaux régulateurs et anti-inflammatoires qui peuvent agir pour empêcher les réactions inflammatoires comme les réactions auto-immunitaires ou encore allergiques. Cependant, les quelques essais cliniques publiés sur des traitements à base d'helminthes ne se sont pas, jusqu'à présent, avérés suffisamment convainquants. Il se peut que pour que les parasites intestinaux réussissent à contrôler l'inflammation, nous ayons besoin d'y être exposés avant l'apparition de la maladie inflammatoire ou auto-immune, à l'âge ou le système immunitaire se développe. <sup>[31]</sup> <sup>[32]</sup>

Au cours des dernières années, un intérêt particulier a été suscité dans le domaine inflammatoire et auto-immun concernant l'impact de la composition du microbiote intestinal et son rôle dans la formation de nos réponses immunitaires tant au début de la vie que plus tard, notamment l'importance du régime alimentaire pour maintenir une communauté intestinale saine. Ainsi, de nombreuses questions restent à être étudiées et approfondies telles que l'utilisation de molécules anti-inflammatoires dérivées des helminthes.

## EXECUTIVE SUMMARY

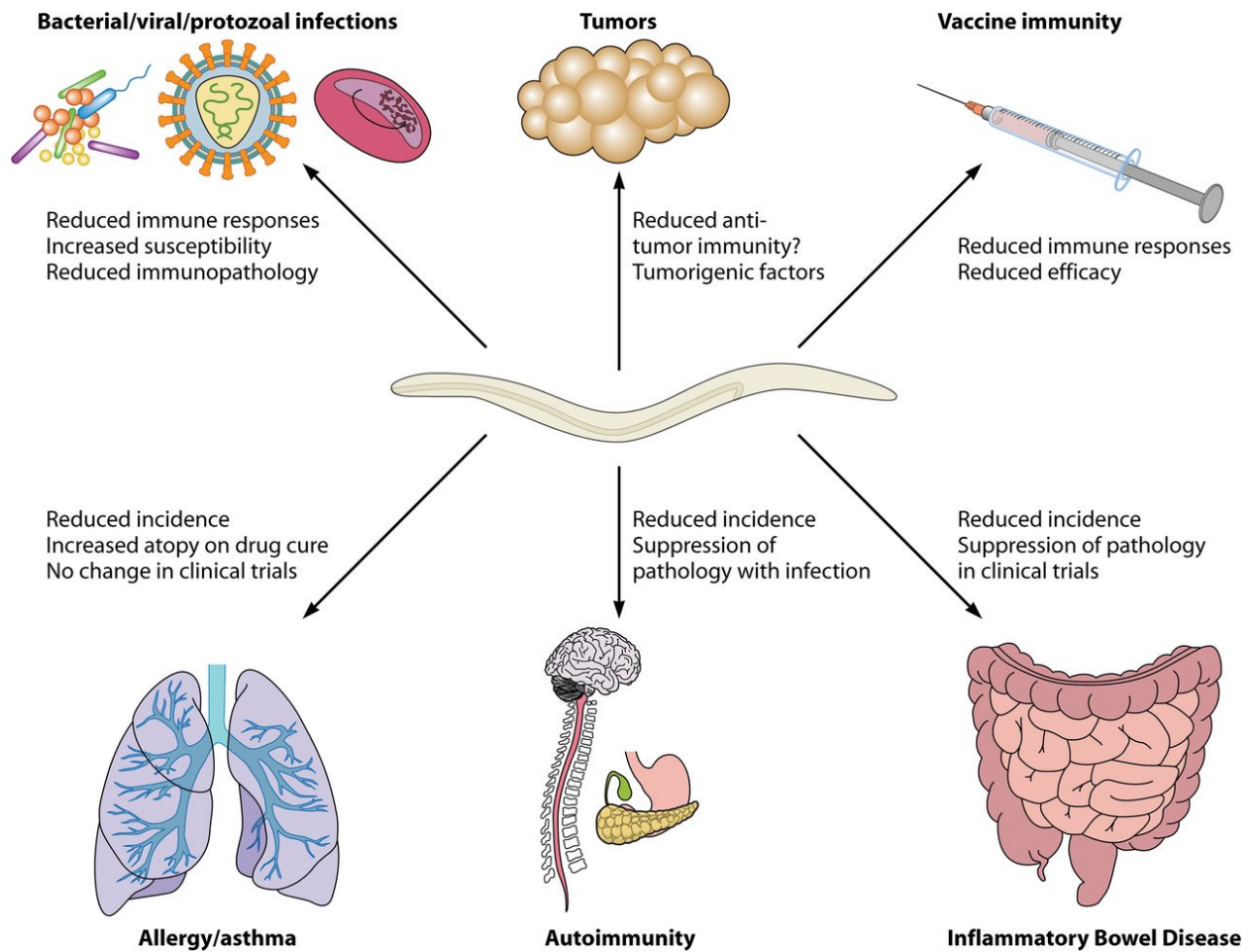
Parasites are animal or plant organisms that for part or all of their existence feed on substances produced by another living being on which or in whose tissues they live, causing them damage. The parasites that can affect humans are usually intestinal worms, also known as Helminthes. Although parasitic infection is usually harmful, it can be beneficial to the host in some situations. Morbidity associated with autoimmune or inflammatory diseases such as multiple sclerosis, type 1 diabetes or chronic inflammatory bowel disease has increased worldwide in recent decades. Although the roles of non-biological environmental factors and genetic factors in etiopathology have been particularly highlighted, they do not fully explain this increase. For example, genetic factors in a population change very gradually. The epidemiological investigation revealed that this increase is also accompanied by a decrease in infectious diseases, in particular parasitic infections. Thus, the reduction in the prevalence of parasitic infections may be another important reason for immune deregulation. Parasites have been co-evolving with the human immune system for a long time. It has been verified that certain immune molecules derived from parasites reduce the incidence and harmfulness of autoimmune and inflammatory diseases in humans.

Thus, in this study, we will answer the following question: are intestinal parasites an alternative treatment for autoimmune and inflammatory diseases?

To do this, we will first focus on intestinal parasites and their roles on the human organism. Then we will focus on autoimmune and inflammatory diseases to understand their characteristics. Finally, we will conclude on the benefits that parasites can bring to us in these diseases: there is abundant evidence from animal studies that helminth infections have a high immunomodulatory activity and are able to inhibit, modify and alter other continuous immune responses.

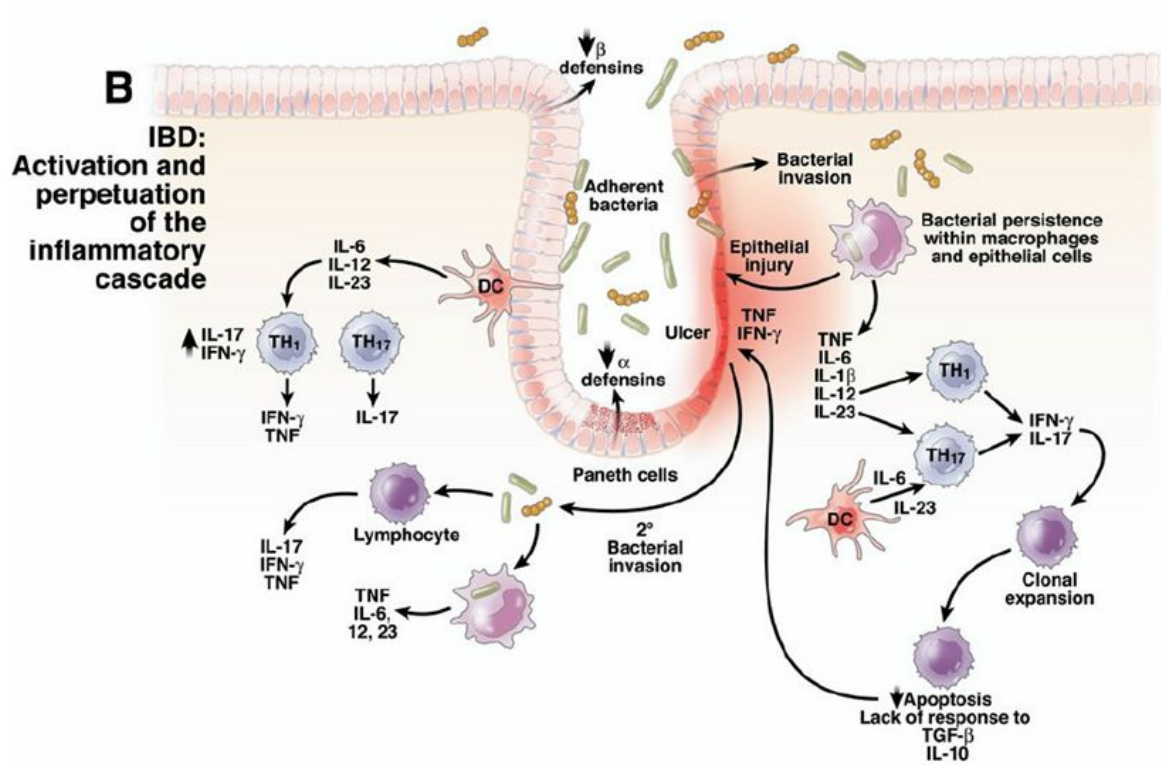
## ANNEXES

### Annexe 1 : Les avantages thérapeutiques d'un traitement à base de helminthes.



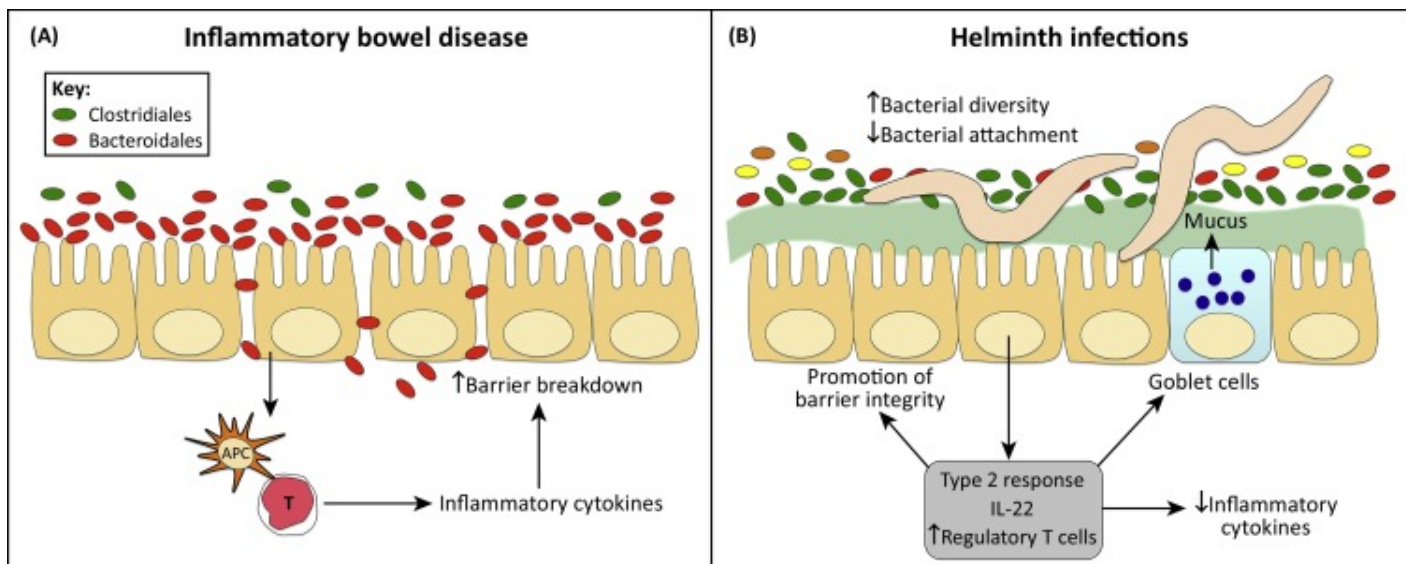
Source: Mcorley, Henry & M Maizels, Rick. (2012). Helminth Infections and Host Immune Regulation. Clinical microbiology reviews. 25. 585-608. 10.1128/CMR.05040-11. [https://www.researchgate.net/figure/mmunoregulatory-effects-of-helminths-on-bystander-responses-Helminths-can-suppress-a\\_fig2\\_232008455](https://www.researchgate.net/figure/mmunoregulatory-effects-of-helminths-on-bystander-responses-Helminths-can-suppress-a_fig2_232008455)

Annexe 2 : Schéma représentatif de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.



Source : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Aspect immunologique. Laboratoire d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille – Available at : <https://slideplayer.fr/slide/4997655/>

Annexe 3 : Représentation schématique des conséquences d'un traitement à base d'helminthes sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

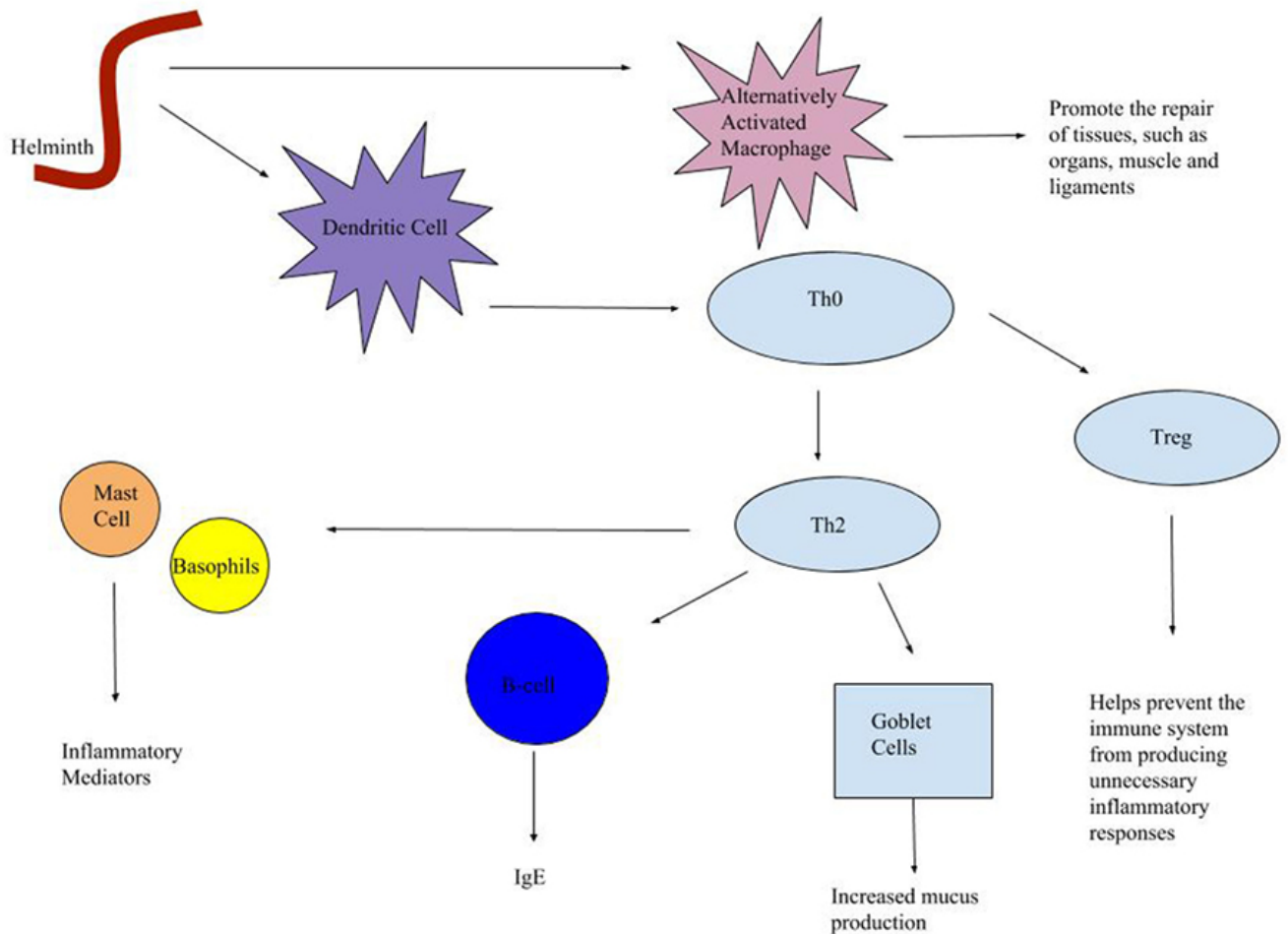


Trends in Parasitology

Source: *Helminths and Intestinal Flora Team Up to Improve Gut Health: Trends in Parasitology* – Available at : [www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922%2816%2930052-6&rc=0](http://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922%2816%2930052-6&rc=0)



Annexe 4 : La réponse immunitaire e l'helminthe comprenant trois majeures parties : les macrophages, la réponse des Th2 et la réponse des lymphocytes T régulateurs.



Source: Tunnessen N and Hsieh M (2018) *Eating Worms to Treat Autoimmune Diseases?* Front. Young Minds. 6:32. doi: 10.3389/frym.2018.00032

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rashidul Haque. (2007). *Humain Intestinal Parasites*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754014/>
- [2] Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. (2015). *The hygiene hypotesis : current perspectives and future therapies*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471720>
- [3] Henry J Mcorley, James Hewitson, Rick M Maizels. (2013). *Immunomodulation by helminth parasites: defining mechanisms and mediators*. [Review Article] Researchgate. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/234067445\\_Immunomodulation\\_by\\_helminth\\_parasites\\_Defining\\_mechanisms\\_and\\_mediators](https://www.researchgate.net/publication/234067445_Immunomodulation_by_helminth_parasites_Defining_mechanisms_and_mediators)
- [4] Pohl D, Benseler S. (2013). *Systemic inflammatory and autoimmune disorders*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622335>
- [5] *Inflammation: A unifying theory of disease? (2006)* [Review Article] Harvard Health Publishing. Available at: [https://www.health.harvard.edu/newsletter\\_article/Inflammation\\_A\\_unifying\\_theory\\_of\\_disease](https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/Inflammation_A_unifying_theory_of_disease)
- [6] Sinha AA, Lopez MT, McDevitt HO. (1990) *Autoimmune diseases : the failure of self tolerance*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1972595>
- [7] Olivier Boyer, Sophie Candon. (2018) *Maladies auto-immunes*. [Review Article] INSERM. Available at: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
- [8] Shiv Pillai, Hamid Matto, Annaiah Cariappa. (2012) *B cells and Autoimmunity*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3268048/>
- [9] Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, Gerrard CD, Horne S. (1976). *Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/987744?dopt=Abstract>
- [10] Strachan DP. (1989). *Hay fever, hygiene and household size*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2513902?dopt=Abstract>

- [11] Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. (2005). *Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16197466?dopt=Abstract>
- [12] Erika von Mutius, Donata Vercelli. (2010). *Farm living: effects on childhood asthma and allergy*. [Review Article] Nature. Available at: <https://www.nature.com/articles/nri2871>
- [13] Noverr MC, Huffnagle GB. (2004). *Does the microbiota regulate immune responses outside the gut*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539116?dopt=Abstract>
- [14] Grencis RK, Humphreys NE, Bancroft AJ. (2014). *Immunity to gastrointestinal nematodes: mechanisms and myths*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942690?dopt=Abstract>
- [15] Allen JE, Wynn TA. (2011). *Evolution of Th2 immunity: a rapid repair response to tissue destructive pathogens*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21589896?dopt=Abstract>
- [16] Wynn TA, Cheever AW, Williams ME, Hieny S, Caspar P, Kühn R, Müller W, Sher A. (1998). *IL-10 regulates liver pathology in acute murine Schistosomiasis mansoni but is not required for immune down-modulation of chronic disease*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9574553?dopt=Abstract>
- [17] Schopf LR, Hoffmann KF, Cheever AW, Urban JF Jr, Wynn TA. (2002). *IL-10 is critical for host resistance and survival during gastrointestinal helminth infection*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859129?dopt=Abstract>
- [18] Taylor MD, LeGoff L, Harris A, Malone E, Allen JE, Maizels RM. (2005). *Removal of regulatory T cell activity reverses hyporesponsiveness and leads to filarial parasite clearance in vivo*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814720?dopt=Abstract>
- [19] Brite Blankenhaus, Ulrike Klemm, Marie-Luise Eschbach and al. (2011). *Strongyloides ratti infection induces expansion of Foxp3+ regulatory T cells that interfere with immune response and parasite clearance in BALB/c mice*. [Review Article] The journal of Immunology. Available at: <http://www.jimmunol.org/content/186/7/4295.short>

- [20] Helmbly H. (2009). *Helminths and our immune system: friend or foe?* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223020?dopt=Abstract>
- [21] Elliott DE, Weinstock JV. (2012). *Helminth-host immunological interactions: prevention and control of immune-mediated diseases.* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239614?dopt=Abstract>
- [22] Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. (2003). *Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in treatment of inflammatory bowel disease.* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499784?dopt=Abstract>
- [23] Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. (2005). *Trichuris suis therapy in Crohn's disease.* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591509?dopt=Abstract>
- [24] Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. (2005). *Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial.* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825065?dopt=Abstract>
- [25] Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock J, Summers RW and al. (2013). *Randomized clinical trial: the safety and tolerability of Trichuris suis ova in patients with Crohn's Disease.* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730956?dopt=Abstract>
- [26] Croese J, O'neil J, Masson J, Cooke S, Melrose W, Pritchard D, Speare R. (2006). *A proof of concept study establishing Necator americanus in Crohn's patients and reservoir donors.* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344586?dopt=Abstract>
- [27] McSorley HJ, Gaze S, Daveson J, Jones D, Anderson RP, and al. (2011). *Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection.* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21949691?dopt=Abstract>
- [28] Daveson J, Jones D, Gaze S, McSorley H, Clouston A, and al. (2011). *Effect of hookworm infection on wheat challenge in celiac disease a randomized double-blinded placebo-controlled trial.* [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21408161?dopt=Abstract>
- [29] Tunnessen N and Hsieh M (2018) *Eating Worms to Treat Autoimmune Diseases?* [Review Article] Frontiers for Young minds. Available at: <https://kids.frontiersin.org/article/10.3389/frym.2018.00032#ref2a>

- [30] Taylor B. Smallwood, Paul R. Giacomini, Alex Loukas, Jason P. Mulvanna. (2017) *Helminth immunomodulation in autoimmune disease*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5401880/>
- [31] Round JL, Mazmanian SK. (2009). *The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19343057?dopt=Abstract>
- [32] Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. (2014). *Diet, metabolites, and “western-lifestyle” inflammatory diseases*. [Review Article] Pubmed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950203?dopt=Abstract>