

Les échinococcoses : un modèle parasitaire pour la compréhension des maladies allergiques ?

D.A. Vuitton^{1*}, V. Godot¹, S. Harraga¹, M. Liance², I. Beurton¹,
S. Bresson-Hadni¹

¹Centre collaborateur de l'OMS pour la prévention et le traitement des échinococcoses humaines, unité de recherche Santé-Environnement rural, université de Franche-Comté (SERF/ EA 2276), CHU et faculté de médecine et de pharmacie, 25030 Besançon cedex, France ; ²service de parasitologie, faculté de médecine et hôpital Henri-Mondor, boulevard du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

Résumé

Les relations entre les maladies parasitaires et les maladies allergiques ont souvent été soulignées. Les parasitoses offrent un modèle privilégié pour étudier le rôle des événements qui déterminent l'orientation finale des réponses immunitaires et les modalités de leur phase effectrice. Les échinococcoses, kyste hydatique et échinococcose alvéolaire, se présentent apparemment comme des maladies de mécanismes physiopathologiques opposés, privilégiant les réponses IgE dépendantes dans le premier cas et les réponses immunitaires cellulaires dans le second. Cependant, l'analyse du profil cytokinique dans ces deux infections à cestodes a montré que, dans les deux cas, la réponse Th1 était la véritable réponse efficace, qui se manifestait dans les formes « abortives » d'infection, alors que des réponses de type Th2, caractérisées par la synthèse d'IL-5 et d'IL-10, étaient à l'œuvre dans les formes « progressives » d'infection, manifestées par l'apparition de la maladie et de ses complications. Chez les malades, tout se passe comme si les acteurs de la réponse immunitaire cellulaire se mettaient en place autour des cellules parasitaires, mais se trouvaient, au moins partiellement, paralysés par l'intervention de cytokines « anti-inflammatoires » et d'autres médiateurs, comme le NO ; d'où la chronicité de la maladie et les complications en relation avec la fibrose et la nécrose induites par une réponse immunitaire pervertie par le parasite, à la faveur de caractéristiques immunogénétiques de l'hôte. La synthèse d'IgE induite par le climat cytokinique Th2 participe aussi aux complications. La comparaison parasitoses-allergie, inspirée par le modèle « échinococcose », est source d'enseignement tant pour la compréhension des mécanismes qui sous-tendent l'augmentation des maladies allergiques dans les pays développés que pour celle des maladies allergiques « mixtes » qui associent une composante d'immunité cellulaire et une composante IgE dépendante, comme la dermatite atopique. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

immunopathologie / cytokines / échinococcoses / dermatite atopique / IL-10

Summary – Echinococcoses: a parasitic model for understanding allergic diseases?

Relationship between parasitic and allergic diseases has often been stressed. Parasitic diseases do offer a model to study the role of those events that may determine the final outcome of immune responses and the type of their effector stage. At first glance, the pathophysiological mechanisms involved in Echinococcus sp infections, hydatid cyst (cystic echinococcosis) and alveolar echinococcosis, appear quite different: IgE-dependent responses seem to be involved in the former and cell-

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : dominique.vuitton@univ-fcomte.fr (D.A. Vuitton).

mediated immunity in the latter. However, an analysis of the cytokine profile in these two cestodoses shows that, in both cases, Th1 responses are protective, and are present in "abortive" forms of infection; conversely, Th2 responses characterised by IL-5 and especially IL-10 synthesis are the hallmarks of the "progressive" forms of infection, leading to the disease and its clinical complications. In patients, it seems that all known actors of the effector cell-mediated responses actually surround the parasitic cells but are somehow "paralysed", at least partially, by anti-inflammatory cytokines and other mediators such as nitric oxide; hence the chronic evolution of the disease and all complications related to fibrosis and necrosis. Both are the results of an inefficient immune response deviated by the parasite and favoured by immunogenetic characteristics of the host. The IgE synthesis that results from the Th2 immune response also participate in the occurrence of clinical complications. The comparison between parasitic and allergic diseases, through the "echinococcosis model" may be used to better understand the immune mechanisms involved both in the increase in allergic disorders in developed countries and in "mixed-type allergic lesions" which associate cellular immunity and IgE-dependent responses, such as atopic dermatitis. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

immunopathology / cytokine / echinococcosis / atopic dermatitis / IL-10

On a souvent, et parfois abusivement, comparé les maladies allergiques aux maladies parasitaires, en particulier à helminthes. Les maladies allergiques pourraient même n'être qu'un avatar des maladies parasitaires : le système immunitaire en quelque sorte se tromperait de cible et développerait vis-à-vis des antigènes de l'environnement des types de réactions, qu'il avait, à la faveur de l'évolution, développés vis-à-vis des parasites... Cependant, de même que les réactions allergiques ne sont pas univoques, il serait également abusif et réducteur de penser que les réactions inflammatoires et immunologiques vis-à-vis des parasites sont univoques, et les études sur la prévalence des maladies allergiques dans les populations des zones d'endémie parasitaire sont assez discordantes [1-3]. Les parasitoses offrent cependant un modèle privilégié pour étudier le rôle des événements qui entourent la présentation de l'antigène et la synthèse de cytokines, et qui déterminent l'orientation finale des réponses immunitaires et des modalités de leur phase effectrice [4]. Il faut bien sûr évoquer à cet égard le rôle quasi fondateur du modèle d'infection par *Leishmania* sp dans la découverte du paradigme qui a eu des conséquences conceptuelles profondes en immunologie : la dualité des profils cytokiniques Th1 et Th2 [5]. On en connaît maintenant bien les limites mais elle reste un élément essentiel de notre compréhension actuelle des maladies allergiques et des nouvelles pistes thérapeutiques issues des travaux cliniques et expérimentaux des récentes années [6-10]. La « piste cytokinique » a été

particulièrement féconde pour l'étude de la physiopathologie des maladies allergiques puisqu'en début février 2001 pas moins de 6 504 références rendaient compte des mots clés croisés « allergie et cytokine »... Un retour vers les modèles parasitaires peut permettre un nouvel éclairage de la physiopathologie des maladies allergiques. C'est le but de cette présentation d'un modèle parasitaire peu connu, celui des échinococcoses. D'une part, le kyste hydatique, ou échinococcose kystique, dû à l'infection de l'hôte intermédiaire par la larve du cestode *Echinococcus granulosus*, semble se dérouler de toute évidence dans un climat proche de celui des maladies allergiques IgE dépendantes : on connaît bien la possibilité de choc anaphylactique à l'occasion du contact entre le liquide hydatique et les mastocytes sensibilisés par les IgE spécifiques développées lors de l'infection [11]. D'autre part, l'échinococcose alvéolaire, due à l'infection des hôtes intermédiaires par la larve du cestode *Echinococcus multilocularis*, qui a longtemps été considérée comme un modèle d'immunité cellulaire, car se présentant comme une maladie granulomateuse [11, 12, 13]. Comme nous le verrons, une analyse sans a priori des profils cytokiniques rencontrés au cours de la maladie humaine, et dans les modèles expérimentaux de souris réceptives aux échinocoques, a montré que les deux maladies s'accompagnaient, paradoxalement, d'un profil cytokinique Th2, peu différent de celui rencontré dans l'allergie atopique IgE dépendante, et qu'une modulation thérapeutique de ce profil était possible et capa-

ble de renverser le cours de la maladie. Dans les deux échinococcoses, cependant, il semble bien que la réponse Th2 et l'existence même de la maladie parasitaire soient le résultat d'un équilibre subtil entre l'hôte et le parasite qui ne s'installe que chez une minorité des personnes infectées lorsque, pour des raisons peut-être de nature immunogénétique, une réponse efficace Th1 ne parvient pas à s'installer [14-16].

LES LEÇONS TIRÉES DU SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS D'ÉCHINOCOCCOSE KYSTIQUE OU ALVÉOLAIRE

L'échinococcose kystique se comporte comme une tumeur bénigne qui se développe principalement dans le foie ou les poumons. Elle consiste en un kyste unique ou multiple, bordé par une membrane germinative, protégée par une coque fibreuse, et qui se développe lentement, devenant symptomatique quand le kyste comprime des organes ou des structures vasculaires, bronchiques ou biliaires. Les formes fertiles du parasite, les protoscolex, se développent de la membrane germinative et sont libérés dans le liquide hydatique qui remplit le kyste. En fonction de l'étendue et de la rapidité du développement larvaire, à la fois la taille des kystes et leurs conséquences cliniques peuvent être très différentes [11]. L'échinococcose alvéolaire, quant à elle, se comporte comme une tumeur maligne, située primitivement dans le foie et qui envahit progressivement les organes et tissus de voisinage ; la croissance parasitaire peut également donner lieu à des métastases, dans les poumons, le cerveau et de nombreux autres organes [11, 17, 12]. Les larves de *E. multilocularis* se comportent comme des bourgeons tumoraux qui se transforment en de multiples vésicules, remplies de liquide et, dans 15 % des cas, de protoscolex. Comme dans l'échinococcose kystique, dans l'échinococcose alvéolaire les conséquences cliniques sont en relation avec l'étendue et la rapidité de la croissance larvaire. Les vésicules parasitaires sont bordées d'une membrane germinative, puis d'une cuticule et sont entourées par une importante réaction granulomateuse de l'hôte. Cette réaction a deux conséquences principales, la fibrose et la nécrose, qui protègent l'hôte contre la croissance larvaire, mais qui se révèlent aussi dangereuses pour l'hôte et responsables de la plupart des complications. Dans l'échinococcose alvéolaire, la fibrogenèse est extrêmement active

depuis le tout début de l'infection. Elle conduit à une fibrose acellulaire irréversible qui isole les lésions parasitaires de l'hôte mais est également source de compression et d'obstruction des vaisseaux et des canaux biliaires dans le foie [11, 17-19]. La nécrose du centre des lésions parasitaires donne parfois un aspect pseudokystique aux lésions et peut se surinfecter par des bactéries et des agents fongiques, responsables de complications comme des abcès du foie et des épisodes d'angiocholite et de septicémie. Ainsi, dans les deux maladies, l'évolution est très variable d'un patient à l'autre, suggérant l'intervention de facteurs tenant au parasite et/ou à l'hôte susceptibles de modifier l'aspect clinique de la maladie. Des observations de formes quasi fulminantes chez des patients atteints de sida ou traités par des médicaments immunosuppresseurs, en particulier pour des transplantations hépatiques réalisées dans des formes ultimes de l'échinococcose alvéolaire, sont des exemples caricaturaux du rôle des réponses immunes de l'hôte dans le contrôle de la maladie [20-24]. Une accélération de la progression larvaire a également été observée lors de la grossesse*

LES LEÇONS TIRÉES DES DÉPISTAGES SYSTÉMATIQUES DE LA MALADIE

Avant le développement de moyens diagnostiques susceptibles d'identifier des lésions chez des sujets asymptomatiques, on considérait que toute infection par les oncosphères (les œufs) des échinocoques était automatiquement suivie du développement de la forme larvaire dans les organes et tissus cibles de l'hôte intermédiaire et donc à l'origine d'une maladie. Cependant, l'utilisation de la sérologie spécifique, puis de l'échographie abdominale, dans l'échinococcose kystique et l'échinococcose alvéolaire a permis la réalisation de dépistages de masse [25-29]. La surprise a été de découvrir que dans les zones où la parasitose était endémique chez les animaux hôtes, de très nombreux sujets avaient une sérologie positive et, à l'occasion, des calcifications hépatiques qui étaient le témoin d'une maladie ancienne et spontanément résolutive (on parle alors de formes « abortives ») [30-32]. Les analyses épidémiologiques permettent de considérer que seules 10 % (voire moins) des contaminations sont réellement suivies

*Bresson-Hadni et Vuitton, non publié.

de maladie (on parle alors de formes « progressives ») [30, 23]. De plus, dans l'échinococcose kystique, le suivi échographique des sujets asymptomatiques porteurs de petits kystes a montré qu'un grand nombre d'entre eux n'étaient pas évolutif [33, 34]. Les observations cliniques ainsi que ces observations épidémiologiques lors des dépistages permettent maintenant de considérer les échinococcoses comme des maladies « polaires » dans le sens où ce mot est employé pour désigner les diverses formes cliniques de la lèpre ou de la tuberculose par exemple, formes cliniques dont on connaît la relation avec des particularités des réponses immunitaires [35]. Ainsi, comme dans les maladies allergiques, « sensibilisation » (contamination, dans le cas d'infections) n'est pas synonyme de « manifestation pathologique », et l'hypothèse d'une modulation immune à l'origine de l'éventail des formes cliniques, des formes abortives aux formes sévères rapidement progressives, a suscité de nombreuses études immunologiques, tant chez les patients que dans les modèles expérimentaux.

RELATIONS ENTRE RÉSISTANCE/SENSIBILITÉ ET LES RÉPONSES IMMUNES DE L'HÔTE DANS LES ÉCHINOCOCCOSES

Les études réalisées dans l'infection par *E. granulosus* (échinococcose kystique) sont sans grande surprise : les réponses Th2 dominent le profil cytokinique des patients atteints d'échinococcose kystique, et elles sont d'autant plus importantes que la maladie est sévère ; un profil Th1 est associé à une protection contre le développement de la parasitose [16, 36-38]. Contrairement aux premières hypothèses, les IgE sont vraisemblablement peu impliquées dans le contrôle de la croissance parasitaire, et ne sont peut-être que des témoins de la réponse Th2, capables cependant de déclencher des réactions anaphylactiques quand les mastocytes sensibilisés se trouvent (rarement au demeurant) en contact avec les antigènes parasitaires.

Le rôle de l'immunité cellulaire dans les réponses immunes effectrices vis-à-vis des larves de *E. multilocularis* a été bien établi [39]. Chez l'homme, tout concourt à faire croire qu'une réponse cytokinique de type Th1 est à l'œuvre au sein de l'infiltrat de cellules immunitaires que l'on trouve autour du parasite : cette réaction granulomateuse est riche en

macrophages où l'on peut détecter la présence de cytokines pro-inflammatoires et de lymphocytes T [40-42]. Il s'agit cependant plus fréquemment de lymphocytes T CD4⁺ dans les formes abortives et de lymphocytes T CD8⁺ dans les formes progressives [43, 42]. La forme circulante du récepteur de l'IL-2 est élevée dans le sérum des malades, mais semble en relation avec une expression macrophagique (et non pas lymphocytaire) de ce récepteur au sein des lésions [40]. Or les études de la sécrétion cytokinique par les lymphocytes du sang circulant montrent que parallèlement à une sécrétion modeste d'interféron- γ , l'IL-5 est la cytokine très spécifiquement induite par la stimulation par les antigènes parasitaires [44, 45]. La sécrétion d'IL-4 est relativement modeste. Mais une sécrétion spontanée d'IL-10 par les cellules mononucléées du sang est tout à fait caractéristique des patients qui ont une forme progressive de la maladie, et ce d'autant plus qu'elle est sévère [14, 44]. Des taux élevés d'IL-10 ont même pu être dosés dans le sérum de ces patients [46]. À l'inverse, une sécrétion spontanée d'IL-10 n'est pas retrouvée chez les sujets qui ont une forme abortive (sérologie positive accompagnée de calcification hépatique) [14]. Les lymphocytes T CD4⁺ sont exclusivement impliqués dans la sécrétion d'IL-5 stimulée par les antigènes parasitaires ; à l'inverse, de nombreux types cellulaires, lymphocytes T CD4⁺ mais aussi CD8⁺, cellules non T-non B (c'est-à-dire monocytes, macrophages et cellules NK) participent à la sécrétion importante d'IL-10 [44]. La synthèse d'IgE, particulièrement évidente, car parfois accompagnée de conséquences cliniques dans l'échinococcose kystique, est également constamment présente bien que rarement cliniquement exprimée dans l'échinococcose alvéolaire : elle est démontrée par la dégranulation des basophiles des malades en présence d'antigènes parasitaires, même si seulement la moitié des malades atteints d'échinococcose alvéolaire ont des IgE spécifiques du parasite dans leur sérum [12].

La sensibilité ou la résistance des rongeurs qui sont les hôtes intermédiaires dans le cycle naturel du parasite (l'homme n'est en effet qu'un accident de parcours dans le cycle parasitaire) sont associées à des niveaux différents de croissance parasitaire et corrélées à l'intensité des réactions immunes cellulaires [11, 47] :

- l'immunosuppression pharmacologique, et tout particulièrement le traitement des souris par cyclosporine, augmente considérablement la croissance larvaire [48, 49] ;
- le développement larvaire est beaucoup plus important chez les souris spontanément immunodéprimées (souris Scid) [50] ;
- les réactions d'hypersensibilité retardée vis-à-vis des antigènes de *E. multilocularis* sont plus intenses chez les souris des souches résistantes [51]. La sensibilité d'une souche est également en relation avec la séquence d'apparition des cellules qui prennent place dans le granulome aux premiers stades de l'infection et à l'importance de la fibrose, conséquence de l'activation des cellules immunitaires [43, 52].

L'étude du profil cytokinique des souris infectées expérimentalement par *E. multilocularis* a montré trois stades dans la sécrétion cytokinique qui correspondent à trois stades de progression larvaire : un premier stade caractérisé par une sécrétion quasi exclusive de cytokines Th1, associée à une croissance parasitaire lente ; un deuxième stade caractérisé par une sécrétion mixte de cytokines Th1 et Th2, et tout particulièrement d'IL-5 et IL-10, associée à une croissance parasitaire rapide, et un dernier stade de suppression immunitaire presque complète avec diminution de toute sécrétion cytokinique, associée à une croissance parasitaire explosive et précédant de peu la mort de l'hôte [53]. L'injection d'IL-12 recombinante au moment de l'infection par *E. multilocularis* est capable de modifier cette séquence de sécrétion cytokinique : on observe alors une sécrétion initiale d'interféron- γ mais surtout une réduction très significative de la « vague Th2 » secondaire [54]. Cette modification du profil cytokinique est associée à une cicatrisation rapide des lésions initiales et donc à une protection de la plupart des souris contre l'infection parasitaire. Le TNF est vraisemblablement une cytokine effectrice essentielle pour la protection, dans la mesure où des souris dont le gène du TNF a été inactivé sont beaucoup plus sensibles à l'infection parasitaire que des souris normales de même fond génétique [55].

Ainsi, dans l'échinococcose alvéolaire, l'importance de la réaction granulomateuse fait en quelque sorte illusion sur la nature exacte des réponses immunitaires en jeu. Chez les malades, tout se passe comme si les acteurs de la réponse immunitaire cel-

lulaire se mettaient en place autour des cellules parasitaires, mais se trouvaient, au moins partiellement, paralysés par l'intervention de cytokines « anti-inflammatoires », et d'autres médiateurs, par exemple le NO dont l'intervention a été démontrée dans l'échinococcose murine [56]. La conséquence en est la chronicité des lésions : la réponse immune est inefficace pour détruire le parasite mais suffisamment présente pour induire jour après jour la fibrogenèse et la cytotoxicité vis-à-vis des tissus environnant les vésicules parasitaires, réactions qui seront sources de complications cliniques. Dans l'échinococcose kystique, une barrière fibreuse se met en place, qui isole le parasite de la réponse immune efficace de l'hôte, mais limite relativement les conséquences délétères pour l'hôte de l'activation chronique des cellules immunes. On comprend bien l'avantage en termes de survie que le parasite peut retirer dans les deux cas d'une réponse immunitaire partiellement efficace : la notion même de parasitisme implique une survie prolongée du parasite mais aussi de son hôte, au moins jusqu'à la production de formes fertiles pour le stade suivant du cycle parasitaire.

L'étude *in vitro*, pour les deux échinocoques, des premiers stades de la rencontre entre les cellules larvaires, les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T, confirme l'importance de ces stades initiaux des réponses immunes pour mettre en place à la fois l'infiltrat macrophagique (qui présente des caractéristiques de surface cellulaire inhabituelles [41] et dont on peut penser qu'il est essentiel à la survie des larves parasitaires), et l'inactivation des mécanismes effecteurs normalement capables de tuer la larve parasitaire [57-60]. L'induction de la synthèse d'IL-5 par les lymphocytes mis en présence d'extraits parasitaires et provenant de sujets sains, non sensibilisés antérieurement, suggère que des facteurs d'origine parasitaire pourraient contribuer à « dévier » la réponse cytokinique [14, 15].

ASPECTS IMMUNOGÉNÉTIQUES DES INFECTIONS À ÉCHINOCOQUES

On ne dispose malheureusement pas à l'heure actuelle d'étude immunogénétique dans l'échinococcose kystique humaine, ni dans les modèles expérimentaux d'infection par *E. granulosus*.

Une étude européenne portant sur 150 patients atteints d'échinococcose alvéolaire comparés à des témoins de la même zone géographique d'origine a

montré une association significative entre HLA-DR11 et protection contre la maladie, HLA-DPB1*0401 et susceptibilité, et surtout une association très significative d'HLA-DR3 et DQ2 avec une évolution clinique sévère de la maladie [61]. On sait que l'haplotype HLA-B8, DR3, DQ2 est observé avec une fréquence inhabituelle chez les patients atteints de maladie auto-immune et se caractérise par une augmentation des réponses immunitaires humérales, et une immunité cellulaire relativement déficiente [62, 63]. De fait, chez les malades atteints d'échinococcose alvéolaire et HLA-DR3+ DQ2+, la sécrétion spontanée d'IL-10, caractéristique de l'échinococcose alvéolaire progressive, est très significativement plus élevée que chez les patients qui n'ont pas cet haplotype particulier [15]. Les formes familiales d'échinococcose alvéolaire sont assez rares ; cependant des résultats préliminaires semblent montrer que dans une même famille les patients atteints présentent des formes cliniques similaires, et partagent le même polymorphisme dans le système HLA [64]. En Chine, une association a pu être montrée entre la présence de la maladie et HLA-DR4 [65]. D'autres polymorphismes au sein du complexe majeur d'histocompatibilité sont également sur-représentés chez les malades atteints d'échinococcose alvéolaire : en particulier un polymorphisme des molécules TAP intervenant dans le transport des peptides antigéniques (TAP 2, au site 665) est significativement plus fréquent et cela d'autant plus que les patients présentent une forme sévère*. Chez les rongeurs hôtes intermédiaires de *E. multilocularis*, une variabilité génétique de susceptibilité vis-à-vis de l'infection est bien connue et peut d'ailleurs expliquer les différences observées dans la prévalence de la zoonose en fonction des zones géographiques [66]. Expérimentalement, certaines souches de souris sont plus résistantes que d'autres, et leurs réponses immunes favorisent l'immunité cellulaire [23] ; certaines sont très sensibles [67]. Cependant, les rares études réalisées ne semblent pas mettre en relation les différences de résistance et de susceptibilité avec des différences dans le complexe majeur d'histocompatibilité (système H2 de la souris) [68].

VERS UNE IMMUNOMODULATION THÉRAPEUTIQUE DANS LES CESTODOSES LARVAIRES ?

Dès le milieu des années 1970, une équipe canadienne avait démontré que la croissance larvaire dans le modèle expérimental murin pouvait être partiellement contrôlée par l'injection préalable de BCG et avait donc suggéré qu'une immunomodulation pouvait être d'intérêt thérapeutique dans l'échinococcose alvéolaire [69]. Les connaissances acquises sur l'équilibre cytokinique dans l'infection par *E. multilocularis* ont incité tout d'abord à utiliser l'interféron- γ qui pouvait sembler l'immunomodulateur le plus logique afin de renforcer les réponses Th1 a priori protectrices. Ces essais ont cependant été relativement décevants tant chez la souris où il n'est capable que de diminuer la diffusion métastatique [70], que chez l'homme où il n'a été utilisé que dans des cas très sévères mais n'a pas permis d'arrêter la croissance parasitaire [71, 72]. L'utilisation thérapeutique de l'IL-12 chez l'homme reste très problématique et n'a donc jamais été essayée. L'efficacité de l'isoprinosine (un immunostimulant composé d'acédobène, de dimépranol et d'inosine) avait été démontrée sur la larve de *E. granulosus* et de *E. multilocularis* au début des années 1990 [73-76]. Le médicament était cependant censé agir par son interférence avec l'ADN parasitaire plutôt que comme immunostimulant. Une étude pilote chez une dizaine de malades a montré une régression des lésions chez deux patients et des modifications immunologiques qui suggèrent un renforcement des cytokines Th1 aux dépens des cytokines Th2 : après quelques mois de traitement, la prolifération lymphocytaire spécifique est augmentée et la dégranulation des basophiles stimulée par les antigènes parasitaires est réduite [77]. À propos d'un cas clinique exemplaire de traitement par interféron- α chez une patiente atteinte d'échinococcose alvéolaire et d'une hépatite C chronique, il a été possible de montrer l'intervention de cet interféron à la fois pour bloquer la progression larvaire et pour inverser le profil cytokinique. Au décours d'un an de traitement, ce profil initialement majoritairement Th2 est devenu majoritairement Th1 [78]. Une étude expérimentale chez la souris a tout à fait confirmé ces données d'observation en montrant que l'interféron- α était capable de renforcer les fonctions macrophagiques effectrices et de protéger la majorité des souris contre

*Zhang et al. communication personnelle

l'infection, tout en inhibant la sécrétion d'IL-10 qui semble donc la principale cytokine « tolérrogène » dans ce modèle parasitaire [79].

CONCLUSION

Les cestodoses larvaires apparaissent donc comme de nouveaux modèles de l'immunomodulation cytokinique dans les relations entre l'hôte et les agents pathogènes. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués est à l'origine de nouveaux traitements, essentiels dans ces maladies où les médicaments antiparasitaires sont seulement partiellement efficaces et doivent, en particulier dans l'échinococcose alvéolaire, être administrés à vie. Ils sont également porteurs de leçons quant à notre compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'allergie : ils rappellent en effet :

- le caractère crucial des tous premiers stades de rencontre entre les antigènes et le système immunitaire de l'hôte ;
- la capacité qu'ont certains antigènes (allergènes ?) d'orienter les cellules immunitaires vers une sécrétion cytokinique qui concourt à leur persistance dans l'hôte et à des conséquences pathologiques [15, 16] ;
- le caractère parfois trompeur des observations anatomopathologiques qui peuvent dissimuler une incapacité fonctionnelle des cellules, donc l'absence ou la perversion des réponses effectrices ;
- la coexistence de ce fait, au sein des lésions, d'éléments cellulaires et de médiateurs qui appartiennent à des mécanismes immunopathologiques que la tradition (et Gell et Coombs...) nous avaient appris à classer dans des compartiments distincts, voire opposés.

Il est particulièrement tentant, à cet égard, d'évoquer la dermatite atopique et l'apparent paradoxe qui réunit au même site cutané des éléments d'immunité cellulaire et de réponses IgE dépendantes [80]... On peut aussi évoquer le rôle de l'IL-10 dans la tolérance materno-fœtale et le « climat Th2 » qui perdurerait chez les enfants atopiques, à la faveur de facteurs d'environnements liés au mode de vie [81, 82]... Le modèle « échinococcose alvéolaire » serait-il transposable ? La comparaison parasitoses-allergie reste donc à l'ordre du jour, avec une nouvelle dimension. Elle reste certainement source d'enseignement pour l'avenir.

RÉFÉRENCES

- 1 Catapani WR, Pinto PLS, Amato-Neto V, Mendes E. Prevalence of allergic diseases in patients with schistosomiasis mansoni. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 142-3.
- 2 Larrick JW, Buckley CE III, Machamer CE, Schlagel GD, Yost JA, Blessing-More J, et al. Does hyperimmunoglobulinemia-E protect tropical populations from allergic disease ? *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; 71 : 184-8.
- 3 Lynch NR, Medouze L, Di Prisco-Fuenmayor MC, Verde O, Lopez RI, Malavé C. incidence of atopic disease in a tropical environment : partial independence from intestinal helminthiasis. *J Allergy Clin Immunol* 1984 ; 73 : 229-33.
- 4 Gounni AS, Lamkhioued B, Delaporte E, Dubost A, Kinet JP, Capron M, et al. The high affinity receptor on eosinophils : from allergy to parasites or from parasites to allergy ? *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 94 : 1214-6.
- 5 Coffman RL, Mosmann TR. CD4+ T-cell subsets : regulation of differentiation and function. *Res Immunol* 1991 ; 142 : 7-9.
- 6 Parronchi P, Sampognaro S, Maggi E, Romagnani S. Role of type 2 T helper cells (Th2) in allergic disorders. *Adv Exp Med Biol* 1996 ; 409 : 359-63.
- 7 Ponvert C. Rôle des cytokines dans la réaction allergique inflammatoire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1999 ; 39 : 45-61.
- 8 Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm and allergic disorders. *Allergy* 1998 ; 53 : 12-5.
- 9 Romagnani S. Atopic allergy and other hypersensitivities interactions between genetic susceptibility, innocuous and/or microbial antigens and the immune system. *Curr Opin Immunol* 1997 ; 9 : 773-5.
- 10 Tsiopoulou A, Akoum H, Tonnel AB. Cytokines et chimiokines au cours de la désensibilisation. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1998 ; 38 : 1078-82.
- 11 Ammann RW, Eckert J. Cestodes. *Echinococcus*. In : Parasitic diseases of the liver and intestines. *Gastroenterol Clin North Am* 1996 ; 25 : 655-89.
- 12 Miguet JP, Bresson-Hadni S, Vuitton DA. Echinococcosis of the liver. In : McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, Eds. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford : Oxford University Press ; 1990.
- 13 Vuitton DA, Guerret-Stocker S, Carbillet JP, Mantion G, Miguet JP, Grimaud JA. Collagen immunotyping of the hepatic fibrosis in human alveolar echinococcosis. *Z Parasitenkd* 1986 ; 72 : 97-104.
- 14 Godot V, Harraga S, Beurton I, Pater C, Sarciron ME, Gottstein B, et al. Resistance/susceptibility to *Echinococcus multilocularis* infection and cytokine profile in humans. I. Comparisons of patients with progressive and abortive lesions. *Clin Exp Immunol* 2000 ; 121 : 484-90.
- 15 Godot V, Harraga S, Tiberghien P, Sarciron E, Gottstein B, Vuitton DA. Resistance/susceptibility to *Echinococcus multilocularis* infection and cytokine profile in humans. II. Influence of the HLA B8, DR3, DQ2 haplotype. *Clin Exp Immunol* 2000 ; 121 : 491-8.
- 16 Rigano R, Profumo E, Bruschi F, Carulli G, Azzara A, Ioppolo S, et al. Modulation of human immune responses by *Echinococcus granulosus* antigen B and its possible role in evading immune host defenses. *Infect Immun* 2001 ; 69 : 288-96.
- 17 Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Bartholomot B, Godart D, Meyer JP, Hrusovsky S, et al. A twenty-year history of alveolar echinococcosis in humans. Analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 12 : 327-36.
- 18 Ricard-Blum S, Bresson-Hadni S, Guerret S, Grenard P, Volle PJ, Risteli L, et al. Mechanism of collagen network stabilization in human irreversible granulomatous liver fibrosis. *Gastroenterology* 1996 ; 111 : 172-82.

- 19 Ricard-Blum S, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Villé G, Grimaud JA. Hydroxyypyridinum collagen cross-links in human liver fibrosis : study of alveolar echinococcosis. *Hepatology* 1992 ; 15 : 599-602.
- 20 Bresson-Hadni S, Franza A, Miguet JP, Vuitton DA, Lenys D, Monnet E, et al. Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis of the liver : report of 17 cases. *Hepatology* 1991 ; 13 : 1061-70.
- 21 Bresson-Hadni S, Koch S, Beurton I, Vuitton DA, Bartholomot B, Hrusovski S, et al. Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis : long-term evaluation in 15 patients. *Hepatology* 1999 ; 30 : 857-64.
- 22 Bresson-Hadni S, Miguet JP, Lenys D, Vuitton DA, Viennet G, Becker MC, et al. Recurrence of alveolar echinococcosis in the liver graft after liver transplantation [letter]. *Hepatology* 1992 ; 16 : 279-80.
- 23 Gottstein B, Hemphill A. Immunopathology of echinococcosis. *Chem Immunol* 1997 ; 66 : 177-208.
- 24 Sailer M, Soelder B, Allerberger F, Zaknun D, Feichtinger H, Gottstein B. Alveolar echinococcosis of the liver in a six-year-old girl with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 320.
- 25 Craig PS, Giraudoux P, Shi D, Bartholomot B, Barnish G, Delatre P, et al. An epidemiological and ecological study of human alveolar echinococcosis transmission in South Gansu, China. *Acta Tropica* 2000 ; 77 : 167-77.
- 26 Craig PS, Rogan MT, Allan JC. Detection, screening and community epidemiology of taeniid cestode zoonoses : cystic echinococcosis, alveolar echinococcosis and neurocysticercosis. *Adv Parasitol* 1996 ; 38 : 169-250.
- 27 Gottstein B, Schantz PM, Wilson JF. Serological screening for *Echinococcus multilocularis* infections with ELISA. *Lancet* 1985 ; i : 1097-8.
- 28 Sato H, Kamiya H, Grauert MR, Stern D, Altamirano Z, Perdomo R, et al. Comparison of serodiagnostic tests and ultrasonography for cystic hydatidosis in an epidemiological study of rural Uruguay. *J Parasitol* 1996 ; 82 : 852-4.
- 29 Wang YH, Rogan MT, Vuitton DA, Wen H, Giraudoux P, Bartholomot B, et al. Cystic echinococcosis in semi-nomadic pastoral communities in Northwest China. *Acta Trop* 2001 in press.
- 30 Bartholomot B, Vuitton D, Harraga S, Shi Da Zhong, Giraudoux P, Barnish G, et al. Combined ultrasonographic and serological screening of hepatic alveolar echinococcosis in central China. *Am J Trop Med Hyg* 2001 in press.
- 31 Bresson-Hadni S, Laplante JJ, Lenys D, Rohmer P, Gottstein B, Jacquier P, et al. Seroepidemiologic screening of *Echinococcus multilocularis* infection in a European area endemic for alveolar echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; 51 : 837-46.
- 32 Rausch RL, Wilson JF, Schantz PM, McMahon BJ. Spontaneous death of *Echinococcus multilocularis* : case diagnosed serologically (by Em2-Elisa) and clinical significance. *Am J Trop Med Hyg* 1987 ; 36 : 576-85.
- 33 Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *J Hepatol* 1999 ; 30 : 228-31.
- 34 Shambesh MA, Craig PS, Macpherson CN, Rogan MT, Gusbi AM, Echuish EF. An extensive ultrasound and serologic study to investigate the prevalence of human cystic echinococcosis in northern Libya. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 462-8.
- 35 Abulafia J, Vignale RA. Leprosy : pathogenesis updated. *Int J Dermatol* 1999 ; 38 : 321-34.
- 36 Rigano R, Profumo E, Di Felice G, Ortona E, Teggi A, Siracusano A. In vitro production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from hydatid patients. *Clin Exp Immunol* 1995 ; 99 : 433-9.
- 37 Rigano R, Profumo E, Ioppolo S, Notargiacomo S, Teggi A, Siracusano A. Serum cytokine detection in the clinical follow up of patients with cystic echinococcosis. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 115 : 503-7.
- 38 Siracusano A, Vuitton DA. Immunology and immunopathology of *Echinococcus granulosus* and *Echinococcus multilocularis* infection. In : Menezes da Silva A, Nunes JL, Eds. *Archivos Internacionales de la hidatidosis*. Lisbon : International Association of Hydatidology ; 1997. p. 132-5.
- 39 Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Lenys D, Liance M, Racadot E, Miguet JP. Cellular immune response in *Echinococcus multilocularis* infection in humans. I. Lymphocyte reactivity to *Echinococcus* antigens in patients with alveolar echinococcosis. *Clin Exp Immunol* 1989 ; 78 : 61-6.
- 40 Bresson-Hadni S, Monnot-Jacquard B, Racadot E, Lenys D, Miguet JP, Vuitton DA. Soluble IL-2-receptor and CD8 in the serum and the periparasitic granuloma of patients with alveolar echinococcosis. *Eur Cytokine Netw* 1991 ; 2 : 339-44.
- 41 Bresson-Hadni S, Petitjean O, Monnot-Jacquard B, Heyd B, Kantelip B, Deschaseaux M, et al. Cellular localisations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha mRNA in a parasitic granulomatous disease of the liver, alveolar echinococcosis. *Eur Cytokine Netw* 1994 ; 5 : 461-8.
- 42 Vuitton DA, Bresson-Hadni S, Laroche L, Kaiserlian D, Guerret-Stocker S, Bresson JL, et al. Cellular immune response in *Echinococcus multilocularis* infection in humans. II. Natural killer cell activity and cell subpopulations in the blood and in the periparasitic granuloma of patients with alveolar echinococcosis. *Clin Exp Immunol* 1989 ; 78 : 67-74.
- 43 Bresson-Hadni S, Liance M, Meyer JP, Houin R, Bresson JL, Vuitton DA. Cellular immunity in experimental *Echinococcus multilocularis* infection. II Sequential and comparative phenotypic study of the periparasitic mononuclear cells in resistant and sensitive mice. *Clin Exp Immunol* 1990 ; 82 : 378-83.
- 44 Godot V, Harraga S, Deschaseaux M, Bresson-Hadni S, Gottstein B, Emilie D, et al. Increased basal production of interleukin-10 by peripheral blood mononuclear cells in human alveolar echinococcosis. *Eur Cytokine Netw* 1997 ; 8 : 401-8.
- 45 Sturm D, Menzel J, Gottstein B, Kern P. Interleukin-5 is the predominant cytokine produced by peripheral blood mononuclear cells in alveolar echinococcosis. *Infect Immun* 1995 ; 63 : 1688-97.
- 46 Wellinghausen N, Gebert P, Kern P. Interleukin (IL) -4, IL-10 and IL-12 profile in serum of patients with alveolar echinococcosis. *Acta Trop* 1999 ; 73 : 165-74.
- 47 Gottstein B, Wunderlin E, Tanner I. *Echinococcus multilocularis* : parasite-specific humoral and cellular immune response subsets in mouse strains susceptible (AKR, C57B1/6J) or resistant (C57B1/10) to secondary alveolar echinococcosis. *Clin Exp Immunol* 1994 ; 96 : 245-52.
- 48 Baron RW, Tanner CE. The effect of immunosuppression on secondary *Echinococcus multilocularis* infections in mice. *Int J Parasitol* 1976 ; 6 : 37-42.
- 49 Liance M, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Lenys D, Carbillet JP, Houin R. Effects of cyclosporin A on the course of murine alveolar echinococcosis and on specific cellular and humoral immune responses against *Echinococcus multilocularis*. *Int J Parasitol* 1992 ; 22 : 23-8.
- 50 Playford MC, Ooi HK, Oku Y, Kamiya M. Secondary *Echinococcus multilocularis* infection in severe combined immunodeficient (scid) mice : biphasic growth of the larval cyst mass. *Int J Parasitol* 1992 ; 22 : 975-82.
- 51 Liance M, Bresson-Hadni S, Meyer JP, Houin R, Vuitton DA. Cellular immunity in experimental *Echinococcus multilocularis* infection. I. Sequential and comparative study of specific in vivo delayed-type hypersensitivity against *E. multilocularis* antigens in resistant and sensitive mice. *Clin Exp Immunol* 1990 ; 82 : 373-7.
- 52 Guerret S, Vuitton DA, Liance M, Pater C, Carbillet JP. *Echinococcus multilocularis* : relationship between susceptibility/resistance of experimental mice and liver fibrogenesis. *Parasitol Res* 1998 ; 84 : 657-67.

- 53 Emery I, Liance M, Deriaud E, Vuitton DA, Houin R, Leclerc C. Characterization of T-cell immune responses of *Echinococcus multilocularis*-infected C57BL/6J mice. *Parasite Immunol* 1996 ; 18 : 463-72.
- 54 Emery I, Leclerc C, Sengphommachanh K, Vuitton DA, Liance M. In vivo treatment with recombinant IL-12 protects C57BL/6J mice against secondary alveolar echinococcosis. *Parasite Immunol* 1998 ; 20 : 81-91.
- 55 Amiot F, Phat Vuong, Desfontaines M, Pater C, Dandry F, Liance M. Secondary alveolar echinococcosis in lymphotoxin and tumour necrosis factor deficient mice : exacerbation of *Echinococcus multilocularis*. Larval growth is associated with cellular changes in the granuloma. *Parasite Immunol* 1999 ; 21 : 475-83.
- 56 Dai WJ, Gottstein B. Nitric oxide-mediated immunosuppression following murine *Echinococcus multilocularis* infection. *Immunology* 1999 ; 97 : 107-16.
- 57 Dixon JB. Echinococcosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1997 ; 20 : 87-94.
- 58 Dixon JB, Jenkins P, Allan D. Immune recognition of *Echinococcus granulosus*. 1. Parasite-activated, primary transformation by normal murine lymph node cell. *Parasite Immunol* 1982 ; 4 : 33-45.
- 59 MacIntyre AR, Dixon JB, Bleakley JS, Green JR. *Echinococcus granulosus* : assays for hydatid immunoregulatory factors using established lymphoid cell lines. *Parasite Immunol* 2000 ; 22 : 475-85.
- 60 MacIntyre AR, Dixon JB, Green JR. Growth kinetics of leukocyte cell lines cultured with hydatid fluid of *Echinococcus granulosus equinus*. *Parasite Immunol* 2000 ; 22 : 651-7.
- 61 Eiermann TH, Bettens F, Tiberghien P, Schmitz K, Beurton I, Bresson-Hadni S, et al. HLA and alveolar echinococcosis. *Tissue Antigens* 1998 ; 52 : 124-9.
- 62 Hill AV. The immunogenetics of human infectious diseases. *Annu Rev Immunol* 1998 ; 16 : 593-617.
- 63 Tiwari JL, Terasaki PI. HLA and disease association. Berlin : Springer-Verlag ; 1985.
- 64 Pelletier F, Beurton I, Bardonnnet K, Magy N, Vuitton DA, Tiberghien P, et al. Trois observations familiales d'échinococcose alvéolaire. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 Suppl 22 : 263.
- 65 Li Furong, Shi Youen, Shi Dazhong, Vuitton DA, Craig PS. Association of HLA-DRB1 allele and the susceptibility to alveolar echinococcosis in West of China [en chinois]. *Natl Med J China* 2000 ; 80 : 414-20.
- 66 Rausch RL. Life cycle patterns and geographic distribution of *Echinococcus* species. In : Thompson RCA, Ed. *The biology of Echinococcus and hydatid disease*. London : Allen & Unwin ; 1986. p. 44-80.
- 67 Liance M, Vuitton DA, Guerret-Stocker S, Carbillet JP, Grimaud JA, Houin R. Experimental alveolar echinococcosis. Suitability of a murine model of intrahepatic infection by *Echinococcus multilocularis* for immunological studies. *Experientia* 1984 ; 40 : 1436-9.
- 68 Emery I, Leclerc C, Houin R, Vuitton DA, Liance M. Lack of H-2 gene influence on mouse susceptibility to secondary alveolar echinococcosis. *Int J Parasitol* 1997 ; 27 : 1433-6.
- 69 Rau ME, Tanner CE. BCG suppresses growth and metastasis of hydatid infections. *Nature* 1975 ; 256 : 318-9.
- 70 Liance M, Ricard-Blum S, Emery I, Houin R, Vuitton DA. *Echinococcus multilocularis* infection in mice : in vivo treatment with a low dose of IFN-gamma decreases metacestode growth and liver fibrogenesis. *Parasite* 1998 ; 5 : 231-7.
- 71 Jenne L, Kilwinski J, Radloff P, Flick W, Kern P. Clinical efficacy of and immunologic alterations caused by interferon gamma therapy for alveolar echinococcosis. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 492-4.
- 72 Schmid M, Samonigg H, Stoger H, Auer H, Sternthal MH, Wilders-Truschnig M, et al. Use of interferon gamma and mebendazole to stop the progression of alveolar hydatid disease : case report. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 1543-6.
- 73 Sarciron ME, al-Nahhas S, Walbaum S, Raynaud G, Petavy AF. Treatment of experimental alveolar echinococcosis : comparative study of mebendazole, isoprinosine and a mebendazole - isoprinosine association. *Trop Med Parasitol* 1991 ; 42 : 417-9.
- 74 Sarciron ME, Delabre I, Walbaum S, Raynaud G, Petavy AF. Effects of multiple doses of isoprinosine on *Echinococcus multilocularis* metacestodes. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 36 : 191-4.
- 75 Sarciron ME, Walbaum S, Arsac C, Raynaud G, Petavy AF. *Echinococcus granulosus* : isoprinosine treatment of the metacestode stage. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; 48 : 658-65.
- 76 Sarciron ME, Walbaum S, Petavy AF. Effects of isoprinosine on *Echinococcus multilocularis* and *E. granulosus* metacestodes. *Parasitol Res* 1995 ; 81 : 329-33.
- 77 Rame JM. Traitement de l'échinococcose alvéolaire hépatique par l'isoprinosine [thèse]. Besançon : université de Franche-Comté ; 1997.
- 78 Harraga S, Godot V, Bresson-Hadni S, Pater C, Beurton I, Bartholomot B, et al. Clinical efficacy of and switch from T helper 2 to T helper 1 cytokine profile after interferon alpha2a monotherapy for human echinococcosis. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 205-6.
- 79 Harraga S, Godot V, Podoprigora G, Liance M, Vuitton DA. Effects of rIFN α -2a treatment on the functions of peritoneal macrophages in *E. multilocularis* infected C57BL/6J mice. In : Larrieu E, Romeo S, Merapide C, Eds. XXXIII Archivos Internacionales de la hidatidosis. San Carlos de Bariloche : Consejo Provincial de Salud Publica ; 1999. p. 383.
- 80 Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis : from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000 ; 55 : 205-13.
- 81 Björkstén B. The environment and sensitisation to allergens in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997 ; 8 Suppl 10 : 32-9.
- 82 Warner JA, Jones CA, Jones AC, Miles EA, Francis T, Warner JO. Immune responses during pregnancy and the development of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1997 ; 8 Suppl 10 : 5-10.