

D La thérapie par des helminthes

Les allergies sont de plus en plus courantes dans les pays développés et l'augmentation de cette incidence reste encore largement inexpliquée [29,170]. La relation entre l'amélioration des conditions d'hygiène notamment au cours de l'enfance et les maladies allergiques et/ou auto-immunes, telles que les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ou l'asthme, fait l'objet d'une attention particulière [130]. Ainsi, une augmentation de l'incidence des MICI dans les pays en voie de développement, parallèlement à leur niveau d'industrialisation [171] a été mise en évidence par des études épidémiologiques. Jusqu'à aujourd'hui, aucun traitement permettant de guérir d'allergies sévères n'a été trouvé et certaines thérapies mises en place ne sont pas dépourvues d'effets secondaires [216]. Le rôle possible d'une moindre exposition aux helminthes (vers parasites) lors d'**allergie** a été suggéré par plusieurs travaux [77].

Les helminthes sont des vers parasites infectant les humains partout dans le monde (spécialement dans les régions chaudes). Selon les espèces, la contamination se fait par contact avec de l'eau, un sol ou de la nourriture contaminés. Plus d'un tiers des humains en sont porteurs, spécialement les enfants vivant dans de mauvaises conditions sanitaires. L'homme est conduit à être exposé à d'autres helminthes à travers les pratiques agricoles ; la chasse, la proximité avec les animaux. Selon les espèces d'helminthes, le milieu de développement chez l'homme est différent : la lumière intestinale, les canaux biliaires, les poumons, le sang. Pour pouvoir se développer dans leur hôte, les helminthes doivent échapper au système immunitaire de cet hôte.

Des modèles expérimentaux d'allergie ont montré que les helminthes parasites pouvaient protéger contre la réaction allergique en induisant une certaine immunosuppression [197,254]. Ces constatations ont poussé certaines équipes à proposer des helminthes comme nouvelle piste thérapeutique afin de traiter certaines maladies allergiques.

Nous allons donc voir quelle est l'action des helminthes sur le système immunitaire et l'organisme avant d'envisager l'application clinique de l'helminthe-thérapie.

.D.1. Les helminthes sont-ils immunosuppresseurs ?

D.1.1 Quelques bases sur les mécanismes immunitaires concernés [240]

Après le passage des barrières physiques de l'organisme par le pathogène, une réponse immunitaire innée se déclenche. Associée à une réponse immunitaire adaptative, elle devrait éliminer l'intrus.

La réponse immunitaire innée se met en place grâce à la reconnaissance de caractéristiques moléculaires associées au pathogène. Ainsi, les **phagocytes** (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, cellules cytotoxiques comme les natural killers NK) contrôlent l'invasion. Les cellules du système immunitaire inné, présentent les **antigènes** du pathogène rencontré à des **lymphocytes** T et B, induisant de ce fait une réponse immunitaire adaptative. Les lymphocytes B sécrètent des immunoglobines E (IgE), anticorps dirigés contre l'antigène (pour l'élimination des pathogènes extracellulaires). Les lymphocytes T quant à eux, éliminent les parasites intracellulaires et sont responsables des réactions allergiques. Cette réponse immunitaire adaptative est plus importante au fur et à mesure des expositions à un même antigène car il y a formation de cellules mémoires B et T (on parle alors de réponse immunitaire acquise).

Les lymphocytes T sont caractérisés par un antigène de surface appelé CD (Cluster of Differentiation). L'antigène présent sur tous les lymphocytes T est le CD3, faisant partie du récepteur reconnaissant les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Parmi les lymphocytes T, une différence est faite entre les lymphocytes T-cytotoxiques (CD8+) et les lymphocytes T helper (CD4+).

Les CD4+ peuvent orchestrer les deux réponses immunitaires innée et adaptative en « appelant à l'aide » macrophages, NK, lymphocytes T-CD8+, lymphocytes B. Les lymphocytes T helper (Th) se divisent en deux catégories : Th1 et Th2, coordonnant l'activité d'effecteurs différents. Les sécrétions différentes de cytokines distinguent les deux catégories.

La lignée Th1 est engagée dans l'éradication de pathogènes intracellulaires (bactéries, virus) et est caractérisée par la production d'IL-2 (Interleukine 2), d'IL-12 et de IFN γ (interféron gamma). La lignée Th2 stimule la production d'anticorps par les lymphocytes B, le recrutement d'éosinophiles et est caractérisée par la production d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13. La voie Th2 stimule l'élimination des infections parasitaires helminthiques et provoque les réponses allergiques.

Les **cytokines** produites par la voie Th2 régulent le développement et l'activité de la voie Th1 et inversement. Par exemple, l'IFN γ produit par la voie Th1 amplifie le développement de Th1 et inhibe la prolifération des lymphocytes Th2. De cette manière, les helminthes peuvent induire une réponse immunitaire qui pourrait atténuer la voie Th1.

Une troisième catégorie de lymphocytes CD4+, désignée par Th17, a été découverte dernièrement et est caractérisée par la production d'IL-17. Les voies Th1 et Th2 peuvent inhiber la voie Th17 mais ce n'est pas réciproque. L'IL-17 est élevée dans diverses conditions inflammatoires dont l'arthrite rhumatoïde, l'asthme et les maladies inflammatoires de l'intestin.

Une autre population de lymphocytes T est regroupée sous le nom de lymphocytes régulateurs (Treg), avec un profil sécrétoire (IL-10) différent des Th1, Th2 et Th17. Ces lymphocytes Treg suppriment les réponses immunitaires excessives de Th1, Th2, Th17, ils jouent un rôle important dans la maintenance de l'auto-tolérance, prévenant des maladies auto-immunes et inhibant les maladies inflammatoires comme l'asthme et les maladies inflammatoires de l'intestin.

D.1.2 L'hypothèse de l'hygiène

L'espèce humaine est en contact étroit avec les helminthes depuis plus de 100 000 ans. Cette co-évolution de longue durée aurait permis une sélection de traits antigéniques chez l'homme, permettant de tolérer dans une certaine mesure, l'infection helminthique. Selon cette hypothèse, appelée hypothèse de la « Boucle d'or » (goldilocks hypothesis), un inoculum parasitaire peu important stimulerait les lymphocytes Treg, qui assurent une tolérance par l'hôte humain. Une infestation massive pourrait quant à elle causer directement des lésions. A l'opposé, le fait de ne plus être en contact avec le parasite serait associé à un défaut de tolérance du système immunitaire prédisposant à l'apparition de désordres auto-immuns (hypothèse de l'hygiène) [157,315].

Le traitement industriel des eaux usées, l'amélioration des conditions d'élevage des animaux, le contrôle sanitaire des industries alimentaires, ont été à l'origine d'une rupture du cycle des helminthes dans les pays développés. Des études autopsiques menées aux États-Unis avant 1940 montraient que 17% des individus étaient exposés à *Trichinella spiralis* alors qu'aujourd'hui moins de 5 personnes par an contractent cette infection dans ce pays [157]. Cette moindre exposition aux helminthes favoriserait le développement de maladies auto-immunes et d'allergies.

Il a été montré chez l'homme que l'éradication des schistosomiasés ou des helminthiases intestinales augmentait la réactivité à la poussière domestique [304]. En opposition, une autre étude montrait qu'un traitement anti-helminthes pris pendant un an, n'avait pas d'effets sur le risque de maladies allergiques [48].

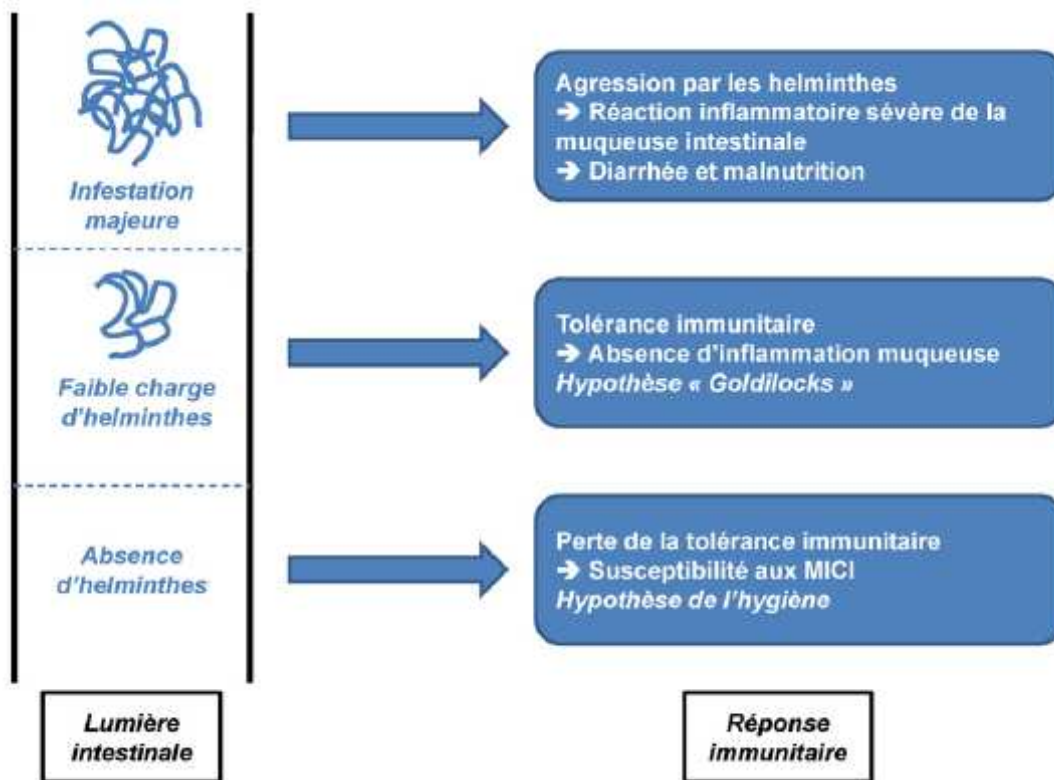
Une étude cas-témoin en Éthiopie [257] a montré que les gens infectés par les ankylostomes présentaient une basse fréquence d'asthme, observation rapportée également au Vietnam [84].

La sclérose en plaque est une autre maladie répartie selon un gradient nord-sud avec une prévalence grandissante dans les pays développés [83]. Cette augmentation est corrélée à la diminution du portage de *Trichuris trichiura* [83].

Concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les données sont nombreuses et montrent une corrélation inverse entre la prévalence des MICI et la fréquence de l'infection helminthique [157,315]. Les MICI comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces maladies sont complexes et leur étiologie multifactorielle reste mal connue. L'hypothèse principale avancée pour expliquer le développement des MICI serait une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse. Cette réponse immunitaire, dirigée contre des éléments de la flore intestinale surviendrait chez des patients génétiquement prédisposés.

L'hypothèse de l'hygiène et de la boucle d'or (Fig.11) impliqueraient que les helminthes aient une certaine action anti allergique.

Figure 11 Illustration de l'hypothèse de la Boucle d'or (ou Goldilocks en anglais) et de l'hygiène à travers l'exemple d'helminthes parasites digestifs



Un faible inoculum d'helminthes stimulerait l'apparition de lymphocytes T régulateurs dont l'effet est d'assurer une tolérance immunitaire de ces parasites par l'homme. Une infestation massive peut causer des lésions de la muqueuse intestinale, alors que l'absence de contact avec le parasite serait associée à un défaut de tolérance du système immunitaire prédisposant ainsi à l'apparition de désordres auto-immuns (hypothèse de l'hygiène).

Source : Laclotte C., Oussalah A., Rey P., Bensenane M., Pluvinage N., Chevaux J.-B., Trouilloud I., Serre A.-A., Boucekine T., Bigard M.A., Peyrin-Biroulet L. Helminthes et maladies inflammatoires chroniques Intestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 1064—1074

.D.2. Helminthes : allergiques ou anti-allergiques ?

Les helminthes induisent majoritairement une forte réponse Th2 chez l'homme [80, 240,254]. De plus, tout en empêchant le développement d'une réponse Th1, les helminthes limitent le risque d'observer une réponse Th2 excessive... d'où l'idée de les utiliser comme immunomodulateurs. Alors les helminthes ont-ils un potentiel antiallergique ?

Les helminthes sont suspectés de soutenir certaines **atopies**, par l'induction d'IL-4 menant au développement accru de cellules allergisantes de la voie Th2 [80]. Les taux d'**éosinophiles** et de **mastocytes** activés élevés, peuvent augmenter l'inflammation de type allergique. L'irritation mécanique, par la migration larvaire, de sites d'inflammation allergique (dans les poumons, ou le tractus digestif), pourrait également augmenter l'expression d'une atopie. En effet, la réponse inflammatoire induite au niveau de ces sites, rend le système immunitaire plus sensible aux allergènes présents (qui seront détectés et présentés par les CPA).

Certains produits d'helminthes agissent directement comme des allergènes (par exemple *Anisakis simplex*) [80]. Il existe certains exemples dans lesquels l'infection par les helminthes est associée à une augmentation de l'allergie [80], cependant la plupart des études suggèrent l'opposé.

Une étude a montré que la présence d'IL-10 dans le sérum de patients infectés par des schistosomes était associée à un test allergique négatif [305]. Ces résultats suggèrent que l'IL-10 (sécrété par les lymphocytes Treg et les CPA) est sécrétée en réponse à une infection helminthique chronique et interfère avec les mécanismes effecteurs de l'allergie (dégranulation des mastocytes, prolifération des lymphocytes Th2). Lors de l'infection de la souris par différents helminthes, la réponse allergique est supprimée et associée à la présence d'IL10 et de lymphocytes Treg [80].

D'autres mécanismes sont impliqués dans la réduction de la réponse allergique [80] :

- induction de macrophages « alternatifs » : supprimerait les fonctions des lymphocytes T
- hypothèse peu probable des IgE bloquées : protection contre la dégranulation des mastocytes et des basophiles par saturation des sites de clivages de ces cellules aux IgE ; de ce fait les IgE spécifiques de l'allergène ne pourraient pas agir.
- induction de cellules B immunosuppressives

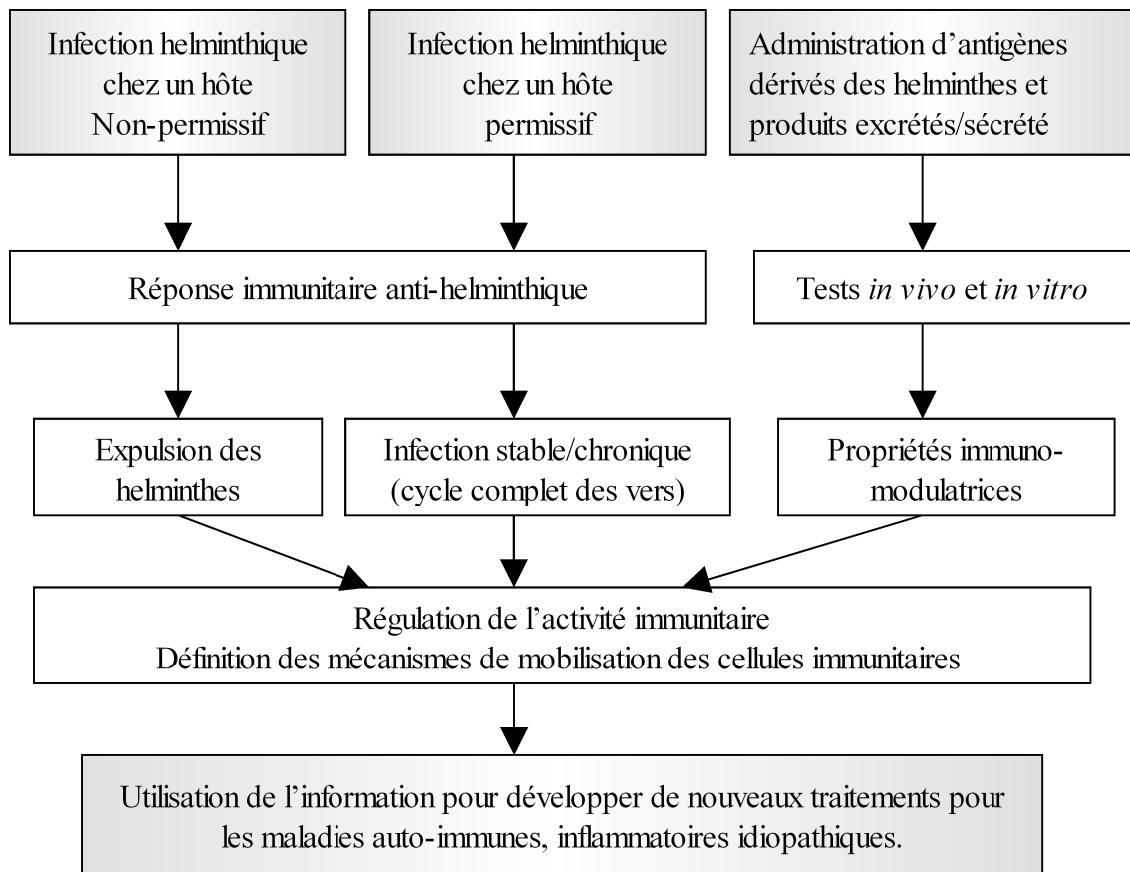
Les méta-analyses des données publiées arrivent à la conclusion que certains types d'helminthes favorisent l'exacerbation ou la génération de réponses allergiques alors que d'autres semblent protéger (Tabl.5) ou encore provoquer des effets controversés [80]. Les données fournies par les études sur les modèles animaux, laissent peu de doutes à propos de l'effet améliorateur de l'infection helminthique sur les immunopathologies : le bénéfice pour la santé est obtenu par plusieurs approches schématisés sur la figure 12.

Tableau 5 Helminthes dont les propriétés de protection/induction/exacerbation des réponses allergiques ont été rapportées

Protection contre les allergies	Induction/exacerbation des réponses allergiques
Etudes épidémiologiques	Etudes épidémiologiques
<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Anisakis simplex</i>
<i>Intestinal helminths</i> (en particulier les ankylostomes)	<i>Ascaris spp.</i>
<i>Enterobius vermicularis</i>	<i>Fasciola hepatica</i>
<i>Schistosoma haematobium</i>	<i>Enterobius vermicularis</i>
<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Hook worm</i>
<i>Trichuris trichiura</i>	<i>Toxocara spp.</i>
<i>Oxyuris spp.</i>	
Expérimentation animale	Expérimentation animale
<i>Heligmosomoides polygyrus</i>	<i>Ascaris suum</i>
<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>	<i>Brugia malayi</i>
<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>
<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Toxocara canis</i>
<i>Strongyloides venezuelensis</i>	<i>Trichinella spiralis</i>
	<i>Schistosoma spp</i> et oeufs

Source : Erb K.J. Can helminths or helminth-derived products be used in humans to prevent or treat allergic diseases? Trends in Immunology Vol.30 No.2

Figure 12 Illustration de l'infection helminthique au service de la santé



Source : McKay D.M. The therapeutic helminth? Trends in Parasitology Vol.25 No.3 (2008)

.D.3. Les dangers potentiels de l'usage thérapeutique des helminthes

Utiliser des helminthes vivants pourrait créer directement une pathologie immune sévère. Dans le cas d'helminthes résidant dans le tractus digestif, ils pourraient engendrer des vomissements, diarrhées connus pour certaines affections helminthiques. D'autres effets secondaires potentiels de leur usage seraient une réaction anaphylactique ou allergique. Cependant la plupart des infections helminthiques ne sont pas responsables d'anaphylaxie chez les personnes infectées parce que le parasite et l'hôte ont développé des mécanismes d'inhibition (vus aux paragraphes précédents). Nous avons vu également les controverses à propos de l'effet anti-allergie ou non des helminthes.

L'avantage dans l'utilisation de pathogènes humains est que les effets secondaires sont connus et que des médicaments antihelminthiques sont disponibles pour en tuer une grande partie. L'usage de *Trichuris suis*, un vers parasite de l'intestin du porc, a été testé chez l'homme dans le traitement de MICI. Les chances que cet helminthe soit pathogène pour l'homme sont faibles étant donné qu'il est parasite naturel du porc et qu'aucune infection pathogène à *T. suis* n'a été rapportée [157]. La prévalence d'infection à *T. suis* chez le porc varie de 19 à 45% à travers le monde alors que la prévalence de l'infection humaine pour ce parasite est très faible [157]. Les études produites sur

l'infection expérimentale de l'Homme par *T. suis* ne rapportent aucun effet secondaire. Dans les expériences de Summers *et al.* plus de 120 patients atteints de MICI ont reçu plus de 2000 doses d'œufs de *T.suis*, certains pendant plus de quatre ans [287]. En Europe, la tolérance rapportée est aussi excellente [287], même avec des traitements immunosuppresseurs en cours.

Deux cas de complication suite à un traitement par *T. suis* ont été rapportés. Le premier, a développé 6 mois après le traitement, une **iléocolite** étendue, de gravité modérée à sévère, associée à une atteinte rectale ulcérée et une sténose du côlon descendant [151]. Les biopsies ont retrouvé la présence intramuqueuse de *T. suis* traduisant une infection parasitaire patente. Le fait que le patient ai reçu un traitement par anti-TNF avant l'ingestion d'helminthes pourrait suffire à expliquer la survenue d'une infection parasitaire invasive puisque le TNF est connu pour être essentiel dans la défense de l'hôte contre les infections par helminthes. Les essais cliniques publiés n'utilisent pas l'anti-TNF. Le risque d'infection iatrogène peut cependant être par la suite maîtrisé par un traitement antihelminthique. Pour Hsu *et al.* [129], les patients non répondeurs au traitement par les helminthes devraient systématiquement bénéficier d'un traitement antiparasitaire pour plus de sécurité. Le second cas est un *sepsis* grave chez un patient traité par helminthes [267] : le parasitisme a favorisé le développement d'une co-infection par *Campylobacter jejuni*. La tolérance à long terme de ce traitement n'a pas encore été établie.

.D.4. Les essais cliniques de traitement par les helminthes

D.4.1 Helminthe-thérapie avec *Necator americanus*

L'infection simultanée de *Necator americanus* et *Ancylostoma duodenale* est rencontrée parmi les gens pauvres sous les zones tropicales (740 millions de cas). L'effet pathogène majeur survient lorsque les parasites adultes causent une **anémie** par la perte intestinale de sang. En dépit de la morbidité associée à l'infection par ce vers, certains effets sont apparemment bénéfiques chez les hôtes souffrant de **Maladie de Crohn** ou de maladies liées à une suractivation immunitaire. Le Dr. David Pritchard de l'Université de Nottingham, UK et Jasper Lawrence d'Autoimmune Therapies, Tijuana, Mexico, se sont eux-mêmes infectés avec les vers et ont rapporté de bons résultats concernant la diminution des symptômes préexistants avec une stabilisation de la maladie [289]. Lawrence déclare que grâce à cette thérapie, son asthme sévère et ses allergies saisonnières sont en rémission.

Mortimer *et al.* [193] ont mené une étude pour déterminer la dose de larves à administrer pour obtenir un seuil voulu d'œufs par gramme chez l'humain, en vue de produire des essais cliniques sur l'asthme. L'infection par 10 larves de *N. americanus* est bien tolérée et paraît être une dose convenable pour des études cliniques préliminaires.

Ce parasite pourrait être utilisé pour traiter la maladie de Crohn [53]. La maladie de Crohn est un type de MICI où la paroi du tractus gastro-intestinal inflammée est à l'origine de diarrhées sévères et de douleurs abdominales.

D.4.2 Helminthe-thérapie avec *Trichuris suis*

Summers *et al.* ont produit plusieurs études sur l'utilisation de *T. suis* chez des patients atteints de MICI (Tabl.6)

Tableau 6 Efficacité et tolérance des helminthes dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (résultats en intention de traiter).

Références	Type d'essai	Nombre de patients	Schéma thérapeutique et suivi	Objectifs	Résultats
Summers et al. [24]	Ouvert	4 MC CDAI ≥ 220	2500 œufs de <i>T. suis</i> puis suivi toutes les deux semaines pendant 12 semaines. Pour deux MC et deux RCH : 2500 œufs toutes les trois semaines pendant 12 semaines	Tolérance	Aucun effet secondaire clinique et biologique
		3 RCH SCCAI > 4		Efficacité CDAI SCCAI	Efficacité : CDAI < 150 : 0,75 CDAI↓100 points : 0,25 SCCAI < 4 : 3/3
				IBDQ	IBDQ ≥ 170 : 6/7
Summers et al. [25]	Ouvert	29 MC CDAI ≥ 220	2500 œufs de <i>T. suis</i> toutes les trois semaines pendant 24 semaines	Tolérance	Aucun effet secondaire
				Efficacité CDAI à S12 et S24	Efficacité S12 : CDAI < 150 : 19/29 (66 %) S12 : CDAI↓100 : 22/29 (76 %) S24 : CDAI < 150 : 21/29 (72 %) S24 : CDAI↓100 points : 23/29 (79 %)
Summers et al. [26]	Randomisé contrôlé contre placebo, double insu	54 RCH	24 : placebo	Primaire : UCDAI↓4 points	43 % (13/20) vs 17 % (4/24) ; <i>p</i> = 0,04
		UCDAI ≥ 4	30 : 2500 <i>T. suis</i> toutes les 2 semaines pendant 12 semaines	Secondaire :	10 % (3/30) vs 4,2 % (1/24), <i>p</i> = NS
				UCDAI = 0—1 Tolérance	Aucun effet secondaire

MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique ; CDAI : Crohn's Disease Activity Index ; SCCAI : Simple Clinical Colitis Activity Index ; UCDAI : Ulcerative Colitis Disease Activity Index ; NS : non significatif ; S : semaine ; IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Index

MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique ; CDAI : Crohn's Disease Activity Index ; SCCAI : Simple Clinical Colitis Activity Index ; UCDAI : Ulcerative Colitis Disease Activity Index ; NS : non significatif ; S : semaine ; IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Index.

Source : Laclotte C., Oussalah A., Rey P., Bensenane M., Pluvinage N., Chevaux J.-B., Trouilloud I., Serre A.-A., Boucekine T., Bigard M.A., Peyrin-Biroulet L. Helminthes et maladies inflammatoires chroniques Intestinales. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 1064—1074

La première étude voulait déterminer la tolérance du traitement par helminthes chez les patients atteints de MICI [284]. Une rémission clinique (définie par un score CDAI -Crohn disease activity index- inférieur à 150) a été obtenue chez trois malades sur les quatre. Pour les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH), une rémission clinique a été observée chez les trois patients avec une réduction de 57 % en moyenne du score d'évaluation. Afin de préciser la tolérance de ce traitement, quatre patients ont reçu plusieurs doses d'œufs de *T. suis* toutes les trois semaines pour une durée de suivi minimale de 30 semaines. Aucun effet secondaire clinique ou biologique (objectif principal) n'a été observé.

Le second essai ouvert a ensuite porté uniquement sur des patients atteints de MICI majoritairement réfractaires au traitement médical standard, dans l'intention de traiter la MICI [285]. Ils ont reçu 2500 œufs de *T. suis* toutes les trois semaines pendant 24 semaines. L'activité clinique de la maladie était évaluée aux semaines 12 et 24. Quatre sujets ont été sortis de l'étude avant la semaine 12 en raison d'une maladie toujours active et une femme en raison d'une grossesse. Une réponse clinique et une rémission clinique étaient observées chez respectivement, 76 % (22/29) et 66 % (19/29) des patients à la semaine 12 ; ces chiffres étaient respectivement, de 79 et 72 % à la semaine 24. Comme dans l'étude précédente, aucun effet secondaire n'a été observé chez les 29 sujets inclus.

Enfin, la dernière étude est un essai randomisé contre placebo chez 54 patients atteint de RCH active [286]. Vingt-quatre patients ont été traités par placebo et 30 patients ont reçu 2500 œufs de *T. suis* toutes les deux semaines pendant 12 semaines ; 52 sujets ont complété l'étude (2 ont été exclus pour violation du protocole). Une réponse clinique était plus fréquente chez les patients traités par helminthes que dans le groupe placebo (respectivement, 43,3 % versus 17 % ; $p = 0,04$) ; les taux de rémission clinique n'étaient toutefois pas significativement différents dans les deux groupes. Plusieurs critiques de forme ont été émises à l'encontre de la mise en forme des résultats. Pour Mayer [179], le nombre de patients répondeurs et l'intensité de la réponse clinique étaient trop faibles pour tirer des conclusions définitives sur la place des helminthes dans le traitement de la RCH.

Une étude randomisée en double aveugle avec un groupe contrôle sous placebo, de Bager *et al.*, avait pour objectif de déterminer l'efficacité de l'helminthe-thérapie pour les rhinites allergiques [12]. Cent personnes atteintes de rhinite allergique induite par le pollen, ont été réparties ainsi : 47 personnes sous placebo et 49 personnes qui ont ingéré 8 doses de 2500 œufs à un intervalle de 21 jours. Des diarrhées transitoires à 41 jours ont été observées chez 33% des patients traités avec les oeufs (2% pour le placebo). Une augmentation des taux d'éosinophiles, d'IgE *T.suis* spécifiques, d'IgG, d'IgA est mesurée chez le groupe traité sans aucun changement significatif des symptômes. Les auteurs concluent que la thérapie avec les œufs de *T.suis*, n'a aucun effet sur la rhinite allergique mais induit une réponse clinique et immunologique correspondant à une infection par les helminthes.

En résumé, le caractère monocentrique des études disponibles, avec des résultats qui n'ont pas été reproduits par des équipes indépendantes (concernant les MICI), et le fait que seuls deux essais randomisés contre placebo aient été menés à ce jour, ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur l'efficacité thérapeutique.

.D.5. Bilan

Beaucoup de questions restent sans réponse quant à la protection des helminthes envers les désordres allergiques. Les données épidémiologiques ne permettent pas de conclure même si de nombreuses (mais pas toutes) expériences chez l'animal montrent une réduction de l'allergie. Ces expériences ne reflètent pas des conditions réelles avec des souris dans un environnement sans contact avec de multiples allergènes et des helminthes non-utilisables chez l'homme. L'application à l'homme donnera-t-elle les mêmes résultats ? La thérapie est-elle vraiment sûre pour les patients ? Sous quelles conditions (dose, durée) la thérapie pourrait-elle être efficace ? Quel est le mécanisme de protection ? L'étude des réactions aux infestations helminthiques a notamment été l'occasion de donner un nouvel éclairage sur l'épidémiologie et la physiopathologie des MICI.

E La thérapie par des poissons

La Turquie, riche de 1800 sources chaudes, possède une source originale qui attire de nombreux curieux et personnes souffrant de problèmes dermatologiques [246].

Tout commence vers 1917 : d'après l'histoire locale, à 1660 m d'altitude, dans la province de Sivas (Fig.13), un berger, au pied blessé, se serait baigné dans les retenues d'eau naturelles qui auraient guéri sa blessure [144,246]. Ces sources thermales ont la particularité d'abriter de petits poissons qui ne sont pas étrangers au développement de cette station thermale appelée Kangal Hot Spring (leur site web : <http://www.balikli.org>). La station a une réputation mystique car on ne possède aucune information sur la manière dont les poissons sont arrivés dans la région. Les premières piscines thermales publiques ont été construites en 1963 et les premières cures pour traiter le psoriasis sont rapportées dès 1980 [314,144,246].

Après une brève présentation des poissons de Kangal et de leur milieu, nous nous pencherons sur leur usage pour traiter le psoriasis.

Figure 13 Carte de la Turquie



Source : World Factbook, édité par la Central Intelligence Agency des États-Unis d'Amérique.

.E.1. Les célèbres poissons de Kangal

L'eau de la source est toute l'année à une température de 35°C, avec un pH légèrement alcalin de 7,2 et une valeur d'oxygène de 2,9 ppm [207]. L'eau est riche en calcium, magnésium et particulièrement en sélénium (1,3 mg/l) [144,246].

La caractéristique essentielle de Kangal spring est sans aucun doute, ses habitants aquatiques, surnommés par les locaux « doctor fish ». Deux espèces différentes appartenant à la famille des cyprinidés, sont retrouvées dans les étendues d'eau de la source [314,296] :

- *Cyprinion macrostomus macrostomus* surnommé « striker » : 15 à 20 cm de long, il possède une bouche terminale.
- *Garra rufa obtusa* (Photo 12): 19 cm de long maximum, sa bouche ventrale en forme de croissant lui permet d'adhérer par succion aux rochers pour se nourrir de plancton. Deux stades sont différenciés : le « jabber », forme immature qui va perdre ses spots latéraux durant la maturation pour devenir un « licker ».

Gara rufa est considéré comme le plus efficace dans le traitement des maladies de peau.

Garra rufa se retrouve dans les rivières du Nord et du centre du moyen orient, principalement en Turquie, Syrie, Iraq et Iran. Il est protégé de l'exploitation commerciale en Turquie en raison de la surexploitation des ressources pour l'export. *Garra rufa* peut être gardé en aquarium entre 17 et 27°C.

Ces deux poissons sont omnivores et se nourrissent normalement de zooplancton et de phytoplancton. Les températures élevées de l'eau de source sont la cause d'une quantité insuffisante de plancton pour les poissons. Ainsi, les poissons ont une croissance ralentie et deviennent des prédateurs agressifs. Dans les piscines, la pauvreté des ressources rend la peau humaine attractive. Les « strikers » (déchireurs) interviennent en premier, attaquant la peau affectée en mordillant la surface. Les « jabbers » (perceurs) creusent la peau ramollie par l'eau tiède et sont parfois à l'origine de saignements. Les « lickers » (polisseurs) avalent les débris en lissant ainsi la peau et sécrétant une enzyme utilisée dans le traitement topique du psoriasis (l'anthraline : freine la synthèse de l'ADN et la mitose de l'épiderme hyperplasique). La peau squameuse est attaquée en priorité par les poissons qui ne lèsent généralement pas la peau saine. Ce nettoyage est accompagné de sensations de chatouillement.

Photo 12 *Garra rufa*



© Emma Turner, Source : Thoene Martin. Pictorial Species Search Index → *Garra* species. Site de Loaches oneline [en ligne]
<http://www.loaches.com/species-index/pictorial-species-search-index/garra-species>

E.2. Utilisation des « doctor fish » dans le traitement du psoriasis

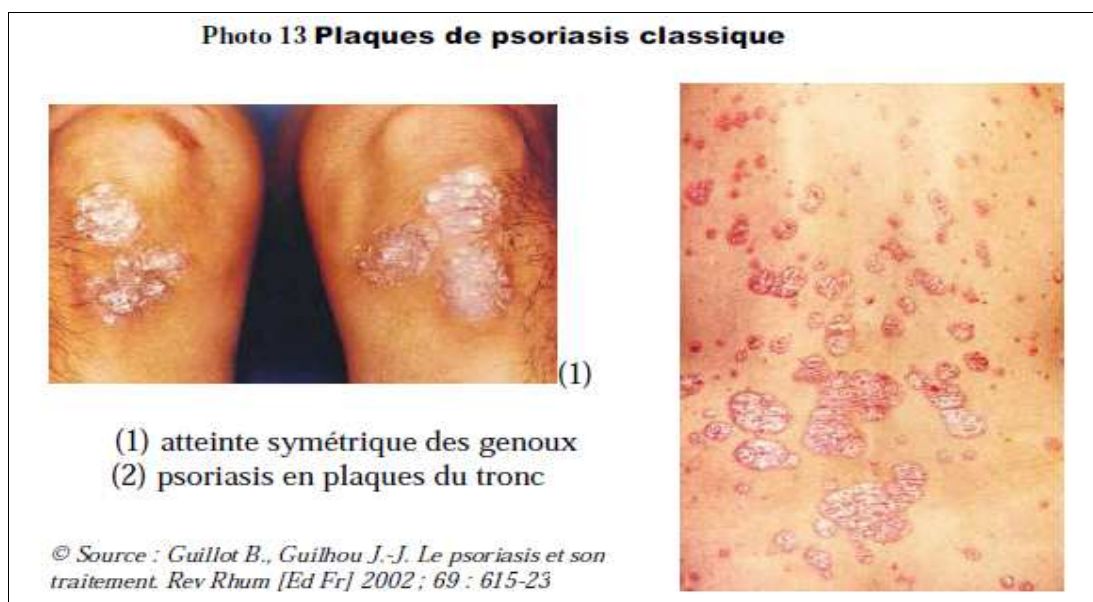
Un terme a été proposé récemment pour désigner le traitement par ces poissons : l'ichthyothérapie.

L'usage de ce traitement dans le psoriasis a fait l'objet de quelques études pour objectiver son efficacité et les phénomènes qui concourent à la guérison.

E.2.1 Mais avant quelques mots sur le psoriasis[106] :

Le psoriasis est une maladie de la peau commune avec une distribution mondiale : la prévalence estimée en Europe et aux États-Unis est de 2%. Le psoriasis est une maladie multifactorielle responsable d'une anomalie de la prolifération et de la différenciation **kératinocytaire**. Il en résulte des lésions **érythémato-squameuses**, parfois **pustuleuses**, en particulier aux zones de friction (Photo 13). Le psoriasis peut atteindre la peau, les muqueuses buccale et génitale, ainsi que les articulations. Il peut apparaître sur une égratignure, sur des lésions dermatologiques déjà existantes, des zones de frottement, des zones d'anciens traumatismes et à nouveau sur des lésions de psoriasis dont le sujet souffre déjà : on parle de phénomène de Koebner. Inversement, lorsqu'une région de peau psoriasique blanchit après un traumatisme on parle de phénomène de Koebner inverse.

Des facteurs génétiques, environnementaux (stress, agents infectieux), immunologiques (inflammation chronique auto-immune) sont impliqués dans la pathogenèse. Des avancées considérables ont été réalisées dans la gestion de la maladie mais il n'y a pas de guérison possible ni de moyen de traitement sûr, simple et invariable. Le traitement du psoriasis fait appel à trois types de moyens : les traitements locaux, les traitements systémiques, la photothérapie. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou en association. Certains patients se tournent vers des méthodes alternatives ou des traitements complémentaires.



E.2.2 Etudes publiées sur l'ichthyothérapie

Photo 14 Patient assis dans la piscine de soins durant la thérapie avec les *Garra rufa*



© Source : Grassberger M., Hoch W. Ichthyotherapy as Alternative Treatment for Patients with Psoriasis: A Pilot Study. eCAM 2006;3(4):483-488

L'ichthyothérapie fait partie des traitements alternatifs et/ou complémentaires.

En 2000 Ozcelik *et al.* [206] ont testé l'efficacité de l'ichthyothérapie des sources de Kangal sur 87 patients atteints de psoriasis classique. La durée minimale de traitement était de 11 jours avec une durée quotidienne de station dans les piscines de 7,4 heures. Une diminution significative du score calculé grâce au Psoriasis Area Severity Index (PASI), a été rapportée à chaque relevé (jours 3, 6, 9, 12, 15, 21). Le score PASI prend en compte l'extension des surfaces lésée ainsi que la sévérité de l'érythème, de la desquamation, et de l'induration (0 : pas de psoriasis, 72 : sévérité maximale). Chez 35 patients, ont été observées des rémissions plus longues que les rémissions obtenues par les traitements avec des corticoïdes topiques.

Entre 2002 et 2004, en Australie, Grassberger *et al.* [101], ont traité 67 patients atteints de psoriasis pour évaluer l'efficacité de l'ichthyothérapie en dehors de la région de Kangal. Contrairement à la méthode classique, le « bain avec les poissons » était limité à 2 heures quotidiennes dans des bassins individuels (Photo 14). La thérapie a été combinée avec une courte application d'UVA pour simuler les conditions naturelles de Kangal. Trois semaines après le début de la thérapie, le score PASI a baissé de 71% (Photo 15). Respectivement 46% et 45% des patients ont vu le score diminuer des 75% et 50%. A la fin du traitement, 90% des patients envisagent d'y avoir à nouveau recours.

Photo 15 Trois patients avant et après ichthyothérapie combiné aux radiations UVA pendant 3 semaines



© Source : Grassberger M., Hoch W. Ichthyotherapy as Alternative Treatment for Patients with Psoriasis: A Pilot Study. *eCAM* 2006;3(4)483-488

Les mécanismes complexes de l'action de l'ichthyothérapie de Kangal ne sont pas complètement compris. Le nettoyage par les poissons des plaques de psoriasis facilite ensuite la pénétration de la lumière ultraviolette naturelle et contribue à la « guérison » des lésions [206]. L'eau chaude pourrait également jouer un rôle, associée au stress psychologique réduit par la nature relaxante du traitement.

.E.3. Bilan

Les *Garra rufa* sont aujourd'hui célèbres et leur usage se répand dans le monde. Des établissements mettent en place des cures spécifiques pour traiter le psoriasis et l'eczéma. Le monde de la cosmétique s'y intéresse et l'utilise en guise de gommage et de massage activant la microcirculation. En 2006, des spas utilisant le « doctor fish » ont ouvert à Hakone au Japon, à Umag en Croatie, où les poissons sont utilisés pour nettoyer les baigneurs et le spa [321]. D'autres spas ont ouvert également à Hainan en Chine, comme en Belgique, aux Pays-Bas, en Corée du Sud, à Singapour, en Slovaquie, à Surat en Inde, en Indonésie, en Malaisie et à Hong-Kong [321]. En 2008, aux Etats-Unis, un service de pédicure utilisant le “doctor fish” a fait l'objet d'un reportage à la BBC [18] (Photo 16), où il est vanté pour son effet de rajeunissement de la peau, de relaxation en communion avec la nature. La même année, la SARL Py-khuan voit le jour en France, elle propose notamment la fourniture des poissons et l'installation du matériel nécessaire à leur utilisation [67].

Photo 16 Pédicure par ichthyothérapie



© Source : Planetkdo. La nouvelle vague de pédicure débarque en France. Site de Orsérie [en ligne]
<http://www.orserie.fr/style-attitude/article/la-nouvelle-vague-de-pedicure-2789> (page consultée le 20