

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 Février 2014**

**Par Mlle NZOTCHA Dekouoka Pamela**

---

**LA THEORIE HYGIENISTE ET LES HELMINTHES**

---

**Membres du jury:**

**Président** : Pr ALIOUAT El Moukthar, Professeur de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Assesseurs** : Dr HERMANN Emmanuel, Maître de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Dr BERTIN Benjamin, Maître de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Membre extérieur** : Dr LIAGRE Stéphane, Docteur en pharmacie, Tourcoing



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

**Liste des Professeurs des Universités :**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire

M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **REMERCIEMENTS :**

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont été autour de moi durant cette année nécessaire à l'écriture, la lecture, la relecture, la correction, la réécriture, et enfin la soutenance de cette thèse.

Je tiens particulièrement à remercier les membres de mon jury :

Monsieur le Professeur Aliouat, qui a accepté de prendre un peu de temps pour être le président de mon jury et à qui je dois en partie le sujet de cette thèse. C'est lors d'un cours de parasitologie à la faculté de pharmacie de Lille que j'ai eu l'idée de cette thèse.

Monsieur le Docteur Hermann qui a été un excellent directeur de thèse, consciencieux et dévoué, je lui suis reconnaissante du temps qu'il a pris pour lire, corriger et rechercher des articles dont j'avais besoin mais auxquels je n'avais pas accès.

Monsieur le Docteur Bertin pour son point de vue éclairé sur le sujet

Et enfin Monsieur le Docteur Liagre qui a été un très bon maître de stage, un très bon professeur, merci pour les conseils et pour l'aide apportée en dehors du stage.

Je tiens particulièrement à remercier :

Mon père pour la relecture, pour les conseils et les corrections.

Ma mère pour son soutien indéfectible. Merci à eux de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu pendant toutes mes années passées.

J'aimerais également remercier Cindy, Aurélien, Carole et Anne-Cassidy pour leur soutien et leur bonne humeur.

Merci à ma tante Catherine pour la relecture du texte, je sais que ça prend du temps et que ce n'est pas évident de lire ce pavé alors un grand merci !

J'aimerais montrer ma gratitude à Abdoulaye qui m'a aidé dans les corrections des textes et dans la relecture également. Merci infiniment pour le temps que tu as pris pour corriger, lire, relire et recorriger mon texte. Tu m'as permis de gagner beaucoup de temps et permis d'épargner beaucoup de cheveux.

J'aimerais remercier mes amies de la faculté, mes compagnons de route, mes compagnons d'infortune, avec qui j'ai partagé, rires, fous rires, stress des examens et joie.



# **SOMMAIRE :**

## **INTRODUCTION .....12**

## **PARTIE 1 : LA THEORIE HYGIENISTE ET SES CONTROVERSESES .....16**

### **I- LA THEORIE HYGIENISTE..... 16**

1) L'hygiénisme ..... 16

2) Distribution inégale des infections en fonction de l'environnement ..... 20

3) L'étude de David P. Strachan ou les débuts de la théorie hygiéniste ..... 25

### **II- LES CONTROVERSESES DE LA THEORIE HYGIENISTE ..... 30**

1) Les arguments contre ..... 31

i. Asthme dans les villes pauvres ..... 31

ii. Protection des enfants d'immigrés ayant grandi dans de grandes villes..... 32

iii. Probiotiques inefficaces dans le traitement des maladies allergiques et de l'asthme ..... 34

iv. Les infections pendant l'enfance inefficaces à l'âge adulte ..... 35

v. La théorie hygiéniste reposerait-elle sur des hypothèses erronées ? ..... 36

2) Les arguments en faveur de la théorie hygiéniste ..... 38

i. Le mode de vie fermier ..... 38

ii. Les maladies cardiovasculaires et le diabète moins fréquents chez les enfants les moins propres.. 40

iii. Les antibiotiques et la perte de la diversité microbienne..... 41

## **PARTIE 2 : LES HELMINTHES ET LEURS MECANISMES DE PROTECTION .....44**

### **I- LES HELMINTHES ET LEUR ROLE DANS LA THEORIE HYGIENISTE ..... 45**

1) Généralités sur les helminthes ..... 45

2) La lutte contre les helminthes : les recommandations..... 53

i. Les antihelminthiques recommandés par l’OMS ..... 53

ii. L’assainissement de l’eau..... 56

iii. L’éducation sanitaire..... 56

3) Relation entre l’apparition des maladies et la disparition des helminthes ..... 57

### **II- LES MECANISMES DE PROTECTION DES HELMINTHES ..... 63**

1) Les généralités sur l’immunité..... 63

i. Le système immunitaire inné..... 63

ii. Le système immunitaire adaptatif ..... 68

2) Les mécanismes pathologiques des allergies et des maladies inflammatoires auto-immunes ..... 70

i. Les mécanismes liés aux lymphocytes T auto-réactifs..... 71

ii. Les mécanismes liés aux cytokines ..... 71

iii. Les mécanismes liés aux anticorps..... 72

3) Les helminthes et la balance Th1-Th2 ..... 72

4) Les helminthes et l’immunorégulation..... 76

## **PARTIE 3 : LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES .....78**

### **I- LES ESSAIS SUR LES ANIMAUX..... 78**

1)	Les essais sur les souris .....	78
i.	Les essais sur la rectocolite hémorragique .....	79
ii.	Les essais sur la maladie de Crohn .....	82
iii.	Cas particulier du diabète .....	83
2)	Les essais sur les singes .....	84
<b>II-</b>	<b>LES ESSAIS SUR LES HUMAINS .....</b>	<b>86</b>
1)	Les essais dans le traitement des maladies auto-immunes.....	86
i.	La maladie de Crohn .....	86
ii.	La rectocolite hémorragique.....	87
iii.	La sclérose en plaques .....	89
2)	Les essais dans le traitement des maladies allergiques.....	89
<b>III-</b>	<b>LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>92</b>
1)	La mise en place des traitements à base d'helminthes ou de leurs produits dérivés .....	92
2)	Les difficultés rencontrées lors de la mise en place de traitements <sup>74</sup> .....	93
i.	Les problèmes de reproductibilité .....	93
ii.	Contrôle qualité des helminthes et des produits dérivés de ceux-ci .....	94
iii.	Le besoin de tester la thérapie helminthique et la thérapie à base de produits dérivés des helminthes.....	94
iv.	Médicaments personnalisés et bio-marqueurs .....	95
v.	Les difficultés marketing.....	95
	<b>CONCLUSION : .....</b>	<b>97</b>

# INTRODUCTION

L'hygiène se définit comme étant l'ensemble des mesures permettant de préserver la santé. Aujourd'hui, se laver les mains, se faire vacciner semble naturel mais les mesures de prévention ont évolué au fil du temps selon les croyances populaires, les coutumes, les avancées scientifiques et médicales. Pendant la préhistoire, seule l'expérience comptait ; les survivants faisaient des déductions utiles à leur sauvegarde. Le précepte « on ne mange pas tout ce qui tombe sous la main » devait être appliqué à la lettre, donnant naissance aux prémices de l'hygiène alimentaire. Pendant l'antiquité, les romains et les grecs inventent les toilettes publiques en dehors de la ville ainsi que des fosses où les habitants déposent les déchets et les animaux sacrifiés. L'hygiène était symbole de santé et de volupté, les grecs et les romains passaient beaucoup de temps dans les bains publics. Cela sous les bons auspices de Hygie, déesse de la santé, fille d'Asclépios, dieu de la médecine ; tandis que Panacée, sa sœur, est la déesse guérisseuse, reliée au traitement médical et aux médicaments. Le pot de chambre apparut sous les romains. On se baignait beaucoup en ville, les bains publics ou les étuves permirent aux hommes de se retrouver et de se détendre. De même partout en Europe, on vit fleurir la mode des bains publics et des latrines mais petit à petit, les bains publics devinrent des lieux mal fréquentés. Dans la rue, l'hygiène était moins flagrante : ce fut l'époque du « tout-à-la-rue », les excréments et les eaux usées s'y mêlèrent et coulèrent dans les rigoles au centre de la ville. Les habitants jetèrent leurs déchets, excréments et carcasses d'animaux dans les rues et les rivières. Au XIII<sup>e</sup> siècle, pour remédier au manque d'hygiène, des règlements sont donnés : paver les rues, nettoyer une fois par semaine devant sa maison, ne pas jeter ses ordures dans la rue. En 1343, à Paris, Charles V construit des fossés d'évacuation couverts pour éviter les odeurs. Malgré cela, les habitants ne respectèrent pas les règlements et continuèrent à polluer la Seine ce qui entraîna des épidémies de peste. La plus importante fut la peste noire de 1347 qui fit des millions de morts en Europe. A cette époque, les gens pensaient que c'était l'odeur qui les rendait malade. A la

renaissance, avec l'apparition de maladies très graves telles que la syphilis qui se propage, on croyait alors que l'eau pénétrait par les pores de la peau et transmettait les maladies. La peste fit aussi beaucoup de ravage en Occident ; aussi, le peuple pensait-il qu'une couche de crasse assurerait une protection contre les maladies. La toilette devint donc sèche, on utilisait un linge propre pour frotter les parties visibles du corps. Il n'était plus besoin de se baigner. L'eau n'était utilisée qu'à des fins thérapeutiques associée à des plantes. Parallèlement, la chimie avance : en 1774, le chimiste suédois Carl Wilhem Scheele découvre le chlore. Claude Berthollet découvrira plus tard que mélangé à de l'eau, il blanchit les objets et Antoine Labarraque découvrira que mélangé à une solution de soude, il désinfecte. Ce fut la naissance de l'eau de javel ou hypochlorite de soude. Au XIXe siècle, les travaux d'urbanisation se développèrent, le tout-à-l'égout et les caniveaux apparurent, la potabilisation de l'eau et l'accès à cette eau potable permirent de réduire le nombre de malades de façon considérable. En 1884, Eugène Poubelle créa les poubelles.

Du côté des sciences, Louis Pasteur découvrait les bactéries. Les scientifiques découvrirent le rôle des bactéries dans les infections connues et ils comprirent qu'il était possible de s'en protéger ; c'est ainsi que les mesures d'hygiène (le lavage des mains, la toilette quotidienne à l'eau et au savon) furent mises en place dans le but de vaincre les maladies contagieuses telles que la peste, le choléra, la typhoïde, le typhus, la fièvre jaune. En 1847, Ignac Semmelweis constate que des mesures d'hygiène limitent la mortalité par fièvre puerpérale (maladie infectieuse qui survient après l'accouchement ou une fausse couche surtout si le placenta n'a pas été expulsé totalement) et l'écossais Joseph Lister inspiré par les travaux de Pasteur, utilise l'antisepsie en chirurgie. A la fin du XIXe siècle, les conférences internationales aboutirent à la mise en place d'un office international d'hygiène publique, qui s'installa à Paris en 1907, et qui devint l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 1946<sup>1</sup>.

Un constat fut établi : l'excès de saleté entraîne des maladies. C'est ainsi qu'au cours du XIXe siècle, les mouvements hygiénistes se développèrent. Ils eurent pour but de lutter contre l'insalubrité et la propagation des maladies dans les maisons et dans les villes. Selon ce modèle, il n'était nullement nécessaire d'utiliser des médicaments, qui étaient considérés comme des poisons, pour se soigner. Il

suffisait d'être propre et de vivre dans un environnement propre et sain pour éviter les maladies. Seulement, une propreté absolue et permanente n'est pas possible. Les bactéries sont partout, dans l'eau, l'air et la terre et provoquent des maladies. Certains virus tels que les virus grippaux sont aéroportés et très contagieux. Pour ne pas être exposés aux pathogènes, il faudrait vivre reclus. Une symbiose avec la nature n'est donc pas toujours efficace pour traiter les maladies telles que la tuberculose ; il faut recourir aux médicaments. De plus un excès d'hygiène n'est pas forcément bénéfique.

En effet, à partir du XXe siècle, des scientifiques ont fait une remarque : dans les pays d'Afrique et dans ceux en voie de développement, où l'hygiène n'est pas la première priorité, les populations ne développaient pas ou peu les maladies retrouvées dans les pays « propres » et développés. Des études furent menées pour comprendre l'effet d'un excès d'hygiène sur la santé. Bien que le fait qu'une exposition à certains pathogènes puisse diminuer le risque d'allergie était connu, David P. Strachan, professeur en épidémiologie, fut le premier à émettre cette hypothèse dans un journal en 1989. Il fit une étude pour étayer cette théorie qu'on nomma la théorie hygiéniste ou hypothèse hygiéniste, selon laquelle une exposition précoce des enfants à certaines infections virales et bactériennes les protège plus tard contre les allergies. Dès lors, les épidémiologistes et les immunologistes firent de plus amples études pour comprendre ce mécanisme et cette théorie fut le moteur de la recherche sur les désordres allergiques et immunologiques. La théorie hygiéniste a été utilisée pour expliquer l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques dans les pays développés, observée depuis l'industrialisation de ces pays. Aujourd'hui, les principes de la théorie hygiéniste ont été étendus pour inclure l'exposition aux parasites qui, tout comme les bactéries et virus, stimulent le développement du système immunitaire. Les tenants de cette théorie avancent l'argument selon lequel un défaut d'hygiène peut être bénéfique. Ils émettent l'hypothèse selon laquelle les parasites peuvent protéger contre les maladies allergiques, inflammatoires et auto-immunes. Cependant, ces hypothèses ne sont pas validées. Mais récemment, des études sur les helminthes viennent renforcer les principes de la théorie hygiéniste. Le cas des helminthes est intéressant, car ils nous apportent des éléments sur le développement du système immunitaire. Dès lors, ils

sont susceptibles de nous aider à répondre à la question de la validité de la théorie hygiéniste. Cette thèse se propose de le démontrer.

Dans cette optique, elle va dans un premier temps s'attarder sur les principes de la théorie hygiéniste et sur les controverses qu'elle soulève. Elle expliquera ensuite en quoi le mécanisme de protection des helminthes est de nature à confirmer les principes de la théorie hygiéniste. Pour finir, elle explorera les différentes perspectives de traitements dérivés de cette théorie.

# **PARTIE 1 : LA THEORIE HYGIENISTE ET SES CONTROVERSES**

## ***I- LA THEORIE HYGIENISTE***

### **1) L'hygiénisme**

L'hygiénisme désigne un courant du milieu du XIXe siècle qui, selon Georges Vigarello, se base sur un nouveau principe de rentabilité pour réorienter les valeurs données à la nourriture, aux boissons, à l'air respiré, au travail, au repos, à la propreté d'un corps censé laisser pénétrer l'oxygène par la peau<sup>2</sup>. L'hygiénisme s'est ensuite appuyé sur la découverte des microbes par Louis Pasteur en 1865 et leur rôle dans la contamination des maladies humaines.

L'hygiénisme a révolutionné l'ensemble des sociétés occidentales dans des domaines variés. Ses applications sont multiples : développement des réseaux d'égouts, ramassage des ordures, prophylaxie, bains publics, lutte contre la tuberculose par des crachoirs, potabilisation de l'eau et développement des réseaux d'eau potable. Se développent également le thermalisme (traitement par des bains d'eau froide à Deauville), la construction en fer et en verre (ce sont des matériaux dits « propres », car ils sont utilisés pour laisser passer la lumière)<sup>3</sup>.

L'hygiénisme est également à la base du développement de la pratique sportive en France avec la construction de stades dédiés car l'activité physique est devenue un moyen pour se maintenir en bonne santé. L'hygiénisme exclut tout genre de remède, même naturel. La suppression de la cause suffit. D'après les principes de l'hygiénisme, les facteurs nécessaires au maintien de la santé sont les seuls auxquels il faut recourir pour la rétablir, quelle que soit la maladie en cause. Ces



facteurs sont l'alimentation, l'absence de poisons chimiques (tels que le thé, le café, les produits chimiques), la suppression des médicaments (également considérés comme des poisons), des vaccins et des émotions négatives, l'esprit positif, le repos, le sommeil, l'air pur, l'exercice physique. Contrairement à la médecine officielle qui traite les symptômes, l'hygiénisme avance qu'il suffirait de supprimer la cause pour que l'effet disparaisse.

Les principes de l'hygiénisme sont encore appliqués de nos jours.

C'est ainsi qu'en juin 2009, lors de l'épidémie de grippe A, qualifiée de pandémie par l'OMS, les mesures d'hygiène furent privilégiées. Pour diminuer la contamination, comme pour toutes les maladies infectieuses, la prévention fut la mesure la plus efficace. Il a été préconisé par les organisations nationales et internationales de santé telles que l'OMS, l'ancienne Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) aujourd'hui ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) et l'ONU (Organisation des Nations Unies), de se laver les mains plusieurs fois par jour avec de l'eau et du savon ou une solution hydro-alcoolique, de désinfecter les surfaces à l'eau de javel. L'utilisation de masques chirurgicaux de type FFP2 et FFP3, portés par les personnes atteintes, limite la diffusion du virus par la toux et les éternuements. Le but de ces mesures hygiéniques était d'éviter la transmission de la cause pour supprimer la maladie, ou du moins ralentir son expansion.

Cependant, il convient de noter que les mesures d'hygiène ne furent pas les seules à être mobilisées. Ainsi des campagnes de vaccination furent menées. De même les antiviraux ont été utilisés pour traiter la grippe. Au final c'est la mise en commun des mesures d'hygiène, des campagnes de vaccination et des traitements qui a favorisé le déclin de la pandémie. Cette donnée est importante car elle montre que si les principes de l'hygiénisme sont appliqués, ils ne le sont pas entièrement. En l'occurrence, le principe selon lequel il faudrait exclure tout remède n'est pas respecté.

Dans les pays en voie de développement, les mesures hygiéniques sont toujours à ce jour, celles qui sont préconisées. Le lavage des mains est conseillé dans toutes les campagnes de prévention des maladies infectieuses. Dès la maternelle, les enfants apprennent à se laver les mains, avant et après chaque repas, après avoir joué, après avoir touché un objet tombé au sol. Le lavage des mains est présent à la maison, à la télévision et à l'école. Il est recommandé d'éviter de se baigner dans les fleuves ou les lacs, de laver les aliments consommés crus, de faire bouillir l'eau si l'accès à l'eau potable est restreint. Ceci afin de réduire l'incidence de ces maladies infectieuses.

Un autre exemple de mesure hygiéniste est la stérilisation des biberons. Il y a encore 10 ans, il était coutume de stériliser les biberons des nouveau-nés et des nourrissons. Différentes méthodes étaient utilisées :

- Stérilisation à chaud : les biberons sont plongés dans de l'eau bouillante pendant 20 minutes. Il est recommandé de ne plonger les tétines que pendant les 10 dernières minutes pour éviter qu'elles ne perdent leur forme. Des stérilisateur électriques peuvent être utilisés, ils permettent une stérilisation en 15 minutes et s'arrêtent automatiquement à la fin d'un cycle. Une autre méthode de stérilisation à chaud est la stérilisation par micro-ondes : l'outil se présente sous la forme d'un plat pour recueillir l'eau, surmonté d'une cloche. Il suffit de 10 minutes pour que la vapeur, obtenue par conversion thermique de l'eau, stérilise les biberons.
- Stérilisation à froid : on utilise des comprimés à base d'hypochlorite de soude, ou eau de javel, que l'on dissout dans de l'eau. Cette méthode a des avantages non négligeables : elle peut être utilisée en voyage s'il n'y a pas à portée de main une source électrique ou un moyen de chauffer l'eau. De plus, la solution obtenue reste active pendant 24h.

Cependant, malgré le succès de l'hygiénisme, ces principes sont remis en cause par la théorie hygiéniste. Pour preuve, depuis 2005, les pédiatres et les hygiénistes estiment qu'il n'est plus nécessaire de stériliser les biberons. Le rapport de l'Afssa (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) souligne que « *d'une façon générale, à domicile comme en structures d'accueil de la petite*

*enfance, il n'y a pas lieu de stériliser les biberons si l'enfant est en bonne santé* ». En effet, l'eau et la poudre de lait n'étant pas stériles, la stérilisation du biberon ne serait d'aucune utilité. En revanche, un nettoyage soigneux est nécessaire. Après utilisation, le biberon et ses annexes seront rincés à l'eau froide puis nettoyés soigneusement à l'aide d'un écouvillon avec de l'eau chaude additionnée à du liquide vaisselle. Puis ils seront rincés et mis à sécher sans utiliser de torchon<sup>4</sup>. L'exemple de la stérilisation des biberons a le mérite de montrer que l'application à la lettre des principes de l'hygiénisme peut conduire à des absurdités.

Les exemples de la grippe A et de la stérilisation du biberon montrent que l'hygiénisme comporte des limites. Son application stricte peut conduire à des absurdités. Surtout respecter les mesures d'hygiène ne suffit pas. Les traitements sont souvent indispensables. A un autre niveau, une série d'observations tendent à montrer que les principes de l'hygiénisme ne se vérifient pas toujours. C'est ainsi que la carte de la distribution des maladies n'est pas tout à fait fonction de celle des régions dans lesquelles les règles d'hygiène sont le mieux respectées alors que selon les principes de l'hygiénisme les régions les plus propres devraient être celles où il y aurait le moins de maladies associées à des désordres immunologiques. Or comme le montre la figure 1, les pays industrialisés sont ceux qui sont les plus touchés par le diabète<sup>5</sup>.

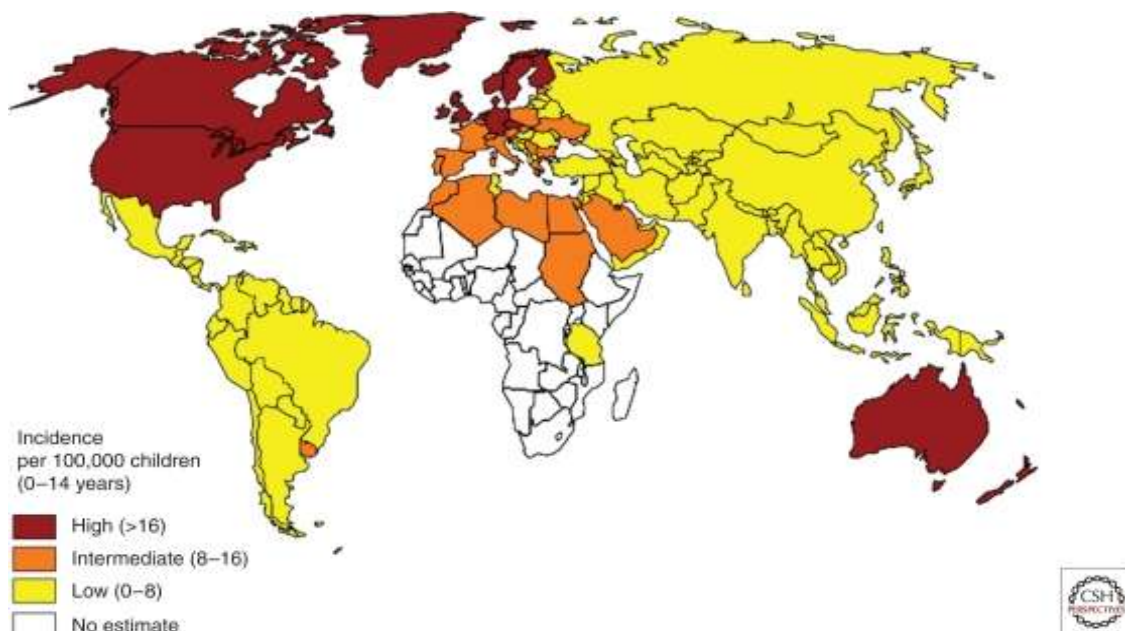


Figure 1 : Incidence de diabète de type 1 chez des enfants de 0 à 14 ans à travers le monde<sup>5</sup>

## 2) Distribution inégale des infections en fonction de l'environnement

En effectuant des études sur différentes populations (Gabon, États-Unis et divers pays d'Europe), les scientifiques se rendirent compte que la tendance hygiéniste variait entre les pays. Ils constatèrent également qu'il existait un gradient Nord-Sud entre les continents dans la variation des pourcentages des personnes atteintes par des désordres immunologiques. C'est ainsi que la question de savoir quelles étaient les causes de ces différences fut posée. Plusieurs facteurs peuvent expliquer les différences de prévalence des maladies allergiques, auto-immunes et inflammatoires entre les pays développés et ceux en voie de développement.

Le niveau socio-économique est un des principaux facteurs de risque. Dans les pays en voie de développement, le niveau socio-économique est bas par rapport à celui des pays développés ; la proximité des animaux y est fréquente, le nombre d'enfants dans une fratrie est élevé, l'accès à l'eau potable est plus difficile, la stagnation des eaux y est plus fréquente, surtout dans les zones les plus reculées de la ville. Les enfants ont plus souvent tendance à jouer dans le sable, à l'extérieur de la maison, dans des eaux boueuses et stagnantes. Le partage de jouets et accessoires y est fréquent du fait des grandes fratries, de la culture et des coutumes de ces pays. On observe une forte prévalence des maladies infectieuses, surtout dans les zones rurales. Tandis que dans les grandes villes des pays développés, où le niveau socio-économique est élevé, la proximité des animaux est plus rare, l'air y est plus pollué. Les fratries sont réduites à un voire deux enfants, le partage de jouets et autre accessoire est moins courant. On observe une incidence décroissante des maladies infectieuses et un nombre d'allergies et de maladies auto-immunes en progression. On peut donc supposer qu'il existe une corrélation entre l'incidence de ces maladies et le niveau socio-économique<sup>6</sup>.

Le niveau socio-économique n'est pas le seul élément de différence. L'alimentation, la géographie et les climats qui diffèrent entre les continents jouent un rôle. L'environnement où évoluent les personnes est donc un facteur important. C'est

ce qu'à prouver, une équipe internationale de l'université d'Aberdeen (Grande Bretagne), menée par Denise Kelly<sup>7</sup> qui a étudié l'effet des bactéries environnementales sur la composition de la flore microbienne des intestins de cochons adultes.

Pour cela, les chercheurs ont utilisé trois groupes de dix-huit cochons (les cochons étant les animaux les plus proches physiologiquement de l'Homme) et les ont placés dans des environnements différents :

- le premier groupe, le groupe OUT, a vécu de façon habituelle, libre d'aller se rouler dans la boue, ses excréments et ce qui lui plaît
- le second, le groupe IN, a vécu normalement mais sans avoir le droit de sortir
- les cochons du troisième groupe, le groupe IR, ont vécu dans des isolateurs individuels et ont reçu une dose quotidienne d'antibiotiques.

Pour vérifier l'effet de l'environnement et d'une grande hygiène sur le nombre d'espèces bactériennes intestinales, l'équipe a analysé les ARNr 16S à partir des échantillons de la muqueuse de l'ileum et des échantillons de fèces prélevés au jour 56 chez des truies adultes des groupes IN (INS) et OUT (OUTS). L'analyse de plus de 3000 séquences d'ARNr 16S a révélé que le nombre d'espèces est plus élevé dans les groupes IN et IR que dans le groupe OUT comme l'indique la figure 2 et le tableau 1.

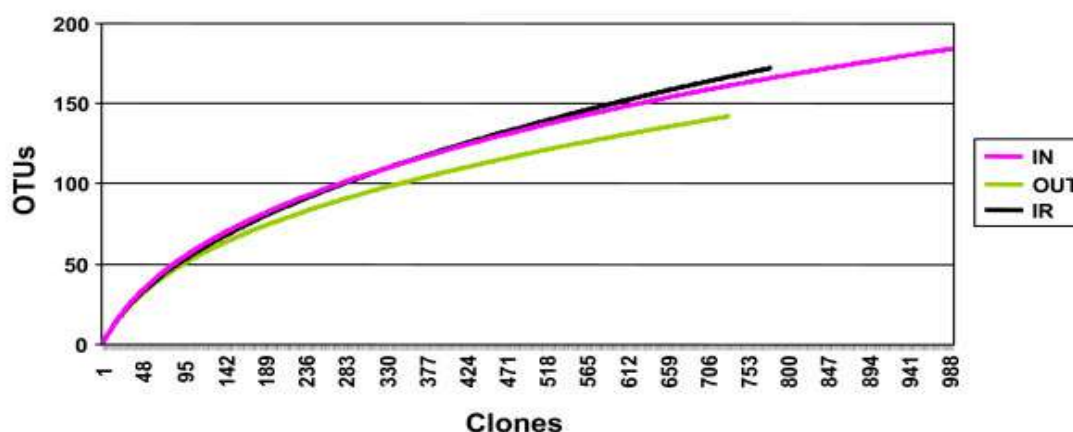


Figure 2 : richesse bactérienne dans les différents groupes<sup>7</sup>

<b>Measurement</b>	<b>IN</b>	<b>OUT</b>	<b>IR</b>
<b>No. of clones</b>	995	734	780
<b>Chao I estimator of species richness</b>	259.02	254.89	302.53
<b>Shannon diversity index (H)</b>	4.438	4.190	4.355
<b>Simpson diversity index (1-D)</b>	0.980	0.975	0.979
<b>Simpson reciprocal index (1/D)</b>	52.00	40.41	47.47
<b>Good's estimator of coverage (%)</b>	93.47	92.46	90.97

*Tableau 1 : Indice de diversité microbienne<sup>7</sup>.*

De plus, les scientifiques ont constaté que les cochons ayant vécu dans un environnement externe (groupe OUT) ont montré une prédominance de bactéries gram +, les Firmicutes (90% des bactéries des cochons d'extérieur appartenait à la famille des Firmicutes), en particulier de lactobacilles, tandis que les animaux ayant vécu dans un environnement hygiénique interne (groupe IN) ont un nombre réduit de Lactobacilles (70% des bactéries intestinales des cochons d'intérieur étaient des Firmicutes) et un nombre plus élevé de phylotypes potentiellement pathogènes. 50% des bactéries de la flore intestinale des cochons antibiotésés (groupe IR) étaient des Firmicutes. Leur analyse a révélé une forte corrélation négative entre l'abondance de bactérie gram + et les populations pathogènes dans l'intestin. Ces différences sont plus importantes avec les animaux ayant vécu dans des isolateurs (groupe IR) (figure 3)

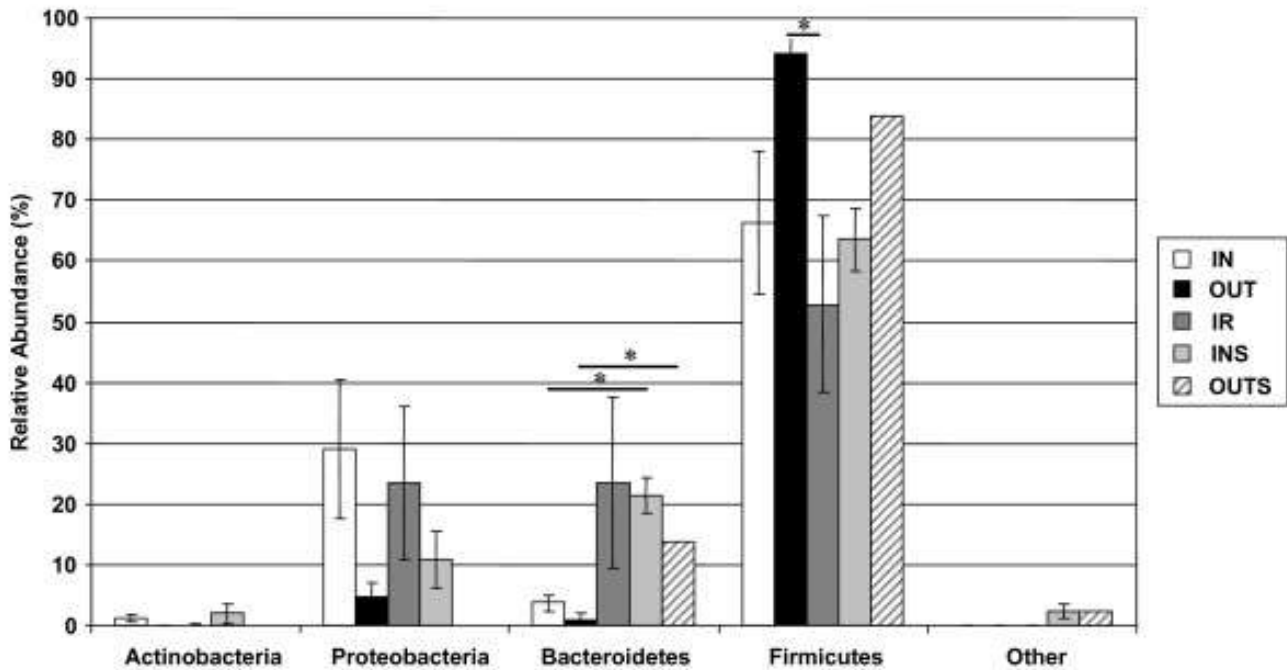


Figure 3 : Distribution phylogénétique des clones obtenus des échantillons des muqueuses iléale et fécale selon l'environnement de vie<sup>7</sup>.

Allant plus loin, Kelly et ses collègues ont étudié l'expression de certains gènes et observé que chez les cochons les plus « propres », des gènes impliqués dans des réponses inflammatoires s'exprimaient davantage. En revanche chez les cochons « sales » l'expression de gènes associés aux lymphocytes T était plus marquée.

Même si cette étude est faite sur des cochons, les scientifiques relient environnement, système immunitaire et expression des gènes. D'autres études ont été faites pour relier l'environnement, le système immunitaire et les infections. Des scientifiques ont découvert que la distribution géographique des allergies et des maladies auto-immunes est une image miroir de la distribution géographique des maladies infectieuses<sup>5</sup> (figures 1 et 4) y compris l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA), les infections gastro-intestinales et les infections parasitaires<sup>8</sup>.

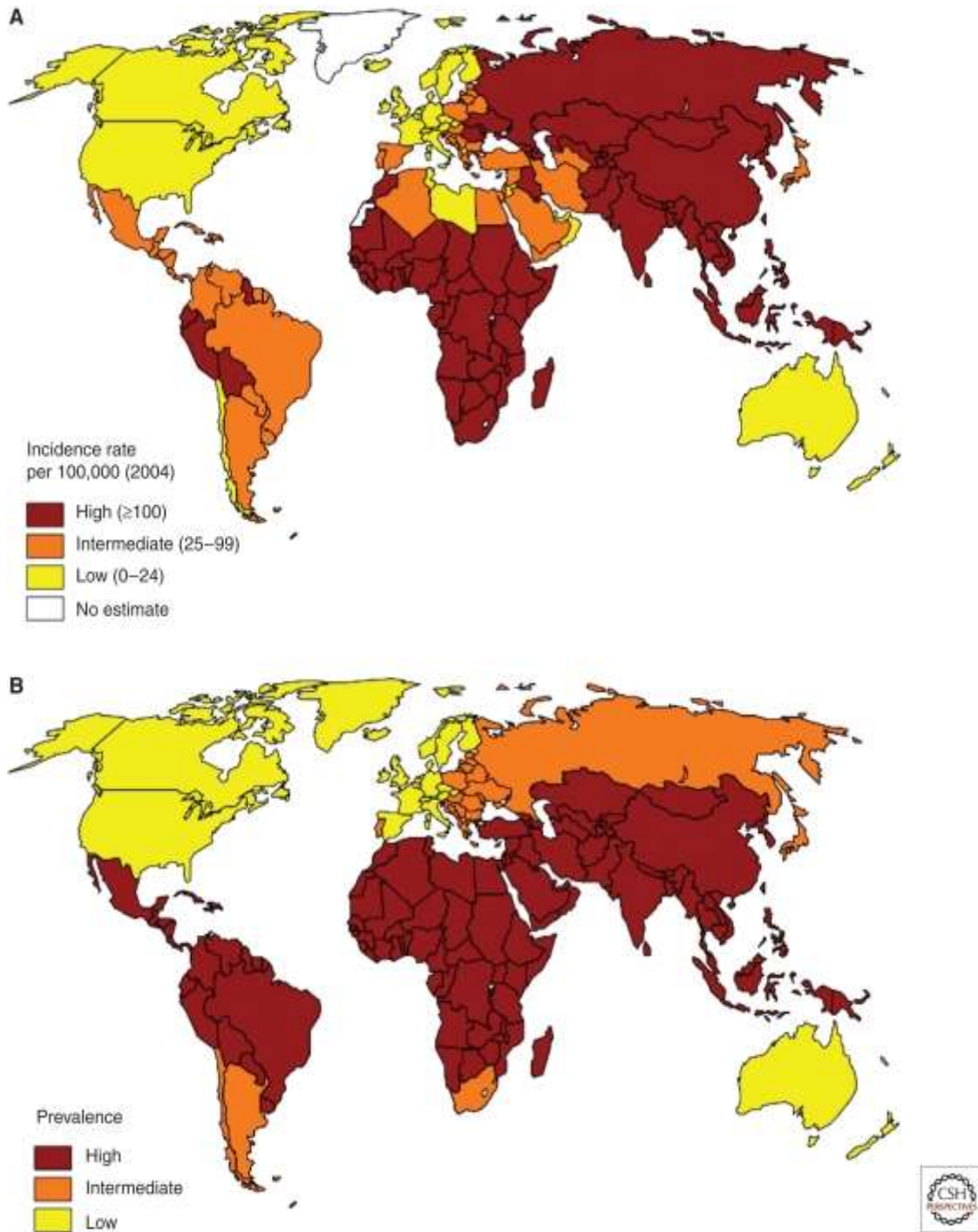


Figure 4 : Incidence de tuberculose (A) et prévalence de diarrhées infantiles (B) à travers le monde<sup>5</sup>.



Le gradient Nord-Sud entre les continents pouvant expliquer les différences dans la prévalence des maladies peut être dû, comme dit précédemment, à ces différences culturelles, sociales, économiques. Cependant, il existe également des gradients à l'intérieur des pays.

Ainsi, des études ont démontré que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) étaient plus fréquentes dans les régions riches du nord que dans celles pauvres du sud des Etats-Unis et de l'Europe<sup>9</sup>. Il existe également un gradient Ouest-Est en Europe : en Bulgarie ou en Roumanie, l'incidence de diabète de type 1 est plus bas que dans les pays de l'Europe occidentale<sup>8</sup>.

### **3) L'étude de David P. Strachan ou les débuts de la théorie hygiéniste**

Les principes de la théorie hygiéniste furent avancés pour la première fois en 1989 par l'analyse épidémiologique de David Strachan<sup>10</sup> sur le rhume des foins et le nombre de membres dans une fratrie. L'auteur déduisit grâce à cette étude que les infections contractées durant l'enfance par les membres d'une fratrie, en particulier les membres de fratrie large, offriraient une protection contre les allergies plus tard dans la vie.

Cette étude porte sur 17414 enfants britanniques nés au cours d'une même semaine de mars 1954. David Strachan suivit cette cohorte jusqu'à l'âge de 23 ans et nota la fréquence de leurs éventuels épisodes de rhume des foins et d'eczéma.

3 données furent évaluées :

- le nombre d'épisodes de rhume des foins déclaré par le sujet durant les 12 mois précédant son 23<sup>ème</sup> anniversaire.
- le nombre d'épisodes de rhume des foins ou de rhinite allergique déclarés par les parents durant les 12 mois précédant le 11<sup>ème</sup> anniversaire de l'enfant

- le nombre d'épisodes eczématiques durant la première année de vie de l'enfant. Ici, les chiffres sont fonction des souvenirs des parents puisque les relevés ont été faits lorsque les enfants avaient déjà 7 ans.

**Résultats:** David Strachan prend en compte 16 facteurs périnataux, environnementaux et sociaux. Parmi eux, les associations les plus frappantes furent celles entre le rhume des foins et la taille de la famille ainsi que celle entre le rhume des foins et la position dans le foyer au cours de l'enfance.

La figure N°5 montre que pour les 2 âges, 11 et 23 ans, le rhume des foins est inversement corrélé au nombre d'enfants dans le foyer (il a été supposé que la plupart des familles étaient complètes). Lorsque les courbes de prévalence furent ajustées selon de nombreuses régressions logistiques, pour d'autres marqueurs significatifs du rhume des foins dans cette cohorte, les associations avec le nombre d'enfants plus jeunes et plus âgés dans la fratrie persistèrent. Ces courbes de prévalence ajustée étaient indépendantes les unes des autres et chacune était significative. Une analyse plus poussée du nombre de rhume de foins survenant à l'âge de 23 ans en fonction de l'ordre de naissance et du nombre d'enfants plus âgés dans la fratrie suggéra que le nombre d'enfants plus âgés est une variable plus influente que l'ordre de naissance.

L'eczéma au cours de la première année de vie est seulement corrélé au nombre d'aînés dans la fratrie. Il n'y a aucune corrélation entre eczéma et benjamins de la famille.

*Prevalence of hay fever and of eczema in infancy by position in the household. Numbers in parentheses*

	Prevalence of hay fever in previous year						Prevalence of eczema in first year of life					
	At age 23			At age 11			At age 23			At age 11		
	Crude*	Crude†	Adjusted‡	Crude*	Crude†	Adjusted‡	Crude*	Crude†	Adjusted‡	Crude*	Crude†	Adjusted‡
No of older children (under 21) in household at age 11§:												
0	20-4 (910/4470)	20-5 (810/3942)	20-4 20-4	9-6 (542/5622)	10-0 (389/3895)	10-0 10-0	6-0 (308/5096)	6-2 (245/3952)	6-1 6-1			
1	15-7 (583/3703)	15-5 (515/3323)	15-0 12-5	8-4 (398/4721)	8-3 (273/3286)	7-9 5-0	5-2 (225/4331)	5-3 (177/3320)	5-2 4-6			12-5
2	11-6 (172/1478)	12-1 (157/1301)	10-6 8-6	5-4 (106/1953)	4-8 (62/1290)	5-0 4-0	3-9 (68/1757)	4-4 (57/1298)	3-7 3-7			
3	9-6 (58/606)	9-2 (48/520)		3-7 (29/777)	3-3 (17/511)		3-6 (25/692)	3-3 (17/517)				
++	6-5 (21/322)	6-7 (18/270)		2-8 (12/436)	1-9 (5/268)	2-6	2-1 (8/381)	2-2 (6/273)	2-8			
No of younger children in household at age 11  :												
0	17-2 (643/3746)	17-1 (573/354)	17-9	8-8 (422/4770)	8-6 (286/3319)	8-9	5-1 (221/4366)	5-2 (174/3356)	5-3			
1	17-7 (626/3544)	17-7 (559/3151)	16-9	8-8 (387/4414)	8-8 (273/3120)	8-3	5-7 (228/4030)	5-9 (186/3145)	5-7			
2	16-0 (303/1898)	16-3 (273/1678)	15-7	7-3 (179/2436)	7-5 (125/1657)	7-3	5-3 (118/2222)	5-4 (91/1686)	5-3			0-19
3	13-9 (117/841)	13-0 (93/714)	13-4	5-9 (67/1144)	6-1 (43/707)	6-5	4-0 (40/997)	4-3 (31/715)	4-6			
++	10-0 (55/550)	10-5 (48/459)	12-3	4-3 (32/745)	4-3 (19/447)	5-4	4-2 (27/642)	4-4 (20/458)	5-3			
Total	16-5 (1744/10579)	16-5 (1548/9356)		8-0 (1087/13509)	8-1 (746/9250)		5-2 (634/12257)	5-4 (502/9360)				

Figure 5 : prévalence du rhume des foins et de l'eczéma en fonction de la position dans la fratrie<sup>10</sup>

L'auteur a estimé que les variations des symptômes respiratoires présentés dans les différentes classes sociales ne pouvaient pas être la cause de la relation forte observée entre le rhume des foins et la place dans le foyer, qui est indépendante du niveau social des parents. Bien que l'effort de mémoire des parents pour se souvenir d'épisodes d'eczéma survenus chez leurs nourrissons 7 ans auparavant puisse être influencé par la taille finale de la famille, l'auteur estime qu'il est moins probable que cette relation soit affectée spécifiquement par le nombre de grands enfants dans la famille. Il estime par contre que ces observations ne sont pas favorables aux idées selon lesquelles les infections virales, en particulier celles dues aux virus respiratoires, sont responsables de l'expression de l'allergie. Cependant, la relation pourrait être expliquée si les maladies allergiques étaient prévenues par une infection transmise par un contact non hygiénique avec les aînés, au cours de l'enfance, ou par une infection, acquise au stade prénatal, du fait que la mère ait été infectée par ses enfants plus âgés. Des infections plus tard dans la vie des enfants ou une réinfection par les enfants plus jeunes pourraient protéger contre le rhume des foins.

David Strachan a supposé que la diminution de l'incidence du rhume des foins dans ces foyers est une conséquence d'un partage de pathogènes, en particulier de bactéries et de virus. En effet, il est fréquent de partager les jouets et les accessoires entre membres d'une même fratrie, ce partage d'objets favorise un transfert de bactéries, de virus et autres parasites. Il n'est pas rare par exemple, de constater que si un enfant est atteint de varicelle, ses frères et sœurs ne l'ayant jamais attrapée seront contaminés. De même, si un enfant attrape des poux, il n'est pas rare que ses frères et sœurs voire ses parents en soient infestés.

En conclusion, l'auteur estime que plus le nombre de personnes vivant dans un foyer est grand, plus les contacts sont fréquents et donc plus le partage est important. Les plus jeunes étant contaminés par les plus âgés de la fratrie, vont développer une immunité. Les plus âgés étant infectés par les plus jeunes, vont maintenir l'immunité acquise auparavant. Les enfants issus de familles nombreuses étant plus exposés aux agents infectieux par leur fratrie que les enfants uniques, vont être mieux protégés contre le rhume des foins et l'eczéma plus tard dans leur vie d'adulte.

Les travaux de David P. Strachan ont ouvert la porte à d'autres scientifiques qui se sont penchés sur la question des bactéries et de leur rôle protecteur dans l'allergie. C'est ainsi qu'en 1990, des scientifiques énoncent « la théorie hygiéniste et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » qui stipule qu'élever des enfants dans des environnements extrêmement hygiéniques affectent négativement le développement de leur système immunitaire, ce qui les prédispose à des maladies auto-immunes telles que les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) plus tard dans leur vie. De plus, ils émettent l'idée que l'absence d'exposition aux helminthes intestinaux est un important facteur environnemental contribuant à l'apparition de ces MICI<sup>8</sup>.

En 2006, Eder et ses collègues publièrent un article<sup>11</sup> où ils relient la diminution du nombre d'infections infantiles à l'apparition des désordres allergiques. Ils remarquèrent que plusieurs infections infantiles qui étaient courantes durant les années 1960 à 1990 diminuèrent voire furent éradiquées. Simultanément à cette baisse du taux d'infections, on observa une augmentation de l'incidence de désordres immunologiques divers tels que l'asthme dans les pays développés (plus de 15% au Royaume Uni, en Nouvelle Zélande et en Australie) mais également dans les pays en voie de développement (plus de 10% au Pérou, au Costa Rica et au Brésil) et parmi les populations urbaines de ces pays. Le constat est similaire en Afrique où l'Afrique du Sud est le pays ayant le plus haut taux d'asthme (8%) et plus récemment on observa une augmentation de la prévalence de ces désordres immunologiques dans des pays d'Asie.

En 2009, des chercheurs de l'université de Californie (États-Unis) ont démontré que les staphylocoques, bactéries bien tolérées lorsqu'elles sont sur l'épiderme de la peau et entraînant une inflammation lorsqu'elles sont sous le derme, sont capables d'inhiber l'inflammation cutanée grâce à leur acide lipotéichoïque qui inhibe sélectivement les cytokines pro-inflammatoires, la Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine 6 (IL-6), libérées par les kératinocytes. Cette cytokine déclenche l'inflammation via un mécanisme dépendant des récepteurs TLR 3 (Toll-Like Receptor 3)<sup>12</sup>. En inhibant cette cytokine, on empêcherait l'inflammation de se développer. Sachant que l'eczéma et l'urticaire sont des maladies allergiques qui se

manifestent par une inflammation de la peau, on pourrait se demander si les bactéries cutanées seraient susceptibles de protéger contre l'eczéma.

## **II- LES CONTROVERSESES DE LA THEORIE HYGIENISTE**

Depuis plusieurs décennies, on observe une augmentation de la prévalence des maladies allergiques, auto-immunes, inflammatoires dans les pays occidentalisés. Cette augmentation peut être expliquée par un changement du mode de vie dans ces pays. David P. Strachan expliqua que les infections répétées au cours de l'enfance protègent plus tard contre les désordres immunitaires. Il déduisit que cette progression était due à une décroissance des cas d'infections. On pourrait en conclure que la saleté « protège » or, on constate que certaines régions « non hygiéniques » présentent des cas d'asthme ; on observe que certains enfants d'immigrés vivant dans de grandes villes européennes sont protégés contre les allergies ; il a été observé une association entre certaines infections et des maladies allergiques ; les probiotiques semblent inefficaces dans la prévention et le traitement des maladies auto-immunes et que certaines infections pendant l'enfance ne sont pas protectrices à l'âge adulte.

La théorie hygiéniste bien que révolutionnaire soulève ainsi de nombreuses questions et a de nombreux détracteurs.

# 1) Les arguments contre

## i. Asthme dans les villes pauvres

La théorie hygiéniste qui, rappelons le, défend l'idée qu'un excès d'hygiène nuit et que par conséquent le manque d'hygiène peut être bénéfique, semble être en accord avec l'épidémiologie d'asthme et de maladies allergiques jusque dans les années 60 aux États-Unis. Cependant, l'émergence de « centre-villes de l'asthme » dans les ghettos américains a procuré des arguments contre cette théorie. Plusieurs cas d'asthme ont été déclarés chez des sujets allergiques vivant dans des régions défavorisées. La sensibilisation aux blattes est l'élément majeur déclenchant. Le « manque de propreté » n'est donc pas suffisant pour protéger contre une sensibilisation.

Néanmoins, ce conflit apparent entre la théorie et les cas d'asthme dans les quartiers pauvres permet de réétudier un model dynamique (figure 6).

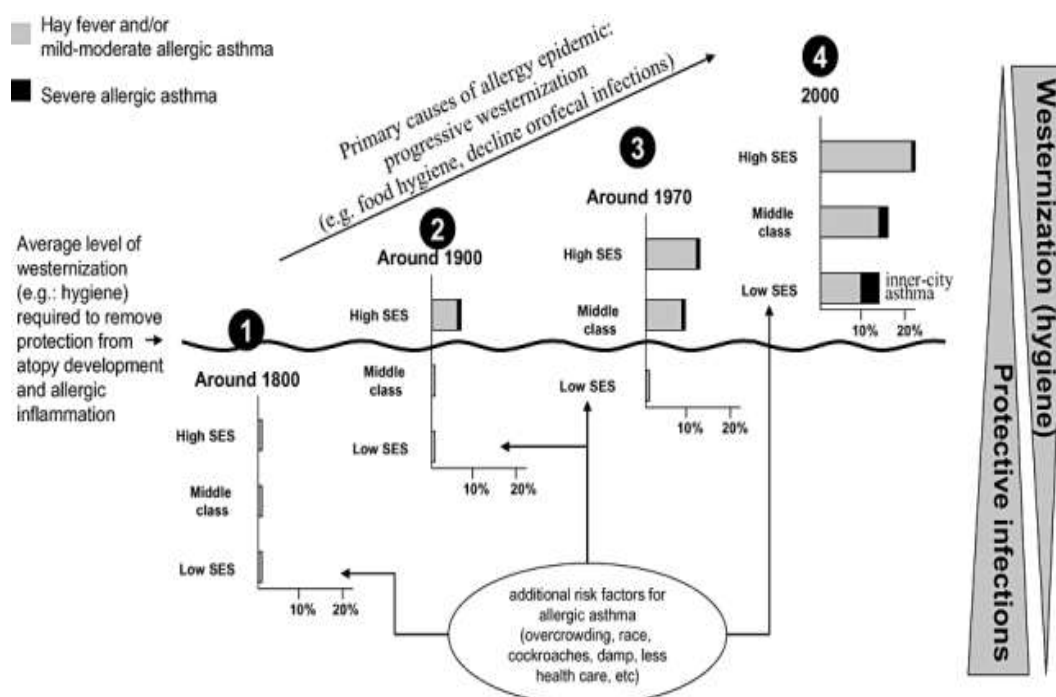


Figure 6 : Modèle hypothétique de la propagation du rhume des foins et de l'asthme allergique aux États-Unis selon le statut socio-économique<sup>13</sup> (SES : Socio-Economic Stautus)

Avant la révolution post-industrielle, dans les années 1800, les facteurs environnementaux, c'est-à-dire l'exposition permanente de la nourriture aux parasites intestinaux, étaient si fréquents dans la société entière que les allergies se faisaient rares (1). Avec une occidentalisation lente, ces facteurs protecteurs ont été perdus au cours du XIXe siècle, on observa l'émergence du rhume des foins et de l'asthme allergique parmi les classes riches (2) autour des années 1900. L'occidentalisation progressive et les conditions hygiéniques améliorées dans toute la société entraînèrent le déclin de ces facteurs protecteurs parmi de nombreux individus des classes moyennes durant les 7 premières décennies du XXe siècle, ceci renforça la tendance épidémique des maladies allergiques qui épargna les classes sociales les plus basses, encore à ce moment suffisamment exposées à des facteurs protecteurs (3). Une mondialisation plus prononcée (ex : amélioration de l'hygiène, diminution des infections) élimina les facteurs protecteurs même dans les villes pauvres. En revanche, l'exposition à une surpopulation, à des cafards, à l'humidité et à de mauvais services de santé empira les premiers effets de la susceptibilité atopique et entraîna de nouveaux cas d'asthme plus sévères (4).

Les allergies parmi les Afro-Américains et les Hispaniques sont probablement plus sévères à cause de la combinaison d'une susceptibilité atopique et d'une exposition chronique à des facteurs de risques secondaires (forte exposition aux blattes, tabagisme, humidité des locaux, accès inapproprié aux services de santé), responsables d'une inflammation des voies aériennes<sup>13</sup>.

## ***ii. Protection des enfants d'immigrés ayant grandi dans de grandes villes***

Okada et son équipe ont réalisé une étude<sup>14</sup> sur l'immigration et les allergies et ont constaté que les populations qui déménagent des régions à faible prévalence de maladies d'ordre immunologique vers des régions à forte prévalence de ces maladies avaient tendance à développer ces maladies avec un plus grand risque à la première génération.



Söderström<sup>15</sup> signale que pour le diabète de type I, cette règle peut être appliquée aussi pour la deuxième génération d'immigrants surtout si l'enfant est exposé in utero ou durant l'enfance. Lui et son équipe ont étudié une population venant de pays à faible prévalence de diabète (Asie de l'est, Europe de l'est, Asie du sud et Amérique latine) âgée de 6 à 25 ans et vivant en Suède dans le but de savoir si l'âge de la première exposition dans un pays à forte prévalence comme la Suède détermine le risque de diabète de type I chez des enfants d'origine étrangère. Pour ce faire, ils divisèrent les résidents choisis en 3 groupes composés de 24.252 personnes adoptées dans les pays suscités, 47.986 personnes immigrées et 40.971 personnes nées en Suède de 2 parents nés à l'étranger. Ils comparèrent ces groupes à un groupe témoin composé de 1.770.092 personnes nées en Suède de parents nés en Suède. Comme indicateur, les scientifiques choisirent de récupérer les prescriptions d'insuline faites durant l'année 2006 et de les analyser avec un logiciel de régression. Les résultats montrent que les personnes nées en Suède d'origine étrangère ont un plus grand risque de développer un diabète de type I par rapport à celles nées dans les pays étrangers et vivant en Suède. Les auteurs en concluent que ces différences sont probablement dues à une sensibilisation in utero ou très précoce au cours des premières années de vie.

Pourtant, des scientifiques ont démontré que cette affirmation n'est pas toujours vraie. Ainsi, des enfants d'immigrés turcs vivant dans de grandes métropoles européennes ont tendance à être protégés des maladies allergiques. Cette protection est inversement corrélée au niveau d'adaptation à la culture du pays d'accueil (par exemple si les parents ne parlent pas la langue du pays d'accueil). Les familles migrantes vivent dans des appartements identiques et dans un environnement identique aux appartements et environnements des familles natives. Elles ne sont exposées ni aux vaches, ni au bétail ou tout autre composant typique d'un environnement fermier<sup>14</sup>.

### **iii. Probiotiques inefficaces dans le traitement des maladies allergiques et de l'asthme**

Les probiotiques sont des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels » (définition officielle de l'OMS). Ces micro-organismes (bactéries ou levures) sont introduits en petite quantité dans des produits alimentaires tels que les yaourts ou les céréales. Ces probiotiques sont supposés être bénéfiques pour la santé. Ils sont supposés stimuler le système immunitaire en stimulant les bactéries naturellement présentes dans l'organisme et constituant la flore intestinale. Ces bactéries sont appelées les bactéries commensales de l'intestin.

Plusieurs micro-organismes appartenant à cette famille de bactéries commensales de l'intestin furent utilisés dans des essais sur l'animal et l'Homme. C'est ainsi qu'en 2007, une étude finlandaise a évalué l'effet des probiotiques sur 925 nourrissons<sup>16</sup>. Les nourrissons furent séparés en 2 groupes : un groupe de 461 nourrissons recevant les probiotiques et un autre de 464 recevant un placebo. Pour l'étude, des femmes enceintes reçurent une dose de probiotiques ou de placebo 2 à 4 semaines avant l'accouchement. Les scientifiques administrèrent à leurs nourrissons dès la naissance et ce pendant 6 mois ces mêmes probiotiques ou le placebo, puis à 2 ans, ils dosèrent les IgE spécifiques présents dans le sang des enfants. Les résultats démontrèrent qu'un traitement par *Lactobacillus rhamnosus* GG et trois autres souches bactériennes n'a montré aucun effet sur l'incidence de toutes les maladies allergiques chez les enfants d'environ 2 ans, mais prévient significativement l'eczéma atopique.

Par opposition, une étude australienne sur 178 nourrissons australiens a démontré qu'une supplémentation précoce avec *L. acidophilus* ne réduit pas le risque de dermatite atopique chez des nourrissons qui présentent un risque élevé de développer la maladie mais au contraire, est en corrélation avec une augmentation de la sensibilisation allergique chez ces enfants recevant les probiotiques<sup>17</sup>. De même, aucun effet thérapeutique n'a été observé dans une étude en double aveugle chez des nourrissons allemands atteints d'une faible dermatite atopique traités avec

*L. rhamnosus* par rapport au placebo<sup>18</sup>. Aucune amélioration significative n'a été marquée dans les valeurs de l'indice de SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) entre le placebo et le groupe traité par *L. fermentum* chez des nourrissons australiens souffrant d'une dermatite atopique. Une administration combinée de *L. rhamnosus* et *L. reuteri* n'augmente pas significativement l'indice SCORAD chez les patients atteints de dermatite atopique, par comparaison au placebo ; cependant, le traitement a été déclaré bénéfique sur la base de l'évaluation subjective des patients pendant l'essai<sup>19</sup>. Aucune différence n'a été observée chez les nourrissons atteints d'un syndrome de dermatite ou d'eczéma atopique et chez ceux atteints d'une allergie au lait de vache et qui ont été traités par *L. rhamnosus* GG, comparé au placebo<sup>20</sup>.

Un rapport<sup>21</sup> a montré qu'une contamination des probiotiques par des allergènes de lait peut provoquer une anaphylaxie chez les enfants souffrant d'allergie aux protéines de lait de vache. Plus encore, il n'y a pas de preuve que les lactobacilles ou les bifidobactéries expliquent l'effet protecteur d'un style de vie traditionnel de l'environnement fermier<sup>14</sup>.

Ces résultats prouvent que les probiotiques ne remettent pas en cause la théorie hygiéniste du fait des incertitudes concernant leur efficacité mais les infections par les bactéries et les levures ne protègent pas automatiquement contre les allergies. Dans ce sens, ils montrent que les principes de la théorie hygiéniste ne sont pas toujours vérifiés. En outre d'autres expériences montrent que les infections attrapées pendant l'enfance n'ont aucun effet protecteur à l'âge adulte.

#### ***iv. Les infections pendant l'enfance inefficaces à l'âge adulte***

Alors que la théorie hygiéniste stipule qu'un excès d'hygiène nuit et que les infections précoces des enfants les protègent à l'âge adulte, des scientifiques ont démontré que les infections infantiles ne sont pas toujours efficaces pour protéger

l'adulte des maladies allergiques et inflammatoires. Ainsi, une étude<sup>22</sup> portant sur 2540 enfants danois suivis de la naissance jusque l'âge de 10 ans, a démontré que les infections respiratoires contractées pendant l'enfance n'apportent aucune protection. Cette étude a également démontré qu'il n'y avait aucune association entre l'allergie et l'ordre de naissance. Une autre étude danoise<sup>23</sup> va plus loin en affirmant que le risque d'allergie est augmenté après chaque infection acquise avant les 6 premiers mois de vie (parmi lesquelles les otites, les diarrhées et le rhume), bien que le fait d'avoir des frères et sœurs, de posséder un animal de compagnie ou de vivre à la ferme soient des facteurs protecteurs. Donc selon les auteurs, la théorie hygiéniste n'est pas totalement fautive mais a besoin d'être nuancée. Enfin, une étude<sup>24</sup> a apporté la preuve qu'il n'existait aucune association protectrice entre les 30 infections cliniques étudiées au cours de la première année de vie de 3549 enfants britanniques et le rhume des foies.

#### ***v. La théorie hygiéniste reposerait-elle sur des hypothèses erronées ?***

Un certain nombre de chercheurs entendent discréditer complètement la théorie hygiéniste en affirmant qu'elle repose sur des hypothèses erronées. Comme il a été vu, cette théorie met en relation la taille de la famille et la présence des désordres immunologiques. Elle explique l'augmentation des maladies allergiques par le fait que les enfants sont conçus et grandissent dans des environnements débarrassés de bactéries et de virus du fait d'une hygiène accrue et de la diminution des risques de contamination.

Les détracteurs de la théorie estiment qu'il n'y a aucun lien de cause à effet entre le déclin de l'exposition microbienne et l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques et auto-immunes sachant que l'augmentation de cette prévalence ne se rencontrerait que dans certains pays industrialisés et pas dans tous. En vue de réfuter l'hypothèse hygiéniste, Zöllner et ses collègues publièrent une étude, qui porte sur le suivi de 6762 enfants allemands pendant 9 ans, dans laquelle ils concluent qu'il n'y a aucune augmentation de la prévalence de l'asthme

depuis 1992<sup>25</sup>. Il est donc exagéré, selon eux de dire qu'il y a une augmentation de l'incidence de maladies allergiques. C'est ce qu'a confirmé une étude britannique, publiée en 2000. Celle-ci affirme que le nombre de nouvelles consultations chez les médecins pour cause d'asthme et de bronchite a même diminué depuis 1993<sup>26</sup>.

Alors que ces études tendent à montrer que contrairement aux affirmations de la théorie hygiéniste le taux d'asthme diminue, d'autres recherches démontrent que les bactéries sont toujours présentes. Selon elles, bien que les habitudes hygiéniques aient beaucoup changé depuis 50 ans, bien que les maisons soient plus propres que dans les années 60, les espèces microbiennes sont continuellement introduites dans les maisons via l'air et donc les maisons, malgré leur apparente propreté, offrent de nombreuses opportunités d'exposition microbienne. Par exemple, la nourriture peut être contaminée par des salmonelles, par *Campylobacter* ou par *Escherichia coli* comme le suggère Bloomfield dans sa revue<sup>27</sup>. Il y explique que l'exposition microbienne peut être faite de façon directe ou indirecte via la consommation d'eau ou d'aliments contaminés, via un transfert des micro-organismes de surfaces contaminées vers l'homme à travers des plaies ou des coupures. Ces recherches affirment que lorsque des personnes estiment « nettoyer » leurs maisons ou leurs mains, seul l'aspect visuel est utilisé pour décider du niveau de propreté de ces dites maisons et mains. Or cette supposition selon laquelle ce qui est visuellement propre est « sans microbes » est une mauvaise interprétation. En effet une surface hygiénique c'est-à-dire une surface sans microbes peut être obtenue en utilisant de l'eau avec du savon ou un détergent mais à cela, s'ajoutent des gestes mécaniques précis et un rinçage sous eau claire. Donc les habitudes hygiéniques ne réduisent que légèrement l'exposition microbienne.

Ainsi, malgré les progrès au niveau de l'hygiène, les environnements sont toujours autant exposés. La théorie hygiéniste risque en fait de pousser les populations, dans le but de protéger leurs enfants, à arrêter de nettoyer leurs maisons, leurs mains, à arrêter de se vacciner et de faire vacciner leurs progénitures ; bref à adopter un comportement propice à la recrudescence de maladies aujourd'hui éradiquées.

On le voit, les arguments contre la théorie hygiéniste ne manquent pas. Cela va de la mise en avant de contradictions (augmentation des taux d'asthme dans les villes pauvres et fortement exposées aux bactéries) au fait d'affirmer que ce qui se passe en réalité est à l'opposé de ce qu'affirme la théorie hygiéniste. Malgré cela un certain nombre de chercheurs continuent à défendre cette hypothèse.

## **2) Les arguments en faveur de la théorie hygiéniste**

### ***i. Le mode de vie fermier***

Plusieurs études ont mis en évidence les bienfaits de la vie à la ferme. Von Mutius Erika, dans son article<sup>28</sup>, précise comme dans d'autres études, que les expositions aux animaux de la ferme du fœtus pendant la grossesse et de l'enfant pendant les trois premières années de sa vie sont les plus importantes en termes de sensibilisation. L'influence d'une exposition précoce a été étudiée par Petra Ina Pfefferle et son équipe<sup>29</sup>. Pour vérifier l'association entre l'exposition maternelle à un environnement fermier et la production de cytokines dans le sang du cordon ombilical, les chercheurs ont étudié une cohorte multinationale de 299 enfants et leurs familles vivant à la ferme et 326 enfants et leurs familles vivant hors de la ferme. Les résultats (tableau 2) montrèrent une différence significative entre les taux d'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et de Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) chez les enfants vivants à la ferme et ceux vivant hors de la ferme. Cependant, les taux d'interleukines (IL) 5, 10 et 12 ne diffèrent pas entre les groupes d'étude. L'exposition des mères à différents animaux de la ferme et à leurs habitats, ainsi que la consommation de beurre fait à la ferme pendant la grossesse accroît la production de cytokines pro-inflammatoires. Cependant, la consommation de yaourts faits à la ferme entraîne des taux significativement plus bas de TNF- $\alpha$  et d'IFN- $\gamma$  dans le sang du cordon.

	Familles fermières		Familles non fermières		Test statistique
	Nombre d'échantillons	Pourcentage de réponses positives	Nombre d'échantillons	Pourcentage de réponses positives	p
IFN- $\gamma$					
Limite de détection	87	28.7	67	24.4	
Inf ou égale à la médiane	123	40.6	90	32.7	
Sup à la médiane	93	30.7	118	42.9	0.012
TNF- $\alpha$					
Limite de détection	88	31.0	59	22.6	
Inf ou égale à la médiane	99	34.9	102	39.1	
Sup à la médiane	97	34.1	100	38.3	0.064
IL-5					
Limite de détection	90	28.5	75	26.0	
Inf ou égale à la médiane	112	35.4	110	38.1	
Sup à la médiane	114	36.1	104	36.0	0.70
IL-10					
Limite de détection	163	54.9	157	59.0	
Inf ou égale à la médiane	68	22.9	54	20.7	
Sup à la médiane	66	22.2	55	20.3	0.38
IL-12					
Limite de détection	283	93.4	253	92.3	
Inf ou égale à la médiane	11	3.6	10	3.7	
Sup à la médiane	9	3.0	11	4.0	0.53

Tableau 2 : différences entre les taux de cytokines mesurés à partir des échantillons de sang du cordon ombilical chez des nouveau-nés issus de familles fermières et de familles non fermières<sup>29</sup>

*N.B : La p-value (p) a été déterminée grâce au test de Cochran-Armitage. La valeur de p doit être inférieure à 0.05 pour l'IFN- $\gamma$  et elle doit être inférieure à 0.1 pour le TNF- $\alpha$ . Les différences entre les nouveau-nés des familles fermières et les nouveau-nés des familles non fermières sont donc significatives.*

Mais il convient de noter que cette exposition précoce de l'enfant doit être continue et doit être maintenue jusqu'à l'âge adulte pour être efficace. Elle doit être complétée par un contact étroit ou une proximité avec les animaux de la ferme. Cette observation a été récemment confirmée par Varraso<sup>30</sup> qui a étudié le taux d'asthme chez 54.018 femmes françaises ayant des parents fermiers et/ou étant nées en milieu rural et étant par conséquent exposées au bétail. En 2009, Kramer<sup>31</sup> confirme également cette observation par l'étude de 13889 enfants biélorusses.

Remes et les membres de son équipe<sup>32</sup> se sont posés la question de savoir quelles sont les différences entre les enfants de fermiers et les autres. Pour y répondre, ils ont étudié 366 enfants vivant à la ferme et 344 enfants vivant hors de la ferme dans l'est de la Finlande. Ils ont pratiqué sur ces enfants des pricks tests qui consistent en l'injection sous-cutanée d'une solution contenant une faible quantité d'allergènes. Le test est considéré positif s'il ya un érythème ou une papule d'un diamètre supérieur à 3mm. L'enfant sera déclaré atopique s'il y a un à plusieurs résultats positifs sur les 6 allergènes les plus communs testés. Les résultats de l'étude démontrent que l'exposition aux animaux de la ferme est un facteur important mais pas le seul, le régime alimentaire fait également partie des facteurs protecteurs. Michael R. Perkin et David P. Strachan<sup>33</sup> vont plus loin en avançant que la consommation de lait de vache non pasteurisé est un facteur protecteur important. L'effet est indépendant du statut fermier (vie à la ferme ou pas) et apparait même si la consommation n'est pas fréquente.

## ***ii. Les maladies cardiovasculaires et le diabète moins fréquents chez les enfants les moins propres***

Comme nous l'avons vu (I-2), l'expérience menée par Kelly et son équipe sur les cochons a permis de mettre en évidence une relation entre « propreté » et inflammation. Les chercheurs, après étude de l'expression des gènes, se sont rendus compte que chez les cochons les plus « propres », des gènes de l'inflammation s'exprimaient davantage<sup>7</sup>. L'un des marqueurs bien connus de l'inflammation est la C-Reactive Protein (CRP). Cette protéine pourrait être impliquée



dans la survenue de maladies cardiovasculaires telles que l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine. Une étude<sup>34</sup> conduite sur plus de 27 000 personnes a démontré en 2001 qu'une élévation de la CRP serait associée à une augmentation du risque de survenue d'un diabète de type 2, maladie qui touche des centaines de millions de personnes dans le monde. Cependant, il ne faut pas oublier que le diabète de type 2 est une maladie plurifactorielle qui varie en fonction des facteurs familiaux et environnementaux.

Il restait à faire le lien entre CRP et infections durant la petite enfance. C'est chose faite grâce au suivi de 1 461 enfants philippins, de la naissance à l'âge de 22 ans. Les chercheurs américains de l'université Northwestern ont relié le nombre d'infections de la petite enfance et le taux de CRP à l'âge adulte<sup>35</sup>. Par rapport à des adultes américains, les adultes philippins ont grandi dans un milieu plus exposé aux infections. Selon une étude<sup>36</sup>, en comparant les deux groupes, il apparaît que le taux moyen de CRP des Philippins est 80 % plus faible que celui des Américains. Chaque épisode de diarrhée au cours de la seconde année de vie diminuerait de 11 % le risque d'avoir une CRP élevée à l'âge adulte, tandis que le fait de passer 2 mois dans un endroit avec des matières fécales animales (une ferme par exemple), entre 6 et 12 mois d'âge, diminuerait de 13 % ce même risque. Enfin naître pendant la saison sèche le diminuerait même d'un tiers.

### ***iii. Les antibiotiques et la perte de la diversité microbienne***

Plusieurs études rapportèrent que l'utilisation des antibiotiques chez les enfants a, plus tard, des effets négatifs sur le système immunitaire. Cette hypothèse a été proposée pour la première fois par Björkstén en 1999<sup>37</sup>. Pour vérifier cet effet, l'équipe du chercheur a étudié 29 enfants estoniens et 33 enfants suédois de 2 ans. Les résultats démontrèrent que les enfants allergiques en Estonie et en Suède étaient moins souvent colonisés par des lactobacilles comparés aux enfants non allergiques des deux pays. Par contre les enfants allergiques hébergent plus de micro-organismes aérobiques en particulier des coliformes et *Staphilococcus aureus*

dans leurs intestins. Il en conclut que les antibiotiques utilisés pourraient modifier la flore intestinale et donc être responsables des allergies qui surviennent à l'âge adulte. Mazmanian<sup>38</sup> alla plus loin en stipulant que la diminution de la diversité microbienne due aux antibiotiques prédisposait à des désordres de nature immunitaire. Kozyrskyj et ses collègues ont confirmé cet effet en 2010<sup>39</sup> en étudiant une cohorte canadienne de 13116 enfants nés en 1995 dans le but de déceler une association entre les antibiotiques utilisés durant la première année de vie de ces enfants et les épisodes asthmatiques à 7 ans. Les auteurs définissent comme épisode asthmatique positif toute hospitalisation pour asthme, deux visites minimales chez le médecin pour des symptômes asthmatiques ou deux prescriptions d'antiasthmatiques tels que les agonistes  $\beta$ , les corticostéroïdes inhalés, les cromones et les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes durant l'année suivant le septième anniversaire. Les résultats de cette étude montrent une augmentation du risque de développer de l'asthme à 7 ans avec le nombre d'antibiotiques reçus au cours de la première année de vie. Les enfants ayant reçus plus de 4 antibiotiques voient leur risque presque doubler (tableau 3). Les résultats montrent aussi que l'absence d'un chien au cours de l'année renforce le lien entre antibiotiques et asthme (tableau 4).

Variable	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4
	Odds ratio	Odds ratio	Odds ratio	Odds ratio
Nombre d'antibiotiques (ATB) (groupe témoin = 0 ATB)				
1-2	1.27	1.25	1.27	1.23
3-4	1.41	1.36	1.40	1.35
>4	1.74	1.64	1.72	1.56
Chaque infection respiratoire basse		1.05		
Chaque infection respiratoire haute			1.00	
Chaque infection non respiratoire				1.15

Tableau 3 : Risque d'asthme à 7 ans en fonction de l'utilisation d'ATB au cours de la première année de vie<sup>39</sup>

*N.B : les valeurs ont été ajustées en fonction du sexe, de la vie rurale ou urbaine, des antécédents maternels d'asthme, du nombre de visites médicales et du nombre de frères et sœurs pour les infections respiratoires et non respiratoires.*

Environnement au cours de l'enfance	Nombre d'ATB (groupe témoin= 0 ATB)		
	1-2	3-4	>4
Urbain	1.17 (0.94-1.45)	1.29 (0.99-1.68)	1.22 (0.89-1.69)
rural	1.30 (0.91-1.85)	1.21 (0.78-1.89)	1.88 (1.23-2.88)
Asthme maternel	1.11 (0.60-2.07)	1.34 (0.67-2.67)	0.95 (0.42-2.13)
Pas d'asthme maternel	1.21 (1.00-1.48)	1.28 (1.00-1.63)	1.57 (1.20-2.04)
Exposition aux chiens	1.67 (0.82-3.37)	1.68 (0.69-4.07)	0.72 (0.20-2.53)
Pas d'exposition aux chiens	1.04 (0.69-1.55)	1.01 (0.60-1.72)	2.02 (1.20-3.38)

Tableau 4 : Risque d'asthme à 7ans en fonction de l'utilisation d'antibiotiques et de l'environnement au cours de l'enfance<sup>39</sup>.

Les auteurs de l'étude se sont rendus compte que le risque de développer un asthme était plus élevé si l'antibiotique utilisé était une céphalosporine à large spectre. Ils concluent donc que l'utilisation précoce d'antibiotiques entraîne une augmentation du risque de développer un asthme au cours de l'enfance. Ce risque peut néanmoins être diminué en évitant les céphalosporines à large spectre chez les enfants.

## Conclusion

Il est vrai que les maladies allergiques, inflammatoires et auto-immunes ont vu leurs incidences et leurs prévalences augmenter au cours des dernières décennies. Cette progression est probablement due à un changement du mode de vie des populations. Les arguments en faveur de la théorie hygiéniste sont là pour appuyer l'hypothèse ; néanmoins, les arguments contre sont des signes d'alerte à ne pas négliger au risque de tomber dans l'excès (risque de ne plus rien laver sous prétexte qu'on est protégé plus tard contre ces maladies). La théorie hygiéniste n'est pas totalement fautive mais il est nécessaire de la nuancer. Il ne faut donc pas l'appliquer sans précaution d'où la nécessité de comprendre dans quelles conditions et comment elle est efficace. L'étude du cas des helminthes apporte des éléments de réponse.

## **PARTIE 2 : LES HELMINTHES ET LEURS MECANISMES DE PROTECTION**

Comme indiqué dans la section « La théorie hygiéniste reposerait-elle sur des hypothèses erronées ? » de la première partie, les limites de la théorie hygiéniste amènent un certain nombre de chercheurs à proposer des nuances. C'est ainsi que Graham Rook développe, en 2003, la « théorie des vieux amis ». Il part de l'observation selon laquelle les helminthes ont très tôt colonisé l'homme et que, dès le milieu du XXe siècle<sup>40</sup>, 50% des enfants d'Europe et d'Amérique du Nord portent des nématodes. Il en déduit que seuls quelques bactéries, virus ou parasites sont nécessaires dans le développement du système immunitaire. Il s'agirait de ceux qui, ayant co-évolué avec l'espèce humaine, se seraient adaptés pour moduler le système immunitaire. Ils seraient probablement associés aux réactions atopiques et auto-immunes.

Les helminthes feraient donc partie de cette catégorie de bactéries, virus et parasites. C'est ce que nous nous proposons de vérifier. Après les avoir présentés de manière générale et parler des réponses immunitaires innée et adaptative, nous établirons le lien entre l'apparition des maladies allergiques auto-immunes et la disparition des helminthes et enfin, nous verrons comment ils protégeraient les adultes de pathologies auto-immunes et allergiques.

# I- LES HELMINTHES ET LEUR ROLE DANS LA THEORIE HYGIENISTE

## 1) Généralités sur les helminthes

Les helminthes sont un super embranchement de vers parasites composé de 2 embranchements : les némathelminthes et les plathelminthes.

Les némathelminthes comprennent la classe des nématodes, ce sont des vers ronds, non segmentés et ayant un tube digestif complet. Ils ont le plus souvent un cycle direct mais peuvent avoir un hôte intermédiaire qui est généralement un insecte piqueur (exemple : le chrysops est l'hôte intermédiaire de *Loa loa* tandis que les moustiques anophèles et culex sont les hôtes intermédiaires de *Wuchereria bancrofti* ou filaire de Bancroft). On distingue parmi les nématodes :

- *Enterobius vermicularis* ou oxyure, responsable de l'oxyurose
- *Ascaris lumbricoides* encore appelé l'Ascaris, responsable de l'ascaridiose
- *Strongyloides stercoralis* ou anguillule, responsable de l'anguillulose.
- *Ankylostoma duodenale* }  
- *Necator americanus* } Ils sont tous deux désignés couramment par le même nom d'ankylostomes car leur présence provoque la même maladie, l'ankylostomiase
- *Trichuris trichiura* communément appelé le trichocéphale
- La classe des filaires dont fait partie *Wuchereria bancrofti* et *Loa loa*

Les plathelminthes sont des vers plats à tégument mou, ayant un tube digestif incomplet ou absent. Ils comprennent la classe des cestodes qui sont des vers segmentés ; et la classe des trématodes qui sont des vers non segmentés. Les plathelminthes ont le plus souvent des cycles indirects qui nécessitent la contribution d'un ou de plusieurs hôtes intermédiaires. Les trématodes ont la particularité d'avoir

un hôte intermédiaire qui est un mollusque aquatique spécifique (ex : le planorbe pour le schistosome et la limnée pour la grande douve du foie).

Parmi les cestodes, on distingue :

- *Tænia saginata* communément appelé le Ténia responsable du téniasis
- *Echinococcus granulosus* ou Ténia échinocoque responsable de l'hydatidose

Parmi les trématodes, on distingue :

- *Fasciola hepatica*, encore appelé la Grande Douve du foie, responsable de la fasciolose
- *Schistosoma mansoni* ou schistosome responsable de la bilharziose

La contamination de l'Homme se fait par ingestion d'eau et d'aliments souillés par des œufs ou des larves d'helminthes présents dans les excréta (cas d'*Echinococcus granulosus* et d'*Ascaris lumbricoides* : l'ascaridiose est surnommée la maladie des mains sales car les œufs sont éliminés dans les selles et ils sont introduits dans la tube digestif via les mains), par contact avec des animaux contaminés (ex : pour *Echinococcus granulosus*, la contamination peut se faire par contact avec un chien contaminé), par pénétration transcutanée de larves (cas de *Schistosoma mansoni*, de *Strongyloides stercoralis*, d'*Ankylostoma duodenale* et de *Necator americanus*), par piqûre d'insectes (les filarioses lymphatiques sont transmises par les piqûres de *Culex*, ou encore d'anophèles), l'auto-infestation, du fait du péril fécal et de la présence à la marge anale des œufs directement infectieux, est également possible surtout chez les jeunes enfants ce qui prolonge la durée de la maladie (ex : *Enterobius vermicularis*). Exceptionnellement, la contamination peut se faire par l'allaitement (cas d'*Ankylostoma duodenale*) : les larves en dormance dans les fibres musculaires sont redistribuées dans la circulation sanguine après l'accouchement du fait des changements hormonaux soudains, puis elles passent dans les glandes mammaires. Ceci pourrait expliquer le fort taux de parasites chez des nouveau-nés de quelques mois en Chine<sup>41</sup>.

L'infestation chronique dont sont responsables les helminthes provoque de nombreux troubles graves comme la cécité (l'onchocercose est la première cause de

cécité dans certaines régions du monde), les retards mentaux, les retards physiques, et la prématurité, qui augmentent considérablement la morbidité. On estime aujourd'hui que 3 milliards de personnes sont infectées par ces pathogènes (tableau 6)<sup>42</sup>.

Maladies	Agent étiologique principal	Prévalence globale	Régions avec la plus forte prévalence
Ascaridiose	<i>Ascaris lumbricoides</i>	807 millions	Afrique, Asie, Amérique latine
Trichocéphalose	<i>Trichuris trichiura</i>	604 millions	Afrique, Asie, Amérique latine
Ankylostomiase	<i>Necator americanus</i> , <i>Ankylostoma duodenale</i>	576 millions	Afrique, Asie, Amérique latine
Filarioses	<i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i>	120 millions	Inde, Asie du sud-est, Afrique subsaharienne
Strongyloïdiose	<i>Stroglyoides stercoralis</i>	30-100 millions	Afrique, Asie, Amérique latine
Onchocercose	<i>Onchocercus volvulus</i>	37 millions	Afrique subsaharienne
Shistosomiase	<i>Shistosomia mansoni</i> , <i>S. hematobium</i> , <i>S. japonicum</i>	40 millions	Asie de l'est
Loase	<i>Loa loa</i>	13 millions	Afrique subsaharienne

Tableau 6 : les principales helminthiases, leurs prévalences et leurs distributions en 2008<sup>42</sup>

Chez les personnes infectées, on retrouve les helminthes, au cours de leur cycle de développement, dans différents organes et tissus : les intestins, le foie, les poumons (où ils sont responsables du syndrome de Loëffler), l'appareil urogénital, la marge anale (où ils provoquent des prurits plus ou moins intenses), le sang, le système lymphatique, le tissu conjonctif.

Le diagnostic des helminthiases se fait par l'observation macroscopique des selles où l'on peut voir à l'œil nu des anneaux de ténia ou des femelles d'oxyures et par l'observation microscopique des échantillons de selles à l'état frais où l'on peut observer des œufs ou des larves.

Ils sont cosmopolites et sont répandus dans le monde entier avec une forte prédominance dans les zones tropicales et subtropicales du monde où l'accès à l'eau potable et aux sanitaires fait défaut. Dans cette partie du monde, ils sont un problème de santé publique (figure 7).

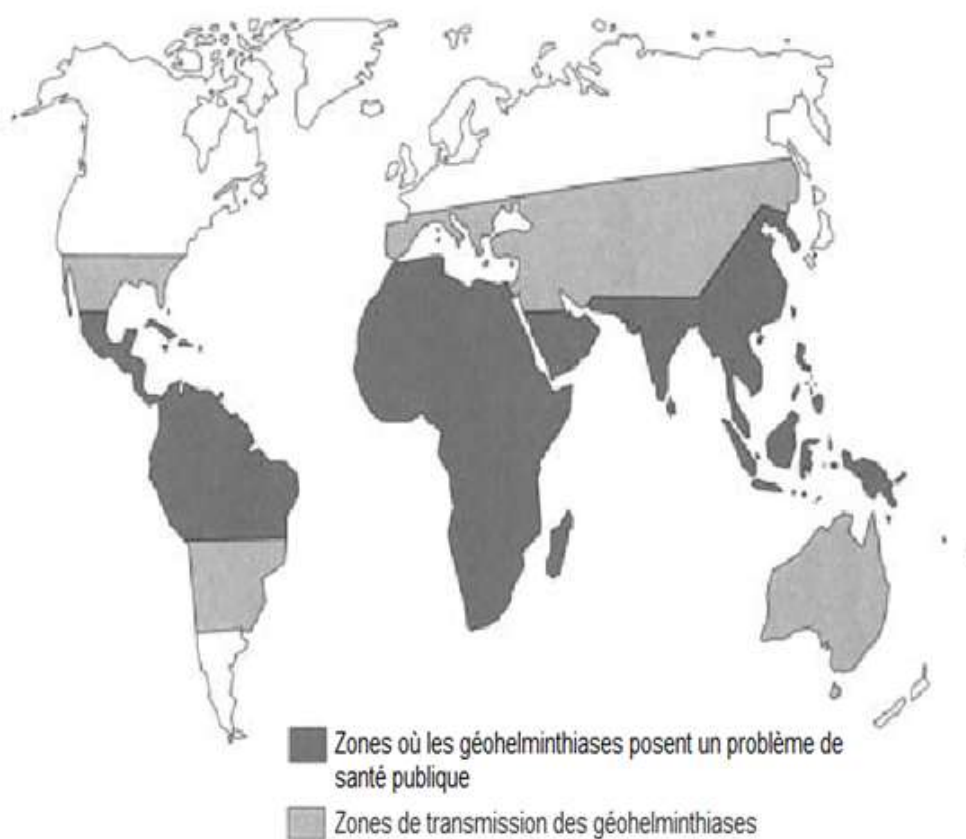


Figure 7 : distribution des géohelminthiases dans le monde<sup>43</sup>



On estime qu'il ya 4 nématodes principaux qui infectent les hommes. Ce sont *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, *A. duodenale* et *N. americanus*. *A. lumbricoides* infecterait 1221 millions de personnes/an dans le monde, *T. trichiura* 795 millions/an dans le monde et les ankylostomes (*A. duodenale* et *N. americanus*) 740 millions/an dans le monde. Le plus grand nombre de personnes infectées est réparti entre l'Afrique sub-saharienne, l'Asie de l'est, la Chine, l'Inde et l'Amérique du Sud<sup>44</sup>. En Ethiopie<sup>45</sup>, la prévalence globale des helminthes intestinaux chez des enfants d'âge scolaire est de 51,5% (chez les enfants de milieu rural, la prévalence est de 68,3% tandis qu'elle est de 36,2% chez les enfants de milieu urbain). Tandis qu'à Mbita et dans les îles adjacentes du lac Victoria à l'ouest du Kenya<sup>46</sup>, 65,6% des enfants seraient contaminés par un ou plusieurs helminthes. Bien que les helminthiases soient des pathologies des pays en voie de développement, elles concernent également les pays développés. En effet, avec la migration et la libre circulation des personnes, les cas d'importation ne sont pas rares et les parasites sont retrouvés dans ces pays développés. Comme le montre la figure 8, l'anguillulose, maladie principalement retrouvée dans les pays en voie de développement, est également présente dans les pays développés dans de faibles proportions.

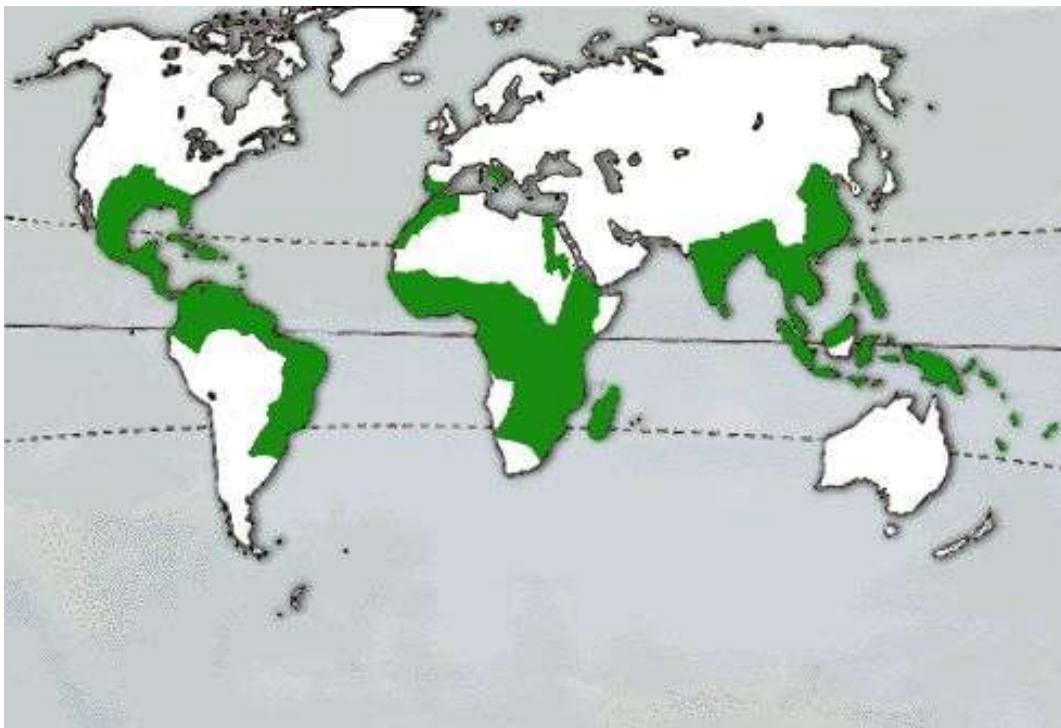


Figure 8 : Répartition géographique de *Strongyloides stercoralis* (Anguillule)<sup>47</sup>

Bien que le péril fécal soit un facteur important de la contamination, la répartition géographique des helminthes est également gouvernée par des exigences thermiques et climatiques des larves. Ainsi, les larves d'*Ankylostoma duodenale* peuvent évoluer à partir d'une température de 22°C alors que celles de *Necator americanus* ne se développent qu'à des températures plus élevées. On retrouvera par conséquent *Necator americanus* au sud du tropique du cancer alors qu'*Ankylostoma duodenale* pourra se retrouver au nord (figure 9)<sup>48</sup>.

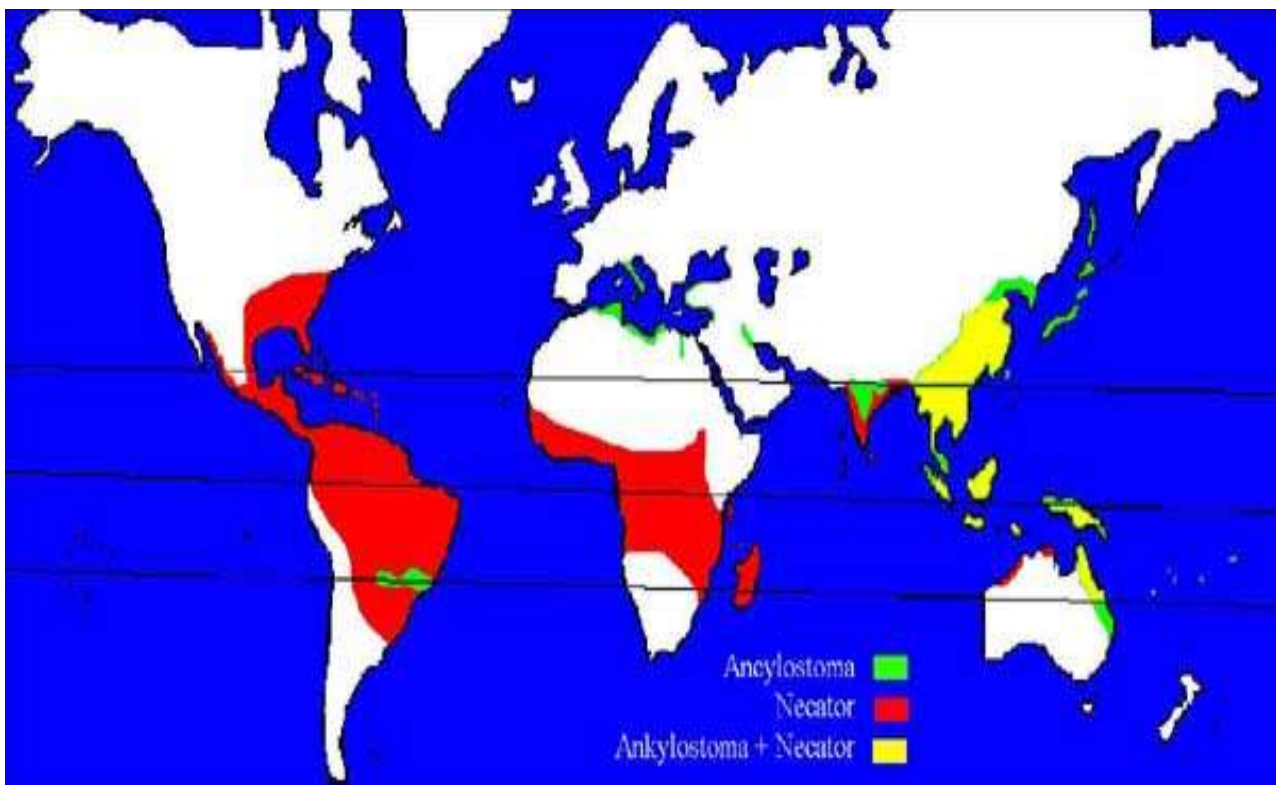


Figure 9 : Répartition géographique d'*Ankylostoma duodenale* et de *Necator americanus*<sup>48</sup>

Les larves d'helminthes sont capricieuses, elles sont attirées par la chaleur, l'humidité, ce qui explique en partie leur forte présence dans les zones chaudes et humides du globe terrestre. Elles requièrent également la présence de l'Homme. Il est nécessaire pour les helminthes qui ont besoin d'un hôte intermédiaire dans leur cycle de développement que l'hôte intermédiaire et l'Homme soient dans le même

habitat, ce qui explique leur localisation très précise. Une température idéale ne suffit pas, il faut aussi un temps d'incubation comme représenté dans la figure 10.

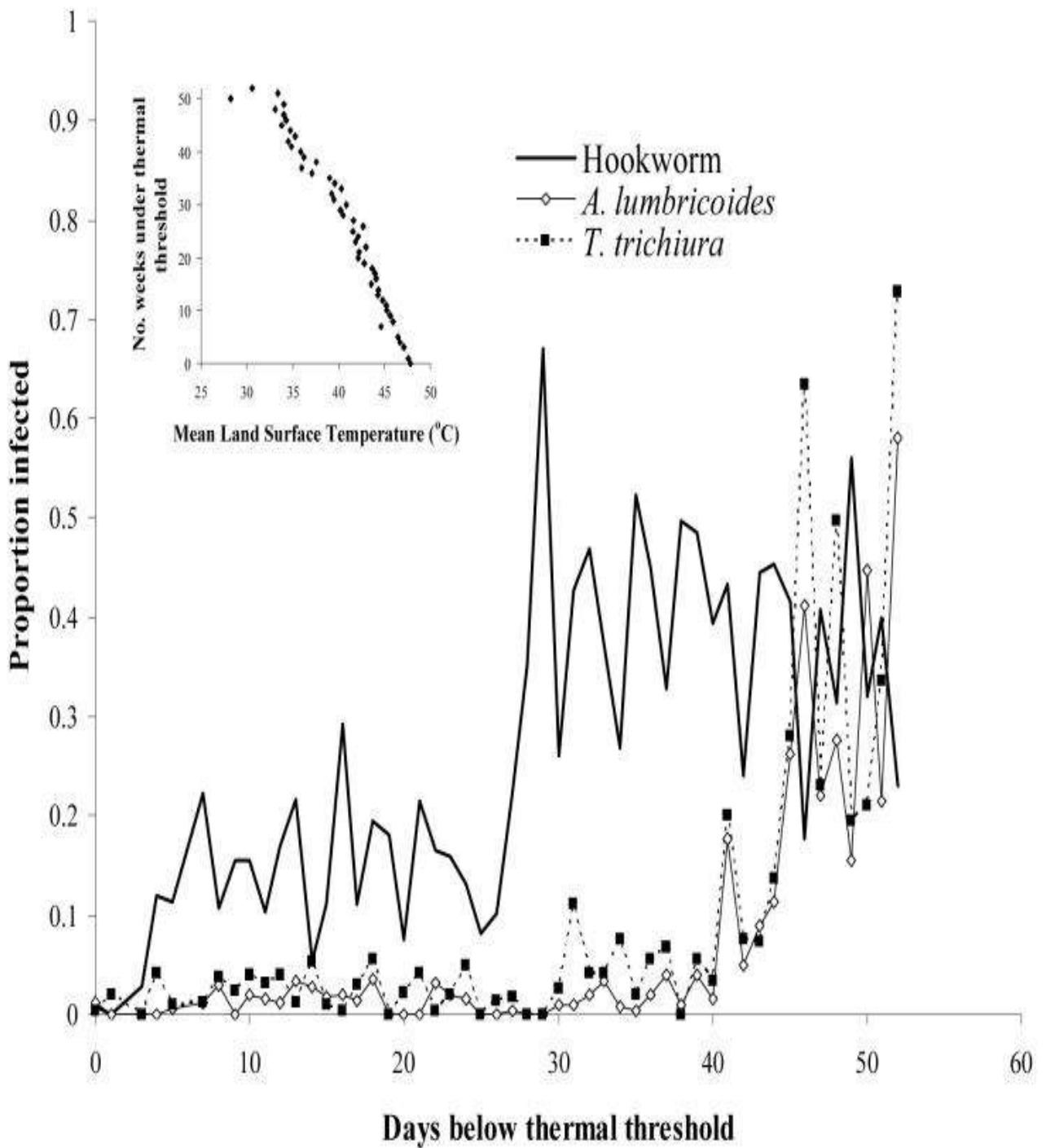


Figure 10 : relation entre le nombre de jours où la température était inférieure à 40°C et la proportion de personnes infectées basée sur des données recueillies lors d'études de 601 régions à travers tout le Cameroun, le Tchad et l'Ouganda<sup>44</sup>

On constate une forte augmentation des infections après un temps donné donc la température idéale doit être conservée pendant un temps donné (environ 25 jours pour l'ankylostome et 40 jours pour l'ascaris et le trichocéphale) pour qu'il y ait un développement optimal de ces helminthes.

Le graphique en bâton de la figure 11 illustre la relation entre la prévalence de certains helminthes dans des régions d'Asie et les températures au sol de ces régions entre 1982 et 1998.

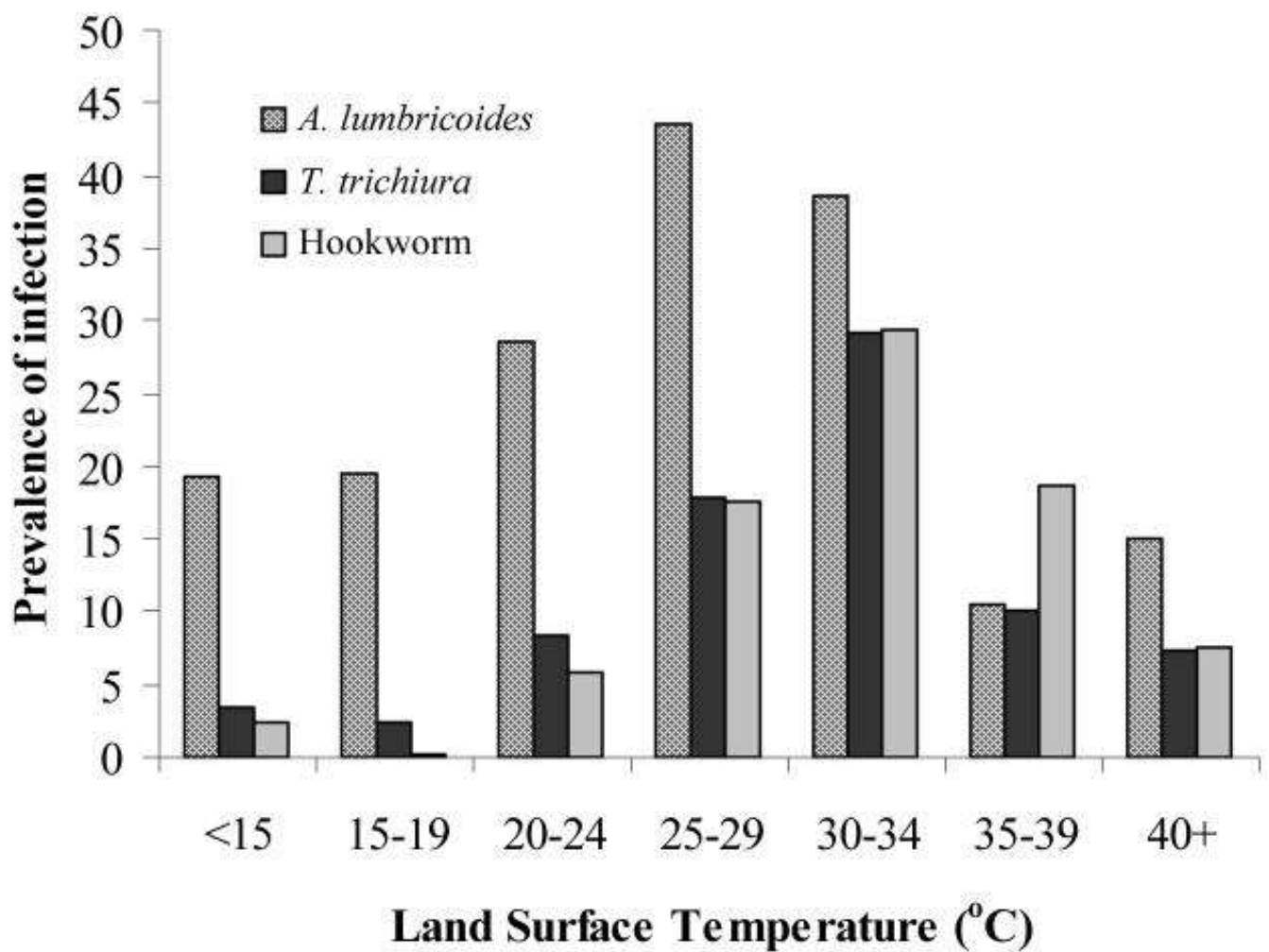


Figure 11 : Relation entre prévalence de l'ascaris, des ankylostomes et du trichocéphale (*Trichuris trichiura*) et la température en Asie<sup>44</sup>

La prévalence exprimée est la prévalence moyenne pour chaque catégorie de température et la température médiane a été calculée pour chaque région géographique testée.

Des infections chroniques et intenses dues aux helminthes peuvent entraîner des malnutritions, des anémies, des naissances prématurées, des petits poids à la naissance, des retards de croissance chez les enfants infestés ou chez les bébés nés de mères infestées, des retards mentaux, des décès et ont un impact négatif sur le développement socio-économique des pays. C'est pour cette raison que l'OMS s'est donné pour mission d'éradiquer ces parasites.

## **2) La lutte contre les helminthes : les recommandations<sup>49</sup>**

Les infections helminthiques, bien qu'elles puissent être source de traitement de pathologies graves, sont un problème de santé publique dans les pays en voie de développement. De ce fait, l'OMS fait de la prévention et de la lutte contre les vers intestinaux une de ses missions. Le but de ces recommandations étant d'éradiquer ce fléau. Pour ce faire, l'organisme sanitaire recommande l'utilisation d'antihelminthiques à faible coût chez les groupes à haut risque c'est-à-dire les enfants d'âge scolaire et les adolescents, les membres de professions impliquant un contact avec des eaux infestées, par exemple les pêcheurs, les agriculteurs, les employés des travaux d'irrigation, et les femmes dans leurs tâches domestiques.

### ***i. Les antihelminthiques recommandés par l'OMS***

Les médicaments recommandés par l'OMS pour réduire la morbidité due aux helminthiases sont l'albendazole, le lévamisole, le mébendazole, l'ivermectine et le

pyrantel. Le praziquantel en premier choix et l'oxamniquine en second choix seront utilisés pour traiter la schistosomiase. Le tableau suivant présente une liste non exhaustive des antihelminthiques utilisés.

Dans son rapport, l'OMS recommande des programmes de déparasitage en milieu scolaire pour réduire la morbidité due aux helminthiases et qui reposent sur une stratégie de traitement ciblé. L'expérience acquise avec ces programmes montre que le déparasitage, en particulier contre les helminthiases, doit être pratiqué deux à trois fois par an, en fonction de la situation épidémiologique. Le traitement peut être administré dans les écoles par les enseignants, avec l'aide et sous la supervision d'un personnel de santé ; les enseignants doivent également assurer l'éducation sanitaire auprès des enfants. Dans l'idéal, le déparasitage devrait faire partie d'un ensemble plus vaste d'interventions de santé publique administrées dans le cadre d'un programme de santé scolaire.

Médicaments et forme	Indications thérapeutiques	Posologie
Albendazole / ZENTEL® Comprimés à 200 et 400mg. Suspension à 100mg/5ml	Oxyurose+++  Ascaridiose+++ Ankylostomiase+++ Anguillulose++ Hydatidose++ Trichocéphalose++	400mg en dose unique. Répéter le traitement 21 jours plus tard. 400mg en dose unique 400mg en dose unique 400mg/j pendant 3jours 800mg/j 400mg en dose unique
Ivermectine /STROMECTOL® Comprimés à 6mg	Ascaridiose+++ Anguillulose+++ Trichocéphalose+	200µg/kg en dose unique 200µg/kg en dose unique 200µg/kg en dose unique
Lévamisole / SOLASKIL® Comprimé à 40mg Sirop à 40mg/5ml	Ascaridiose+++ Ankylostomiase++ Trichocéphalose+	2,5mg/kg en dose unique 2,5mg/kg en dose unique 2,5mg/kg en dose unique à renouveler 7 jours après en cas de forte infestation
Mébéndazole / VERMOX® Comprimés à 100 et 500mg Suspension à 100mg/5ml	Ascaridiose+++ Trichocéphalose++  Ankylostomiase++	500mg en dose unique 100mg 2fois/j pendant 3jours 100mg 2fois/j pendant 3jours
Oxamniquine / VANSIL® Gélules à 250mg Sirop à 250mg/ml	Schistosomiase+++ (S. mansoni)	15mg/kg en dose unique. Jusqu'à 20mg/kg en doses fractionnées
Praziquantel / BILTRICIDE® Comprimés à 600mg	Teniasis+++ Schistosomiase+++ (S. mansoni)	10mg/kg en dose unique 40 à 60mg/kg en dose unique
Pyrantel / COMBANTRIN® Comprimés à 250 mg Suspension à 50mg/5ml	Oxyurose+++ Ascaridiose+++ Ankylostomiase++	750 mg en dose unique 750 mg en dose unique En cas de forte infection, 10mg/kg à renouveler pendant 4 jours

Tableau 7 : médicaments actuellement utilisés pour le traitement des helminthiases.<sup>49</sup>

+++ Taux de guérison au moins égale à 80% ou réduction de la charge ovulaire d'au moins 80%.

++ Taux de guérison compris entre 50 et 80% ou réduction de la charge ovulaire comprise entre 50 et 80%.

+ Taux de guérison compris entre 10 et 50% ou réduction de la charge ovulaire comprise entre 10 et 50%.

## ***ii. L'assainissement de l'eau***

L'OMS, souvent en association avec d'autres organismes comme l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture et le Programme des Nations Unies pour l'environnement, plaide depuis longtemps en faveur de la prise en compte, dès le début de la planification et de la conception des projets de développement des ressources en eau, des aspects sanitaires et de l'aménagement de l'environnement en vue de la lutte contre les vecteurs et les mollusques. Il serait utile de créer des barrages, des systèmes d'irrigation pour faciliter l'écoulement de l'eau et l'élimination des mollusques, hôtes intermédiaires de certains helminthes. La formation de berges permettrait d'éliminer les zones peu profondes favorables à la végétation aquatique et à la reproduction des mollusques. Les eaux usées doivent être évacuées et les eaux stagnantes asséchées.

Les populations doivent s'installer à distance des foyers de transmission potentiels.

## ***iii. L'éducation sanitaire***

Dans toutes les communautés, l'éducation sanitaire est recommandée comme première étape de la création d'un environnement favorable dans lequel les autres stratégies pourront être appliquées avec succès.

L'OMS propose ainsi d'améliorer les connaissances des habitants sur les causes, la prévention et le traitement des maladies endémiques, d'encourager la participation communautaire aux programmes de lutte, de modifier les croyances, coutumes, habitudes et tabous à l'origine de maladies, et de promouvoir les comportements favorables à la santé et l'utilisation des mesures de lutte proposées. L'éducation sanitaire peut être intégrée dans les soins de santé primaires et reliée aux programmes de déparasitage en milieu scolaire. Des outils tels que les médias (radio, télévision, journaux), les affiches et les campagnes d'éducation du public (faisant intervenir le cinéma, le théâtre, le personnel des soins de santé primaires et



les éducateurs scolaires) ont tous été utilisés à un moment ou à un autre pour préparer les communautés à la lutte contre les helminthiases.

Les efforts de lutte, s'ils sont suivis, peuvent abaisser l'endémicité à un niveau qui ne constitue plus un problème de santé publique. Il faut alors formuler de nouveaux objectifs de lutte en vue de l'élimination et adopter de nouvelles approches, définies en fonction des conditions locales. A mesure de la baisse de l'endémicité, le contrôle durable de la transmission doit devenir la considération majeure ; il reposera sur l'amélioration de l'hygiène et de l'assainissement et sur la lutte contre les mollusques. Ces mesures aideront d'une part à éviter une résurgence des helminthiases, et d'autre part à consolider les résultats déjà obtenus en matière d'amélioration de la santé.

### **3) Relation entre l'apparition des maladies et la disparition des helminthes**

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la théorie hygiéniste développée par Strachan stipule que la présence de bactéries stimule le système immunitaire. Graham Rook et son équipe nuancent, avec la « théorie des vieux amis », le travail de Strachan. Ils affirment que seuls les pathogènes ayant co-évolué avec l'espèce humaine, dont les helminthes, ont la capacité d'agir sur le système immunitaire.

Selon Graham Rook, les premiers mammifères ont évolué dans un monde où les bactéries étaient présentes dans des quantités très importantes, au moins 1 million de bactéries/ml d'eau, 10 millions/gramme de terre. Ces bactéries font partie des premières formes de vie et sont les ancêtres de celles d'aujourd'hui. D'autres micro-organismes étaient également présents, dans des proportions équivalentes à celles des bactéries, sur la peau et dans les intestins des vertébrés. Pour survivre dans ce monde dominé par les bactéries, les cellules mammaliennes ont dû établir

des endosymbioses. S'est mis en place un phénomène que Graham Rook qualifie de dépendance évoluée. La dépendance évoluée est une relation dans laquelle un organisme s'est si bien adapté à la présence d'un partenaire qu'il a perdu le matériel génétique permettant de vivre sans lui. Il ne peut désormais plus se passer de son partenaire. Un exemple est l'oxygène : à son apparition sur Terre, les espèces qui se sont adaptées à sa présence ne peuvent désormais plus s'en passer. Si c'est exact, cela voudrait dire que certaines fonctions du système immunitaire ne sont plus encodées dans le génome humain. Du fait de l'exposition constante des humains à ces partenaires, il n'est plus nécessaire d'encoder ces fonctions. L'auteur utilise l'exemple de la synthèse de la vitamine C : selon lui, la plupart des mammifères pouvaient synthétiser de la vitamine C mais les grands primates et les cochons d'Inde ont perdu cette faculté dans leurs génomes. Ils sont donc dans un état de dépendance évoluée aux végétaux et aux fruits. Du fait de la présence perpétuelle de fruits et végétaux, le gène permettant la synthèse de vitamine C n'est plus nécessaire, il a donc été perdu. Les micro-organismes les plus importants seraient donc ceux qui ont colonisé les chasseurs-cueilleurs du Paléolithique jusqu'au Néolithique soit il y a 10000 ans.

Bien que la théorie des vieux amis soit une variante de la théorie hygiéniste, elle a son intérêt. Elle a ouvert de nouvelles portes aux immunologistes et aux épidémiologistes, permettant l'amélioration de la théorie hygiéniste. De manière à mieux comprendre comment les helminthes sont bénéfiques à l'homme, des recherches ont été menées en Ethiopie<sup>50</sup>. 12876 personnes de plus de 16 ans vivant dans les zones urbaines et rurales de Jimma ont été incluses dans une étude supervisée par le professeur Britton John et ses collègues. Les résultats ont montré que les risques de développer un asthme étaient réduits par une infection par l'ankylostome et étaient sans relation avec une séropositivité à l'hépatite A ou avec la concentration de la cholestérase sanguine. Donc, des infections chroniques par des vers intestinaux préviendraient les symptômes de l'asthme chez les individus allergiques.

Un résultat similaire a été observé au Vietnam<sup>51</sup> où 1742 enfants vietnamiens d'âge scolaire ont été invités à participer à une étude. Au final, 1601 enfants âgés de 8 à 18 ans ont été inclus dans l'étude. Les résultats ont montré que 14,4% des

enfants étaient sensibilisés à la poussière de mites, tandis que 27,6% d'entre eux étaient allergiques aux blattes. Le risque de sensibilisation à la poussière de mites était réduit chez les enfants avec une charge importante d'ankylostomes et chez ceux infectés par *Ascaris*. Le risque était augmenté chez ceux utilisant des toilettes avec un mécanisme de chasse d'eau. Concernant la sensibilisation aux blattes, elle est augmentée chez les enfants buvant de l'eau contrôlée par rapport à ceux buvant de l'eau de la rivière. Les infections par les helminthes ou toute autre infection gastro-intestinale auraient des effets protecteurs vis-à-vis des maladies allergiques.

D'autres scientifiques sont allés plus loin dans l'étude de la relation entre les infections par les helminthes et les manifestations allergiques. Ainsi, une étude prospective contrôlée et randomisée a porté sur l'effet d'un traitement répété antihelminthique sur des enfants gabonais infectés<sup>52</sup>. Pour cela, les chercheurs ont recruté 341 enfants gabonais de 5 à 13 ans, issus d'une municipalité semi-urbaine, Lambaréné, où les prévalences d'*Ascaris lumbricoides* et de *Trichuris trichiura* sont importantes. Les enfants sont répartis en groupe traitement et groupe témoin : 178 enfants faisaient partie du groupe témoin et 163 enfants, du groupe traitement. 13 enfants du groupe témoin et 11 enfants du groupe traitement se sont révélés sensibles à la poussière de mite avant le traitement antihelminthique. Ils ont donc été exclus de l'étude. Au final, le nombre d'enfants du groupe témoin s'est révélé être 165 et celui du groupe traitement, 152. Les enfants du groupe traitement recevaient tous les 3 mois 40mg/kg de praziquantel et 400mg de mébendazole pendant 30 mois. Les autres recevaient un placebo. Le but du suivi était d'examiner les effets d'un traitement antihelminthique sur la séroconversion des enfants pour les allergènes. Tous les 6 mois, des tests cutanés vérifiant la sensibilisation des enfants à la poussière de mites, le statut helminthique et le taux total d'IgE étaient déterminés. Les résultats montrèrent que le nombre d'enfants dont les tests cutanés se sont révélés positifs à la poussière de mites est significativement plus élevé dans le groupe traitement que dans le groupe témoin (figure 13).

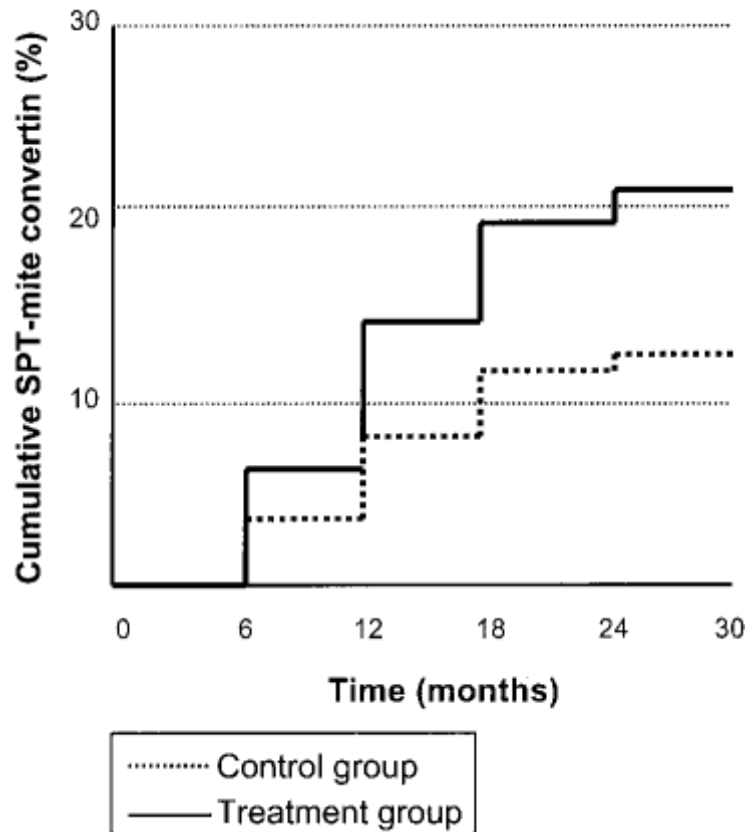


Figure 13 : Pourcentage cumulé de conversion des tests cutanés. Dans le groupe traitement, il y a eu relativement plus d'enfants dont les tests cutanés sont devenus positifs après 30 mois de traitement par rapport au groupe témoin<sup>52</sup>

Après 6 mois de traitement, aucun œuf d'*A. lumbricoides* n'a été détecté dans les selles des sujets traités par rapport au groupe témoin. Bien qu'il y ait eu encore des infections à *T. trichiura* chez les sujets traités, l'intensité de celles-ci était moins importante. Il n'y eut pas de différence significative dans le taux d'IgE entre les deux groupes après 30 mois (figure 14).

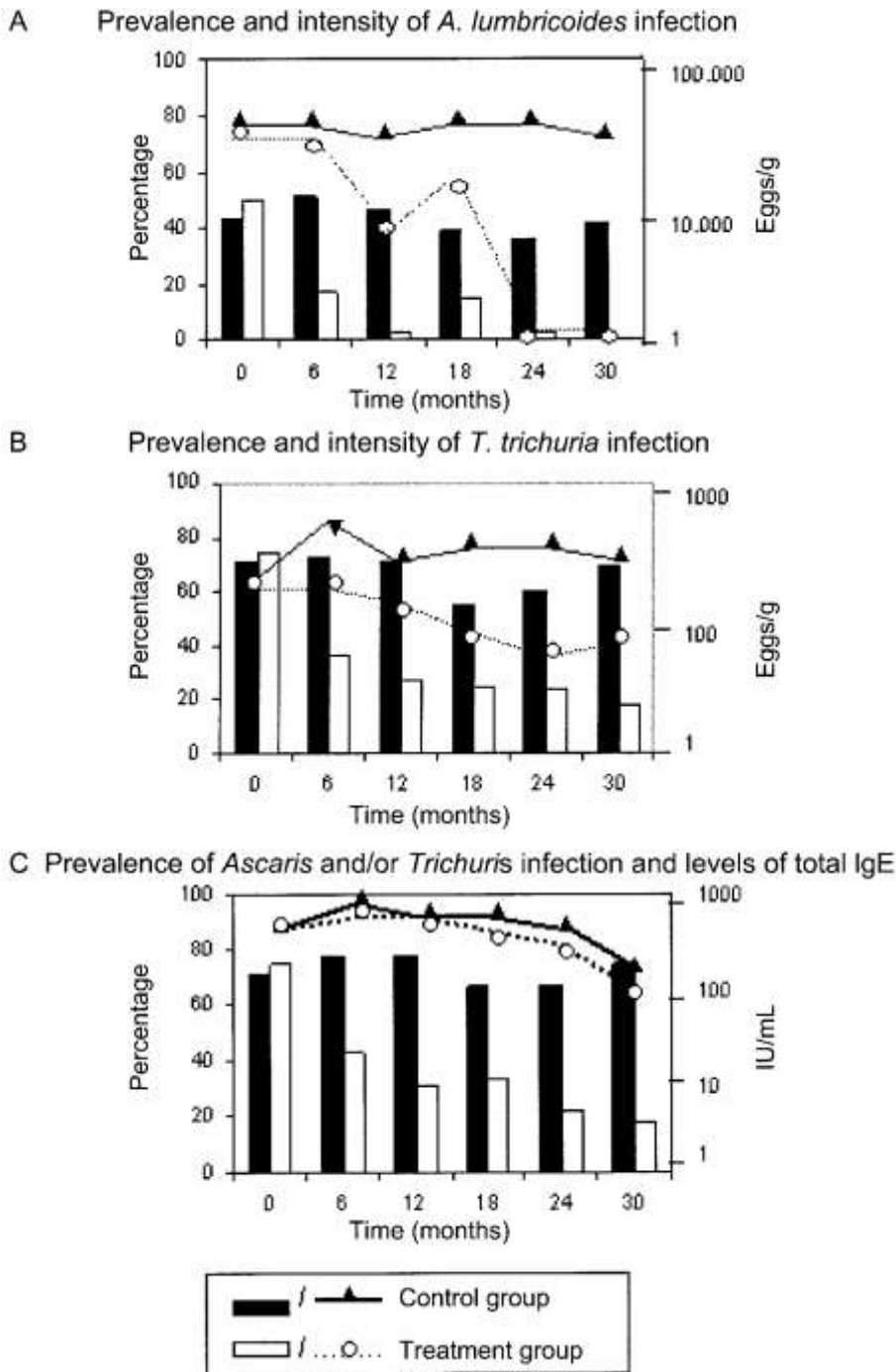


Figure 14 : effets du traitement antihelminthique et taux d'IgE totaux. Au début du suivi, les prévalences étaient similaires dans les deux groupes mais après 6 mois de traitement, la prévalence était significativement plus basse dans le groupe traité que dans le groupe témoin. Le traitement a abouti à une complète disparition de *A. lumbricoides* (A). Bien que les infections à *T. trichiura* aient persisté chez certains enfants traités, leur intensité fut moindre (B). Le taux d'IgE a diminué dans les deux groupes mais la diminution est plus marquée chez les enfants traités<sup>52</sup>.

Les auteurs de l'étude précisent que la conversion des tests cutanés est un phénomène temporaire. Ce qui montre le caractère temporaire de l'effet protecteur des helminthes. En cas de non réinfestation, il se pourrait qu'il y ait donc une perte de l'effet protecteur des helminthes au cours du temps.

Une étude similaire a été menée au Venezuela<sup>53</sup>, à Caracas plus précisément où les helminthiases sont endémiques. Des scientifiques ont évalué l'effet d'un traitement antihelminthique (Oxantel-Pyrantel) sur des symptômes allergiques d'enfants vénézuéliens. Le traitement a été administré pendant 22 mois. Le traitement a effectivement éliminé les helminthes. Parallèlement, les chercheurs ont fait des tests cutanés pour vérifier l'hypersensibilité des enfants ; de même, des dosages d'IgE totales spécifiques d'allergènes environnementaux ont été effectués. Les résultats ont montré que le taux d'IgE est augmenté de façon significative chez les enfants traités par rapport aux enfants qui ont refusé le traitement. Les auteurs précisent également que l'inhibition de la réactivité allergique provoquée par le traitement anti-helminthique est réversible.

L'allergie ne serait pas la seule pathologie où les helminthes joueraient un rôle. En effet, les infections par des helminthes seraient corrélées avec d'autres maladies auto-immunes.

Correale J et Farez M, à travers le suivi de patients atteints de sclérose en plaques, ont montré que les patients qui développaient une infection helminthique au cours de la maladie présentaient moins d'exacerbations de la maladie et développaient moins de nouvelles lésions cérébrales que les patients atteints de sclérose en plaques qui ne seraient pas infectés par un helminthe, comme le montrait l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)<sup>54</sup>.

De même, il existerait une relation inverse entre la fréquence d'infections par les helminthes et la prévalence de MICI telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Bien que des preuves directes de la véracité de ce concept soient rares, il existerait des éléments qui permettraient de penser qu'il y aurait un contrôle de ces MICI après une exposition naturelle aux helminthes<sup>8</sup>.

## **II- LES MECANISMES DE PROTECTION DES HELMINTHES**

Les helminthes sont des parasites qui ont co-évolué avec l'Homme, ils auraient donc la capacité de s'adapter au système immunitaire ; ils auraient la faculté d'atténuer la réponse immunitaire. Par exemple, on sait que le diagnostic de certaines helminthiases comme l'anguillulose ou la loase, n'est porté que plusieurs années après la primo infection. En effet, l'anguillule grâce à la parthénogénèse est capable de se multiplier à l'intérieur de l'organisme de son hôte et ainsi favorise un cycle d'auto-infestation qui peut durer plusieurs années (jusqu'à 30 ans). Pour pouvoir rester aussi longtemps dans l'organisme sans être éliminés, les helminthes ont développé plusieurs mécanismes de défense leur permettant de se rendre « invisibles », d'échapper ou de contrôler le système immunitaire de l'hôte.

### **1) Les généralités sur l'immunité**

#### ***i. Le système immunitaire inné***

Lors d'une infection par les helminthes, l'organisme se défend. Sa première ligne de défense est le système immunitaire inné qui intervient à différents niveaux.

Le système immunitaire inné est un mécanisme de défense ancestral présent chez tous les organismes multicellulaires des règnes animal et végétal. Il a un rôle de sentinelle contre les micro-organismes, il a pour but de discriminer le soi du non-soi et parmi le non-soi ce qui constitue un danger ou non pour l'intégrité de l'organisme. Les principales fonctions du système immunitaire inné sont :

- Constituer une barrière physique et chimique contre les agents infectieux.

- Identifier et éliminer les corps étrangers présents dans le sang, les tissus et la lymphe grâce aux phagocytes (rôle de phagocytose).
- Activer la cascade du complément permettant l'activation des cellules et l'élimination des cellules mortes ou de complexes immuns.
- Détecter les agents infectieux et induire le recrutement de cellules immunitaires inflammatoires et adaptatives sur le lieu de l'infection.
- Activer les cellules de l'immunité adaptative par la présentation antigénique.

### ***i.1. Les barrières anatomiques***

Les barrières anatomiques sont présentes à différents niveaux de l'organisme.

La peau est la première défense contre les agents infectieux. La transpiration, la desquamation de l'épiderme et les acides organiques permettent d'éliminer les bactéries qui auraient pu adhérer à la surface de l'épithélium.

Dans le tube digestif, les acides biliaire et gastrique, les enzymes digestives, la flore intestinale, le péristaltisme, le mucus contribuent à la protection de l'organisme.

Le surfactant, le mouvement des cils dans les poumons jouent également ce rôle.

Les larmes et les cils protègent les yeux des agressions extérieures.

### ***i.2. Le rôle de phagocytose***

La phagocytose est l'étape essentielle de l'immunité cellulaire innée. Les cellules de l'immunité innée impliquées dans la phagocytose sont les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Ce sont des sentinelles qui patrouillent dans l'organisme mais qui peuvent être recrutées par des cytokines et les chimiokines produites par des cellules situées sur le lieu de l'inflammation.



Les macrophages sont des grosses cellules présentes dans les tissus qui dérivent des monocytes, présents dans les vaisseaux sanguins. Selon le tissu, ils prennent différents noms : cellules de Kupffer dans le foie, histiocytes dans le tissu conjonctif, ostéoclastes dans les os. Les récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptor) à la surface du macrophage permettent la reconnaissance des motifs microbiens (« MAMPS » pour Microbe-associated Molecular Patterns), ce qui conduit à la phagocytose des antigènes par un mécanisme oxydatif. Les macrophages produisent également des chimiokines permettant le recrutement d'autres cellules sur le site de l'infection.

Les polynucléaires neutrophiles font partie de la famille des granulocytes ou globules blancs ou leucocytes. Ils représentent les leucocytes les plus nombreux (valeur normale chez l'adulte : 2 à 7.5 Giga/l). Dans leur cytoplasme, se trouvent des granules renfermant des substances toxiques qui vont servir à éliminer les micro-organismes extracellulaires via un mécanisme oxydatif qui aboutit à la formation de radicaux libres de l'oxygène, le peroxyde d'hydrogène et l'hypochlorite.

Les cellules dendritiques sont des cellules sentinelles douées d'endocytose ou de pinocytose et présentes dans les muqueuses ou les tissus périphériques. Certaines sous-populations dérivent également des monocytes circulants. Lorsqu'elles sont retrouvées dans l'épiderme, elles portent le nom de cellules de Langerhans. Après captation des antigènes, ce sont également des cellules présentatrices d'antigène. Elles seront responsables de l'activation de l'immunité adaptative.

	Durée de vie	Localisation	Présentation CMH de classe II	Bactéricidie
Macrophage	Longue (se divise)	Tissus	++	++
Polynucléaire neutrophile	Courte (ne se divise pas)	Moelle puis lieu de l'infection	+	++++
Cellule dendritique	Longue	Tissus et organes lymphotoïdes secondaires	++++	+/-

Tableau 5 : les agents de la phagocytose<sup>55</sup>.

### ***i.3. Le système du complément***

Le système du complément est une cascade enzymatique qui complète notamment la capacité des anticorps (voie classique) à éliminer les pathogènes ou qui se fixe directement aux antigènes pour faciliter leur élimination par opsonisation par d'autres cellules du système immunitaire innée. La cascade du complément implique une trentaine de protéines solubles et membranaires synthétisées par les hépatocytes. Le composé central est le C3b qui se fixe sur le pathogène et active la cascade enzymatique. Le complément a pour rôle de :

- Lyser les agents pathogènes
- Opsoniser ces pathogènes pour faciliter leur phagocytose
- Eliminer les complexes immuns et les cellules apoptotiques.
- Déclencher la réponse inflammatoire

### ***i.4. La réponse inflammatoire***

L'inflammation est l'une des premières réponses du système immunitaire contre une infection ou une irritation. Elle se manifeste par les signes cliniques suivants : rougeur, chaleur, œdème et douleur.

Il existe deux phases du mécanisme inflammatoire :

- La phase vasculaire :

- Après une blessure, une irritation ou une infection, les récepteurs Toll (TLRs = Toll-like Receptors) des cellules inflammatoires reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs = Pathogen-associated Molecular Patterns ou MAMPS) présents à la surface de ceux-ci ; ce qui active la libération des médiateurs préformés intragranulaires que sont l'histamine et la sérotonine. Ces médiateurs sont des amines vasoactives, ils vont donc entraîner une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire. Cette vasodilatation provoque la ROUGEUR et la sensation de CHALEUR ainsi qu'une exsudation plasmatique et donc épanchement de l'eau des vaisseaux sanguins vers les tissus, ce qui provoque l'OEDEME. Cet œdème comprime les nerfs alentours et entraîne la DOULEUR.
- En plus de l'exsudation plasmatique, il y a l'activation des protéines plasmatiques, la bradykinine, la kallikréine, le complément
- Et enfin, il y a sécrétion des médiateurs lipidiques de l'inflammation, les prostaglandines dont la prostacycline et le tromboxane A<sub>2</sub>, les leucotriènes, le facteur d'activation plaquettaire 4 (PAF-4).

- La phase cellulaire :

- Durant cette phase, il y a décélération des leucocytes à la surface des parois endothéliales des vaisseaux sanguins.
- Puis il y a roulement des leucocytes et activation des intégrines qui sont en état de faible affinité. Sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires, TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) et IL-1 (Interleukine-1), les leucocytes interagissent avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire des sélectines.
- Adhésion stable des leucocytes à l'endothélium grâce aux intégrines puis migration des leucocytes à travers l'endothélium : c'est la diapédèse.

### ***i.5. Les cellules NK***

Il existe des cellules tueuses naturelles, les cellules NK (Natural Killer) qui ne sont pas capables de lyser directement les agents infectieux mais peuvent éliminer les cellules dont les fonctions sont altérées comme par exemple, les cellules tumorales ou les cellules infectées par un virus. Certains virus entraînent une diminution de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH de classe I). Les cellules NK sont capables de reconnaître les cellules n'exprimant plus le CMH de classe I et de les éliminer.

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg), les macrophages, les cellules dendritiques, grâce au CMH de classe II présenteront l'antigène aux lymphocytes T présents dans les ganglions. On quitte alors le domaine de l'immunité innée pour celui de l'immunité adaptative.

## ***ii. Le système immunitaire adaptatif***

Le système immunitaire adaptatif, contrairement au système immunitaire inné n'est pas naturel, il est acquis et très spécifique et n'intervient qu'après une infection par un pathogène ou une vaccination. Deux types de cellules interviennent : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Il existe donc deux pans de cette immunité : l'immunité à médiation humorale qui concerne les lymphocytes B et l'immunité à médiation cellulaire qui concerne les lymphocytes T.

### ***ii.1. L'immunité à médiation humorale***

C'est une réponse aboutissant à la production d'effecteurs solubles, les immunoglobulines (Ig). Elle fait donc intervenir les lymphocytes B. La réponse humorale spécifique est mucoale (IgA, IgM) ou systémique (IgG et IgM).

La réponse immunitaire peut être de 2 types :

Les lymphocytes B sont capables de reconnaître un antigène sous sa forme active. Lorsqu'ils sont activés par l'antigène, ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui vont synthétiser des IgM de faible affinité et en lymphocytes B mémoire : c'est la réponse thymo-indépendante.

Après phagocytose de l'antigène par les macrophages ou endocytose par les cellules dendritiques, les protéines antigéniques sont présentées via le CMH de classe II à un lymphocyte T CD4+ ce qui l'active. Le lymphocyte T activé, va stimuler à son tour un lymphocyte B qui va se multiplier. Le clone lymphocytaire va se différencier, en plasmocytes qui vont synthétiser des IgG, IgA, IgE et IgM de plus forte affinité et en lymphocytes B mémoire : c'est la réponse thymo-dépendante.

## ***ii.2. L'immunité à médiation cellulaire***

La réponse à médiation cellulaire est basée sur les fonctions effectrices des lymphocytes T et sert de moyen de défense principal contre les pathogènes intracellulaires. Elle est subdivisée en 4 phases :

- La phase d'induction : l'antigène est capté et endocyté par une cellule dendritique. Celle-ci va migrer vers les organes lymphoïdes secondaires pour présenter l'antigène aux lymphocytes T. La CPAg via le CMH de classe II va présenter les protéines antigéniques à un lymphocyte T CD4+ naïf. Si la CPAg a été infectée par un virus ou par l'intermédiaire d'une présentation croisée, elle présentera les peptides antigéniques CMH de classe I à un lymphocyte T CD8+ naïf.
- La phase d'activation : les lymphocytes naïfs sont activés par des cytokines produites par la cellule dendritique. Les cellules T CD4+ vont se différencier en sous population **Th1** grâce à l'interleukine 12 (IL-12) et l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), en **Th2** grâce à l'IL-4, en **Th17** grâce à l'IL-6, l'IL-23 et le facteur de croissance tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$  = Tumor Growth Factor  $\beta$ ) et en lymphocytes T régulateurs (**Treg**) grâce à l'IL-10, l'IL-2 et le TGF- $\beta$ . Les cellules T CD4+

activées vont produire des cytokines (IL-2 et IFN- $\gamma$ ) qui vont activer les cellules T CD8+.

- La phase effectrice : les lymphocytes T CD4+ Th1 spécifiques vont se multiplier et vont produire l'IFN- $\gamma$  qui va activer les macrophages et ainsi augmenter leur activité microbicide. Cet interféron va également activer la production d'anticorps par les plasmocytes qui vont opsoniser l'antigène et faciliter son élimination. Les cellules T CD8+ activées vont proliférer et grâce aux enzymes contenues dans les granules de leur cytoplasme (perforine et granzyme), vont lyser les cellules cibles.
- La phase régulatrice : après neutralisation de l'antigène, il y a persistance d'une sous-population de lymphocytes T mémoire et mort par suicide (apoptose) des cellules T CD8+ cytotoxiques.

## **2) Les mécanismes pathologiques des allergies et des maladies inflammatoires auto-immunes**

Les maladies allergiques résultent d'une exagération de la réponse immunitaire face à des allergènes, comme le pollen, les acariens. Les maladies auto-immunes quant à elles, résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme ou auto-antigènes. Les maladies auto-immunes sont multifactorielles et peuvent toucher un organe (on parle de maladie spécifique d'organe. Exemple : le diabète de type I qui ne touche que le pancréas, ou la sclérose en plaques qui ne touche que le cerveau) ou plusieurs organes (on parle de maladies systémiques. Exemple : le lupus érythémateux disséminé).

Suivant la maladie, les lésions qu'elle induit peuvent relever d'un seul ou de plusieurs mécanismes pathologiques<sup>56</sup>.

### ***i. Les mécanismes liés aux lymphocytes T auto-réactifs***

Un processus d'éducation des lymphocytes T dans le thymus est mis en place. Ce processus comporte deux étapes :

Une première étape constituée des mécanismes permettant de conserver les lymphocytes T qui interagissent avec les molécules de CMH: c'est la sélection positive

Puis une seconde étape constituée des mécanismes permettant l'élimination des lymphocytes qui reconnaîtraient avec une trop grande affinité les cellules du soi, les auto-antigènes présentés par les molécules du CMH : c'est la sélection négative. Cette partie permet d'éliminer les lymphocytes auto-réactifs

Lorsqu'un ou plusieurs mécanismes intervenant au cours du processus sont altérés, on assiste à la prolifération des lymphocytes auto-réactifs et à l'apparition des maladies auto-immunes.

Les lymphocytes T auto-réactifs induisent des lésions cellulaires par différents mécanismes de toxicité (libération de molécules nocives pour les cellules, induction directe de la mort de la cellule cible)<sup>55</sup>.

### ***ii. Les mécanismes liés aux cytokines***

La sécrétion anormale de cytokines joue aussi un rôle, en favorisant l'inflammation et la dérégulation de l'immunité. Il peut notamment s'agir de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 ou le facteur TNF- $\alpha$ , impliqués dans la polyarthrite rhumatoïde<sup>55</sup>.

### ***iii. Les mécanismes liés aux anticorps***

Les auto-anticorps produits par les lymphocytes B ont aussi une action pathogène : on observe une toxicité vis-à-vis des globules rouges dans les anémies hémolytiques auto-immunes, la formation de complexes immuns (induisant des anomalies inflammatoires) en cas de néphropathies glomérulaires du lupus, ou encore des interactions avec des récepteurs cellulaires comme dans le cas de la myasthénie (anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine) ou dans la maladie de Basedow (anticorps anti-récepteur de la TSH). Autre exemple : des auto-anticorps dirigés contre des phospholipides peuvent interférer avec des facteurs de la coagulation sanguine<sup>55</sup>.

## **3) Les helminthes et la balance Th1-Th2**

La balance Th1/Th2 est une notion importante qui pourrait expliquer l'effet protecteur des helminthes vis-à-vis des maladies allergiques. Comme dit plus haut, les lymphocytes T naïfs synthétisés dans le thymus, en fonction de l'environnement cytokinique, vont se diriger soit :

- **Vers une réponse Th1** : en présence d'**IL-12** et d'**IFN- $\gamma$** , les lymphocytes CD4+ naïfs vont se différencier en lymphocytes T de profil Th1. Ces lymphocytes secrètent de l'IL-2, l'IL-3, l'IL-12, l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\beta$ . Ces cytokines sont responsables de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes B, T, des cellules NK et de la stimulation de la présentation de l'antigène. De plus, l'IFN- $\gamma$  inhibe la différenciation des lymphocytes naïfs en lymphocytes T de profil Th2. La voie Th1 est utilisée pour lutter contre les virus et autres pathogènes intracellulaires, pour éliminer les cellules



cancéreuses. Elle est également impliquée dans les réactions d'hypersensibilité retardée et dans certaines maladies auto-immunes.

- **Vers une réponse Th2** : en présence d'**IL-4**, les lymphocytes naïfs deviendront des lymphocytes T à profil Th2. Ces lymphocytes vont sécréter de l'IL-13, IL-10, IL-6, IL-5 et de l'IL-4. Ces cytokines permettent la synthèse des IgE et vont favoriser le déplacement des polynucléaires neutrophiles par chimiotactisme. L'IL-4 et l'IL-10 vont inhiber la voie Th1. La voie Th2 favorise la production d'anticorps pour lutter contre les organismes extracellulaires. De plus, elle est impliquée dans la tolérance du fœtus durant la grossesse, dans les mécanismes immuns des allergies, de l'asthme et dans la lutte contre les helminthiases.
- **Vers une réponse Th17** : en présence d'**IL-6** et du **facteur de nécrose tumorale (TGF- $\beta$  pour Tumoral Growth Factor)**, les lymphocytes T CD4+ naïfs vont se différencier en lymphocytes T de profil Th17 qui vont produire de l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-21 et l'IL-22, cytokines pro-inflammatoires. L'IFN- $\gamma$  et l'IL-4 inhibe la voie Th17 qui est impliquée dans certaines maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn. Cette voie est également impliquée dans la lutte contre les infections, en particulier les infections bactériennes et fongiques, car les cellules Th17 ont la capacité de recruter des polynucléaires neutrophiles ainsi que des macrophages sur le site de l'infection grâce à l'IL-8. Il est important de noter que les maladies auto-immunes ont longtemps été associées à une réponse de type Th1 excessive et non contrôlée par le système immunitaire. Aujourd'hui, plusieurs études<sup>57</sup> ont démontré que certaines maladies telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn et l'asthme non atopique sont en fait le résultat d'une activation de la voie Th17. C'est aussi le cas pour l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, une affection induite chez la souris et servant de modèle pour l'étude de la sclérose en plaques chez l'homme. Pour étudier le rôle des cellules Th17 dans cette maladie, des souris invalidées, tant pour le gène de l'IL-17A que pour ceux de l'IL-23, l'IL-6, l'IL-12p40 et l'IL-1, ont été utilisées. Les résultats ont montré que ces souris ne développaient pas l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale. Le rôle de la voie Th17 dans

l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale a donc clairement été démontré. De plus, il a été prouvé que l'axe cytokinique IL-23/IL-17, plutôt que l'IL-12/IFN- $\gamma$ , est crucial dans la pathogenèse de la maladie. En effet, des souris déficientes pour l'IL-23p19 ou pour l'IL-12p40 sont résistantes à cette maladie.

- **Vers la voie des T régulateurs (Cf. chapitre suivant):** en présence de TGF- $\beta$ , les CD4+ naïfs vont activer le facteur de transcription Forkhead box protein 3 (FOXP3) et se différencier en cellules régulatrices qui vont contrôler une réaction inflammatoire trop importante. L'IL-4, l'IL-6 et l'IFN- $\gamma$  inhibe cette voie.

Des recherches suggèrent que les helminthes auraient la capacité d'orienter la réponse immunitaire vers un profil Th2 « moins agressif ».

Dans leur article<sup>58</sup>, Burke, Li, McManus, Jones, Gobert et Ellis ont étudié la physiopathologie de la schistosomiase chez des modèles murins. Lors de la schistosomiase, une réaction du système immunitaire se développe au contact des œufs de schistosome et qui conduit à la production de granulomes dont la localisation diffère en fonction de l'espèce infectante (le foie et les intestins pour *S. mansoni* et *S. japonicum* et l'appareil urogénital pour *S. haematobium*). La maladie évolue vers la fibrose hépatique lorsqu'elle est chronique. Les scientifiques ont constaté qu'au cours des 4 à 6 premières semaines, une réponse modérée de type Th1 est produite. Elle a pour but de limiter la migration des larves et des schistosomes adultes immatures. Elle est caractérisée par une augmentation de la concentration de cytokines pro-inflammatoires circulantes IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ . La réponse immunitaire vire vers une réponse de type Th-2 dominante avec le début de la ponte des œufs par les schistosomes adultes. Cette réponse est caractérisée par une augmentation de l'expression de l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13 et elle atteint son pic vers la 8<sup>e</sup> semaine.

Des études avec des souris déficientes en IL-4, IL-13 ou les deux ont permis d'évaluer le rôle de ces 2 cytokines. En effet, Fallon et son équipe dans leur étude<sup>59</sup> sur les réponses immunitaires de souris au cours d'une infection par *S. mansoni*, ont

démontré que l'IL-4 est responsable du développement du granulome, de la production des lymphocytes Th2 et est importante pour la production de l'IL-5 et de l'IL-13 qui sont responsables du développement de la fibrose hépatique. L'IL-4 n'est pas nécessaire pour le développement de la fibrose mais augmente les effets de l'IL-13 qui a une synergie d'action avec l'IL-4 pour la production des lymphocytes Th2. Les résultats montrèrent que les souris déficientes en IL-4 seule et en IL-4 et IL-13 avaient une mortalité plus élevée, due à des dommages plus importants au niveau du foie et des intestins, que celles déficientes en IL-13 seule. Les souris déficientes en IL-13 résistaient mieux à l'infection donc, l'IL-13 est délétère quant à la survie des souris après l'infection tandis que l'IL-4 est bénéfique.

De même, Urban<sup>60</sup>, Bancroft<sup>61</sup> ou encore McKenzie<sup>62</sup> affirment que des souris déficientes en IL-4 ou en IL-13, développent des réponses Th2 inefficaces contre les nématodes gastro-intestinaux.

L'IL-4 et l'IL-13 sont donc des cytokines importantes pour le développement d'une réponse Th2 efficace. La réponse de type Th2 est donc la réponse privilégiée pour lutter contre les infections à helminthes.

On sait que les cytokines produites par les lymphocytes à profil Th2 inhibent la différenciation des lymphocytes en cellules à profil Th1. En absence de stimuli microbiens, qui normalement devaient favoriser une forte immunité, les lymphocytes se différencient en cellules Th2 en présence d'allergènes qu'ils considèrent comme des antigènes similaires à ceux des helminthes. Ces allergènes seraient donc des leurres qui entraîneraient une hyper-stimulation de la voie Th2 ce qui prédisposerait à des désordres allergiques.

Cette hypothèse pose deux problèmes car malgré une diminution de la voie Th1, on observe une augmentation paradoxale de la prévalence des maladies auto-immunes dans les pays industrialisés. A l'inverse, dans les pays en voie de développement, soumis à un environnement d'infections parasitaires chroniques, l'hyper-stimulation de la voie Th2 ne s'accompagne pas d'une augmentation de la prévalence des maladies allergiques.

## 4) Les helminthes et l'immunorégulation

Un autre mécanisme impliquant les cellules T régulatrices a été évoqué. Les lymphocytes T régulateurs (ou Treg) sont une sous-population de lymphocytes T. Ils participent à la tolérance immunitaire en régulant les lymphocytes T effecteurs par leur action immunosuppressive. Ils sont essentiels pour la tolérance aux antigènes du soi, et aux antigènes non dangereux. Il existe 3 types de Treg :

- **Les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg)** : synthétisés par le thymus. Ils expriment le CD4, le CD25 et le FOXP3. Ils sont chargés de bloquer en périphérie les réactions auto-immunes dangereuses, ils sont donc impliqués dans la tolérance immunitaire aux antigènes du soi.
- **Les lymphocytes T régulateurs inducibles (iTreg)** : issus de la différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs. Ils expriment le CD4, le CD25 et le FOXP3 et sécrètent des cytokines telles que le TGF- $\beta$ , l'IL-35 qui inhibent la réponse des lymphocytes effecteurs.
- **Les lymphocytes T régulateurs producteurs d'IL-10 (Tr-1)** : issus de la différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs. Ils expriment le CD4, le CD25 mais pas le FOXP3. Ils sécrètent principalement de l'IL-10, cytokine immunorégulatrice majeure.

Durant une infection par les helminthes, on observe une expansion clonale de Treg. Ce développement respecte l'homéostasie avec les cellules T effectrices. C'est l'échec de cette expansion et donc le défaut de développement de réponses immunorégulatrices qui causerait les déviations des réponses immunes vers un profil Th2 et l'apparition des désordres immunologiques. Yazdanbakhsh explique dans son article<sup>63</sup> que dans les pays exposés à une faible charge infectieuse, à cause de l'utilisation de vaccins ou d'antibiotiques et à une hygiène stricte, le déclenchement du système immunorégulateur modulant les réponses immunitaires Th1 et Th2 ne s'effectue pas. Les allergènes de l'environnement vont donc stimuler la voie lymphocytaire Th2 sans régulation, entraînant ainsi un déséquilibre Th1/Th2

permettant le développement des manifestations allergiques. La voie du Th1 reste cependant fonctionnelle et stimuable expliquant les manifestations d'auto-immunité. Tandis que dans les pays exposés à de fortes charges infectieuses, dues à une hygiène faible, le système immunorégulateur est stimulé et module les réponses immunitaires Th1 et Th2 inhibant les manifestations allergiques ou d'auto-immunité tout en préservant les réponses anti-infectieuses.

Le développement des lymphocytes T régulateurs permettrait donc la tolérance de ces parasites et favoriserait la chronicité des infections tout en inhibant la polarisation des lymphocytes T CD4+ auxiliaires vers les profils Th1 et Th2.

Le rôle protecteur de ces lymphocytes a été étudié par Okada et son équipe. Ils notèrent que les souris NOD (Non Obese Diabetic) CD28-, dépourvues de Treg, perdent le rôle protecteur d'un extrait bactérien qui leur a été inoculé<sup>14</sup>. Le taux élevé d'IL-10 produite par des Treg, lors d'infections chroniques par les helminthes serait inversement corrélé avec des manifestations allergiques<sup>63</sup>.

## **Conclusion**

Les maladies allergiques et auto-immunes sont dues à des mécanismes immunologiques différents. Alors que les allergies sont dues à une exagération des réponses immunes, les maladies auto-immunes sont provoquées par une mauvaise orientation de la réponse immune. Bien que les mécanismes pathologiques soient différents, les vers intestinaux sont en mesure, selon des études, de les éviter. Ils protégeraient de ces maladies qui sont en nette augmentation dans les pays industrialisés. Les mécanismes permettant aux helminthes de protéger des allergies et des maladies inflammatoires auto-immunes ne sont pas encore bien connus, ils ne répondent donc pas à toutes les questions mais permettent de développer certaines hypothèses c'est-à-dire la balance Th1/Th2 et l'immunorégulation qui sont les 2 principales hypothèses étudiées. Ces observations ont poussé la communauté scientifique à s'intéresser aux helminthes et à tenter de les utiliser pour améliorer la santé. Pour cela, des expériences sur des souris sont pratiquées et des perspectives thérapeutiques sont pensées.

# **PARTIE 3 : LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

Comme il a été vu dans la deuxième partie, les mécanismes à travers lesquels les helminthes agissent sur le système immunitaire sont encore mal connus. Néanmoins, les chercheurs sont parvenus à identifier un certain nombre de pistes. Ces découvertes sont de première importance en termes thérapeutiques. En effet, les allergies et les maladies auto-immunes représentent un véritable problème de santé publique dans les pays développés et il convient d'y apporter des solutions. C'est la raison pour laquelle un certain nombre de scientifiques mènent des recherches sur la manière dont les helminthes interviennent dans le système immunitaire. Nous verrons ici les résultats de ces recherches en nous intéressant dans un premier temps aux recherches menées sur les animaux et, dans un deuxième temps, aux essais sur les hommes.

## ***I- LES ESSAIS SUR LES ANIMAUX***

### **1) Les essais sur les souris**

Afin de pouvoir un jour utiliser les helminthes comme traitement, des chercheurs se sont d'abord intéressés à leurs effets sur les animaux et en particulier sur les souris.

## ***i. Les essais sur la rectocolite hémorragique***

Wendy Garret, avec son équipe, a constaté qu'une inflammation du côlon pouvait être induite par la colonisation des intestins de souris saines par des bactéries spécifiques<sup>64</sup>. Ils ont remarqué que la rectocolite hémorragique ne se développait pas en l'absence de microbiote et que les souris TRUC (T-bet<sup>-/-</sup> x Rag2<sup>-/-</sup> Ulcerative Colitis), souris immunodéficientes, sont sujettes à des colites perforantes. Ce génotype est souvent associé à une altération de la fonction de barrière des bactéries commensales. Il est transmissible à des souris saines lorsque celles-ci vivent avec des souris TRUC. Le transfert de bactéries colitogéniques à des hôtes sains suggère selon les auteurs que les altérations de la flore intestinale, en réponse à des facteurs environnementaux, peuvent provoquer des MICI chez l'hôte présentant une susceptibilité génétique<sup>6</sup>.

Smith et ses collègues, quant à eux, ont émis l'hypothèse selon laquelle l'infection par les helminthes préviendrait la rectocolite hémorragique expérimentale chez la souris via un mécanisme médié par les macrophages<sup>65</sup>. Pour le prouver, les chercheurs ont dissous du Dextran Sulfate de Sodium (DSS) dans l'eau de boisson des souris pendant plusieurs jours. La rectocolite hémorragique induite par le DSS 5% est un modèle expérimental qui présente des symptômes similaires à ceux des MICI chez l'homme c'est-à-dire la diarrhée, l'inflammation des muqueuses, la perte de poids, le sang fécal et le rétrécissement du côlon. L'évolution pondérale, la diarrhée, le sang fécal sont mesurés tous les jours. Après autopsie, la longueur du côlon est déterminée. Pour quantifier la colite, les chercheurs utilisent un indice, le DAI (Disease Activity Index). Ce DAI est fonction de la perte de poids, de la consistance des fèces et de la présence de sang fécal occulte (le saignement fécal occulte désigne le sang présent dans les fèces que l'on ne peut voir à l'œil nu. Différents kits sont utilisés pour le détecter). Les souris, dans le groupe traitement, recevaient ensuite 5000 œufs de *Shistosoma mansoni*. Les résultats (figure 15) montrèrent que les souris infectées par les schistosomes étaient protégées. En effet après 7 jours de DSS 5%, les souris qui étaient infectées ont perdu moins de poids, n'avaient pas ou peu de sang dans leurs selles, avaient un score DAI faible. Après autopsies, le côlon de ces souris n'avait subi quasiment aucun dommage.

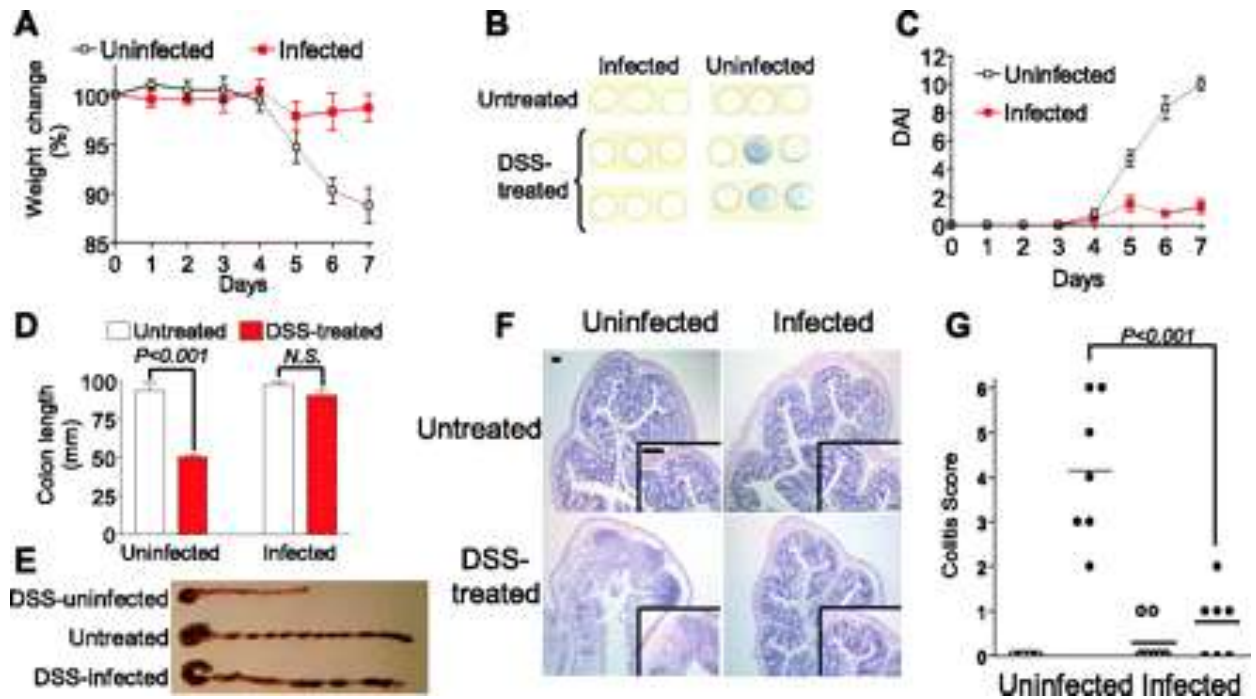


Figure 15 : les souris BALB/c sont protégées par le schistosome d'une rectocolite hémorragique induite par le DSS.<sup>65</sup>

Les souris non infectées et les souris infectées depuis 8 semaines sont traitées avec du DDS 5% pendant 7 jours. A : Variation du poids (en pourcentage) pendant le traitement depuis le jour 0. B : Présence de sang dans les fèces déterminée pour chaque souris par le kit Hemdetect au jour 7. C : Indice DAI de chaque groupe (infectées et non infectées). D et E : après autopsie au jour 7, les côlons sont enlevés et mesurés. F : Coupes de côlons. On observe une faible modification de la structure du côlon chez les souris infectées. G : Scores histologiques des coupes tissulaires de côlons<sup>65</sup>.

Pour vérifier le rôle des macrophages dans cette protection, l'équipe de chercheurs a prélevé des macrophages présents dans le côlon de souris infectées par l'helminthe et de souris non infectées qu'elle a transférés à des hôtes sains. Ceux-ci ont subi le traitement par DSS 5%. Les résultats ont démontré que les souris à qui on a injecté des macrophages de souris non infectées développaient la maladie de façon comparable aux souris non infectées sacrifiées tandis que le transfert de macrophages issus de souris infectées a la capacité de retarder l'apparition des symptômes (figure 16) chez les receveuses.

Bien qu'un type cellulaire précis ne soit pas défini comme ayant un rôle protecteur vis-à-vis de la colite, les scientifiques estiment que l'inflammation étant



associée à des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6, les macrophages peuvent être la source de ces cytokines.

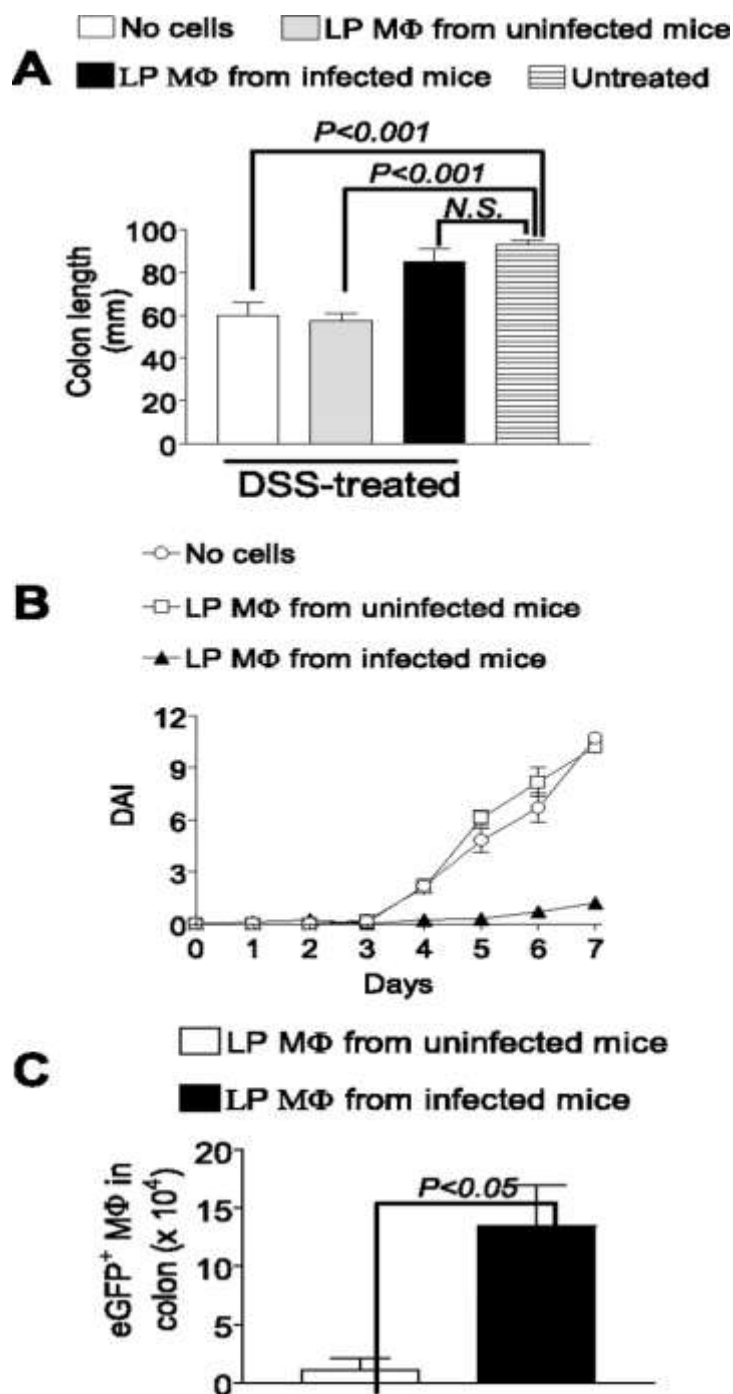


Figure 16 : les macrophages de côlons de souris BALB/c infectées protègent contre la rectocolite hémorragique<sup>65</sup>.

Les macrophages issus de souris non infectées et infectées ont été isolés et transférés par voie intraveineuse à des souris BALB/c naïves traitées par le DSS 5%. La taille du côlon (A) et le DAI (B) des souris traitées et transfusées sont mesurés.

## **ii. Les essais sur la maladie de Crohn**

L'inflammation du côlon peut être induite par différents procédés chez les rongeurs dont l'induction par le TNBS (TriNitroBenzene Sulfonic acid). Cette inflammation du côlon présente des signes semblables à ceux de la maladie de Crohn.

Dans leur article<sup>66</sup>, des scientifiques ont testé l'effet de l'administration d'œufs morts de *S. mansoni* à des souris BALB/c, souris albinos utilisées dans les recherches en cancérologie et en immunologie. Pour cela, ils ont injecté par voie intrapéritonéale 10000 œufs morts de *S. mansoni* à J0 à des souris de 6 semaines. 10 jours plus tard, les animaux ont reçu une deuxième injection intrapéritonéale de 10000 œufs morts de *S. mansoni*. 4 jours plus tard donc à J14, 0.10 ml de TNBS leur a été administré dans le côlon. Les animaux furent ensuite euthanasiés plusieurs jours (J3, J5, J10, et J14) après l'administration de TNBS. Les résultats ont démontré que les œufs de *S. mansoni* réduisaient les symptômes de la colite induite par le TNBS en réduisant l'attaque de la muqueuse du côlon (figure17). De plus, ils réduisaient la mortalité des souris traitées (elle est de 65 pour 97 souris non traitées tandis qu'elle est de 27 pour 95 souris traitées). L'expérience a été réalisée trois fois, et les résultats ont été les mêmes.

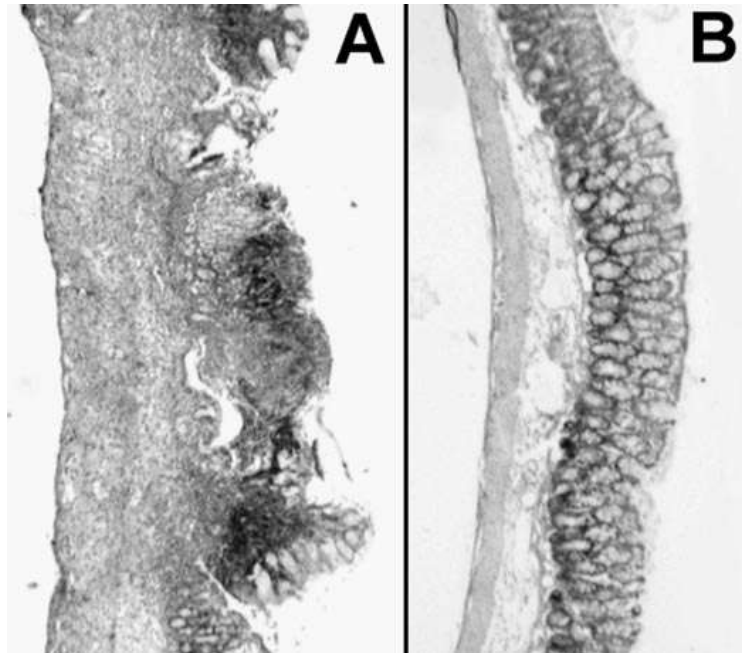


Figure 17 : Coupe de côlon de souris non exposées et exposées aux œufs de *S. mansoni* et atteintes de colite induite par le TNBS.<sup>66</sup>

A : coupe de côlon de souris non exposées aux œufs d'helminthes montrant une perte de la barrière de la muqueuse colique, une inflammation et une ulcération

B : coupe de côlon de souris exposées aux œufs d'helminthes montrant une atténuation de la colite.

Les auteurs de l'étude précise que la protection était spécifique de l'injection intrapéritonéale des œufs de *S. mansoni*. Une injection d'une solution de dextran (Sephadex G-50) n'a d'effets ni sur les symptômes de la maladie ni sur la mortalité des souris.

### **iii. Cas particulier du diabète**

D'autres essais, bien que n'impliquant pas les helminthes, ont eu pour ligne directrice la théorie hygiéniste. Des chercheurs ont effectué des études sur l'effet de bactéries sur le diabète de type I. C'est ainsi qu'en 2010 Chatenoud et son équipe étudièrent l'effet d'un extrait bactérien sur des souris NOD<sup>67</sup>. Les souris NOD sont des modèles expérimentaux développant spontanément un diabète insulino-dépendant après plusieurs semaines. Les scientifiques ont inoculé à ces modèles un extrait, l'OM-85, composé de 8 espèces bactériennes fréquemment

responsables d'infections respiratoires. Les résultats démontrèrent que chez les souris NOD, l'OM-85 prévenait efficacement la survenue de diabète de type I lorsqu'il était administré par voies péritonéale et orale à des doses suffisantes pour induire une réponse immunologique mais assez faibles pour ne pas induire de pathologies.

De même, Ngoi et ses collègues précisent, dans leur article<sup>6</sup>, qu'un traitement par l'acide polyionique :polycytidylique, souvent abrégé poly(I :C), peut prévenir le début du diabète chez ces souris. L'acide poly(I :C) est un immunostimulant utilisé sous sa forme sodique pour simuler une infection virale. Il stimule les TLR 3 présents sur les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les macrophages. Ces expériences montrent donc qu'une infection virale ou bactérienne pourrait prévenir un diabète de type I chez des souris NOD. Dans cet article, les scientifiques précisent également que le poly(I :C) en plus du diabète, peut supprimer les réponses inflammatoires de l'arthrite via l'induction de la production d'interférons et soulager les symptômes de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central des souris et des rats.

## **2) Les essais sur les singes**

Les souris ne furent pas les seuls modèles utilisés dans la recherche d'alternatives thérapeutiques aux traitements des maladies inflammatoires chroniques. L'équipe de Mara Jana Broadhurst est allée plus loin<sup>68</sup> en utilisant des singes, animaux génétiquement les plus proches de l'Homme. Les scientifiques ont étudié sur des macaques, atteints de diarrhée chronique idiopathique, la modulation de la réponse inflammatoire par les helminthes. Ils ont également tenté de savoir comment ceux-ci peuvent être utilisés dans des essais thérapeutiques pour le traitement de la diarrhée chronique idiopathique chez les singes et pour le traitement de la rectocolite hémorragique chez l'Homme. En effet, cette pathologie du singe présente de nombreuses similitudes avec celle de l'Homme. Cet essai est innovant dans le sens où les chercheurs ont non seulement utilisé des animaux proches de

l'Homme mais ont aussi utilisé des helminthes qui infectent les hommes pour traiter ces animaux.

5 macaques atteints de diarrhée chronique idiopathique ont été inclus dans l'étude. Ceux-ci reçurent 1000 œufs de *Trichuris trichiura* par voie orale. L'étendue de la diarrhée, la consistance des fèces et le poids ont été évalués quotidiennement. Des colonoscopies et des biopsies des muqueuses ont été effectuées avant et 14 semaines après le début du traitement. Ces examens ont révélé un changement dans la muqueuse intestinale. En effet, les biopsies ont révélé chez tous les sujets, un plus grand nombre de taxons avant traitement par rapports aux biopsies de contrôle. Après traitement, on observe une diminution de la fixation des bactéries à la paroi intestinale ce qui indique une restauration partielle de la barrière intestinale protectrice. 4 des 5 macaques ont répondu au traitement ; le cinquième (TC05) s'est donc déclaré non-répondeur. Chez les sujets répondeurs, les symptômes de la maladie ont diminué, on a observé une amélioration de la consistance des selles, et une prise de poids (figure 17)

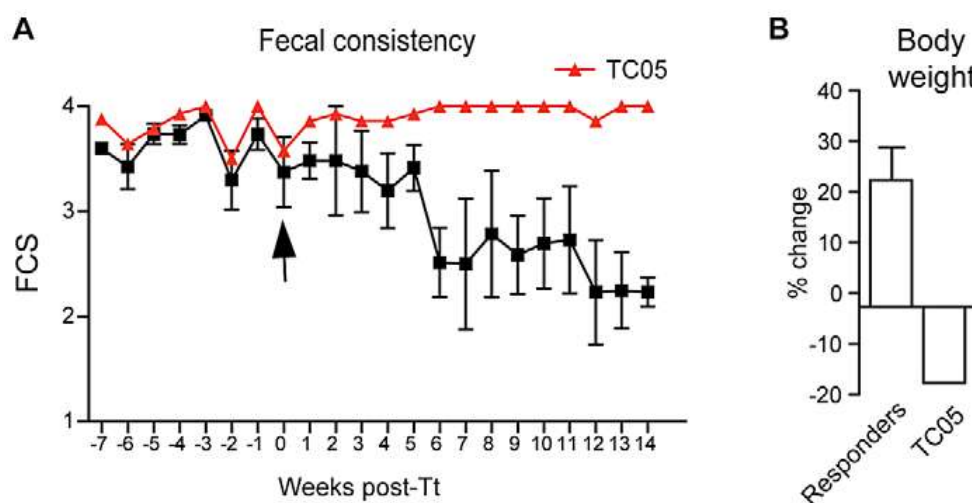


Figure 17 : amélioration clinique de jeunes macaques atteints de diarrhée chronique idiopathique et traités par *Trichuris trichiura*.

(A) la consistance des fèces des 5 sujets a été prélevée tous les jours avant et après l'administration orale des vers. (B) le poids des sujets a été prélevé 14 semaines après le début du traitement<sup>68</sup>.

L'étude révéla également que le traitement par *T. trichiura* induisit une réponse immunitaire de type Th2 et une diminution des marqueurs de l'inflammation chez les macaques dont l'état de santé s'est amélioré.

## **II- LES ESSAIS SUR LES HUMAINS**

Dans le modèle animal, les helminthes préviennent voire améliorent les symptômes de colite et d'autres maladies auto-immunes. Ce qui est encourageant vis-à-vis du traitement de l'homme. Des études sont mises en place pour vérifier leur efficacité car le modèle murin n'est pas forcément équivalent au modèle humain.

### **1) Les essais dans le traitement des maladies auto-immunes**

#### ***i. La maladie de Crohn***

Des essais utilisant des nématodes sont prometteurs. En effet, en 2005, Summers et son équipe publièrent deux essais cliniques sur l'efficacité d'un traitement par des œufs de *Trichuris suis*. Le premier portait sur la maladie de Crohn<sup>69</sup>. Ils inclurent dans l'essai 29 patients souffrant de la maladie de Crohn depuis 1,5 à 7 ans environ et réfractaires à tout autre traitement standard utilisé pour soigner les MICI c'est-à-dire les corticoïdes et les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, l'infliximab, l'adalimumab. L'évolution de la maladie est mesurée grâce à un indice d'activité, l'indice de BEST encore dénommé CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Cet indice permet de classer la maladie selon 4 stades : maladie de Crohn inactive (CDAI < 150), poussées minimales à modérées (CDAI compris entre 150 et 300), poussées plus sévères (CDAI compris entre 300 et 450) et poussées

très sévères (CDAI > 450). Il est évalué selon un questionnaire qui permettra d'obtenir un score qui déterminera le stade de la maladie.

Les patients ingèrent 2500 œufs de *T. suis* toutes les 3 semaines. *T. suis* encore appelé trichocéphale du porc est une espèce très proche de *T. trichuira*. Les scientifiques ont choisi cette espèce car elle est capable de coloniser l'homme sans causer de maladie car celui-ci n'est pas un hôte naturel de cette espèce. Après 12 semaines, 22 patients ont répondu au traitement (Diminution du CDAI > 100 points ou CDAI < 150) et une rémission a été observée chez 19 d'entre eux (CDAI < 150). Au cours de la semaine 24, 23 patients étaient répondeurs dont 21 en rémission.

*T. suis* a été bien toléré, aucun effet indésirable n'a été observé même chez les patients sous immunosuppresseurs au moment de l'étude. Cependant, les scientifiques n'excluent pas qu'un fort effet placebo ait pu avoir lieu.

## **ii. La rectocolite hémorragique**

Toujours en 2005, l'équipe de Summers publia un second essai<sup>70</sup> qui portait sur la rectocolite hémorragique. Les chercheurs inclurent 54 patients atteints de rectocolite hémorragique active dont l'indice d'activité était supérieur ou égal à 4 dans une étude randomisée, en double aveugle. 30 patients reçurent 2500 œufs de *T. suis* toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, les 24 autres furent mis sous placebo. L'efficacité du traitement fut évaluée grâce à un indice, l'UCDAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index). Une rémission est définie par un UCDAI compris entre 0 et 1 tandis qu'une amélioration des symptômes est définie comme une diminution du score de 3 points ou plus par rapport au score en début de traitement. L'indice moyen de tous les patients était compris entre 8,4 et 9 points. Après 12 semaines de traitement, une réponse favorable, c'est-à-dire une diminution de l'indice d'au moins 4 points, a été observée chez 13 des 30 sujets traités par des œufs d'helminthes ce qui équivaut à 43.3% contre 4 des 24 sujets traités avec le placebo (16.7%) (figure 18). L'UCDAI moyen des répondeurs était compris entre 2,4 et 3,2 après les 12 semaines de traitement. Parmi les patients, 1 sous placebo et 3 traités par les œufs

sont parvenus à une rémission (UCDAI < 1 point). Ce qui n'était pas statistiquement significatif.

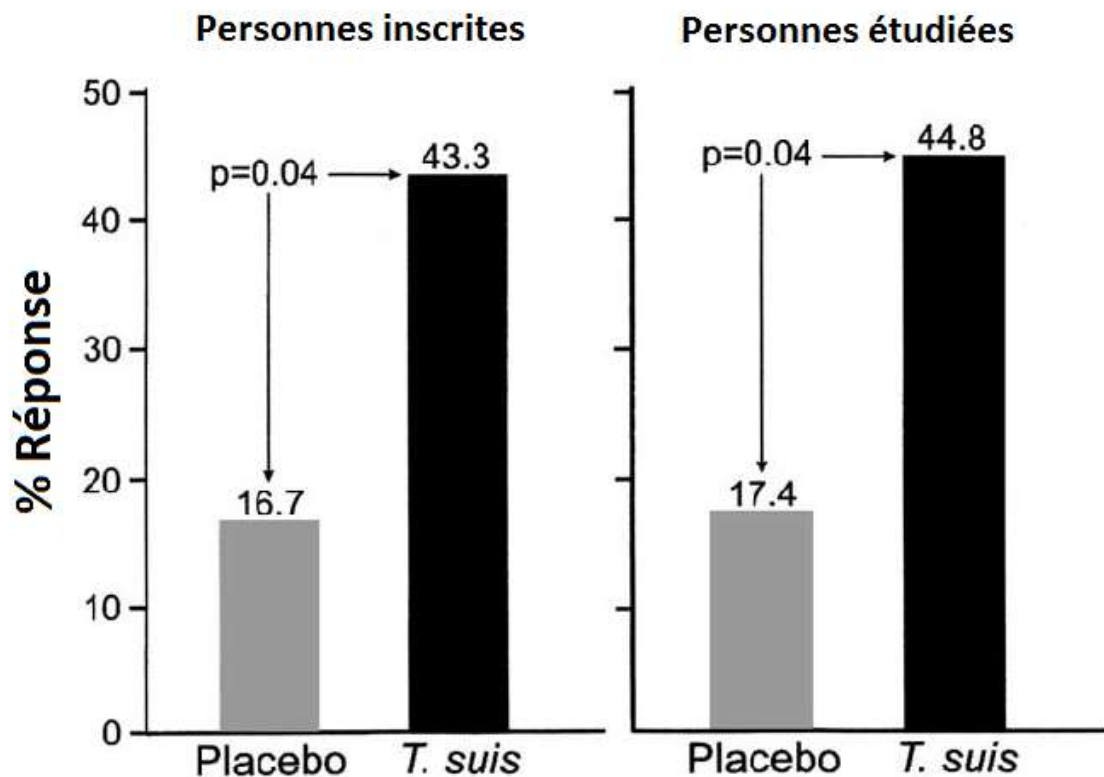


Figure 18 : pourcentage de patients répondant au traitement.

La réponse est définie comme une décroissance de l'UCDAI d'au moins 4 points au cours de la douzième semaine. Les données concernant les personnes inscrites sont basées sur les 54 patients inclus dans l'étude tandis que les données concernant les personnes étudiées sont basées sur les 52 patients ayant terminé l'étude. Un patient a abandonné dans chaque groupe<sup>70</sup>.

Au cours de cet essai également, aucun effet indésirable n'a été observé.

En conclusion, le traitement par les œufs d'helminthes apporte une amélioration des symptômes chez les patients atteints de rectocolite hémorragique. Les différences entre le placebo et le traitement sont statistiquement significatives. Les œufs de *T. suis* n'ont pas été retrouvés dans les selles des patients traités.



### **iii. La sclérose en plaques**

L'effet d'une infection helminthique a été testé sur une autre maladie, la sclérose en plaques. En 2007, Correale et Fearez<sup>54</sup> ont suivi pendant 4 à 6 ans, 12 patients atteints de sclérose en plaques et infectés par des helminthes. Durant la période de l'étude, les patients infectés présentaient un nombre de poussées diminué, une variation minimale de l'IRM et du handicap comparé aux patients sclérotiques non infectés.

Les essais avec *T. suis* ayant donné des résultats prometteurs dans les MICI, un essai clinique en phase 1 sur la sécurité de l'helminthe comme inducteur de l'immunorégulation dans la sclérose en plaques<sup>71</sup> a été terminé par Flemming et son équipe. Ils ont intégré dans l'essai 5 personnes atteintes de sclérose en plaques récurrente-rémittente à qui ils ont administré 2500 œufs de *T. suis* toutes les 2 semaines pendant 3 mois. Les résultats ont démontré une diminution du nombre de lésions à l'IRM chez tous les sujets ainsi qu'une augmentation du taux sérique des IL-4 et IL-10 chez 4 des 5 sujets.

## **2) Les essais dans le traitement des maladies allergiques**

En 2006, Feary et son équipe étudièrent l'effet potentiel d'un autre nématode, *Necator americanus* dans la prévention et le traitement de l'asthme<sup>72</sup>. Dans leur publication, les scientifiques expérimentèrent l'effet de l'administration de larves vivantes de *N. americanus* sur des volontaires sains. En supposant qu'une infection par des helminthes qui conduirait à la production de 50 œufs/ gramme de fèces peut protéger contre l'asthme, les scientifiques ont recherché la dose minimale de larves de *N. americanus* nécessaire à l'élimination de 50 œufs/ gramme de fèces par les sujets sains. Pour ce faire, 10 sujets sains sans antécédent d'asthme ou de troubles respiratoires reçurent 10, 25, 50 ou 100 larves de *N. americanus* administrés sur la

peau du bras. Les sujets ont été suivis toutes les semaines pendant 12 semaines. Contrairement aux essais avec *T. suis*, des effets indésirables ont été observés, surtout aux doses les plus élevées. Parmi les principaux, on note une éruption maculopapuleuse au niveau du site d'entrée, des démangeaisons, des troubles digestifs comme des diarrhées, des nausées et des vomissements. Ces effets indésirables ont conduit à l'arrêt de l'étude pour 2 sujets. La figure 19 nous montre la répartition des sujets au cours de l'étude (le sujet recevant 100 larves et un des sujets recevant 50 larves).

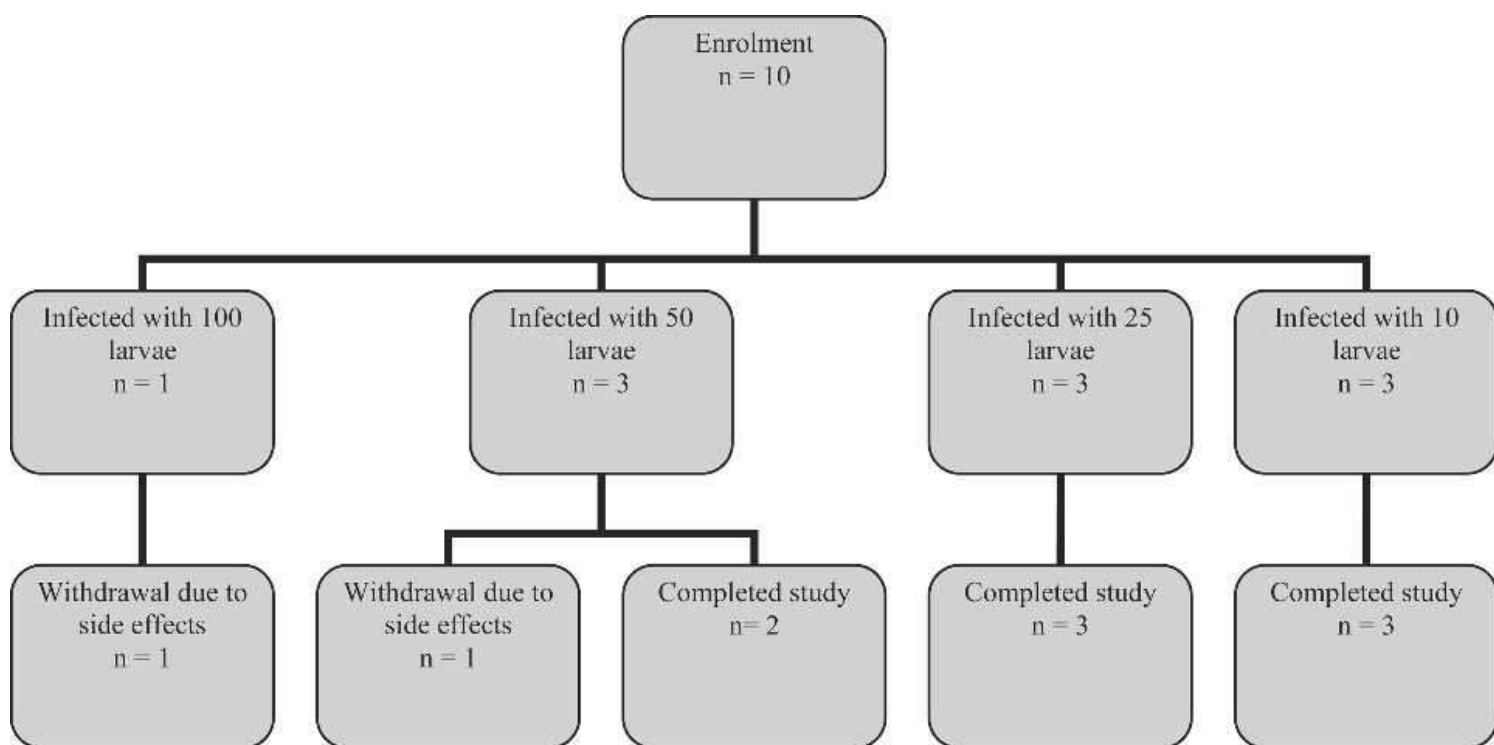


Figure 19 : Répartition des doses de larve<sup>72</sup>.

Le nombre d'œufs présents dans les fèces est en moyenne supérieur à la quantité nécessaire (figure 20). Ces œufs ont été observés 4 à 6 semaines après l'infection chez tous les sujets ayant terminé l'étude. Chez ceux ayant arrêté prématurément l'étude, aucun œuf n'a été observé dans leurs selles.

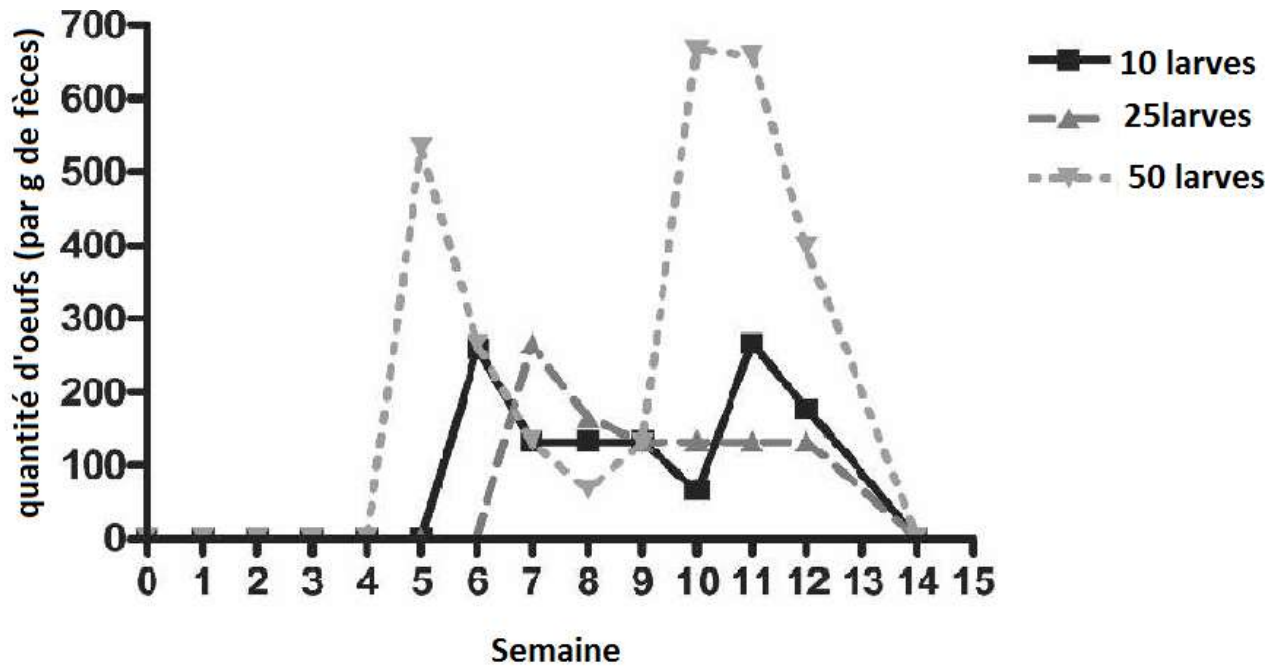


Figure 20 : Nombre moyen d'œuf d'ankylostome par gramme de fèces chez les 8 sujets ayant terminé l'étude et par dose de larves administrée<sup>72</sup>.

L'infection par 10 larves a été la mieux tolérée. Les auteurs estiment que cette dose devrait être utilisée pour des essais supplémentaires.

3 ans plus tard, une partie de l'équipe a donc réalisé une étude randomisée en double aveugle<sup>73</sup> en incluant 34 patients atteints d'asthme à qui ils ont administré par voie cutanée 10 larves de *N. americanus* ou une solution d'histamine comme placebo. 32 sujets ont terminé l'étude et ont été suivis pendant 16 semaines. L'efficacité du traitement est évaluée par la dose d'AMP qui entraîne une réaction asthmatique à la 16<sup>e</sup> semaine et par les mesures de contrôle de l'asthme, les prick-tests et les effets indésirables observés. Les résultats ont montré une augmentation de la dose d'AMP nécessaire pour induire une réaction pulmonaire dans les 2 groupes, cette augmentation est plus importante dans le groupe traité par les larves d'helminthes mais elle n'est pas significative. De même, il n'existe aucune différence significative entre les 2 groupes dans les différentes mesures de contrôle de l'asthme ou pour les prick-tests. Cependant, le traitement a été bien toléré.

Les essais avec *N. americanus* n'ont pas abouti à une amélioration significative des symptômes de l'asthme dans cette étude et nécessitent par conséquent des études plus approfondies.

### **III- LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

#### **1) La mise en place des traitements à base d'helminthes ou de leurs produits dérivés**

A ce jour, aucune thérapie helminthique ou à base de produits dérivés d'helminthes n'a vu le jour pour le traitement des maladies auto-immunes et allergiques. Cependant, les essais continuent d'avoir lieu. Ainsi, la tolérance et la sécurité de différentes doses de *T. suis* ont été testées dans un essai en double aveugle incluant 36 patients atteints de la maladie de Crohn. Dans cet essai (NCT01434693), les patients ont ingéré 500, 2500, 7500 œufs de *T. suis* ou un placebo et sont suivis quotidiennement par des questionnaires. Aucun effet indésirable n'a été signalé. Actuellement, un essai en double aveugle, effectué par une multinationale européenne, est en cours. Cet essai en phase 2, le NCT01279577 vise également, comme le précédent, à tester la sécurité et la tolérance de trois doses de *T. suis* chez des patients atteints de la maladie de Crohn active. Un essai similaire (NCT01576471) va bientôt débiter aux États-Unis d'Amérique.

Enfin, une étude de l'évaluation des effets de l'exposition à *T. suis* sur les réponses immunes de patients atteints de rectocolite hémorragique sera bientôt mise en place car les scientifiques sont en train de recruter des sujets (NCT01433471).

Ces essais montrent que la voie des traitements par les helminthes est loin d'être abandonnée. Il reste à voir si les résultats seront suffisamment convaincants pour permettre de dépasser les obstacles et de proposer sur le marché des traitements thérapeutiques.

Pour que de nouveaux médicaments soient mis sur le marché, il est important que les industries pharmaceutiques se sentent concernées, or il semblerait que ce ne soit pas le cas. L'une des raisons du désintéressement des industries pharmaceutiques pour de ce genre de thérapie serait l'intérêt du public qui est en

baisse. De plus, l'efficacité démontrée par de nouveaux produits comparée aux autres médicaments mis sur le marché, y compris les génériques, doit être suffisante pour gagner l'approbation des autorités compétentes ou pour sécuriser le prix de mise sur le marché, le remboursement par la sécurité sociale et l'accès par les populations. En d'autres termes, les nouveaux médicaments doivent être plus efficaces cliniquement et doivent générer assez de revenus pour maintenir les recherches et les développements en cours<sup>74</sup>. Ce n'est pas forcément le cas des traitements basés sur les helminthes.

## **2) Les difficultés rencontrées lors de la mise en place de traitements<sup>74</sup>**

### ***i. Les problèmes de reproductibilité***

Les données publiées doivent par définition être reproductibles. Cependant, dans le cas des thérapies helminthiques, les données sont difficilement entièrement reproductibles. Les résultats sont souvent classés en trois catégories : reproductibles, reproductibles mais les effets ne sont pas aussi importants que ceux publiés et non reproductibles. Le problème avec les thérapies à base d'helminthes ou de produits dérivés d'helminthes est que bien que les données ne soient pas entièrement non reproductibles, les résultats d'efficacité rapportés peuvent être très différents. Ainsi, une réduction publiée de 90% peut être réduite à 60% lors d'un deuxième essai en interne. Dans la plupart des indications, une efficacité limite dans un modèle donné est demandée pour commencer un projet. De plus, pour des études dans des pays différents utilisant le même helminthe, les résultats peuvent montrer de grandes différences. Enfin, bien que plusieurs espèces d'helminthes soient associées à la réduction de ces maladies, elles ne le sont pas toutes. En effet *A. lumbricoides*, *N. americanus* et les filaires sont associés à un syndrome de

Loeffler, mécanisme allergique dû à la présence des vers au niveau pulmonaire. Ce syndrome est caractérisé par une toux sèche, une fièvre modérée, une dyspnée sibilante.

Afin de déterminer quel projet est viable, différents concepts de médicaments doivent concourir entre eux, il est donc nécessaire que le concept défendu sorte du lot. Ce doit être une des raisons pour lesquelles les industries pharmaceutiques doivent avoir une reconfirmation en interne des données publiées.

## ***ii. Contrôle qualité des helminthes et des produits dérivés de ceux-ci***

Avant d'être administrés à l'Homme, les helminthes ou les produits dérivés de ceux-ci doivent être de qualité irréprochable pour s'assurer qu'ils ne sont contaminés ni par une bactérie, ni par des endotoxines ni par tout autre pathogène susceptible d'influencer les résultats de l'essai ou pire, entraîner des dommages chez le sujet. Cependant les helminthes contiennent également des bactéries dans leur système digestif, donc les produits issus des helminthes devraient également contenir non seulement des endotoxines spécifiques mais également de l'ADN bactérien. Il est possible que ces contaminants aient une activité régulatrice à très faible échelle sur les maladies allergiques et auto-immunes. Il est donc important de démontrer que les effets observés ne sont pas dus aux contaminants mais bien au parasite.

## ***iii. Le besoin de tester la thérapie helminthique et la thérapie à base de produits dérivés des helminthes***

Si ces thérapies sont vérifiées, si elles sont censées réduire les signes des maladies allergiques telles que l'asthme ou la rhino-conjonctivite, elles doivent être testées sur des modèles de rhino-conjonctivite et d'asthme. De même, si elles doivent traiter un asthme chronique sévère, elles doivent être testées sur un modèle d'asthme sévère au long cours. C'est la même chose pour les maladies auto-

immunes. Or, souvent les études sont faites dans des situations où l'animal ne développe pas encore la maladie. La plupart des traitements pour les maladies allergiques et auto-immunes sont donc des traitements préventifs mais pas curatifs. De plus, il est plus difficile de traiter des patients génétiquement à risque avec des traitements qui ont pour but d'arrêter la progression de la maladie dans un premier temps. Les nouvelles thérapies doivent donc réduire ou mieux, traiter ces pathologies déjà établies chez les humains.

#### ***iv. Médicaments personnalisés et bio-marqueurs***

Bien entendu, un médicament doit être capable de traiter tous les patients souffrant d'une maladie. Cependant, les maladies complexes, multifactorielles telles que les maladies allergiques et auto-immunes peuvent se manifester différemment chez des patients différents. Par exemple, un asthme sévère peut ou non avoir une composante neutrophile. De même, il peut être plus ou moins sensible aux corticoïdes. Il en va de même pour les maladies auto-immunes pour lesquelles différents patients présentent différents phénotypes. Par exemple, le lupus érythémateux disséminé est une connectivite qui ne touche pas toujours les mêmes organes selon les patients. Donc selon la cible des nouvelles thérapies, celles-ci seront plus ou moins efficaces chez certains patients.

Il est donc important de connaître le phénotype des patients pour lesquels on observera le plus de bénéfices. Les modèles animaux peuvent aider à déterminer les bio-marqueurs qui permettront d'identifier quelle population de patients pourrait avoir le meilleur rapport bénéfices/risques.

#### ***v. Les difficultés marketing***

Même si les nouvelles thérapies étaient plus efficaces que des médicaments déjà mis sur le marché, plusieurs patients seront réfractaires au fait d'ingérer des vers vivants comme traitement, l'observance pourrait ne pas être bonne, ce qui sera

un frein quant à l'efficacité du traitement. Il est nécessaire de prouver au patient que ce traitement lui sera bénéfique et il faut qu'il soit accessible. En effet, le rapport qualité-prix doit être suffisamment bon pour que le traitement soit acheté.

En plus de vaincre la réticence des patients envers ce type de traitement, les compagnies pharmaceutiques seront confrontées aux problèmes liés au conditionnement des helminthes. Les produits devront être manufacturés, emballés, emmagasinés et distribués avec la même consistance et fiabilité. Il faut donc s'assurer que tous ces coûts ne seront pas décourageants pour le patient. Pour finir, les compagnies devront s'assurer que les aspects pratiques sont satisfaisants pour le patient : facilité d'utilisation, d'administration, garantie de sécurité (les traitements doivent être aussi sûrs que les autres options possibles pour le patient). Tout cela représente un coût pour le patient et la société de distribution dont il faudra également tenir compte.

Dans ces conditions, il n'est pas certain que les produits à base d'helminthes soient suffisamment rentables en termes d'efficacité et de bénéfices financiers pour retenir l'attention des compagnies et des pouvoirs publics. Pour ne rien arranger, il se trouve que leur efficacité demande encore à être prouvée d'où, pour l'instant, une absence de traitement sur le marché.



# CONCLUSION :

La théorie hygiéniste a été le théâtre de beaucoup d'intérêt et de nombreuses controverses depuis ces 3 dernières décennies. Depuis son énonciation par Strachan, en 1989, cette théorie a bien évolué. Au début, elle visait à expliquer l'augmentation des maladies allergiques puis elle a inclus les maladies auto-immunes. La théorie initiale stipule qu'élever des enfants dans un environnement trop propre entraîne des maladies allergiques à l'âge adulte. Des données épidémiologiques de l'OMS soutiennent largement cette hypothèse en indiquant que ces maladies sont extrêmement rares chez les populations asiatiques et africaines et leur incidence augmente lorsque ces populations migrent vers des pays développés. Des études ont démontré que des conditions de vies très hygiéniques augmentent les risques de développer des maladies immunitaires comme les MICI et des données épidémiologiques et expérimentales suggèrent qu'une diminution des infections par des helminthes est liée à l'augmentation des maladies allergiques et des maladies auto-immunes telles que le diabète de type I, la sclérose en plaques, la rectocolite hémorragique ou encore la maladie de Crohn dans les pays développés. Aujourd'hui, la répartition géographique de ces maladies et celle des helminthes permettent de supposer que ces parasites peuvent également être responsables d'une amélioration des symptômes des maladies allergiques et auto-immunes. Mais d'autres observations, comme la présence de personnes asthmatiques dans des ghettos américains, ou encore la protection d'enfants d'immigrés vivant dans les grandes villes européennes, contredisent la théorie hygiéniste.

Ces controverses ont poussé Graham Rook à nuancer cette théorie en 2003. Celui-ci affirme que toutes les bactéries, tous les virus et tous les parasites ne sont pas indispensables pour lutter contre les maladies allergiques et auto-immunes ; seuls ceux ayant co-évolué avec l'espèce humaine ont la capacité d'agir sur le système immunitaire humain. En revanche les virus de la grippe, du rhume ou d'autres germes pathogènes ne nous apporteraient aucun bénéfice sanitaire et ceux-

ci seraient à bannir au maximum car d'aucun intérêt immunologique. Les helminthes ont colonisé l'Homme depuis des millénaires. Ce sont des animaux multicellulaires complexes qui ont la capacité d'influencer les réponses immunes de leurs hôtes afin d'échapper à leur système immunitaire. Ils pourraient donc selon la théorie des vieux amis, être utiles au système immunitaire. Des études confirment cette hypothèse. En effet, les animaux infectés par ces parasites voient leurs réponses Th1 et Th17 diminuer. Il a été démontré que les maladies auto-immunes étaient dues à une hyperstimulation des voies Th1 et Th17. On constate aussi chez ces animaux, une augmentation de la production de Treg. En effet, les helminthes, en stimulant la production de Treg, cellules immunomodulatrices, ont la capacité d'inhiber les réactions allergiques et immunologiques ; ce mécanisme facilite une infection chronique tout en protégeant l'hôte des désordres immunologiques. En l'absence d'infections, le système immunitaire ne produit plus de Treg et produit des cytokines Th2 de façon prédominante, ces cytokines sont impliquées dans les réactions allergiques et vont attaquer les allergènes inoffensifs comme le pollen par exemple, par erreur en les considérant comme des antigènes similaires aux vers. Différentes études ont permis de confirmer que la balance Th1/Th2 et l'immunorégulation par les Treg sont les principaux mécanismes protecteurs des helminthes vis-à-vis des désordres immunologiques qui sont un problème de santé publique dans les pays développés.

Ces connaissances théoriques sur les effets protecteurs des helminthes ont permis de mettre en place des essais qui se sont révélés très prometteurs. En effet, l'administration d'œufs ou de larves d'helminthes chez des souris, des rats ou des singes atteints de MICI permet de réduire les symptômes de la maladie. Certains sujets ont même atteint le stade de rémission de la maladie. Des études cliniques ont donc été mises en place afin de vérifier si les pathologies humaines pouvaient être traitées aussi bien que les pathologies induites chez l'animal. Bien que ces maladies induites soient proches de celles des humains, le modèle murin n'est pas forcément équivalent au modèle humain. Les résultats des diverses études ont été positifs, ce qui est un espoir pour le traitement de ces maladies. L'utilisation d'espèces différentes d'helminthes a permis de savoir quels helminthes pourraient être utilisés comme futur traitement car, tous ne sont pas aussi « gentils » et nombreux sont ceux qui sont associés à des réactions digestives, cardiaques voire immunitaires. De plus,

des antigènes d'helminthes suffisent à obtenir des effets protecteurs. D'autres essais utilisant d'autres helminthes sont en cours. Aucun traitement n'est mis sur le marché aujourd'hui. Le traitement par les helminthes est sujet à controverse car d'un côté, ce sont des parasites capables d'endommager les tissus humains surtout si dans leur cycle, une phase de migration en dehors du tube digestif est nécessaire. Mais d'un autre côté, ils sont une opportunité innovatrice de traiter les maladies humaines via leurs effets immunomodulateurs. Il ne serait donc pas étonnant de voir dans quelques années des traitements à base d'œufs, de larves d'helminthes ou de produits dérivés d'helminthes. Ces helminthes qui, rappelons le, sont un problème de santé publique entraînant le décès de milliers d'individus par an dans les pays en voie de développement. Leur élimination est donc une nécessité dans ces pays où on dénombre des millions de personnes contaminées par an.

Une question pourrait se poser alors dans l'avenir. Si l'objectif de l'OMS de l'éradication des helminthiases dans les pays en voie de développement est atteint, ne verrons nous pas une augmentation des maladies allergiques et auto-immunes dans ces pays ? Dans ce cas, serait-il judicieux d'éradiquer ces « vieux amis » ou devons nous les conserver dans une base de données pour traiter les maladies du futur ?

---

<sup>1</sup><http://www.nettoyage-montelimar.com/lhistoire-du-nettoyage.html>, consulté le 20 décembre 2012

<sup>2</sup>Georges Vigarello, *Le Propre et le Sale : L'hygiène du corps depuis le Moyen-Age*, Paris, Éditions du Seuil, coll. « L'univers historique », 1987

<sup>3</sup>Benevolo, L, *Histoire de l'architecture moderne*, tome II, Paris, Dunod, 1980

<sup>4</sup> Site de l'Afssa ([www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)): Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons, juillet 2005, consulté le 02 février 2013

<sup>5</sup>Bach JF, Chatenoud L. The hygiene hypothesis: an explanation for the increased frequency of insulin-dependent diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2:a007799

<sup>6</sup>Ngoi SM, Sylvester FA, Vella AT. The role of microbial byproducts in protection against immunological disorders and the hygiene hypothesis, *Discov. Med*, 2011

<sup>7</sup> Mulder et al. Environmentally-acquired bacteria influence microbial diversity and natural innate immune responses at gut surfaces, *BMC Biology*, 2009; 7

<sup>8</sup> Weinstock JV, Elliott DE. Helminths and the IBD Hygiene Hypothesis. *Inflammatory Bowel Disease* 2009; 15(1):128-133

<sup>9</sup>Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. 1991

<sup>10</sup>Strachan David P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989 ; 299:1259–1260

<sup>11</sup>Eder W, Ege MJ, Von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006 ; 355:2226–35

---

<sup>12</sup>Lai Y et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury", *Nature Medicine*, 22 November 2009

<sup>13</sup>Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clinical and Experimental Immunology* 2010; 160:98-105.

<sup>14</sup> Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J-F. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *ClinExpImmunol* 2010; 160(1):1-9

<sup>15</sup>Söderström U, Aman J, Hjern A. Being born in Sweden increases the risk for type 1 diabetes – a study of migration of children to Sweden as a natural experiment. *ActaPaediatrica* 2012; 101(1):73-77

<sup>16</sup> Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy ClinImmunol* 2007; 119:192-8

<sup>17</sup> Taylor A, Dunstan J, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitisation in high risk children: a randomised controlled trial. *J Allergy ClinImmunol* 2007; 119:184-91

<sup>18</sup>Grüber C, Wendt M, Lau S, et al. Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of mild to moderate atopic dermatitis in infancy. *J Allergy ClinImmunol*. 2005;117:239

<sup>19</sup>Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Paerregaard AJ. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *Allergy ClinImmunol*. 2003 Feb; 111(2):389-95

- 
- <sup>20</sup>Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, Kuitunen M. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy*. 2005 Apr; 60(4):494-500
- <sup>21</sup>Lee TT, Morisset M, Astier C, et al. Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:746–7
- <sup>22</sup>Nafstad P, Brunekreef B, Skrondal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics* 2005; 116:e255–e262
- <sup>23</sup> Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004; 328(7450):1223
- <sup>24</sup>Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, Richards N. Infections presenting for clinical care in early life and later risk of hay fever in two UK birth cohorts. *Allergy* 2008; 63:274-283
- <sup>25</sup>Zöllner IK, Weiland SK, Piechotowski I et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992–2001. *Thorax* 2005; 60:545–8
- <sup>26</sup> Fleming DM, Sunderland R, Cross KW, Ross AM. Declining incidence of episodes of asthma: a study of trends in new episodes presenting to general practitioners in the period 1989–98. *Thorax* 2000; 55:657–61
- <sup>27</sup> Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevelz WR and Pickup J. Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene, *Clinical and Experimental Allergy* 2006; 36: 402–425

- 
- <sup>28</sup> Von Mutius E. 99th Dahlem Conference on Infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Farm lifestyles and the hygiene hypothesis. *Clinical and Experimental Immunology*, 2010; 160:130-135
- <sup>29</sup> Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy – the PASTURE study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:108–15
- <sup>30</sup> Varraso R, Oryszczyn MP, Mathieu N, Le Moual N et al. Farming in childhood, diet in adulthood and asthma history. *Eur Respir J* 2012 39:67-75
- <sup>31</sup> Kramer MS, Matush L, Bogdanovich N, Dahhou M, et al. The low prevalence of allergic disease in Eastern Europe: are risk factors consistent with the hygiene hypothesis? *ClinExp Allergy* 2009 May;39(5):708-16
- <sup>32</sup> Remes ST, Iivanninen K, Koskela W, Pekkanen J. Which factors explain the lower prevalence of atopy amongst farmers' children? *ClinExp Allergy* 2003; 33:427-34
- <sup>33</sup> Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1-374
- <sup>34</sup> Pradhan AD et al. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, *JAMA* 2001;286:327-334
- <sup>35</sup> Mc Dade T et al. Early origins of inflammation: microbial exposures in infancy predict lower levels of C-reactive protein in adulthood, *Proceedings of The Royal Society*, 9 décembre 2009
- <sup>36</sup> <http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/allergies/articles/14070-allergies-hypothese-hygieniste.htm>, consulté le 15 février
- <sup>37</sup> Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year -old children. *ClinExp Allergy* 1999; 29:342-46

- 
- <sup>38</sup>Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122:107-18
- <sup>39</sup>Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest* 2007; 131:1753-9
- <sup>40</sup> Gale EA. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia*. 2002; 45(4):588-94
- <sup>41</sup>Yu SH, Ziang ZH, Xu LQ. Infantile hookworm disease in China. A review. *Acta Tropica*. 1995; 59 (4): 265-270
- <sup>42</sup>Hotez P, Brindley P, Bethony J, King C, Pearce E, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases, *J. Clin. Invest* 2008 ; 118:1311–1321.
- <sup>43</sup> Site de l’OMS: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42879/1/9242545562.pdf>, consulté le 23 Avril 2013
- <sup>44</sup>Brooker S, Clements A, Bundy AP. Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. *Adv Parasitol*. 2006; 62: 221–261.
- <sup>45</sup>Abera B, Alem G, Yimer M, Herrador Z. Epidemiology of soil-transmitted helminths, *Schistosoma mansoni*, and haematocrit values among schoolchildren in Ethiopia. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2013 ; 14;7(3):253-60
- <sup>46</sup>Odiere MR, Rawago FO, Ombok M, Secor WE, Karanja DM, Mwinzi PN, Lammie PJ, Won K. High prevalence of schistosomiasis in Mbita and its adjacent islands of Lake Victoria, western Kenya. *Parasites and Vectors*. 2012; 5: 278.
- <sup>47</sup> <http://sites-test.uclouvain.be/stages-hygtrop/gentilini/3130%20Anguill/jgent3130.html> consulté le 17 Avril 2013



---

<sup>48</sup><http://umvf.omsk-osma.ru/campus-parasitologie-mycologie/cycle2/poly/1100faq.html>, consulté le 18 Avril 2013

<sup>49</sup> Schistosomiase et géohelminthiases : prévention et lutte : rapport d'un Comité d'experts de l'OMS. OMS, Série de rapports techniques 2004 ; 912

<sup>50</sup>Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet*. 2001; 358: 1493–1499.

<sup>51</sup>Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, et al. Poor sanitation and helminth infection protect against skin sensitization in Vietnamese children: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1305–1311.

<sup>52</sup>Van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, et al. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis*. 2004;189:892–900.

<sup>53</sup>Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:404–11.

<sup>54</sup>Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007; 61:97–108.

<sup>55</sup> Dr Carnoy C., campus virtuel de pharmacie. 2012

<sup>56</sup><http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/dossiers-d-information/les-maladies-auto-immunes>, consulté le 28 mai 2013.

<sup>57</sup> Mignon B et al. Rôle des cellules Th17 dans les maladies infectieuses et auto-immunes. *Ann. Méd. Vét*. 2010 ; 154 : 104-112.

- 
- <sup>58</sup> Burke ML, Jones MK, Gobert GN, Li YS, Ellis MK, McManus DP. Immunopathogenesis of human schistosomiasis. *Parasite Immunology*. 2009 ; 31 : 163–176
- <sup>59</sup> Fallon PG, Richardson EJ, McKenzie GJ & McKenzie AN. Schistosome infection of transgenic mice defines distinct and contrasting pathogenic roles for IL-4 and IL-13: IL-13 is a profibrotic agent. *J Immunol*. 2000; 164: 2585–2591.
- <sup>60</sup> Urban JF Jr, Noben-Trauth N, Schopf L, Madden KB, Finkelman FD. Cutting edge: IL-4 receptor expression by non-bone marrow-derived cells is required to expel gastrointestinal nematode parasites. *J Immunol*. 2001; 167: 6078-6081.
- <sup>61</sup> Bancroft AJ, McKenzie AN, Grencis RK. A critical role of IL-13 in resistance to intestinal nematode infection. *J Immunol*. 1998; 160:3453-3461.
- <sup>62</sup> McKenzie GJ, Fallon PG, Emson CL, Grencis RK, McKenzie AN. Simultaneous disruption of IL-4 and IL-13 defines individual roles in T helper cell type 2-mediated responses. *J Exp Med*. 199; 189: 1565-1572.
- <sup>63</sup> Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, Van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002; 296: 490-494
- <sup>64</sup> Garrett WS, Gallini CA, Yatsunenkov T, Michaud M, Dubois A, Delaney ML, Punit S, Karlsson M, Bry L, Glickman JN, Gordon JI, Onderdonk AB, Glimcher LH. Enterobacteriaceae act in concert with the gut microbiota to induce spontaneous and maternally transmitted colitis. *Cell Host Microbe* 2010 ; 8(3):292-300,
- <sup>65</sup> Smith P, Mangan NE, Walsh CM, Fallon RE, McKenzie AN, et al. Infection with a helminth parasite prevents experimental colitis via a macrophage-mediated mechanism. *J Immunol* 2007; 178: 4557–4566.

- 
- <sup>66</sup> Elliott D, Li J, Blum A, Metwali A, Qadir K, Urban JFJ, et al. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *American Journal of Physiology*. 2003; 284:G385– G391.
- <sup>67</sup> Chatenoud L, You S, Okada H, Kuhn C, Michaud B, Bach JF. 99<sup>th</sup> dahlem Conference of Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Immune therapies of type 1 diabetes: new opportunities based on the hygiene hypothesis. *Clin and Exp Imm* 2010; 160: 106-112
- <sup>68</sup> Broadhurst MJ, Ardeshir A, Kanwar B et al. Therapeutic Helminth Infection of Macaques with Idiopathic Chronic Diarrhea alters the Inflammatory Signature and Mucosal Microbiota of the Colon. *PLOS Pathogen* 2012; 8(11).
- <sup>69</sup> Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson R, Weinstock JV (i). *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005 54:87-90.
- <sup>70</sup> Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson RA, Weinstock JV (ii). *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128:825-32.
- <sup>71</sup> Fleming J, Isaak A, Lee J, Luzzio C, et al. Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Mult Scler* 2011 17:743-54.
- <sup>72</sup> Mortimer K, Brown A, Feary J et al. Dose-ranging study for trials of therapeutic infection with *Necator americanus* in humans. *Am J Trop med Hyg* 2006; 75:914-920.
- <sup>73</sup> Feary JR, Venn AJ, Mortimer K, Brown AP, Hooi D, et al. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clin Exp Allergy* 2010 ; 40: 299–306.
- <sup>74</sup> Tilp C, Kapur V, Klaus Erb J, Loging W. Prerequisites for the pharmaceutical industry to develop and commercialise helminths and helminth-derived product therapy. *International Journal for Parasitology* 2013 ; 43 :319-325.

---

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Année Universitaire 2013/2014

Nom : NZOTCHA  
Prénom : Dekouoka Pamela

Titre de la thèse : LA THEORIE HYGIENISTE ET LES HELMINTHES

Mots-clés : théorie hygiéniste, helminthes, propreté, immunologie, allergie

---

Résumé :

Des preuves que vivre dans des conditions d'une extrême hygiène augmente le risque de développer des maladies allergiques et auto-immunes s'accumulent depuis les 3 dernières décennies. En 1989, le professeur David Strachan publie dans le *British Medical Journal*, une étude qui relie l'exposition aux bactéries et virus durant la petite enfance et les épisodes allergiques à l'âge adulte : la théorie hygiéniste est née ! Cette théorie n'est pas la seule et a plutôt bonne presse même si elle ne convainc pas tout le monde. Cependant, les successeurs de Strachan à l'université londonienne remettent en cause cette théorie, ou plutôt la précise en relatant qu'il vaut mieux accorder plus de crédit à la théorie des vieux amis explicitée par Graham Rook en 2003. Celui-ci suppose que seuls quelques pathogènes qu'il nomme les « vieux amis » peuvent contribuer au bon développement du système immunitaire.

Cette thèse revient sur les arguments développés par les tenants et les opposants de la théorie hygiéniste. Cependant, elle démontre que malgré des limites certaines, la théorie de David Strachan a ouvert des voies nouvelles pour le traitement des allergies et des maladies auto-immunes et que l'étude des helminthes peut conduire à des résultats intéressants en termes thérapeutiques. La thèse montre qu'un certain nombre d'expériences ont été menées en ce sens à la fois sur des animaux et des hommes. Elle se demande si ces expériences peuvent conduire à des solutions, si elles peuvent aider à résoudre le problème de santé publique que représente le développement des allergies et des maladies auto-immunes.

---

Membres du jury :

Président : Pr ALIOUAT El Moukthar, Professeur de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseurs : Dr HERMANN Emmanuel, Maître de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Dr BERTIN Benjamin, Maître de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre extérieur : Dr LIAGRE Stéphane, Docteur en pharmacie, Tourcoing