

Résumé

Dans le cadre des objectifs de notre thèse, nous nous sommes intéressés chez l'homme à l'exploration *in vivo* et *in vitro*, des cytokines exprimées dans le parcours des réponses immunitaires au cours de l'infection par *Echinococcus granulosus* en vue de situer l'implication du ratio Th1/Th2 dans l'évolution de la pathologie en fonction de la localisation anatomique du kyste (localisations fréquentes et rares), le stade clinique, l'évolution clinique et l'immunoréactivité des patients envers l'antigène majeur. L'analyse du profil des cytokines a été également réalisé chez les patients présentant des formes à complication (Fissuration du Kyste, rupture, calcification du kyste et les patients en phase de récurrence). La production des cytokines a été étudiée en relation avec l'isotype d'immunoglobuline. Des teneurs significatives en IFN- γ , Il-12, Il-16, Il-18, Il-4, Il-5, Il-10 et Il-13 ont été détectées dans les sérums de patients en comparaison aux sujets « contrôles » ($p < 0.001$), suggérant la coexistence des deux voies Th1/Th2 et probablement la voie Treg, dans le mécanisme de défense mis en jeu par l'homme au cours de l'évolution de la parasitose. La comparaison des niveaux de production de ces médiateurs en fonction de la localisation anatomique des kystes montre que les teneurs sériques en IFN- γ , Il-12, Il-16 et Il-18 mesurées chez les patients atteints d'hydatidose à localisations fréquentes (hépatiques, pulmonaire ou les deux localisations associées) et répondant à une évolution classique, sont nettement supérieures à celles observées chez les porteurs de localisations rares ou secondaires ou des formes « à complications », chez lesquels une production substantielle en cytokines marqueurs de la voie Th2/Treg, Il-4, Il-10 et Il-13 a été détectée. Ces résultats indiquent que la production des cytokines Th1 est prédictive d'un bon pronostic, celle des cytokines Th2 laisse envisager des formes d'évolution chronique ou des formes « à complications ». Ces résultats ont été confortés par une étude *in vitro* portant sur l'étude de l'effet des cytokines Th1/Th2 sur la viabilité des protoscolex en coculture avec les PBMC et le système monocytes/macrophage. Un état de souffrance et de dégénérescence très prononcée des protoscolex a été observé avec les cytokines Th1 associé à une production substantielle en monoxyde d'azote. Cependant, un état de résistance des protoscolex a été observé avec les cytokines Th2. Nos résultats suggèrent que le parasite *Echinococcus granulosus* induit une immunosuppression par le biais des cytokines Th2 ; il est possible que par ce mécanisme, le parasite se protège des réponses immunitaires de l'organisme qui l'héberge. Il échapperait ainsi aux réponses immunitaires. Ces données suggèrent le rôle immunoprotecteur des cytokines Th1 en particulier pour l'IFN- γ et l'IL-12. Ces résultats soulignent le rôle clé de l'utilisation ratio Th1/Th2 dans l'immunosurveillance des patients et permettent d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques utilisant ces deux biomolécules. L'analyse par RT-PCR quantitative des transcrits codant l'IFN- γ a montré une élévation précoce et transitoire des transcrits de l'IFN- γ (8h à 16h). L'étude de l'action de l'antigène parasitaire majeur à travers l'expression de l'IL-6 a été entreprise sur PBMC et sur lignée THP1, Les résultats de la recherche et l'analyse des signaux de transduction par western blot ont montré une forte implication du facteur STAT-3 (facteur de transcription transduit par l'IL-6-rIL-6). Nous avons observé avec intérêt une corrélation marquée entre la production de l'IL-6, l'expression du facteur STAT3 et les taux élevés de CRP enregistrés dans cette parasitose. La voie STAT3 apparaît comme étant la voie requise dans la régulation positive des mécanismes inflammatoires aigus observés dans les réponses anti hydatiques. Ces résultats devraient nous permettre de caractériser précocement les profils immunitaires empruntés lors de l'installation et de l'évolution de la macro parasitose et à terme de développer de nouveaux outils pronostics et thérapeutiques.