

# NOUVEAUX PARADIGMES EN PARASITOLOGIE MÉDICO-VÉTÉRINAIRE

## NEW PARADIGMS IN MEDICAL-VETERINARY PARASITOLOGY

Par Jean DUPOUY-CAMET<sup>1</sup>, Ljiljana SOFRONIC-MILOSAVLJEVIC<sup>2</sup>, Mohamed GHARBI<sup>3</sup>,  
Karim ADJOU<sup>4</sup>, Jacques CABARET<sup>5</sup>

(Résumés de la séance du 7 décembre 2023)

**Mots-Clés :** Immunomodulation, *Trichinella*, *Cryptosporidium*, virus, maladies auto-immunes, épistémologie

**Keywords:** Immunomodulation, *Trichinella*, *Cryptosporidium*, viruses, autoimmune diseases, epistemology

### INTRODUCTION

Cette session organisée par Mohamed Gharbi et Jean Dupouy-Camet avait pour objectif de présenter de nouveaux paradigmes en parasitologie. Nouveaux paradigmes, car dans cette session, les parasites n'ont pas été considérés comme des ennemis mais comme des alliés. Tout d'abord Ljiljana Sofronic-Milosavljevic (INEP de l'Université de Belgrade, à Belgrade) nous a présenté ses travaux faisant appel à sa compétence double d'immunologiste et de parasitologue sur des espoirs thérapeutiques dans le traitement de la sclérose en plaque que pourraient apporter des extraits de *Trichinella*. Mohamed Gharbi (École vétérinaire de Sidi Thabet, Tunisie) s'est posé la question du caractère pathogène ou non des parasites dans une revue générale du parasitisme animal. Un autre nou-

veau paradigme a été abordé ensuite : les parasites comme tous les être vivants peuvent être parasités par des bactéries ou des virus. Il y a quelques années, le rôle fondamental de bactéries du genre *Wolbachia* dans le métabolisme de certaines filaires avait été montré. Karim Adjou (École nationale vétérinaire d'Alfort) nous a parlé de l'identification de *Cryspovirus* dans le cytoplasme de *Cryptosporidium parvum* et de la diversité des génomes de CSpV1.

La mise en évidence de nouveaux paradigmes implique de nouvelles façons de penser. Jacques Cabaret, quittant sa casquette de spécialiste des helminthes intestinaux animaux et de leurs résistances aux anthelminthiques, nous a livré ses réflexions philosophiques et épistémologiques, montrant que « *l'air du temps* » orientait souvent la direction des recherches entreprises.

1 MD, PhD, Professeur honoraire, Université Paris Cité, France. ORCID : 0000-0001-6853-0735 Courriel : [jean.dupouy.camet@gmail.com](mailto:jean.dupouy.camet@gmail.com)

2 MD, PhD, Research Professor, Inep, Belgrade, Serbia. ORCID : 0000-0002-2721-125X Courriel : [sofronicljiljana@gmail.com](mailto:sofronicljiljana@gmail.com)

3 DVM, PhD. Professeur, École vétérinaire Sidi Thabet, Tunisie. ORCID : 0000-0002-7074-2021 Courriel : [gharbim2000@yahoo.fr](mailto:gharbim2000@yahoo.fr)

4 DVM, PhD, Professeur, École nationale vétérinaire d'Alfort, France. ORCID : 0000-0003-4043-0876 Courriel : [karim.adjou@vet-alfort.fr](mailto:karim.adjou@vet-alfort.fr)

5 DVM, PhD, Directeur de recherche honoraire, INRAE, Nouzilly, France. ORCID : 0000-0002-7379-9023. Courriel : [jcabaret37@gmail.com](mailto:jcabaret37@gmail.com)



## IMMUNOMODULATION INDUITE PAR TRICHINELLA ET UTILISATION POSSIBLE POUR TRAITER DES MALADIES AUTO-IMMUNES HUMAINES

Récemment retraitée, Ljiljana Sofronic-Milosavljevic a passé toute sa carrière scientifique à l'Institut d'application de l'énergie nucléaire (INEP) de l'Université de Belgrade en Serbie. Au cours des deux dernières décennies, elle a été chef du département d'immunologie et d'immunoparasitologie, et au cours des 15 dernières années, elle a également dirigé le Laboratoire national de référence pour la trichinellose (NRLT-INEP). Ses recherches portent sur l'immunomodulation par des composants extraits du nématode *Trichinella spiralis* sur la sclérose en plaques (SEP), une maladie auto-immune humaine. Elle envisage actuellement un transfert des connaissances acquises sur modèle expérimental vers un éventuel traitement de la SEP. Elle a publié plus de 100 articles évalués par des pairs, dont un certain nombre ont eu un impact important sur nos connaissances concernant la capacité immunomodulatrice de *T. spiralis*. Elle a été présidente de la Société d'immunologie de Serbie (ISoS) pendant un mandat et est toujours vice-présidente de la Société serbe de parasitologie. Lors de la 16e Conférence internationale sur la trichinellose, Belgrade, Serbie 2023, elle a reçu le titre de membre honoraire de la Commission internationale de la trichinellose (ICT) en tant que scientifique ayant contribué de manière exceptionnelle à notre connaissance de *Trichinella* et de la trichinellose.

### Voici le résumé de son intervention :

*Helminth infection has a potent systemic immunomodulatory effect on the host immune response, which also affects the development of autoimmune diseases. Helminth Trichinella spiralis is a natural pathogen of rodents, as well as other mammals such as swine, horse, human that establishes chronic infection in its host. We were the first to show that established T. spiralis infection causes (in dose-dependent manner) amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) induced in Dark Agouti (DA) rats. EAE has been widely used as an animal model for human disease multiple sclerosis (MS), a devastating autoimmune disease leading to progressive deterioration of neurological function. Here we will present overview of the results obtained during almost two decades that contributed to better understanding of the mechanisms involved in immunomodulation of host response by T. spiralis infection or muscle larvae excretory-secretory products (ES L1) application when they preceded to EAE induction. By studying those mechanisms, we were the first one who discovered that T. spiralis influence antigen presenting dendritic cells (DCs) to become tolerogenic (tolDCs) and promote the shift from pro-inflammatory response (in EAE) to anti-inflammatory one that significantly delayed the onset and alleviated and shortened the course of the disease. Besides induction of Th2 immune response which dominates over Th1, T. spiralis infection, ES L1 products or its components activate regulatory responses which suppress the host immune response against*

*the parasite itself to survive, but also mitigates the unwanted immune responses, like those to autoantigens. The important finding of our study performed in vitro in animal model indicated the potential of ES L1 to modulate the activity of existing autoreactive T cells, as well as to induce anti-inflammatory phenotype of MOG-pulsed DCs, implying that ES L1 can act therapeutically by modulating both innate and adaptive immune cells. In a human in vitro model of DCs, we found that ES L1 induces tolDCs by engaging TLR2, TLR4 as well as DC-SIGN receptors. Our group was the first one who found that T. spiralis, like many other nematodes, releases extracellular vesicles (EVs) as biological nanostructures of ES L1 products for which we proved to poses immunomodulatory properties. This shed new light on the mechanisms by which T. spiralis deliver information to the host immune system since EVs carry all types of biomolecules (proteins, lipids, RNA, fragments of DNA, metabolites, small molecules) and represent the third fundamental mode of intercellular communication, along with direct cellular contact and exchange of soluble molecules. Since ES L1 in our model system helped the microbiota to re-establish homeostasis (disturbed by the induction of the disease and important for maintaining of gut-brain axis), we hypothesize that through all these mechanisms mentioned above and by application of different artificial nanomedical approaches we examined also, application of T. spiralis components (or its recombinant molecules) could be a promising strategy for the treatment of human MS as well as other autoimmune diseases and allergies.*

## EST-CE QUE LES PARASITES DES ANIMAUX SONT NUISIBLES POUR LEURS HÔTES ?

Médecin vétérinaire de formation (promotion 1993), Mohamed Gharbi est Professeur Hospitalo-Universitaire en Médecine Vétérinaire (depuis 2017), il enseigne la parasitologie à l'École Nationale de Médecine Vétérinaire de Sidi Thabet, Tunisie depuis 2002. Il a obtenu un Diplôme d'Études Approfondies en biologie moléculaire des micro-organismes (Faculté des Sciences de Tunis, Tunisie) et une thèse de 3ème cycle (Institut Polytechnique de Toulouse, France). Il est membre associé étranger de l'Académie Vétérinaire de France.

Il a publié plus de 130 articles dans des revues nationales et internationales et relu plus de 160 manuscrits pour 35 revues nationales et internationales dont certaines d'une très grande renommée internationale. Il est membre du comité éditorial des revues *Veterinary Medicine and Science* et *Preventive Veterinary Medicine*. Il est Rédacteur en chef du *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. Il est également auteur de neuf livres : *Mes conseils pour réussir sa carrière scientifique* (Éd. Med'Com ; ouvrage remarqué par l'Académie Vétérinaire de France), *Mes conseils pour publier un article scientifique* (Éd. Med'Com), *Mes conseils pour mieux utiliser Mendeley* (Tunis, 2021), *Aide-mémoire de parasitologie* (Tunis, 2021), *Les strongyloses digestives des petits ruminants* (Tunis, 2021), *Dico de parasito pour véto* (Tunis, 2021), *Introduction à la parasitologie* (Tunis, 2022). Il a participé à la rédaction d'un chapitre dans l'ouvrage *Veterinary Vaccines: Principles and Applications* (Éd. Wiley-Blackwell) etc. ...

**Voici le résumé de son intervention.**

Les parasites sont présents sur tous les continents, chez toutes les espèces animales et végétales. L'être humain a l'impression que les parasites sont totalement nuisibles pour lui et les espèces végétales et animales qui l'entourent. Cette perception est totalement biaisée car elle se base sur une vision anthropocentriste et, par anthropomorphisme, une projection sur le corps de l'être humain de ce qu'il voit chez les animaux. Les parasites ont plusieurs rôles bénéfiques à jouer : (i) Ils régulent les biomasses des populations animales. (ii) Les animaux malades ou morts à la suite d'une parasitose offrent d'importantes ressources alimentaires pour les prédateurs, les charognards et les décomposeurs. (iii) Les parasites modulent le fonctionnement du système immunitaire de leurs hôtes. (iv) Les parasites concourent à la sélection naturelle. (v) Les parasites concourent à la sélection du partenaire lors de l'accouplement. (vi) Paradoxalement, la présence de parasites protège contre l'apparition de parasitoses. (vii) Les helminthes digestifs concentrent les polluants.

**VIRUS DES CRYPTOSPORIDIÉS**

Karim Adjou, docteur vétérinaire, membre titulaire de l'Académie Vétérinaire de France, est diplômé du Collège européen de médecine des petits ruminants (*European College of Small Ruminant Health Management*). Il est président de « l'Education Committee » de ce même collège. Il est actuellement professeur au département de médecine des grands animaux (ruminants) de l'école nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA). Il est responsable de l'enseignement aux étudiants vétérinaires de la médecine des ruminants (bovins, ovins et caprins) dans cette école. Il a également occupé de 2013 à 2020 le poste de responsable en charge de la formation continue à l'EnvA. Il est responsable du groupe de recherche « *Cryptosporidium-Giardia* » dans l'équipe « PARALIM » (parasites transmis par les aliments) de l'UMR BIPAR (Anses-EnvA-Inrae). Ses recherches et ses intérêts cliniques portent sur les maladies des ruminants, domaine dans lequel il a publié dans des revues à comité de lecture et participé à des réunions scientifiques nationales et internationales. Il est depuis 2020 membre de la société française de parasitologie (SFP) et membre du conseil d'administration de cette même société depuis 2023.

**Voici le résumé de son intervention :**

*Cryptosporidium* est un agent pathogène majeur de diarrhée et de maladie d'origine hydrique dans les pays en développement et représentent un fardeau important pour les agriculteurs du monde entier. La présence du *Cryptosporidium parvum* virus 1 (CSpV1), du genre *Cryspovirus*, a été signalée pour la première fois dans le cytoplasme de *C. parvum* en 1997. Des séquences génomiques complètes ont été obtenues de *C. parvum* de l'Iowa (Iowa), du Kansas (KSU) et de la Chine. Nous avons cherché à caractériser le génome de CSpV1 de France et avons utilisé l'analyse de séquences d'isolats de *Cryptosporidium* pour explorer si la diversité du génome de CSpV1 varie dans le temps, avec le lieu d'échantillonnage géographique, avec la diversité génétique de *C. parvum* ou avec l'espèce hôte du ruminant. Au total, 123 échantillons fécaux de bovins, d'ovins et de caprins ont été collectés dans 17 départements français différents (57 échantillons fécaux d'animaux malades et 66 échantillons fécaux d'animaux sains). L'analyse du sous-typage des isolats de *C. parvum* a

révélé la présence de deux sous-types zoonotiques, les familles Ila et IId. L'analyse de la séquence du CSpV1 a révélé que tous les CSpV1 provenant de France, quel que soit le sous-type de *C. parvum* (IlaA15G2R1, IlaA17G2R1 et IIdA18G1R1) sont plus étroitement liés au CSpV1 provenant de Turquie, et se regroupent sur une branche distincte du CSpV1 collecté à partir du sous-type IlaA15G2R1 de *C. parvum* provenant d'Asie et d'Amérique du Nord. Nous avons également constaté que les échantillons collectés une année donnée ou des années successives dans un lieu donné sont plus susceptibles d'héberger le même sous-type de *C. parvum* et la même souche de CSpV1. Cependant, il n'y a pas de regroupement distinct de CSpV1 par département français ou par ruminant, probablement en raison des échanges commerciaux et de la transmission de *C. parvum* entre les espèces hôtes.

En conclusion, nos résultats fournissent des informations intéressantes sur l'évolution du CSpV1 et suggèrent que le virus pourrait être utilisé comme traceur épidémiologique pour *C. parvum*. De futures études devront examiner le rôle du CSpV1 dans la virulence de *C. parvum* et la capacité des sous-types à infecter différentes populations de *C. parvum*.

**ENTRE L'AIR DU TEMPS ET LES RIGUEURS DE LA LOGIQUE DANS LA RECHERCHE VÉTÉRINAIRE : AVEC FEYERABEND, PEIRCE, POPPER, LAKATOS ET KUHN**

Après sa formation à l'école vétérinaire de Toulouse, Jacques Cabaret a entrepris la spécialisation de médecine vétérinaire en zones tropicales du CIRAD (alors IEMVPT) à Alfort. Il a ensuite exercé comme vétérinaire praticien rural comme remplaçant pendant plus d'un an dans l'Aisne et dans la Somme. Il a ensuite été trois ans au Burkina Fasso (nutrition) et en Mauritanie (parasitologie) sur contrats comme chercheur. Il a ensuite été enseignant-chercheur en parasitologie pendant quatre ans à Rabat (Institut Agronomique et vétérinaire Hassan II). Il a alors été recruté à l'INRAE de Tours-Nouzilly et il a soutenu sa thèse es-Sciences au Muséum d'histoire naturelle de Paris. Il est resté à Nouzilly jusqu'à sa retraite puis, ensuite, pour des contrats de chargé de mission. Ses premiers travaux ont porté sur la systématique et l'écologie des strongles gastrointestinaux, puis leur génétique et enfin sur leur résistance aux anthelminthiques. Progressivement, il s'est intéressé à la philosophie des sciences (Master en histoire et philosophie des sciences à la Sorbonne). Pour ses recherches dans ce domaine il a été amené à collaborer avec des sociologues de l'INRA pendant une dizaine d'années, en parallèle avec ses activités en parasitologie. Il a encore des activités de recherche en philosophie et microsociologie.

**Voici le résumé de son intervention :**

Les activités de recherche ont souvent été présentées comme intemporelles et seulement soumises aux rigueurs de la logique et de l'objectivité. Nous montrons avec Kuhn que l'air du temps fait partie de la dynamique de recherche. La logique et l'organisation des sciences ne sont pas des obligations comme l'indique Feyerabend favorable à une recherche très individuelle et « anarchiste » (Ni Dieu ni maître). A l'inverse, Popper et Lakatos proposent des manières de faire la science organisées et fondées sur la déduction essentiellement. Pop-

per, avec une méthode hypothético-déductive a mis en exergue que l'on pouvait réfuter avec certitude (réfutation) mais prouver que temporairement. Lakatos s'est rapproché de l'activité du chercheur en proposant une méthode pour les programmes de recherche. Elle repose sur la construction d'un noyau dur de connaissances et théories que l'on ne modifie pas (non réfutable) et un glacis périphérique qui sera modifié (réfutable) suivant les résultats (glacis protecteur). Cette méthode a été utilisée en parasitologie vétérinaire par exemple. Feyerabend, Popper, et Lakatos pensaient que le progrès scientifique augmente progressivement avec le temps, de manière linéaire, alors que Kuhn y voit une évolution par bonds, avec une science normale routinière suivie par une science révolutionnaire qui deviendra normale avec le temps, et ainsi de suite. Ces logiques et méthodes satisfont une partie de la biologie. L'abduction qui est une autre logique proposée par Peirce convient souvent mieux pour les recherches en biologie, par exemple en systématique phylogénétique. Le recours aux concepts d'autopoïèse de Maturana (système toujours en action avec son environnement) et d'énactance de Varela (action d'adaptation d'un système situé à un moment et dans un lieu) a surtout été utilisé en comportement animal. En fait, les recherches en sciences vétérinaires n'ont pas une spécificité de méthode particulière par rapport aux autres sciences de la biologie. Toutefois, l'utilisation d'animaux pour des faits expérimentaux, implique une vigilance éthique et une nécessité d'explication vers le public.

## CONCLUSIONS

Ces nouveaux paradigmes en parasitologie montrent bien le dynamisme toujours présent de cette discipline. Le caractère immunomodulant des parasites a été évoqué dans l'émergence des maladies auto-immunes et allergiques chez les êtres humains des régions développées du monde. Certains extraits parasitaires pourraient avoir des utilisations thérapeutiques. D'une façon générale, les parasites régulent les biomasses des populations animales, concourent à la sélection naturelle et à la sélection du partenaire lors de l'accouplement. La destruction systématique des parasites humains et animaux pourrait avoir des conséquences graves sur la biodiversité. La découverte de virus dans un protozoaire à développement intracellulaire comme *Cryptosporidium* pose la question du rôle de ces virus dans ce parasitisme et dans le pouvoir pathogène de ces parasites. Les vétérinaires, en collaboration avec les médecins, sont bien situés pour répondre à ces nouvelles interrogations tout en appliquant des méthodes de recherche pas différentes de celles utilisées par les autres sciences de la biologie. Ces raisonnements scientifiques sont issus d'une longue tradition occidentale. Pourraient-ils être modifiés par des philosophies d'autres continents et traditions ?

## BIBLIOGRAPHIE

- Adjou KT, Chevillot A, Lucas P, Blanchard Y, Louifi H, Arab R, Mammeri M, Thomas M, Polack B, Karadjian G, Dheilily NM. First identification of *Cryptosporidium parvum* virus 1 (CSpV1) in various subtypes of *Cryptosporidium parvum* from diarrheic calves, lambs, and goat kids from France. *Vet Res.* 2023 Aug 22;54(1):66
- Cabaret J, Denegri G. The scientific research programmes of Lakatos and applications in parasitology. *Parasite.* 2008 Sep;15(3):501-5
- Gharbi M. Est-ce que les parasites des animaux sont nuisibles pour leurs hôtes ? *Bull Acad Vét France.* 2023 doi : 10.3406/bavf.2023.71023
- Ilic N, Gruden-Movsesijan A, Cvetkovic J, Tomic S, Vucevic DB, Aranzamendi C, Colic M, Pinelli E, Sofronic-Milosavljevic L. *Trichinella spiralis* Excretory-Secretory Products Induce Tolerogenic Properties in Human Dendritic Cells via Toll-Like Receptors 2 and 4. *Front Immunol.* 2018 Jan 24;9:11
- Sofronic-Milosavljevic LJ, Radovic I, Ilic N, Majstorovic I, Cvetkovic J, Gruden-Movsesijan A. Application of dendritic cells stimulated with *Trichinella spiralis* excretory-secretory antigens alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Med Microbiol Immunol.* 2013 Jun;202(3):239-49