

TLEMCCEN

N° d'Ordre: _____

UNIVERSITÉ DE TLEMCCEN – ABOU-BEKR BELKAÏD

FACULTÉ SNV-STU – DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUEE ET IMMUNOLOGIE - BIOMOLIM

MEMOIRE

**Présenté pour l'obtention du grade de
Master en Sciences Biologiques
Spécialité Immunologie**

Par :

Bendelhoum Zineb

Soutenu publiquement le juin 2023

Intitulé :

**L'effet adjuvant de la bromelaine sur la balance iNos/Arginase des cellules mononuclées du sang
périphérique traitée par le BCG.**

————— ***Sous la direction du Professeur Aribi Mourad*** —————

Jury

Pr. Aribi Mourad	Université de Tlemcen, Algérie	Encadreur
Pr. Ismat Smahi	Université de Tlemcen, Algérie	Président
Dr. Wafa Nouari	Université de Tlemcen, Algérie	Examineur
Dr. Marwa Miliani	Université de Tlemcen, Algérie	Examineur

JUIN 2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je remercie mon dieu Allah pour tout ce qu'il m'a donné dans cette vie, et je souhaite profondément qu'il accepte-le comme je l'ai fait pour son sac seulement.

Ce travail est issu d'une formation de Master pour les années 2022/2023 au sein du Laboratoire de Sciences Appliquées Biologie Moléculaire et Immunologie, sous la direction et la supervision du Professeur ARIBI Mourad. Je le remercie cordialement pour la qualité professionnelle de la formation que j'ai reçue et pour m'avoir accompagné et aidé sans relâche tout au long de cette période, avec une disponibilité constante et une bienveillance sans fin malgré les responsabilités qui lui sont confiées. Je tiens à remercier infiniment les membres de jury : Pr. Ismat Smahi - Dr. Wafaa Nouarie et Dr Maroua Miliaini.

En même temps, je tiens à exprimer mes chaleureux remerciements à tous les membres du laboratoire de BIOMOLIM, notamment : Messali Rabia - Zoudji Souad - Benarradj Houria et Benamar Soumeya vous m'avez beaucoup donné et chacun de vous a laissé une empreinte sur moi.

Merci à la promotion de l'immunologie 2022/2023, merci à notre équipe : Lamis, Khawther , Rahma.

Un merci spécial à mes amis : Bendahmane Khouloude, Bendelhoum Wafaa, Belaide Fatima et Benmansour Feriel- Benmiloude Lina.

Ce travail et tous mes travaux futurs sont le fruit de mes chers parents bien-aimés. C'est pour leur amour, soutien et encourage dans les moments les plus difficiles. À mon Oncle "Bendelhoum Abdeslam" qu'Allah accorde la paix à son âme, je réaliserai ce que vous avez toujours voulait que je réalise un jour. A ceux qui m'ont tout donné avec amour mon très chers frère Bendelhoume Hamza Abdelmalek.

A toutes mes tantes, mon oncle "Zennaki Mohamed" et cousins de ma famille.

Enfin, je voudrais me remercier d'être fort et je dirais que ce n'est que le début.

ملخص

مقدمة: في الأونة الأخيرة ، لوحظ أن البروميلين له تأثير مساعد واضح في تركيبات اللقاح ، مما يزيد من فعالية اللقاحات على الخلايا المناعية ، وقدرته على تعديل الاستجابات المناعية. في هذا السياق ، درسنا تأثير البروميلين على توازن iNOS/arginase في الخلايا أحادية النواة في الدم المحيطي لـPBMC لمعالجة بـBCG.

المادة والطريقة: تم عزل PBMC من الدم المحيطي للمتبرعين الأصحاء. تم تقييم توازن iNOS/arginase عن طريق قياس المؤشرات الحيوية الخلوية للانفجارات التنفسية لأكسيد النيتريك NO وتحديد نشاط أرجيناز لـPBMC المستزرعة.

النتائج: زاد البروميلين بشكل طفيف من المظهر الالتهابي لخلايا PBMC في توازن iNOS/arginase ، على الرغم من أن النتائج أظهرت أن الاختلافات لم تصل إلى الأهمية بالنسبة لأكسيد النيتروجين والأرجيناز.

الخلاصة: يؤثر البروميلين على الملامح الالتهابية الهامة لتوازن iNOS/arginase لـPBMC المعالجة بـBCG .

الكلمات المفتاحية: بروميلين-PBMC - الملف الالتهابي-BCG- توازن iNOS/arginase

RESUME

Introduction : Récemment, il a été observé que la Bromélaïne a un effet adjuvant prononcé dans les formulations de vaccins, en augmentant l'efficacité des vaccins sur les cellules immunitaires, et sa capacité de moduler les réponses immunitaires. Dans ce contexte, nous avons étudié l'effet de la Bromélaïne sur la balance iNos/Arginase dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMCs) traitées par BCG.

Matérielle et méthode : Les PBMCs ont été isolés du sang périphérique de donneurs sains. La balance iNos/Arginase a été évalué par la mesure des biomarqueurs cellulaires de poussées respiratoire monoxyde d'azote (NO) et détermination de l'activité d'arginase des PBMCs mis en culture.

Résultats : La Bromélaïne a légèrement augmenté le profil inflammatoire des cellules PBMCs dans la balance iNos/arginase, bien que les résultats montrent des différences n'aient pas atteint le seuil de signification pour le NO et l'arginase.

Conclusion : La Bromélaïne exerce un effet sur le profil inflammatoire important de la balance iNos/Arginase des PBMCs traitées par le BCG.

Mots clés : Bromelaine- Balance iNos/Arginase- Profil inflammatoire- BCG.

ABSTRACT

Introduction: Recently, Bromelain has been observed to have a pronounced adjuvant effect in vaccine formulations, increasing the efficacy of vaccines on immune cells, and its ability to modulate immune responses. In this context, we studied the effect of Bromelain on the iNos/Arginase balance in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) treated with BCG.

Material and method: PBMCs were isolated from peripheral blood of healthy donors. The iNos/Arginase balance was assessed by measuring cellular biomarkers of respiratory bursts of nitric oxide (NO) and determining the arginase activity of cultured PBMCs.

Results: Bromelain slightly increased the inflammatory profile of PBMC cells in the iNos/arginase balance, although the results showed differences did not reach significance for NO and arginase.

Conclusion: Bromelain exerts an effect on the important inflammatory profile of the iNos/Arginase balance of PBMCs treated with BCG.

Key words: Bromelain- Balance iNos/Arginase- Inflammatory profile- BCG.

TABLES DES MATIERES

Table de matière.....	I
Liste des figures.....	II
Introduction.....	2
I.1.VACCINOLOGIE	
I.2.HISTOIRE DE LA VACCINATION.....	4
I .2.1.Vaccination JENNERIENNE.....	5
I .2.2 .Vaccination PASTEUR.....	6
I .2.3.Rappelle immunologique.....	7
I.2.3.1. Immunité passive.....	7
I.2.3.2. Immunité active.....	7
I.2.4.Vaccination et la sérothérapie.....	7
I.2.4.1. Vaccination.....	7
I.2.4.2. La sérothérapie.....	7
I.2.4.3. Les différent point entre la vaccination et la sérothérapie.....	8
I.3.ADJUVANTS.....	9
I.3.1. Historique.....	9
I.3.2. L'adjuvant.....	9
I.3.3. Propriété requis d'adjuvant.....	10
I.3.4.Rôle d'adjuvant.....	10
I.3.5.Mécanisme d'action des adjuvants.....	11
I.3.5.1.Immunité inné.....	11
I.3.5.2.Immunité adaptative.....	11
I.4.BCG	12
I.4.1. Historique.....	12
I.4.2. Définition et fabrication.....	12
I.4.2.1.Définition.....	12
I.4.2.2.Fabrication.....	12
I.4.3. Mode d'action de BCG.....	13
I.4.4.Les singes après la vaccination.....	14
I.4.5.Les inconvénients de la BCG.....	15
I.5.BROMELAINE.....	16
I.5.1.Définition.....	16
I.5.2.Propriété de la bromélaïne.....	16
I.5.3.Caractéristique biochimique.....	17
I.5.4.Cytotoxicité.....	17
I.5.5.Effet immunomodulateure de la bromélaïne.....	18
I.5.6.Bromélaïne dans le domaine pharmacologie.....	18
I.6.PROBLEMATIQUE ET TEST D'HYPOTHESE.....	19
I.6.1. Problématique.....	19
I.6.2. Objective.....	19
I.6.3. But.....	19
II.1.Matérielle et méthode	
II.2.Étudier le design.....	21

II.3. Isolement PBMCs.....	21
II.4. Culture cellulaire.....	22
II.5. Dosage de l'arginase.....	22
II.6. Dosage de NO.....	22
II.7. Analyse statistique des résultats.....	23
III.1. Résultats et interprétations.	
III.2. Effet de la broméline et BCG sur les niveaux de production de NO et l'activité enzymatique de l'arginase.....	26
III.3. Analyse de dosage d'activité enzymatique INOS.....	27
IV. Discussion.....	29
IV.1. Métabolisme de l-arginine.....	31
IV.2. Discussion des résultats.....	32
V. Conclusion.....	34
VI. Bibliographie.	

Liste de figure.

FIGURE 01 : Schéma présent les types de vaccin.....	4
FIGURE 02 : Expérience d'Edward Jenner.....	5
FIGURE 03 : La vaccination moderne de Pasteur.....	6
FIGURE 04 : Schéma présent les propriétés de l'adjuvant.....	10
FIGURE 05 : Mode d'action de vaccin BCG.....	14
FIGURE 06 : Diagramme représente les inconvénients de vaccin BCG.....	15
FIGURE 07 : Schéma présent les propriétés de la bromélaïne.....	16
FIGURE 08 : Étudier le design.....	21
FIGURE 09 : Schéma présente la dernière étape de PBMCs.....	22
FIGURE 10 : Schéma présente classement des groupes.....	23
FIGURE 11 : Mesure de production de NO.....	24
FIGURE 12 : Mesure l'activité enzymatique de l'arginase.....	25
FIGURE 13 : Mesure l'activité enzymatique d'iNos.....	26
FIGURE 14 : Balance iNos/Arginase.....	29

Liste des tableaux.

TABLEAU 01 : Les point différent entre la vaccination et la sérothérapie.....8

TABLEAU 02 : comparaison entre SBM et FBM.....17

Liste des abréviations.

Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*.

PBMCs : Les cellules mononucléaires du sang périphérique.

PAMP: Pathogen Associated Molecular Patterns.

PRR : Pattern Recognition Receptor.

TLR : Toll-like receptors.

DC : Cellules dendritiques.

TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha.

IL : Interleukine.

CPA : Les cellules présentatrices d'antigène.

SBM : Stem Bromelain.

FBM: Fruit Bromelain.

HUVEC : Normal endothelial cells.

NO : Oxyde nitrique.

SEM: Standard error of the mean.

Introduction.

La tuberculose est l'une des maladies les plus meurtrières dans le monde, représentant la deuxième cause de mortalité après le VIH (**Angelidou et al. 2021**). Cette infection est liée au bacille de Koch ou *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), transmis par voie aérienne par les gouttelettes contaminées par la bactérie qui affecte les poumons. Une fois la bactérie atteint les bronchioles terminales et les alvéoles elle entraîne une réponse immunitaire innée, les cellules impliquées telles que les macrophages, les monocytes, les neutrophiles, les cellules dendritiques infectieuses se transmettent entre humains par voie respiratoire (**Franco-Paredes et al. 2018**). Mais cette dernière est capable d'inhiber la fonction des monocytes qui sont des cellules immunitaires qui dérivent des cellules souches myélo-monocytaires, ce sont les plus grandes cellules circulant dans le sang qui empêchent la prolifération des agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme (**Bussi et Gutierrez 2019**). Puisque la tuberculose est contagieuse et mortelle les chercheurs Calmette et Guérin ont pensé au BCG qui est un vaccin vivant atténué et préventif contre cette maladie. En juillet 1921 le BCG est considéré comme un vaccin pour les nouveau-nés car ils sont les plus exposés à un risque élevé d'infection par Mtb (**Pezzella 2019**). C'est dans ces dernières années les chercheurs ont essayé d'amplifier le vaccin BCG par l'ajout d'autres adjuvants pour le rendre plus préventif contre la tuberculose et de renforcer la mémoire du système immunitaire. Dans notre étude on a essayé pour la première fois d'ajouter un nouveau adjuvant la bromélaïne qui est une enzyme protéolytique majeure trouvée dans les plantes d'ananas, ayant de multiples activités pour rendre le vaccin BCG plus efficace.

I .Revue DE LA Littérature.

I.1.VACCINOLOGIE.

Jonas Salk c'est lui qui a inventé le terme de vaccinologie en 1976, et il la définit comme science des vaccins. Elle se concentre traditionnellement sur la maladie infectieuse et la science fondamentale, les immunogènes, la réponse immunitaire de l'hôte, les stratégies et technologies d'administration, la fabrication et l'évaluation clinique, et il a désigné une branche de médecine consacrée aux vaccins **(Beran 2008)**.

Les vaccins sont des produits biologiques complexes qui provoquent une réponse immunitaire spécifique. Le principe de la vaccination a été exposé par Louis Pasteur en 1881 par une forme atténuée de la maladie pour réduire le risque de complications et de mortalité suite à une exposition ultérieure à un agent infectieux **(Shukla et Shah 2018)**.

Il y a différents types de vaccins parmi eux trois vaccins sont discriminés :

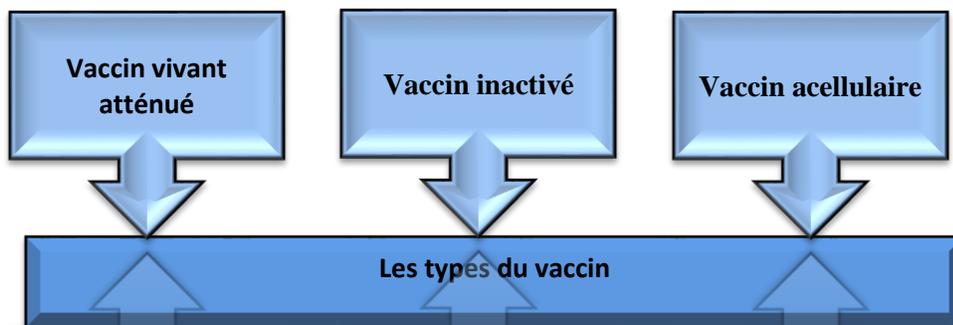


Figure 01 : Schéma présent les types de vaccin

(Baxter 2007).

I.2.HISTOIRE DE LA VACCINATION .

I .2.1.Vaccination JENNERIENNE.

Edward Jenner naît en 1749 en Angleterre il est apprenti chez un chirurgien local puis il rejoint Londres pour étudier auprès d'un chirurgien adepte de la méthode expérimentale. **(Albou 1995)**.

De retour dans sa campagne, une des maladies les plus graves qu'il ait à soigner est la variole. Des centaines de milliers de personnes en meurent chaque année dans le monde. **(Patard et al. 1998)**.

Le médecin remarqua des pustules sur les mains des vachers .En 1796, Jenner fait deux incisions superficielles au bras d'un petit garçon de 8 ans, James Philipps, il y insère une partie du liquide recueilli dans la grosse pustule de Sarah Nelmes une vachère atteinte de la variole de la vache, il espère ainsi mettre Philipps à l'abri d'une atteinte ultérieure du virus variolique.**(Kuljić-Kapulica 2004)**.

Une pustule apparût au niveau de l'inoculation et se développa. Le septième jour, déclare Jenner, le jeune Phillips se plaignit d'une petite douleur au niveau des ganglions, le neuvième jour, il ressentait quelques frissons, il continua à être indisposé. Le lendemain, il était parfaitement bien portant.**(Lambert 2015)**.

Après un an, Jenner répété l'injection par la variole à James Philipps, les jours se succèdent, James Philipps n'a présenté aucune réaction locale au point d'infection variolique, il est réfractaire à la variole. Deux ans plus tard, Edward Jenner publie ses résultats et nomme son procédé la vaccine d'après le mot latin vacca, vache. **(Mourgues 2021)**.

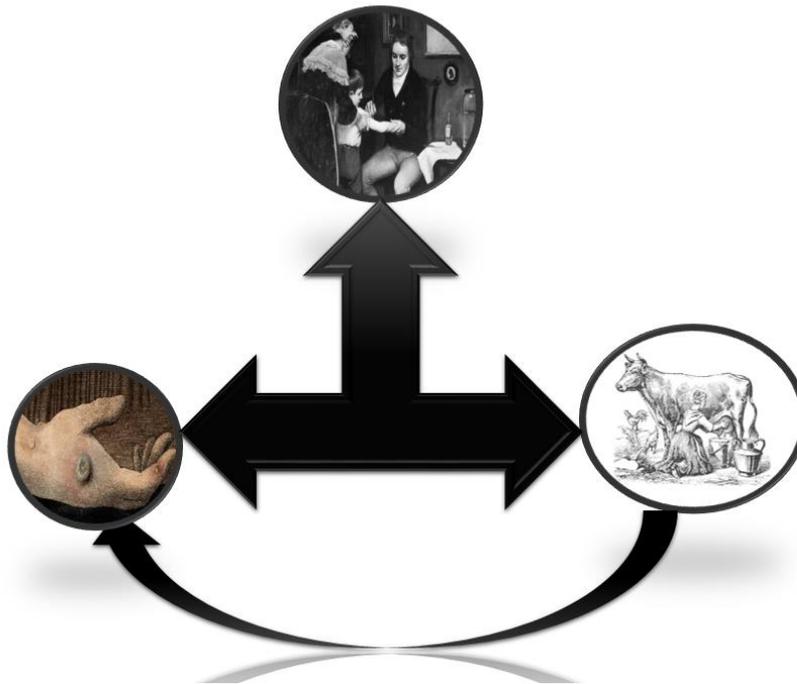


Figure 02 : Expérience d'Edward Jenner (modifié).

I .2.2 .Vaccination PASTEUR.

Le choléra des poules se traduit par un état d'hébétéude et de somnolence de l'oiseau, accompagné de diarrhées violentes, la mort survenant en 2 jours. Pasteur était intéressé à cette maladie **(Remlinger 1945)**.

En 1879, met dans son laboratoire d'une souche virulente de choléra dans un milieu frais pour éviter qu'elle ne meure. Il confie à son assistant le Dr Chamberland l'entretien de cette souche. Quand Pasteur est revenu et souhaite reprendre ses expériences, il ne parvient pas à provoquer le choléra chez ses poules car Dr.Chamberland a oublié de s'occuper des cultures de Pasteur donc les bactéries sont mortes. Le temps passé, Pasteur observe que les poules ayant reçu l'injection de souche oubliée ne sont pas malades et deviennent résistantes aux microbes virulents **(Behrens 1991)**.

En 1880 Pasteur, Prend 40 poules et inocule en 20 avec le virus très virulent les 20 poules meurent et les 20 autres inocule avec le virus atténué toutes seront malades mais elles ne meurent pas. Après les guérisons de ses 20 poules, il revient ensuite pour les inoculé du virus très infectieux, cette fois le résultat est positive **(Pierre, Lucas, et Vaerman 1988)**.

Pasteur a conclu de ses résultats que le microbe affaibli se comporte comme un vaccin ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle .En 1881 Pasteur énonce le principe de la vaccination qui vient du mot vaccine en l'honneur de Jenner **(de Micheli et Izaguirre-Avila 2011)**.

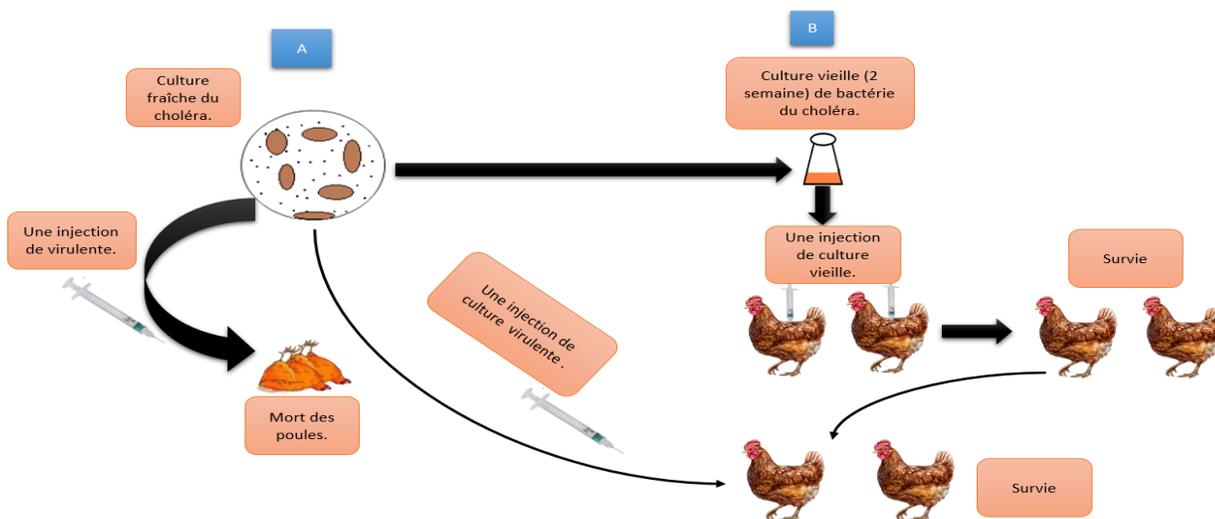


Figure 03 : La vaccination moderne de Pasteur (modifié).

I.2.3.Rappelle immunologique.

L'immunisation est un processus qui permet de procurer au corps humain une résistance accrue pour se défendre contre une agression biologique avant qu'elle survienne (**Deschamps et Quintana-Murci 2016**).

I.2.3.1. Immunité passive.

C'est un type d'immunité acquise qui transféré en deux méthode :

Naturelle : par des anticorps de la mère au fœtus ou par l'injection d'un antisérum ou de la mère à l'enfant par le colostrum. (**Deligne et Teillaud 2013**).

Artificielle : il s'agit d'un transfert d'anticorps (immunoglobulines) provenant d'un sujet immunisé à un autre qui ne l'est pas. Elle se caractérise par une durée limitée et une action immédiate (**Deligne et Teillaud 2013**).

I.2.3.2. Immunité active.

Il s'agit de stimuler le système immunitaire naturellement par des anticorps produits en réponse à une infection ou artificielle par un vaccin connu et contrôlé en évitant les conséquences liées à l'infection naturelle (**Medzhitov 2007**).

Elle se Caractérise par une durée prolongée dans sa réponse immunitaire et une longue prévention contre les maladies infectieuses (**Medzhitov 2007**).

I.2.4.Vaccination et la sérothérapie.

I.2.4.1. Vaccination.

La vaccination est une intervention la plus rentable et la plus simple pour se protéger contre les épidémies pénibles son principe est d'induire une protection contre un agent pathogène en imitant son interaction naturelle avec le système immunitaire humain (**Floret 2021**).

I.2.4.2. La sérothérapie.

La sérothérapie est découverte à la fin du XIXe siècle avec le traitement de la diphtérie par des injections de sérum de cheval immunisé (**Metchnikoff 1909**).

La sérothérapie est l'utilisation thérapeutique d'immuns sérums ou d'anticorps d'origine animale ou humaine obtenus après immunisation contre un agent pathogène pour compléter l'action naturelle du système immunitaire, son principe est d'injecté un sérum riche en anticorps spécifiques et capables de neutraliser une toxine bactérienne, un venin ou un virus (**Watier 2014**).

I.2.4.3. Les différent point entre la vaccination et la sérothérapie.

Tableau 01 : Le point différent entre la vaccination et la sérothérapie (Panatto et al. 2020).

	Vaccination	Sérothérapie
Produit injecté	Antigène	Anticorps
Délai permettant la protection	Retardé (Lente)	Immédiate (Rapide)
Durée de protection	Durable (Long terme)	Temporaire (Court terme)
Types de traitement	préventive	Curative
Invention du système immunitaire	Active	Passive
Type de l'immunité	Spécifique	Spécifique

I.3.ADJUVANTS.

I.3.1. Historique.

Les premiers vaccins pastoriens, ne nécessitait aucun additif supplémentaire pour exercer leur activité par ce qu'elle était à base de corps entiers de virus ou de bactéries(**Garçon, Chomez, et Van Mechelen 2007**).

Après la production des sérums antitétanique et antidiphtérique chez le cheval on a constaté l'insuffisance de la réponse immunitaire aux injections d'anatoxines très purifiées, c'est la que la notion d'adjuvant se fit jour. En 1925 Gaston Ramon conclu que la production d'antitoxines par les chevaux était meilleure dans l'immunisation alors il se tourne vers divers substances appelées adjuvants (**Brito, Malyala, et O'Hagan 2013**).

I.3.2. L'adjuvant.

L'adjuvant est une substance primordiale qu'on ajoute à la préparation antigénique d'un vaccin qui peut améliorer et moduler la réponse immunitaire, surtout pour les vaccins inertes (**Firdaus, Skwarczynski, et Toth 2022**).

Il permet par ailleurs, de diminuer la quantité d'antigènes par dose vaccinale et de réduire le nombre d'injections (**Aradottir Pind et al. 2022**).

Parmi les adjuvants les plus utilisé dans les vaccins :

Les adjuvants aluminiques sont considérés comme très efficaces et bien tolérés depuis leur découverte. Son mécanisme d'action repose sur leur effet de dépôt au site d'injection ils induisent la différenciation des macrophages en cellules dendritiques et favorisent la production de réponses immunitaires Th2 et d'anticorps(**Kuziak et al. 2021**).

Le squalène est extrait du foie de requin c'est un précurseur de la vitamine D sert de base à l'adjuvant huile dans l'eau, utilisé dans les vaccins anti-grippaux . Cet adjuvant a pour effet de recruter et d'activer les cellules présentant l'antigène créant ainsi un foyer d'inflammation propice à la réponse immunitaire adaptative et cellulaire (**Choque-Guevara et al. 2022**).

I.3.3. Propriété requis d'adjuvant.

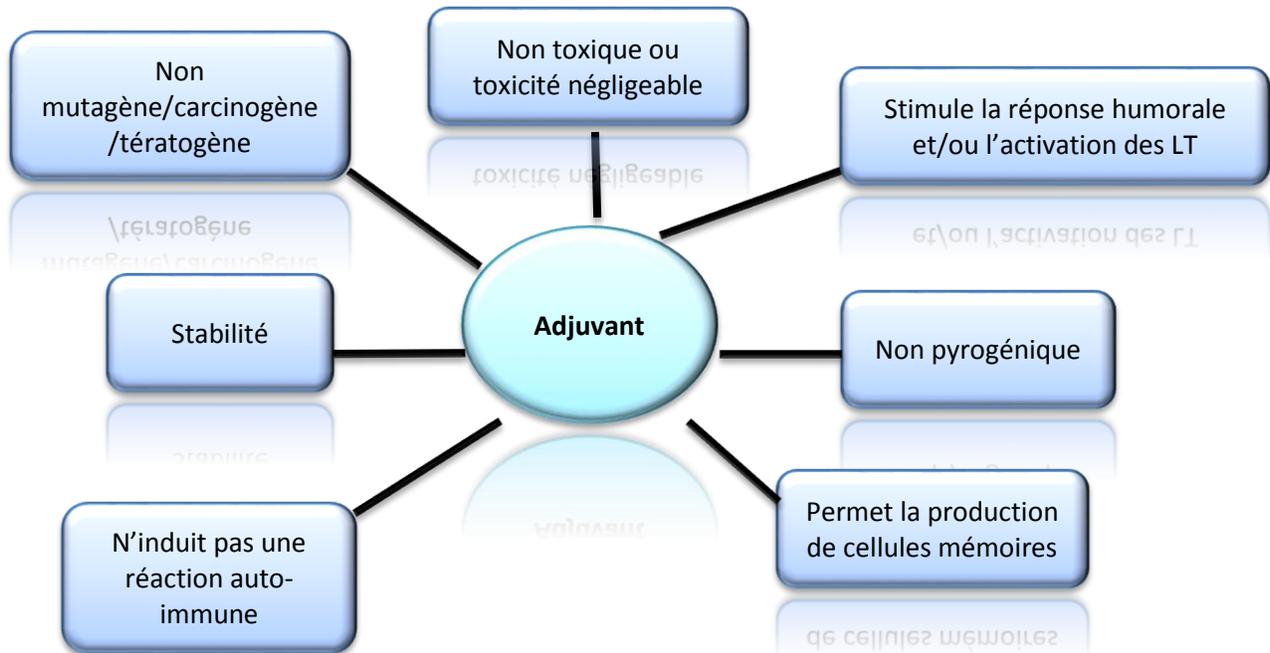


Figure 04 : schéma présent les propriétés de l'adjuvant (Seya, Tatematsu, et Matsumoto 2022).

I.3.4.Rôle d'adjuvant.

Le but des adjuvants c'est rendre le vaccin plus efficace, stimuler les mécanismes de l'immunité innée qui ont pour rôle d'activer les cellules qui produisent la réponse immune acquise adaptative **(Cao et al. 2022)**.

Les vaccins induisent chez un hôte, sans lui nuire, les réactions immunes protectrices qui en générale développent une attaque par un agent pathogène **(Hui et al. 2018)**.

Le vaccin contient une partie antigénique spécifique de l'agent pathogène, cible fondamentale du vaccin, il provoque une réponse des lymphocytes T (réponse cytotoxique) et B (anticorps) spécifique ainsi que la production de cellules mémoire. Ces réponses constituent la réponse d'immunité adaptative qui se déclenche par trois signaux :

- .Signal 0 : Ag (avec le couple récepteur TCR/CMH ou BCR)
- . Signal 1 :Co-stimulation (avec les couples CD80-86/CD28 ou CD40/CD40L ICAM /LFA)
- .Signal 2 : Cytokines produites par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dont l'expression est induite par les TLR, NLR, inflammasome **(Julien Babin et al.2019)**.

I.3.5.Mécanisme d'action des adjuvants.

L'injection du couple antigène-adjuvant provoque une arrivée massive de cellules et médiateurs immunitaires au site d'administration. L'adjuvant permet la protection et la diffusion progressive de l'antigène, il assure une stimulation efficace et prolongé du système immunitaire **(Masson s. d.2019)**. Le couple de ces éléments facilite la capture de l'antigène par des cellules immunitaires spécialisées, macrophage et cellule dendritique ce sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Elles sont à l'interface entre deux systèmes immunitaires : inné et adaptatif **(Turley et Lavelle 2022)**.

I.3.5.1. Immunité innée.

Les adjuvants favorisent une meilleure phagocytose des Ag par les CPA via la reconnaissance de motifs PAMPs (**PAMP: Pathogen Associated Molecular Patterns**) par des récepteurs présents sur les CPA, les PRR (**PRR: Pattern Recognition Receptor**).

La liaison de ces complexes antigène-adjuvant sur un PRR initie une endocytose médiée par le récepteur PRR plus efficace que la pinocytose d'un Ag seul. De plus, la liaison d'un PAMP sur son PRR induit des voies de signalisation conduisant à l'activation de facteur de transcription nucléaire NF- κ B dans les CPA, ce qui est traduit par l'expression de gènes de cytokines, la production de molécules co-stimulatrices (B7-1 ligands (CD80) et B7-2 (CD86)) (**Masson s. d.2019**).

I.3.5.2. Immunité adaptative.

Dans l'immunité adaptative les cellules dendritiques exercent leur activité de cellules présentatrices d'antigène et migrent du site d'injection vers des organes effecteurs de la réponse immunitaire pour être mis en contact avec les lymphocytes T et leur présenter efficacement l'antigène. Ils reconnaissent l'antigène et s'activent et se multiplient (expansion clonale) pour déclencher une réponse ciblant spécifiquement l'antigène (**He, Zou, et Hu 2015**).

La nature de l'antigène et de l'adjuvant influence le type de réponse induite. Deux voies de réponses immunitaires complémentaires, avec une signature cytokinique associée, sont la conséquence de cette activation :

- La voie Th1 appelée immunité cellulaire.
- La voie Th2 appelée immunité humorale.

L'immunité cellulaire met en jeu des cellules phagocytaires et des cellules cytotoxiques favorisant l'élimination d'agents pathogènes qui se propagent dans les cellules de l'organisme.

L'immunité humorale implique la production d'anticorps qui sont capables de stopper la migration et la prolifération d'agents pathogènes extracellulaires.

La présence d'un adjuvant peut orienter le système immunitaire à combattre plus efficacement un agent pathogène en favorisant l'une ou l'autre des voies (**Bowen et al. 2018**).

I.4. BCG .

I.4.1. Historique.

La tuberculine est une substance découverte par le médecin et bactériobiologiste Allemand Robert Koch qui a identifié le bacille responsable de la tuberculose en 1882 (**Canada 2007**).

En 1908, Calmette et Guérin mettent en culture, une souche de la tuberculose bovine isolée d'une mammite de vache pour l'étudier sur un milieu constitué de fragments de pomme de terre autoclave et de bile de bœuf. Toutes les trois semaines, ils effectuent un repiquage des bactéries, cultivées pour les mettre sur un nouveau milieu, toujours avec la même composition. Ensuite ils inoculées à des jeunes bœufs tout d'abord ils observent une augmentation de la virulence des bactéries, mais après une trentaine de repiquages, la virulence diminue. Les chercheurs ont continué leurs expériences jusqu'à 13 ans et 230 repiquages (**Barberis et al. 2017**).

Après la première mise en culture à une souche totalement non pathogène, ils font des expériences sur des bœufs qui restent sains et elles acquièrent une immunité contre la tuberculose.

En juillet 1921, Calmette et Guérin réalisent le premier essai sur un nourrisson qui était en danger de mort et sa mère était atteinte de tuberculose. Grâce au vaccin l'enfant est sauvé. De là il est alors administré à quelques centaines de nourrissons jusqu'en 1924, et lui a donné le nom BCG (Bacille de Calmette et Guérin) (**Pezzella 2019**).

I.4.2. Définition et fabrication.

I.4.2.1. Définition.

Le BCG est un vaccin qui vient d'une famille collective de souches vivantes atténuées de *Mycobacterium bovis* qui sont actuellement utilisées comme vaccin contre la tuberculose. Il est administré par voie intradermique avec une aiguille 26G et une seringue à tuberculine, on l'utilise pendant 4 h après le flacon doit être jeté et se conserve jusqu'à un an entre 2 et 8 °C (**Berdah 2010**).

I.4.2.2. Fabrication.

Le principal ingrédient des vaccins est l'antigène, il s'agit d'un petit morceau du micro-organisme qui cause la maladie, ou d'une forme affaiblie sans danger qui sont fabriqués sur des milieux de culture principalement d'origine animale ou de synthèse qui apportent les nutriments nécessaires à leur développement, 70% du temps de fabrication sont consacrés aux contrôles de qualité et de sécurité qui sont effectués à chaque étape de la fabrication (**Lugosi 1992**).

Le vaccin BCG est sensible à la lumière et à la chaleur. Il est emballé sous forme d'un flacon multidose lyophilisé et il doit être reconstitué avec une solution saline normale (**Gheorghiu, Lagranderie, et Balazuc 1996**).

I.4.3. Mode d'action de BCG.

Après l'injection intradermique du vaccin BCG la réponse immunitaire se déclenche au site d'inoculation où résident les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques (**DC**) interagissent avec le bacille (**Dockrell et Smith 2017**).

Les cellules immunitaires reconnaissent le BCG par les motifs PAMP tels que le peptidoglycane, l'arabinogalactane et l'acide mycolique situés sur divers récepteurs PRR y compris TLR (**Toll-like receptors**) comme TLR2 et TLR4 se trouvent sur les membranes de surface cellulaire (**Moliva, Turner, et Torrelles 2017**).

Les mycobactéries expriment diverses protéines qui agissent comme des agonistes du TLR elles stimulent la maturation des macrophages et des DC et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (**S. Kumar, Sunagar, et Gosselin 2019**).

Les mycobactéries peuvent vivre à l'intérieur de ces cellules jusqu'à deux semaines. Cette interaction induit la maturation et la migration des DC caractérisées par une expression accrue de molécules co-stimulatrices telles que CD40, CD80, CD83 et CD86. L'antigène (Ag) de la Mtb est présent dans la paroi cellulaire du BCG stimule la production de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), d'interleukine-1-bêta (IL-1 β) et l'IL-6 qui créent un état pro-inflammatoire qui favorise l'activation des cellules immunitaires (**Joosten et al. 2018**).

La réponse immunitaire adaptative se produit lorsque les CPA présentent des peptides antigéniques aux molécules du CMH et aux cellules T primaires situées dans les tissus lymphoïdes secondaires les plus proches de la rate (**Bertholet et al. 2008**).

Les cellules présentatrices d'antigènes présentent des protéines de constitution du BCG par CMH II aux lymphocytes T auxiliaires, qui libèrent principalement de l'IL-2 et de l'IFN γ (réponse Th1). Ce dernier active les lymphocytes TCD8+ qui interviennent et produisent également de l'IFN γ qui lyse les macrophages infectés par la perforine et le granzyme. Elle contribue également à l'activation des lymphocytes B et à la génération ultérieure d'anticorps spécifiques de l'antigène par les plasmocytes (**Morel et al. 2008**).

Après quatre à huit semaines de vaccination par le BCG, des réponses cellulaires B sont induites, la production d'IgG est augmentée et des cellules B mémoire à longue durée de vie sont induites. Croissance bactérienne inhibée (**Murray et al. 2006**).

Le vaccin BCG réduit le risque de contracter la tuberculose d'environ 50 % (Tran, Liu, et Behr 2014).

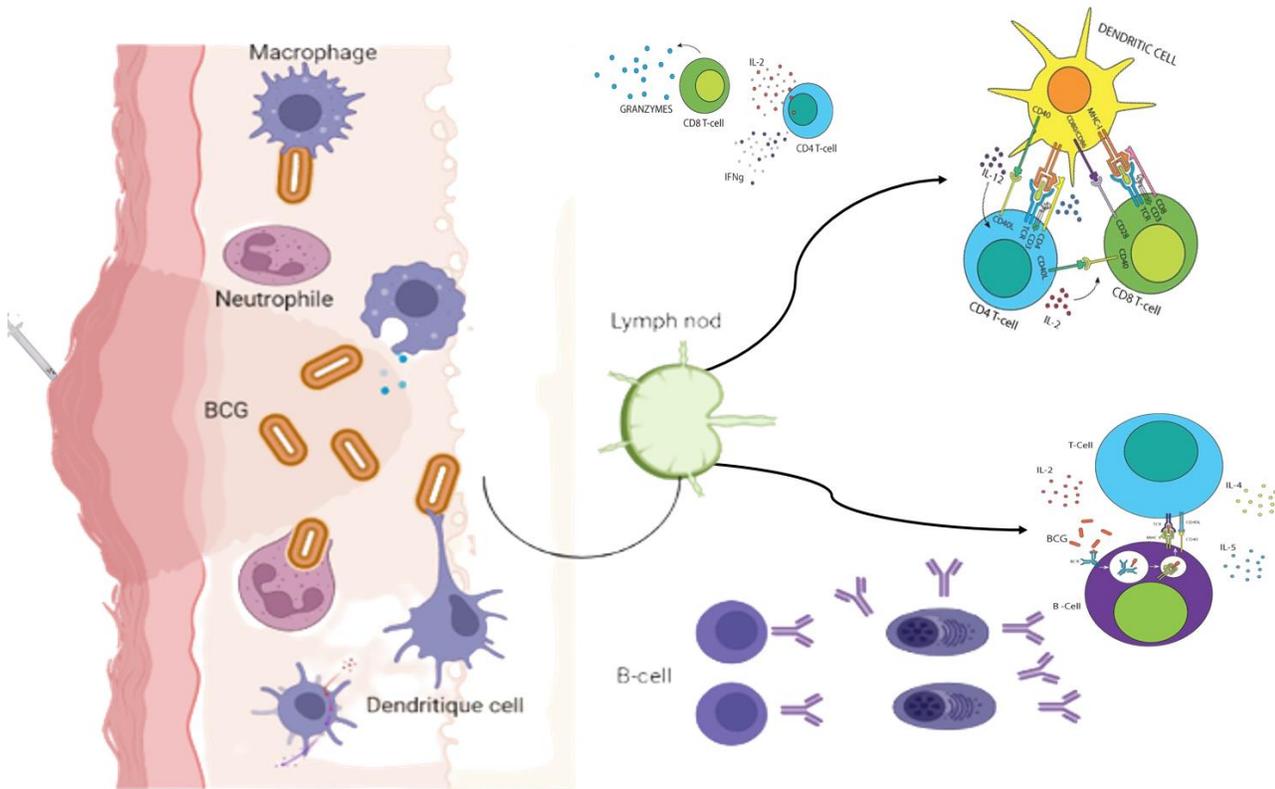


Figure 05 : Mode d'action de vaccin BCG
(Covián et al. 2019).

I.4.4. Les singes après la vaccination.

Le BCG est administré par voie intradermique pour éviter la propagation aux ganglions lymphatiques et on doit éviter la vaccination pendant la grossesse (Collette, Bourhaba, et Moutschen 2006).

Après la vaccination, une papule de 0,5 cm se développe au site de vaccination et disparaît rapidement. La transformation est visible dans 2 à 3 semaines, après une papule se développe d'environ d'une taille de 0,4 à 0,8 cm en 4 à 6 semaines, elle s'ulcère ensuite et laisse une cicatrice en 6 à 12 semaines (C. M. Kumar et Bedi 2019).

La vaccination par le BCG est à la naissance, mais elle peut être administrée jusqu'à l'âge de 5 ans. Elle doit être répétée chez les enfants qui ne présentent aucun changement au site d'injection (Richardus et al. 2015).

I.4.5. Les inconvénients de la BCG.

Il y a plusieurs d'inconvénients parmi :

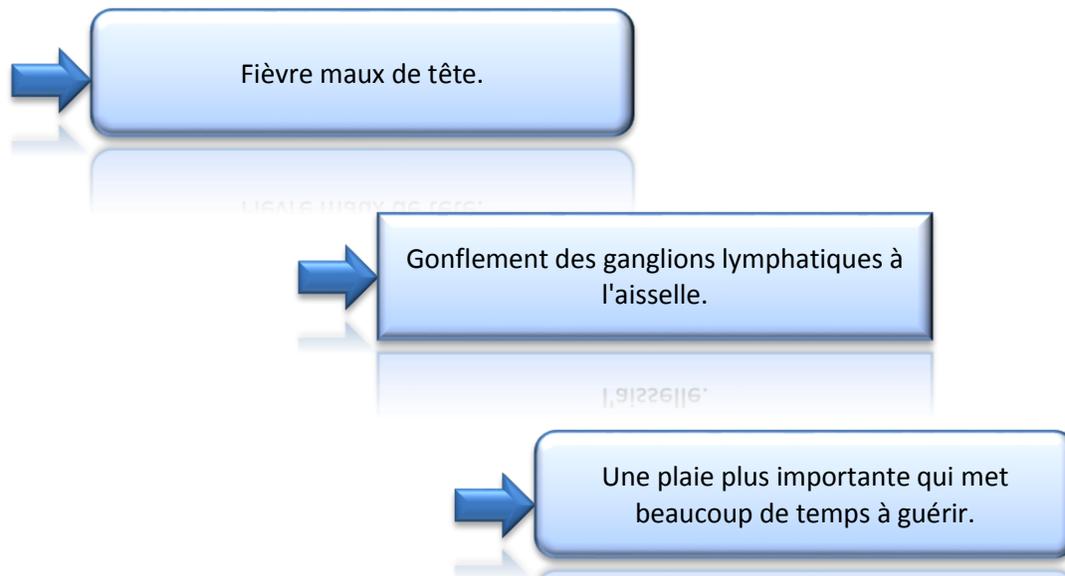


Figure06 : Diagramme représente les inconvénients de vaccin BCG (Richardus et al. 2015).

I.5. BROMELAINE.

I.5.1. Définition.

La Bromélaïne, est une enzyme obtenue à partir de l'extrait d'ananas , appartenant à la famille des Broméliacées. 80 % de Bromélaïne se trouve dans la tige, 10 % dans le fruit et 5 % ananaïne et autres ingrédients (bro Sharma et Vimal 2023).

Elle se compose de plusieurs thiols endopeptidases comme la peroxydase, la cellulase, la phosphatase et plusieurs inhibiteurs de protéase. C'est une glycoprotéine avec un oligosaccharide dans sa structure moléculaire elle contient du xylose, du fucose, du mannose et de la N-acétyl glucosamine (Ramli et al. 2018).

I.5.2. Propriété de la Bromélaïne.

Elle possède plusieurs activités :

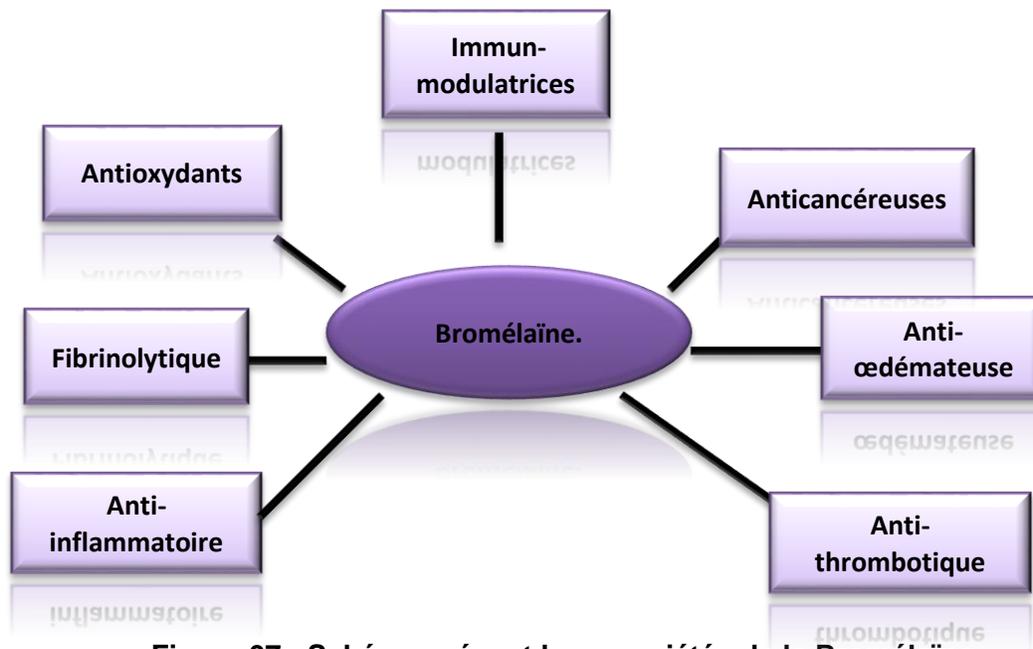


Figure 07 : Schéma présent les propriétés de la Bromélaïne (Hikisz et Bernasinska-Slomczewska 2021).

I.5.3. Caractéristique biochimique.

La Bromélaïne est la protéase primaire d' *Ananas comosus* sont des enzymes protéolytiques appartiennent à la classe des hydrolases se divise en trois catégories principale:

La première division est due au substrat et à l'emplacement de la liaison, qui est hydrolysée.

Le second concerne le mécanisme de la catalyse (Varilla et al. 2021).

La troisième catégorie, les protéases sont réparties selon le pH auquel elles montrent leur activité maximale.

On distingue deux types d'enzymes :

La Bromélaïne de tige (**SBM : stem bromelain**) et la Bromélaïne de fruit (**FBM : fruit bromelain**) leurs activité biologique, structure, propriétés physicochimiques sont différentes, même leur fonctionnement dans la disproportion du pH optimal et de la température ambiante. Seul le SBM est utilisé dans les industries pharmaceutique, médicale et alimentaire. La différence du fonctionnement de SBM et de FBM se manifeste dans la disproportion du pH optimal et de la température ambiante (Bahde et al. 2007).

**Tableau 02 : comparaison entre SBM et FBM
(Bahde et al. 2007).**

/	SBM	FBM
Le poids moléculaire	26 à 37 kDa	24,5 à 32 kDa
PH	entre 6 et 7	entre 3 à 8
Température optimale	50 à 60 ° C.	37 à 70 ° C.

Au niveau de laboratoire seul le SBM est utilisé dans les industries pharmaceutique, médicale et alimentaire car l'acquisition de Bromélaïne de cette partie de l'ananas est beaucoup plus rentable et la concentration en enzymes dans les tiges d'ananas est plus élevée que dans la partie fruit (**Hong et al. 2021**).

I.5.4.Cytotoxicité.

La Bromélaïne n'est pas cytotoxique pour les cellules endothéliales normales (**HUVEC : normal endothelial cells**) isolées de la veine ombilicale humaine, elle peut provoquer des réactions allergiques respiratoires médiées par les IgE (**Pavan et al. 2012**).

Pour diminuer de ces effets indésirables, on immobilise la Bromélaïne à l'intérieur des nanoparticules (**Insuan et al. 2021**).

I.5.5.Effet immunomodulateur de la Bromélaïne.

La Bromélaïne possède des propriétés immunomodulatrices complexes qui réalisent de nombreux niveaux des voies de signalisation moléculaire et de contrôle de l'expression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire (**Secor et al. 2009a**).

Elle possède un double effet sur la modulation de la réponse immunologique, qui est important pour le bon fonctionnement du système immunitaire, renforce l'immunité globale de l'organisme et la préservation de l'homéostasie (**Ahamed et al 2016**).

La Bromélaïne raccourcit le temps de l'infection et augmente l'absorption des antibiotiques dans le tissu où il doit agir (**Báez et al. 2007**).

La Bromélaïne a une demi-vie de 6 à 9 h. En raison de ses bonnes fonctions biologiques, elle réduit la sécrétion de cytokines inflammatoires, notamment l'interleukine IL-1 β , l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α dans les cellules macrophages de souris en plus elle a un fort effet antibactérien, entraînant une inhibition de la croissance bactérienne et sa mort (**Insuan et al. 2021**).

I.5.6.Bromélaïne dans le domaine pharmacologie.

On utilise la Bromélaïne pour limiter l'inflammation causée par les tendinites, les entorses, les souches et les blessures musculaires mineures et les gonflements liés aux chirurgies ou aux traumatismes des oreilles, du nez et de la gorge (**Hu et al. 2011**).

I.6.PROBLEMATIQUE ET TEST D'HYPOTHESE :

I.6.1. Problématique.

La tuberculose est la principale cause mondiale d'infection d'un quart de population qui est causée par la *Mycobacterium tuberculosis* qui affecte les poumons, pour cela Il a été produit le vaccin BCG préventif contre cette maladie il réduit le risque de contracter la tuberculose d'environ 50 %. Bien qu'il ait été démontré que le BCG module la réponse immunitaire mais la fréquence de prévention contre l'infection n'est pas assez importante donc il est nécessaire d'amplifier l'efficacité de ce

vaccin. Parce-que la variété des adjuvants qui ont été utilisés dans le BCG est diverse, la Bromélaïne qui possède des propriétés d'un adjuvant et Il a été prouvé qu'il a de puissants effets biologiques et est le plus souvent utilisé comme agent anti-inflammatoire. Cependant, son mécanisme en tant qu'adjuvant du vaccin BCG n'a pas été étudié.

Il a été rapporté qu'elle avait des effets bénéfiques sur le système immunitaire et en évaluant son rôle dans la balance iNOS/arginase et voir le profile inflammatoire des cellules immunitaires.

Dans ce contexte, nous avons étudié l'implication de la Bromélaïne avec le vaccin BCG sur Les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC).

I.6.2. Objective.

1-Détermination des biomarqueurs de poussée respiratoire, y compris NO dans PBMC.

2-Détermination de l'activité d'arginase dans les PBMC.

3-Evaluation de l'effet d'adjuvant *ex -vivo*.

I.6.3. But.

Amplification l'efficacité de vaccin avec un nouveau adjuvants naturelle qui est la Bromelaine.

II. MATERIEL ET METHODE

CONFIDENTIEL

III. RESULTATS

CONFIDENTIEL

IV. DISCUSSION.

Le vaccin BCG est le seul vaccin actuellement recommandé pour la prévention de la tuberculose. La recommandation universelle de ce vaccin est courante dans la plupart des pays, pour les nouveau-nés car ils sont exposés à un risque élevé d'infection par la tuberculose. Des recherches considérables ont été consacrées à une approche thérapeutique de reformuler la préparation vaccinale et de le reconstituer en une forme plus récente et plus efficace au développement de la prochaine génération de vaccins et d'adjuvants. Afin d'amplifier son efficacité pour le système immunitaire et plus de prévention contre la maladie **(Cho et al., s. d.)**.

La bromélaïne est un complexe d'enzyme protéolytique, trouvée dans la plante d'ananas elle possède des activités biologiques efficaces qui la qualifie d'être comme adjuvant qui a des effets positifs sur le système immunitaire tel que anti-inflammatoire - Immun- modulatrices **(Agrawal et al. 2022)**.

IV.1. Métabolisme de L-arginine:

L-arginine est un acide aminé important dans le métabolisme cellulaire, qui peut être consommé par deux voies.

- La première voie de dégradation c'est l'hydrolyse en urée et Ornithine sous l'action de l'arginase qui joue un rôle important dans sa conversion en L-ornithine et l'urée, qui est métabolisée par l'enzyme arginase pour le but de l'élimination des composés azotés par le cycle de l'urée **(Alvares et al. 2011)**.

Le métabolisme de l'arginase et la fonction immunitaires des cellules mononucléées ont un rôle déterminant dans l'activité des monocytes. En effet, l'activation des monocytes par les cytokines ou les agents pathogènes provoque une série de modifications fonctionnelles et structurales, qui conduit à un profil anti-inflammatoire **(Zhou et al. 2014)**.

- La seconde voie métabolique engendre la production d'oxyde nitrique (NO) et de citrulline grâce aux NO synthases (NOS) **(Pernow et Jung. 2013)**.

Le monoxyde d'azote **(NO)** est synthétisé à partir de L-arginine par une famille complexe d'enzymes intracellulaires appelée NO synthase (NOS). L-arginine est également le substrat de l'enzyme arginase bien que l'affinité de l'arginase pour l'arginine soit apparue supérieure à celle de NOS, l'expression de l'autre dépend des conditions immunitaires. Pendant l'inflammation, une grande quantité de NO peut être produite par les monocytes par l'induction de l'expression d'iNOS en réponse à des cytokines qui donne un profil pro-inflammatoire aux cellules.

Le (NO) est considéré comme un messager de signalisation bioactif et il joue un rôle important dans les réponses immunitaires innées. Notamment, il a un pouvoir antimicrobien contre les bactéries **(Bogdan, 2001; MacMicking et al., 1997)**.

Dans cette étude nous avons examiné l'effet adjuvant de la Bromélaïne sur la balance iNos/Arginase des cellules mononucléées du sang périphérique traitée par le BCG.

IV.2. Discussion des résultats :

Les études antérieures ont montré que le BCG provoque une production importante d'oxyde nitrique **(NO)** **(Liu et al. 2020)** et dans les résultats de notre étude montre que la production de NO était modérée lors de combinaison du BCG avec Bromélaïne. Sachant que les PBMCs plus précisément les monocytes utilisent l'acide aminé L-arginine comme substrat pour la production

d'oxyde nitrique (NO) qui a un pouvoir antimicrobien par l'induction de l'expression d'iNOS en réponse à des cytokines qui donne un profil pro-inflammatoire aux cellules.

Des études précédentes a suggéré que la production de l'arginase dans le cas de BCG est inférieure à la production d'enzyme iNOs dans les macrophages activés (**Talaue et al. 2006**) sont exactement pariaient à nos résultats qui montrent une diminution d'arginase par rapport au iNOS.

V. Conclusion.

Un vaccin contre la tuberculose devrait posséder la capacité de modérer la signalisation régulatrice complexe induite par Mtb, d'établir un équilibre délicat entre les réponses immunitaires inflammatoires et régulatrices et de maintenir une réponse immunitaire mémoire robuste au fil du temps. L'amélioration continue des stratégies de vaccination par le BCG est impérative pour garantir l'efficacité des stratégies mondiales de lutte contre le Mtb. Le BCG est le seul vaccin disponible mais il n'est pas pleinement efficace sur la prévention de la tuberculose pulmonaire. Divers étude font des efforts soutenus pour reconstituer un nouveau vaccin en une forme plus récente et plus efficace par multiple adjuvants pour stimuler l'effet immunitaire du BCG. La Bromélaïne est connue pour ses effets immunomodulateurs qui améliorent la puissance et le rendement des vaccins contre la tuberculose.

Notre étude a montré que l'effet de la Bromélaïne comme adjuvant entraîne un effet remarquable dans la balance iNos/Arginase sur les PBMCs traité par le BCG tout en assurant élimination de l'agent photogène par la production élevé de NO. C'est pour cette raison on voit que la Bromélaïne peut être étudié comme adjuvant naturelle avec d'autre vaccin.

VI. Bibliographie.

REFERENCE

MOULIN ANNE-MARIE. AVENTURE DE LA VACCINATION. LA FLECHE : FAYARD, 1996. 498P (COLL. PENSER LA MEDECINE).

DE MICHELI A, IZAGUIRRE-AVILA R. LA VACUNACION ANTIVARIOLICA ANTES Y DESPUES DE JENNER [ON THE VACCINATION BEFORE AND AFTER JENNER]. REV INVEST CLIN. 2011 JAN-FEB;63(1):84-9. SPANISH. PMID: 21585013.

[HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.JPP.2020.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jpp.2020.12.007)

WATIER H. BIOTHERAPIES, IMMUNOTHERAPIES, THERAPIES CIBLEES, BIOMEDICAMENTS... - DE QUOI FAUT-IL PARLER ? [BIOTHERAPIES, IMMUNOTHERAPIES, TARGETED THERAPIES, BIOPHARMACEUTICALS... WHICH WORD SHOULD BE USED?]. MED SCI (PARIS). 2014 MAY;30(5):567-75. FRENCH. DOI: 10.1051/MEDSCI/20143005021. EPUB 2014 JUN 13. PMID: 24939545.

ABDULLAH, ZEINAB, ET PERCY A KNOLLE. 2014. « SCALING OF IMMUNE RESPONSES AGAINST INTRACELLULAR BACTERIAL INFECTION ». THE EMBO JOURNAL 33 (20): 2283-94. [HTTPS://DOI.ORG/10.15252/EMBJ.201489055](https://doi.org/10.15252/EMBJ.201489055).

AGRAWAL, PARIDHI, PRADNYA NIKHADE, ADITYA PATEL, NIKHIL MANKAR, ET SHWETA SEDANI. 2022. « BROMELAIN: A POTENT PHYTOMEDICINE ». CUREUS 14 (8): E27876. [HTTPS://DOI.ORG/10.7759/CUREUS.27876](https://doi.org/10.7759/CUREUS.27876).

ALBOU, P. 1995. « LA VARIOLE AVANT JENNER (XVIIIE-XVIIIIE SIECLES) ». HISTOIRE DES SCIENCES MEDICALES 29 (3): 227-35.

ANGELIDOU, ASIMENIA, JOANN DIRAY-ARCE, MARIA-GIULIA CONTI, MIHAI G. NETEA, BASTIAAN A. BLOK, MARK LIU, GUZMAN SANCHEZ-SCHMITZ, AL OZONOFF, SIMON D. VAN HAREN, ET OFER LEVY. 2021. « HUMAN NEWBORN MONOCYTES DEMONSTRATE DISTINCT BCG-INDUCED PRIMARY AND TRAINED INNATE CYTOKINE PRODUCTION AND METABOLIC ACTIVATION IN VITRO ». FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 12 (JUILLET): 674334. [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/FIMMU.2021.674334](https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.674334).

ARADOTTIR PIND, AUDUR ANNA, SIGRUN THORSDDOTTIR, GUDBJORG JULIA MAGNUSDOTTIR, ANDREAS MEINKE, GIUSEPPE DEL GIUDICE, INGILEIF JONSDOTTIR, ET STEFANIA P. BJARNARSON. 2022. « A COMPARATIVE STUDY OF ADJUVANTS EFFECTS ON NEONATAL PLASMA CELL SURVIVAL NICHE IN BONE MARROW AND PERSISTENCE OF HUMORAL IMMUNE RESPONSES ». FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 13: 904415. [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/FIMMU.2022.904415](https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.904415).

BÁEZ, ROXANA, MIRIAM T. LOPES, CARLOS E. SALAS, ET MARTHA HERNÁNDEZ. 2007. « IN VIVO ANTITUMORAL ACTIVITY OF STEM PINEAPPLE (ANANAS COMOSUS) BROMELAIN ». PLANTA MEDICA 73 (13): 1377-83. [HTTPS://DOI.ORG/10.1055/S-2007-990221](https://doi.org/10.1055/s-2007-990221).

BAHDE, RALF, DANIEL PALMES, EVGENI MININ, UDO STRATMANN, RICARDA DILLER, JÖRG HAIER, ET HANS-ULLRICH SPIEGEL. 2007. « BROMELAIN AMELIORATES HEPATIC MICROCIRCULATION AFTER WARM ISCHEMIA ». THE JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH 139 (1): 88-96. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.JSS.2006.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.10.004).

BARBERIS, I., N. L. BRAGAZZI, L. GALLUZZO, ET M. MARTINI. 2017. « THE HISTORY OF TUBERCULOSIS: FROM THE FIRST HISTORICAL RECORDS TO THE ISOLATION OF KOCH'S BACILLUS ». JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE AND HYGIENE 58 (1): E9-12.

BAXTER, DAVID. 2007. « ACTIVE AND PASSIVE IMMUNITY, VACCINE TYPES, EXCIPIENTS AND LICENSING ». OCCUPATIONAL MEDICINE (OXFORD, ENGLAND) 57 (8): 552-56. [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/OCCMED/KQM110](https://doi.org/10.1093/OCCMED/KQM110).

BEHRENS, R. H. 1991. « CHOLERA ». BMJ (CLINICAL RESEARCH ED.) 302 (6784): 1033-34. [HTTPS://DOI.ORG/10.1136/BMJ.302.6784.1033](https://doi.org/10.1136/BMJ.302.6784.1033).

BERAN, JIRÍ. 2008. « [VACCINATION AND VACCINOLOGY IN THE WORLD OF EVIDENCE BASED MEDICINE] ». KLINICKA MIKROBIOLOGIE A INFEKČNI LEKARSTVI 14 (1): 3-4.

BERDAH, DELPHINE. 2010. « LA VACCINATION DES BOVIDES CONTRE LA TUBERCULOSE EN FRANCE, 1921-1963 : ENTRE MODELE EPISTEMIQUE ET ALTERNATIVE A L'ABATTAGE ». REVUE D'ÉTUDES EN

AGRICULTURE ET ENVIRONNEMENT 91 (4): 393-415. [HTTPS://DOI.ORG/10.3406/REA.2010.1994](https://doi.org/10.3406/reae.2010.1994).

BERTHOLET, SYLVIE, GREGORY C. IRETON, MARIA KAHN, JEFFREY GUDERIAN, RAODOH MOHAMATH, NICOLE STRIDE, ELSA M. LAUGHLIN, ET AL. 2008. « IDENTIFICATION OF HUMAN T CELL ANTIGENS FOR THE DEVELOPMENT OF VACCINES AGAINST MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ». JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD.: 1950) 181 (11): 7948-57. [HTTPS://DOI.ORG/10.4049/JIMMUNOL.181.11.7948](https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.181.11.7948).

BOWEN, WILLIAM S., ABHISHEK K. SVRIVASTAVA, LALIT BATRA, HAMPARTSOUM BARSOUMIAN, ET HAVAL SHIRWAN. 2018. « CURRENT CHALLENGES FOR CANCER VACCINE ADJUVANT DEVELOPMENT ». EXPERT REVIEW OF VACCINES 17 (3): 207-15. [HTTPS://DOI.ORG/10.1080/14760584.2018.1434000](https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1434000).

BRITO, LUIS A., PADMA MALYALA, ET DEREK T. O'HAGAN. 2013. « VACCINE ADJUVANT FORMULATIONS: A PHARMACEUTICAL PERSPECTIVE ». SEMINARS IN IMMUNOLOGY 25 (2): 130-45. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.SMIM.2013.05.007](https://doi.org/10.1016/J.SMIM.2013.05.007).

BUSSI, CLAUDIO, ET MAXIMILIANO G GUTIERREZ. 2019. « MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION OF HOST CELLS IN SPACE AND TIME ». FEMS MICROBIOLOGY REVIEWS 43 (4): 341-61. [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/FEMSRE/FUZ006](https://doi.org/10.1093/FEMSRE/FUZ006).

CANADA, AGENCE DE LA SANTE PUBLIQUE DU. 2007. « IMMUNOLOGIE ET VACCINOLOGIE DE BASE : GUIDE CANADIEN D'IMMUNISATION ». ÉDUCATION ET SENSIBILISATION; LIGNES DIRECTRICES. 18 JUILLET 2007. [HTTPS://WWW.CANADA.CA/FR/SANTE-PUBLIQUE/SERVICES/PUBLICATIONS/VIE-SAINE/GUIDE-CANADIEN-IMMUNISATION-PARTIE-1-INFORMATION-CLE-IMMUNISATION/PAGE-14-IMMUNOLOGIE-VACCINOLOGIE-BASE.HTML](https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-14-immunologie-vaccinologie-base.html).

CAO, HUI, LI GUAN, XIAOYU LIU, ET XIAOJUN XIAO. 2022. « ADJUVANT ROLE OF PROBIOTICS IN ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY ». CLINICAL IMMUNOLOGY (ORLANDO, FLA.) 245 (DECEMBRE): 109164. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.CLIM.2022.109164](https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2022.109164).

CHO, THOMAS, CHRISTOPHER KHATCHADOURIAN, HUY NGUYEN, YASH DARA, SHUNA JUNG, ET VISHWANATH VENKETARAMAN. S. D. « A REVIEW OF THE BCG VACCINE AND OTHER APPROACHES TOWARD TUBERCULOSIS ERADICATION ». HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS 17 (8): 2454-70. [HTTPS://DOI.ORG/10.1080/21645515.2021.1885280](https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1885280).

CHOQUE-GUEVARA, RICARDO, ASTRID POMA-ACEVEDO, RICARDO MONTESINOS-MILLÁN, DORA RIOS-MATOS, KRISTEL GUTIÉRREZ-MANCHAY, ANGELA MONTALVAN-AVALOS, STEFANY QUIÑONES-GARCIA, ET AL. 2022. « SQUALENE IN OIL-BASED ADJUVANT IMPROVES THE IMMUNOGENICITY OF SARS-CoV-2 RBD AND CONFIRMS SAFETY IN ANIMAL MODELS ». PLOS ONE 17 (8): e0269823. [HTTPS://DOI.ORG/10.1371/JOURNAL.PONE.0269823](https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0269823).

COLLETTE, G., M. BOURHABA, ET M. MOUTSCHEN. 2006. « [SHOULD THE BCG VACCINE STILL BE RECOMMENDED?] ». REVUE MEDICALE DE LIEGE 61 (5-6): 430-32.

COVIÁN, CAMILA, AYLEEN FERNÁNDEZ-FIERRO, ANGELLO RETAMAL-DÍAZ, FABIÁN E. DÍAZ, ABEL E. VASQUEZ, MARGARITA K. LAY, CLAUDIA A. RIEDEL, PABLO A. GONZÁLEZ, SUSAN M. BUENO, ET ALEXIS M. KALERGIS. 2019. « BCG-INDUCED CROSS-PROTECTION AND DEVELOPMENT OF TRAINED IMMUNITY: IMPLICATION FOR VACCINE DESIGN ». FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 10: 2806. [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/FIMMU.2019.02806](https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.02806).

DAHMANI, ZOHEIR, LYNDA ADDOU-KLOUCHE, FLORENCE GIZARD, SARA DAHOU, AIDA MESSAOUD, NIHEL CHAHINEZ DJEBRI, MAHMOUD IDRIS BENAISSTI, ET AL. 2020. « METFORMIN PARTIALLY REVERSES THE INHIBITORY EFFECT OF CO-CULTURE WITH ER-/PR-/HER2+ BREAST CANCER CELLS ON BIOMARKERS OF MONOCYTE ANTITUMOR ACTIVITY ». PLOS ONE 15 (10): e0240982. [HTTPS://DOI.ORG/10.1371/JOURNAL.PONE.0240982](https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0240982).

DELIGNE, CLAIRE, ET JEAN-LUC TEILLAUD. 2013. « [THE JANUS FACE OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN ONCOLOGY: PASSIVE IMMUNITY AND VACCINATION] ». MEDECINE SCIENCES: M/S 29 (1): 57-63. [HTTPS://DOI.ORG/10.1051/MEDSCI/2013291014](https://doi.org/10.1051/MEDSCI/2013291014).

DESCHAMPS, MATTHIEU, ET LLUIS QUINTANA-MURCI. 2016. « [INNATE IMMUNITY AND HUMAN DISEASES: FROM ARCHAIC INTROGRESSION TO NATURAL SELECTION] ». MEDECINE SCIENCES: M/S

32 (12): 1079-86. [HTTPS://DOI.ORG/10.1051/MEDSCI/20163212011](https://doi.org/10.1051/medsci/20163212011).

DOCKRELL, HAZEL M., ET STEVEN G. SMITH. 2017. « WHAT HAVE WE LEARNT ABOUT BCG VACCINATION IN THE LAST 20 YEARS? » *FRONTIERS IN IMMUNOLOGY* 8: 1134. [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/FIMMU.2017.01134](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01134).

FIRDAUS, FARRHANA ZIANA, MARIUSZ SKWARCZYNSKI, ET ISTVAN TOTH. 2022. « DEVELOPMENTS IN VACCINE ADJUVANTS ». *METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY (CLIFTON, N.J.)* 2412: 145-78. [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/978-1-0716-1892-9_8](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1892-9_8).

FLORET, D. 2021. « VACCINATION ». *JOURNAL DE PEDIATRIE ET DE PUERICULTURE* 34 (1): 12-35. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.JPP.2020.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jpp.2020.12.007).

GARÇON, NATHALIE, PATRICK CHOMEZ, ET MARCELLE VAN MECHELEN. 2007. « GLAXOSMITHKLINE ADJUVANT SYSTEMS IN VACCINES: CONCEPTS, ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES ». *EXPERT REVIEW OF VACCINES* 6 (5): 723-39. [HTTPS://DOI.ORG/10.1586/14760584.6.5.723](https://doi.org/10.1586/14760584.6.5.723).

GHEORGHIU, M., M. LAGRANDERIE, ET A. M. BALAZUC. 1996. « STABILISATION OF BCG VACCINES ». *DEVELOPMENTS IN BIOLOGICAL STANDARDIZATION* 87: 251-61.

HE, PENG, YENING ZOU, ET ZHONGYU HU. 2015. « ADVANCES IN ALUMINUM HYDROXIDE-BASED ADJUVANT RESEARCH AND ITS MECHANISM ». *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS* 11 (2): 477-88. [HTTPS://DOI.ORG/10.1080/21645515.2014.1004026](https://doi.org/10.1080/21645515.2014.1004026).

HIKISZ, PAWEL, ET JOANNA BERNASINSKA-SLOMCZEWSKA. 2021. « BENEFICIAL PROPERTIES OF BROMELAIN ». *NUTRIENTS* 13 (12): 4313. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/NU13124313](https://doi.org/10.3390/nu13124313).

HONG, JOO-HYUN, MI-RA KIM, BIN-NA LEE, WON-MANN OH, KYUNG-SAN MIN, YEONG-GWAN IM, ET YUN-CHAN HWANG. 2021. « ANTI-INFLAMMATORY AND MINERALIZATION EFFECTS OF BROMELAIN ON LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED INFLAMMATION OF HUMAN DENTAL PULP CELLS ». *MEDICINA (KAUNAS, LITHUANIA)* 57 (6): 591. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/MEDICINA57060591](https://doi.org/10.3390/medicina57060591).

HU, WEI, AI-MIN WANG, SI-YU WU, BO ZHANG, SHUAI LIU, YUAN-BIN GOU, ET JIAN-MIN WANG. 2011. « DEBRIDING EFFECT OF BROMELAIN ON FIREARM WOUNDS IN PIGS ». *THE JOURNAL OF TRAUMA* 71 (4): 966-72. [HTTPS://DOI.ORG/10.1097/TA.0B013E3182028929](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182028929).

HUI, DAVID S., NELSON LEE, PAUL K. CHAN, ET JOHN H. BEIGEL. 2018. « THE ROLE OF ADJUVANT IMMUNOMODULATORY AGENTS FOR TREATMENT OF SEVERE INFLUENZA ». *ANTIVIRAL RESEARCH* 150 (FÉVRIER): 202-16. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.ANTIVIRAL.2018.01.002](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.01.002).

INSUAN, ORAPIN, PHORNPHIMON JANCHAI, BENCHALUK THONGCHUAI, RUJIREK CHAIWONGSA, SUPAPORN KHAMCHUN, SOMPHOT SAOIN, WIMONRUT INSUAN, ET AL. 2021. « ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF PINEAPPLE RHIZOME BROMELAIN THROUGH DOWNREGULATION OF THE NF-KB- AND MAPKS-SIGNALING PATHWAYS IN LIPOPOLYSACCHARIDE (LPS)-STIMULATED RAW264.7 CELLS ». *CURRENT ISSUES IN MOLECULAR BIOLOGY* 43 (1): 93-106. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/CIMB43010008](https://doi.org/10.3390/cimb43010008).

JOOSTEN, SIMONE A., KRISTA E. VAN MEIJGAARDEN, SANDRA M. AREND, CORINE PRINS, FREDRIK OFTUNG, GRO ELLEN KORSVOLD, SANDRA V. KIK, ET AL. 2018. « MYCOBACTERIAL GROWTH INHIBITION IS ASSOCIATED WITH TRAINED INNATE IMMUNITY ». *THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION* 128 (5): 1837-51. [HTTPS://DOI.ORG/10.1172/JCI97508](https://doi.org/10.1172/JCI97508).

« JULIEN BABIN - LES ADJUVANTS VACCINAUX : ETUDE DE LA BALANCE BENEFICE / RISQUE : ILLUSTRATION PAR LA MYOFASCIITE A MACROPHAGES ET LA SURVENUE DE NARCOLEPSIE POST-VACCINATION PAR PANDEMRIX® - UPTHÃˆSES - LES THÃˆSES EN LIGNE DE L'UNIVERSITÃ© DE POITIERS ». S. D. CONSULTE LE 17 AVRIL 2023. [HTTP://PETILLE.UNIV-POITIERS.FR/NOTICE/VIEW/55964](http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/55964).

KASHYAP, RAJPAL S., ALIABBAS A. HUSAIN, SHWETA H. MOREY, MILIND S. PANCHBHAI, POONAM S. DESHPANDE, HEMANT J. PUROHIT, GIRDHAR M. TAORI, ET HATIM F. DAGINAWALA. 2010. « ASSESSMENT OF IMMUNE RESPONSE TO REPEAT STIMULATION WITH BCG VACCINE USING IN VITRO PBMC MODEL ». *JOURNAL OF IMMUNE BASED THERAPIES AND VACCINES* 8 (MAI): 3. [HTTPS://DOI.ORG/10.1186/1476-8518-8-3](https://doi.org/10.1186/1476-8518-8-3).

KULJIĆ-KAPULICA, NADA. 2004. « [SMALLPOX--IN THE PAST OR NOT?] ». *SRPSKI ARHIV ZA*

CELOKUPNO LEKARSTVO 132 (7-8): 272-76. [HTTPS://DOI.ORG/10.2298/SARH0408272K](https://doi.org/10.2298/sarh0408272k).

KUMAR, C. M., ET NIDHI BEDI. 2019. « TUBERCULIN CONVERSION AFTER BCG VACCINATION ». INDIAN PEDIATRICS 56 (2): 141-42.

KUMAR, SUDEEP, RAJU SUNAGAR, ET EDMUND GOSSELIN. 2019. « BACTERIAL PROTEIN TOLL-LIKE-RECEPTOR AGONISTS: A NOVEL PERSPECTIVE ON VACCINE ADJUVANTS ». FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 10: 1144. [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/FIMMU.2019.01144](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01144).

KUZIAK, JUSTYNA, KAMIL ZALEGOWSKI, WIOLETTA JACKIEWICZ-REK, ET EMILIA STANISŁAWEK. 2021. « INFLUENCE OF THE TYPE OF CEMENT ON THE ACTION OF THE ADMIXTURE CONTAINING ALUMINUM POWDER ». MATERIALS (BASEL, SWITZERLAND) 14 (11): 2927. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/MA14112927](https://doi.org/10.3390/ma14112927).

LAMBERT, RÉGINE. 2015. « [THE SMALLPOX CASE] ». PRESSE MEDICALE (PARIS, FRANCE: 1983) 44 (7-8): 837-41. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.LPM.2014.12.006](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.12.006).

LIU, HAN, XUEKAI XIONG, TINGTING ZHU, YIFAN ZHU, YONGCHONG PENG, XIAOJIE ZHU, JIERU WANG, HUANCHUN CHEN, YINGYU CHEN, ET AIZHEN GUO. 2020. « DIFFERENTIAL NITRIC OXIDE INDUCED BY MYCOBACTERIUM BOVIS AND BCG LEADING TO DENDRITIC CELLS APOPTOSIS IN A CASPASE DEPENDENT MANNER ». MICROBIAL PATHOGENESIS 149 (DECEMBRE): 104303. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.MICPATH.2020.104303](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104303).

LUGOSI, L. 1992. « THEORETICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS OF BCG VACCINE FROM THE DISCOVERY OF CALMETTE AND GUÉRIN TO MOLECULAR BIOLOGY. A REVIEW ». TUBERCLE AND LUNG DISEASE: THE OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE 73 (5): 252-61. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/0962-8479\(92\)90129-8](https://doi.org/10.1016/0962-8479(92)90129-8).

MASSON, ELSEVIER. S. D. « LES ADJUVANTS VACCINAUX ». EM-CONSULTE. CONSULTE LE 17 AVRIL 2023. [HTTPS://WWW.EM-CONSULTE.COM/ARTICLE/1283763/LES-ADJUVANTS-VACCINAUX](https://www.em-consulte.com/article/1283763/les-adjuvants-vaccinaux).

MEDZHITOV, RUSLAN. 2007. « RECOGNITION OF MICROORGANISMS AND ACTIVATION OF THE IMMUNE RESPONSE ». NATURE 449 (7164): 819-26. [HTTPS://DOI.ORG/10.1038/NATURE06246](https://doi.org/10.1038/nature06246).

METCHNIKOFF, ELIE. 1909. MEDICAMENTS MICROBIENS; BACTERIOTHERAPIE, VACCINATION, SEROTHERAPIE. BAILLIERE.

MICHELI, ALFREDO DE, ET RAUL IZAGUIRRE-AVILA. 2011. « [ON THE VACCINATION BEFORE AND AFTER JENNER] ». REVISTA DE INVESTIGACION CLINICA; ORGANO DEL HOSPITAL DE ENFERMEDADES DE LA NUTRICION 63 (1): 84-89.

MOLIVA, JUAN I., JOANNE TURNER, ET JORDI B. TORRELLES. 2017. « IMMUNE RESPONSES TO BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN VACCINATION: WHY DO THEY FAIL TO PROTECT AGAINST MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS? ». FRONTIERS IN IMMUNOLOGY 8: 407. [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/FIMMU.2017.00407](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00407).

MOREL, CÉLINE, EDGAR BADELL, VALÉRIE ABADIE, MACARENA ROBLEDO, NICLAS SETTERBLAD, JEAN CLAUDE GLUCKMAN, BRIGITTE GICQUEL, SARAH BOUDALY, ET NATHALIE WINTER. 2008. « MYCOBACTERIUM BOVIS BCG-INFECTED NEUTROPHILS AND DENDRITIC CELLS COOPERATE TO INDUCE SPECIFIC T CELL RESPONSES IN HUMANS AND MICE ». EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 38 (2): 437-47. [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/EJI.200737905](https://doi.org/10.1002/eji.200737905).

MOURGUES, ELSA. 2021. « EDWARD JENNER, LE MEDECIN DE CAMPAGNE QUI A INVENTE LE VACCIN ». FRANCE CULTURE. 12 JANVIER 2021. [HTTPS://WWW.RADIOFRANCE.FR/FRANCECULTURE/EDWARD-JENNER-LE-MEDECIN-DE-CAMPAGNE-QUI-A-INVENTE-LE-VACCIN-3683098?FBCLID=IWAR0IH6LNHI6UT0V_vZGONMLJLGT0IP-EPMU6Z8DJ3KDDU8DGCHRAYHJDS4](https://www.radiofrance.fr/franceculture/edward-jenner-le-medecin-de-campagne-qui-a-invente-le-vaccin-3683098?fbclid=IwAR0IH6LNHI6UT0V_vZGONMLJLGT0IP-EPMU6Z8DJ3KDDU8DGCHRAYHJDS4).

MURRAY, ROSE ANN, NAZMA MANSOOR, RYHOR HARBACHEUSKI, JORGE SOLER, VIRGINIA DAVIDS, ANDREIA SOARES, ANTHONY HAWKRIDGE, ET AL. 2006. « BACILLUS CALMETTE GUERIN VACCINATION OF HUMAN NEWBORNS INDUCES A SPECIFIC, FUNCTIONAL CD8+ T CELL RESPONSE ». JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD.: 1950) 177 (8): 5647-51. [HTTPS://DOI.ORG/10.4049/JIMMUNOL.177.8.5647](https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.8.5647).

PANATTO, DONATELLA, MENDEL HAAG, PIERO LUIGI LAI, SYLVIE TOMCZYK, DANIELA AMICIZIA, ET

MARIA MADDALENA LINO. 2020. « ENHANCED PASSIVE SAFETY SURVEILLANCE (EPSS) CONFIRMS AN OPTIMAL SAFETY PROFILE OF THE USE OF MF59® -ADJUVANTED INFLUENZA VACCINE IN OLDER ADULTS: RESULTS FROM THREE CONSECUTIVE SEASONS ». *INFLUENZA AND OTHER RESPIRATORY VIRUSES* 14 (1): 61-66. [HTTPS://DOI.ORG/10.1111/IRV.12685](https://doi.org/10.1111/irv.12685).

PATARD, J. J., F. GUILLÉ, B. LOBEL, C. C. ABBOU, ET D. CHOPIN. 1998. « [CURRENT STATE OF KNOWLEDGE CONCERNING THE MECHANISMS OF ACTION OF BCG] ». *PROGRES EN UROLOGIE: JOURNAL DE L'ASSOCIATION FRANCAISE D'UROLOGIE ET DE LA SOCIETE FRANCAISE D'UROLOGIE* 8 (3): 415-21.

PAVAN, RAJENDRA, SAPNA JAIN, NULL SHRADDHA, ET AJAY KUMAR. 2012. « PROPERTIES AND THERAPEUTIC APPLICATION OF BROMELAIN: A REVIEW ». *BIOTECHNOLOGY RESEARCH INTERNATIONAL* 2012: 976203. [HTTPS://DOI.ORG/10.1155/2012/976203](https://doi.org/10.1155/2012/976203).

PEZZELLA, A. THOMAS. 2019. « HISTORY OF PULMONARY TUBERCULOSIS ». *THORACIC SURGERY CLINICS* 29 (1): 1-17. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.THORSURG.2018.09.002](https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.09.002).

PIERRE, P., G. LUCAS, ET J. P. VAERMAN. 1988. « [VACCINATION AGAINST CHOLERA: WHAT PROSPECTS?] ». *ANNALES DE LA SOCIETE BELGE DE MEDECINE TROPICALE* 68 (2): 83-93.

RAMLI, AIZI NOR MAZILA, NOR HASMALIANA ABDUL MANAS, AZZMER AZZAR ABDUL HAMID, HAZRULRIZAWATI ABD HAMID, ET ROSLI MD ILLIAS. 2018. « COMPARATIVE STRUCTURAL ANALYSIS OF FRUIT AND STEM BROMELAIN FROM ANANAS COMOSUS ». *FOOD CHEMISTRY* 266 (NOVEMBRE): 183-91. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.FOODCHEM.2018.05.125](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.05.125).

REMLINGER, P. 1945. « [CHROMO-VACCINATION OF THE CHICKEN AGAINST CHOLERA] ». *BULLETIN DE L'ACADEMIE DE MEDECINE* 129 (25-29): 466.

RICHARDUS, RENATE A., C. RUTH BUTLIN, KHORSHED ALAM, KALLYAN KUNDU, ANNEMIEKE GELUK, ET JAN HENDRIK RICHARDUS. 2015. « CLINICAL MANIFESTATIONS OF LEPROSY AFTER BCG VACCINATION: AN OBSERVATIONAL STUDY IN BANGLADESH ». *VACCINE* 33 (13): 1562-67. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.VACCINE.2015.02.017](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.017).

SECOR, ERIC R., ANURAG SINGH, LINDA A. GUERNSEY, JEFF T. MCNAMARA, LIJUN ZHAN, NILANJANA MAULIK, ET ROGER S. THRALL. 2009A. « BROMELAIN TREATMENT REDUCES CD25 EXPRESSION ON ACTIVATED CD4+ T CELLS IN VITRO ». *INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY* 9 (3): 340-46. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.INTIMP.2008.12.012](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.12.012).

———. 2009B. « BROMELAIN TREATMENT REDUCES CD25 EXPRESSION ON ACTIVATED CD4+ T CELLS IN VITRO ». *INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY* 9 (3): 340-46. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.INTIMP.2008.12.012](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.12.012).

SEYA, TSUKASA, MEGUMI TATEMATSU, ET MISAKO MATSUMOTO. 2022. « TOWARD ESTABLISHING AN IDEAL ADJUVANT FOR NON-INFLAMMATORY IMMUNE ENHANCEMENT ». *CELLS* 11 (24): 4006. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/CELLS11244006](https://doi.org/10.3390/cells11244006).

SHARMA, GAURESH, ET ARCHANA VIMAL. 2023. « BROMELAIN: AN ENZYME EXPANDING ITS HORIZON FROM FOOD TO PHARMACEUTICAL INDUSTRY ». *CURRENT PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY, MARS*. [HTTPS://DOI.ORG/10.2174/1389201024666230331115338](https://doi.org/10.2174/1389201024666230331115338).

SHUKLA, VIVEK V., ET RAJU C. SHAH. 2018. « VACCINATIONS IN PRIMARY CARE ». *THE INDIAN JOURNAL OF PEDIATRICS* 85 (12): 1118-27. [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S12098-017-2555-2](https://doi.org/10.1007/s12098-017-2555-2).

TALAUE, MELIZA T., VISHWANATH VENKETARAMAN, MANZOUR HERNANDO HAZBÓN, MARCY PETEROY-KELLY, ANJALI SETH, ROBERTO COLANGELI, DAVID ALLAND, ET NANCY D. CONNELL. 2006. « ARGININE HOMEOSTASIS IN J774.1 MACROPHAGES IN THE CONTEXT OF MYCOBACTERIUM BOVIS BCG INFECTION ». *JOURNAL OF BACTERIOLOGY* 188 (13): 4830-40. [HTTPS://DOI.ORG/10.1128/JB.01687-05](https://doi.org/10.1128/JB.01687-05).

TRAN, VANESSA, JUN LIU, ET MARCEL A. BEHR. 2014. « BCG VACCINES ». *MICROBIOLOGY SPECTRUM* 2 (1): MGM2-0028-2013. [HTTPS://DOI.ORG/10.1128/MICROBIOLSPEC.MGM2-0028-2013](https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0028-2013).

TURLEY, JOANNA L., ET ED C. LAVELLE. 2022. « RESOLVING ADJUVANT MODE OF ACTION TO

ENHANCE VACCINE EFFICACY ». *CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY* 77 (AOÛT): 102229. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.COI.2022.102229](https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102229).

VARILLA, CAROLINA, MASSIMO MARCONE, LISETE PAIVA, ET JOSE BAPTISTA. 2021. « BROMELAIN, A GROUP OF PINEAPPLE PROTEOLYTIC COMPLEX ENZYMES (ANANAS COMOSUS) AND THEIR POSSIBLE THERAPEUTIC AND CLINICAL EFFECTS. A SUMMARY ». *FOODS (BASEL, SWITZERLAND)* 10 (10): 2249. [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/FOODS10102249](https://doi.org/10.3390/foods10102249).

WATIER, HERVÉ. 2014. « BIOTHERAPIES, IMMUNOTHERAPIES, THERAPIES CIBLEES, BIOMEDICAMENTS... - DE QUOI FAUT-IL PARLER ? » *MEDECINE/SCIENCES* 30 (5): 567-75. [HTTPS://DOI.ORG/10.1051/MEDSCI/20143005021](https://doi.org/10.1051/medsci/20143005021).

YSMAIL-DAHLOUK, LAMIA, Wafa Nouari, ET MOURAD ARIBI. 2016. « 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D3 DOWN-MODULATES THE PRODUCTION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND NITRIC OXIDE AND ENHANCES THE PHOSPHORYLATION OF MONOCYTE-EXPRESSED STAT6 AT THE RECENT-ONSET TYPE 1 DIABETES ». *IMMUNOLOGY LETTERS* 179 (NOVEMBRE): 122-30. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.IMLET.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.10.002).

IMMUNOLOGIE ET VACCINOLOGIE DE BASE : GUIDE CANADIEN D'IMMUNISATION

BCG EST LE NOM COLLECTIF D'UNE FAMILLE DE SOUCHES VIVANTES ATTENUÉES DE MYCOBACTERIUM BOVIS QUI SONT ACTUELLEMENT UTILISÉES COMME SEUL VACCIN CONTRE LA TUBERCULOSE (TB).

TRAN V, LIU J, BEHR MA. BCG VACCINES. *MICROBIOL SPECTR.* 2014 FEB;2(1):MGM2-0028-2013. DOI: 10.1128/MICROBIOLSPEC.MGM2-0028-2013. PMID: 26082111.

SHUKLA, VV, SHAH, RC VACCINATIONS EN SOINS PRIMAIRES. *INDIEN J PEDIATR* 85 , 1118-1127 (2018). [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S12098-017-2555-2](https://doi.org/10.1007/s12098-017-2555-2)

PATARD JJ, GUILLE F, LOBEL B, ABOU CC, CHOPIN D. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LES MECANISMES D'ACTION DU B.C.G [CURRENT STATE OF KNOWLEDGE CONCERNING THE MECHANISMS OF ACTION OF BCG]. *PROG UROL.* 1998 JUN;8(3):415-21. FRENCH. PMID: 9689679.

SHARMA G, VIMAL A. BROMELAIN: AN ENZYME EXPANDING ITS HORIZON FROM FOOD TO PHARMACEUTICAL INDUSTRY. *CURR PHARM BIOTECHNOL.* 2023 MAR 31. DOI: 10.2174/138920102466623033115338. EPUB AHEAD OF PRINT. PMID: 36999703.

HIKISZ P, BERNASINSKA-SLOMCZEWSKA J. BENEFICIAL PROPERTIES OF BROMELAIN. *NUTRIENTS.* 2021 Nov 29;13(12):4313. DOI: 10.3390/nu13124313. PMID: 34959865; PMCID: PMC8709142.

INSUAN O, JANCHAI P, THONGCHUAI B, CHAIWONGSA R, KHAMCHUN S, SAOIN S, INSUAN W, POTHACHAROEN P, APIWATANAPIWAT W, BOONDAENG A, VAITHANOMSAT P. ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF PINEAPPLE RHIZOME BROMELAIN THROUGH DOWNREGULATION OF THE NF-KB- AND MAPKS-SIGNALING PATHWAYS IN LIPOPOLYSACCHARIDE (LPS)-STIMULATED RAW264.7 CELLS. *CURR ISSUES MOL BIOL.* 2021 MAY 7;43(1):93-106. DOI: 10.3390/cimb43010008. PMID: 34067064; PMCID: PMC8929103.

AHAMED, THANISH S; PRIYA, VISHNU V; GAYATHRI, R; GEETHA, R V. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH; CUDDALORE* VOL. 8, N° 6, (JUN 2016)

ALBOU P. LA VARIOLE AVANT JENNER (XVIIIE-XVIIIIE SIECLES). *HIST SCI MED.* 1995;29(3):227-35. PMID: 11615334.

KULJIĆ-KAPULICA N. VARIOLA--PROSLOST ILI NE? [SMALLPOX--IN THE PAST OR NOT?]. *SRP ARH CELOK LEK.* 2004 JUL-AUG;132(7-8):272-6. SERBIAN. DOI: 10.2298/SARH0408272K. PMID: 15615188.

LAMBERT R. L'EXEMPLE DE LA VARIOLE [THE SMALLPOX CASE]. *PRESSE MED.* 2015 JUL-AUG;44(7-8):837-41. FRENCH. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.12.006. EPUB 2015 MAR 23. PMID: 25813098.

BEHRENS RH. CHOLERA. *BMJ.* 1991 MAY 4;302(6784):1033-4. DOI: 10.1136/BMJ.302.6784.1033. PMID: 2036497; PMCID: PMC1669680.

PIERRE P, LUCAS G, VAERMAN JP. VACCINATION CONTRE LE CHOLERA: QUEL AVENIR? [VACCINATION AGAINST CHOLERA: WHAT PROSPECTS?]. *ANN SOC BELG MED TROP.* 1988

JUN;68(2):83-93. FRENCH. PMID: 3071278.

REMLINGER P. CHROMO-VACCINATION DE LA POULE CONTRE LE CHOLERA [CHROMO-VACCINATION OF THE CHICKEN AGAINST CHOLERA]. BULL ACAD MED. 1945;129(25-29):466. FRENCH. PMID: 21008551.

DESCHAMPS M, QUINTANA-MURCI L. IMMUNITE INNEE ET MALADIES CHEZ L'HOMME - DE L'INTROGRESSION ARCHAÏQUE A LA SELECTION NATURELLE [INNATE IMMUNITY AND HUMAN DISEASES: FROM ARCHAIC INTROGRESSION TO NATURAL SELECTION]. MED SCI (PARIS). 2016 DEC;32(12):1079-1086. FRENCH. DOI: 10.1051/MEDSCI/20163212011. EPUB 2017 JAN 3. PMID: 28044971.

DELIGNE C, TEILLAUD JL. LE DOUBLE VISAGE DES ANTICORPS MONOCLONAUX EN ONCOLOGIE - IMMUNITÉ PASSIVE ET VACCINATION [THE JANUS FACE OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN ONCOLOGY: PASSIVE IMMUNITY AND VACCINATION]. MED SCI (PARIS). 2013 JAN;29(1):57-63. FRENCH. DOI: 10.1051/MEDSCI/2013291014. EPUB 2013 JAN 25. PMID: 23351695.

BAXTER D. ACTIVE AND PASSIVE IMMUNITY, VACCINE TYPES, EXCIPIENTS AND LICENSING. OCCUP MED (LOND). 2007 DEC;57(8):552-6. DOI: 10.1093/OCCMED/KQM110. PMID: 18045976. BAXTER D. ACTIVE AND PASSIVE IMMUNITY, VACCINE TYPES, EXCIPIENTS AND LICENSING. OCCUP MED (LOND). 2007 DEC;57(8):552-6. DOI: 10.1093/OCCMED/KQM110. PMID: 18045976.

MEDZHITOV R. RECOGNITION OF MICROORGANISMS AND ACTIVATION OF THE IMMUNE RESPONSE. NATURE. 2007 OCT 18;449(7164):819-26. DOI: 10.1038/NATURE06246. PMID: 17943118.

PANATTO D, HAAG M, LAI PL, TOMCZYK S, AMICIZIA D, LINO MM. ENHANCED PASSIVE SAFETY SURVEILLANCE (EPSS) CONFIRMS AN OPTIMAL SAFETY PROFILE OF THE USE OF MF59® - ADJUVANTED INFLUENZA VACCINE IN OLDER ADULTS: RESULTS FROM THREE CONSECUTIVE SEASONS. INFLUENZA OTHER RESPIR VIRUSES. 2020 JAN;14(1):61-66. DOI: 10.1111/IRV.12685. EPUB 2019 OCT 16. PMID: 31617965; PMCID: PMC6928029.

BRITO LA, MALYALA P, O'HAGAN DT. VACCINE ADJUVANT FORMULATIONS: A PHARMACEUTICAL PERSPECTIVE. SEMIN IMMUNOL. 2013 APR;25(2):130-45. DOI: 10.1016/J.SMIM.2013.05.007. EPUB 2013 JUL 12. PMID: 23850011.

GARÇON N, CHOMEZ P, VAN MECHELEN M. GLAXOSMITHKLINE ADJUVANT SYSTEMS IN VACCINES: CONCEPTS, ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES. EXPERT REV VACCINES. 2007 OCT;6(5):723-39. DOI: 10.1586/14760584.6.5.723. PMID: 17931153.

TURLEY JL, LAVELLE EC. RESOLVING ADJUVANT MODE OF ACTION TO ENHANCE VACCINE EFFICACY. CURR OPIN IMMUNOL. 2022 AUG;77:102229. DOI: 10.1016/J.COI.2022.102229. EPUB 2022 JUN 29. PMID: 35779364. TURLEY JL, LAVELLE EC. RESOLVING ADJUVANT MODE OF ACTION TO ENHANCE VACCINE EFFICACY. CURR OPIN IMMUNOL. 2022 AUG;77:102229. DOI: 10.1016/J.COI.2022.102229. EPUB 2022 JUN 29. PMID: 35779364.

SEYA T, TATEMATSU M, MATSUMOTO M. TOWARD ESTABLISHING AN IDEAL ADJUVANT FOR NON-INFLAMMATORY IMMUNE ENHANCEMENT. CELLS. 2022 DEC 11;11(24):4006. DOI: 10.3390/CELLS11244006. PMID: 36552770; PMCID: PMC9777512.

CAO H, GUAN L, LIU X, XIAO X. ADJUVANT ROLE OF PROBIOTICS IN ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY. CLIN IMMUNOL. 2022 DEC;245:109164. DOI: 10.1016/J.CLIM.2022.109164. EPUB 2022 OCT 13. PMID: 36244671.

HUI DS, LEE N, CHAN PK, BEIGEL JH. THE ROLE OF ADJUVANT IMMUNOMODULATORY AGENTS FOR TREATMENT OF SEVERE INFLUENZA. ANTIVIRAL RES. 2018 FEB;150:202-216. DOI: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2018.01.002. EPUB 2018 JAN 8. PMID: 29325970; PMCID: PMC5801167.

HE P, ZOU Y, HU Z. ADVANCES IN ALUMINUM HYDROXIDE-BASED ADJUVANT RESEARCH AND ITS MECHANISM. HUM VACCIN IMMUNOTHER. 2015;11(2):477-88. DOI: 10.1080/21645515.2014.1004026. PMID: 25692535; PMCID: PMC4514166.

BOWEN WS, SVRIVASTAVA AK, BATRA L, BARSOUMIAN H, SHIRWAN H. CURRENT CHALLENGES FOR CANCER VACCINE ADJUVANT DEVELOPMENT. EXPERT REV VACCINES. 2018 MAR;17(3):207-215. DOI: 10.1080/14760584.2018.1434000. EPUB 2018 FEB 8. PMID: 29372660; PMCID: PMC6093214.

RAMLI ANM, MANAS NHA, HAMID AAA, HAMID HA, ILLIAS RM. COMPARATIVE STRUCTURAL ANALYSIS OF FRUIT AND STEM BROMELAIN FROM ANANAS COMOSUS. FOOD CHEM. 2018 NOV 15;266:183-191. DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2018.05.125. EPUB 2018 MAY 30. PMID: 30381175.

VARILLA C, MARCONE M, PAIVA L, BAPTISTA J. BROMELAIN, A GROUP OF PINEAPPLE PROTEOLYTIC COMPLEX ENZYMES (ANANAS COMOSUS) AND THEIR POSSIBLE THERAPEUTIC AND CLINICAL EFFECTS. A SUMMARY. FOODS. 2021 SEP 23;10(10):2249. DOI: 10.3390/FOODS10102249. PMID: 34681298; PMCID: PMC8534447.

HONG JH, KIM MR, LEE BN, OH WM, MIN KS, IM YG, HWANG YC. ANTI-INFLAMMATORY AND MINERALIZATION EFFECTS OF BROMELAIN ON LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED INFLAMMATION OF HUMAN DENTAL PULP CELLS. MEDICINA (KAUNAS). 2021 JUN 8;57(6):591. DOI: 10.3390/MEDICINA57060591. PMID: 34201357; PMCID: PMC8227231.

PAVAN R, JAIN S, SHRADDHA, KUMAR A. PROPERTIES AND THERAPEUTIC APPLICATION OF BROMELAIN: A REVIEW. BIOTECHNOL RES INT. 2012;2012:976203. DOI: 10.1155/2012/976203. EPUB 2012 DEC 10. PMID: 23304525; PMCID: PMC3529416.

SECOR ER JR, SINGH A, GUERNSEY LA, MCNAMARA JT, ZHAN L, MAULIK N, THRALL RS. BROMELAIN TREATMENT REDUCES CD25 EXPRESSION ON ACTIVATED CD4+ T CELLS IN VITRO. INT IMMUNOPHARMACOL. 2009 MAR;9(3):340-6. DOI: 10.1016/J.INTIMP.2008.12.012. EPUB 2009 JAN 20. PMID: 19162239; PMCID: PMC2662479.

HU W, WANG AM, WU SY, ZHANG B, LIU S, GOU YB, WANG JM. DEBRIDING EFFECT OF BROMELAIN ON FIREARM WOUNDS IN PIGS. J TRAUMA. 2011 OCT;71(4):966-72. DOI: 10.1097/TA.0B013E3182028929. PMID: 21399550.

BÁEZ R, LOPES MT, SALAS CE, HERNÁNDEZ M. IN VIVO ANTITUMORAL ACTIVITY OF STEM PINEAPPLE (ANANAS COMOSUS) BROMELAIN. PLANTA MED. 2007 OCT;73(13):1377-83. DOI: 10.1055/S-2007-990221. EPUB 2007 SEP 24. PMID: 17893836.

BARBERIS I, BRAGAZZI NL, GALLUZZO L, MARTINI M. THE HISTORY OF TUBERCULOSIS: FROM THE FIRST HISTORICAL RECORDS TO THE ISOLATION OF KOCH'S BACILLUS. J PREV MED HYG. 2017 MAR;58(1):E9-E12. PMID: 28515626; PMCID: PMC5432783.

PEZZELLA AT. HISTORY OF PULMONARY TUBERCULOSIS. THORAC SURG CLIN. 2019 FEB;29(1):1-17. DOI: 10.1016/J.THORSURG.2018.09.002. PMID: 30454916.

LUGOSI L. THEORETICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS OF BCG VACCINE FROM THE DISCOVERY OF CALMETTE AND GUÉRIN TO MOLECULAR BIOLOGY. A REVIEW. TUBER LUNG DIS. 1992 OCT;73(5):252-61. DOI: 10.1016/0962-8479(92)90129-8. PMID: 1493232.

GHEORGHIU M, LAGRANDERIE M, BALAZUC AM. STABILISATION OF BCG VACCINES. DEV BIOL STAND. 1996;87:251-61. PMID: 8854025.

COLLETTE G, BOURHABA M, MOUTSCHEN M. DOIT-ON ENCORE RECOMMANDER LE VACCIN BCG? [SHOULD THE BCG VACCINE STILL BE RECOMMENDED?]. REV MED LIEGE. 2006 MAY-JUN;61(5-6):430-2. FRENCH. PMID: 16910272.

CHOQUE-GUEVARA R, POMA-ACEVEDO A, MONTESINOS-MILLÁN R, RIOS-MATOS D, GUTIÉRREZ-MANCHAY K, MONTALVAN-AVALOS A, QUIÑONES-GARCIA S, CAUTI-MENDOZA MG, AGURTO-ARTEAGA A, RAMIREZ-ORTIZ I, CRIOLLO-OROZCO M, HUACCACHI-GONZALES E, ROMERO YK, PEREZ-MARTINEZ N, ISASI-RIVAS G, SERNAQUE-AGUILAR Y, VILLANUEVA-PÉREZ D, YGNACIO F, VALLEJOS-SÁNCHEZ K, FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ M, GUEVARA-SARMIENTO LA, FERNÁNDEZ-DÍAZ M, ZIMIC M; COVID-19 WORKING GROUP IN PERÚ. SQUALENE IN OIL-BASED ADJUVANT IMPROVES THE IMMUNOGENICITY OF SARS-CoV-2 RBD AND CONFIRMS SAFETY IN ANIMAL MODELS. PLOS ONE. 2022 AUG 23;17(8):E0269823. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0269823. PMID: 35998134; PMCID: PMC9397949.

KUZIAK J, ZALEGOWSKI K, JACKIEWICZ-REK W, STANISŁAWEK E. INFLUENCE OF THE TYPE OF CEMENT ON THE ACTION OF THE ADMIXTURE CONTAINING ALUMINUM POWDER. MATERIALS (BASEL). 2021 MAY 29;14(11):2927. DOI: 10.3390/MA14112927. PMID: 34072285; PMCID: PMC8199390.

KUMAR CM, BEDI N. TUBERCULIN CONVERSION AFTER BCG VACCINATION. INDIAN PEDIATR. 2019 FEB 15;56(2):141-142. PMID: 30819995.

RICHARDUS RA, BUTLIN CR, ALAM K, KUNDU K, GELUK A, RICHARDUS JH. CLINICAL MANIFESTATIONS OF LEPROSY AFTER BCG VACCINATION: AN OBSERVATIONAL STUDY IN BANGLADESH. VACCINE. 2015 MAR 24;33(13):1562-7. DOI: 10.1016/J.VACCINE.2015.02.017. Epub 2015 FEB 18. PMID: 25701674.

COVIÁN C, FERNÁNDEZ-FIERRO A, RETAMAL-DÍAZ A, DÍAZ FE, VASQUEZ AE, LAY MK, RIEDEL CA, GONZÁLEZ PA, BUENO SM, KALERGIS AM. BCG-INDUCED CROSS-PROTECTION AND DEVELOPMENT OF TRAINED IMMUNITY: IMPLICATION FOR VACCINE DESIGN. FRONT IMMUNOL. 2019 NOV 29;10:2806. DOI: 10.3389/FIMMU.2019.02806. PMID: 31849980; PMCID: PMC6896902.

DOCKRELL HM, SMITH SG. WHAT HAVE WE LEARNT ABOUT BCG VACCINATION IN THE LAST 20 YEARS? FRONT IMMUNOL. 2017 SEP 13;8:1134. DOI: 10.3389/FIMMU.2017.01134. PMID: 28955344; PMCID: PMC5601272.

KUMAR S, SUNAGAR R, GOSSELIN E. BACTERIAL PROTEIN TOLL-LIKE-RECEPTOR AGONISTS: A NOVEL PERSPECTIVE ON VACCINE ADJUVANTS. FRONT IMMUNOL. 2019 MAY 29;10:1144. DOI: 10.3389/FIMMU.2019.01144. PMID: 31191528; PMCID: PMC6549121.

JOOSTEN SA, VAN MEIJGAARDEN KE, AREND SM, PRINS C, OFTUNG F, KORSVOLD GE, KIK SV, ARTS RJ, VAN CREVEL R, NETEA MG, OTTENHOFF TH. MYCOBACTERIAL GROWTH INHIBITION IS ASSOCIATED WITH TRAINED INNATE IMMUNITY. J CLIN INVEST. 2018 MAY 1;128(5):1837-1851. DOI: 10.1172/JCI97508. Epub 2018 APR 3. PMID: 29461976; PMCID: PMC5919803.

BERTHOLET S, IRETON GC, KAHN M, GUDERIAN J, MOHAMATH R, STRIDE N, LAUGHLIN EM,

BALDWIN SL, VEDVICK TS, COLER RN, REED SG. IDENTIFICATION OF HUMAN T CELL ANTIGENS FOR THE DEVELOPMENT OF VACCINES AGAINST MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. *J IMMUNOL*. 2008 DEC 1;181(11):7948-57. DOI: 10.4049/JIMMUNOL.181.11.7948. PMID: 19017986; PMCID: PMC2586986.

MOREL C, BADELL E, ABADIE V, ROBLEDI M, SETTERBLAD N, GLUCKMAN JC, GICQUEL B, BOUDALY S, WINTER N. MYCOBACTERIUM BOVIS BCG-INFECTED NEUTROPHILS AND DENDRITIC CELLS COOPERATE TO INDUCE SPECIFIC T CELL RESPONSES IN HUMANS AND MICE. *EUR J IMMUNOL*. 2008 FEB;38(2):437-47. DOI: 10.1002/EJI.200737905. PMID: 18203135.

MURRAY RA, MANSOOR N, HARBACHEUSKI R, SOLER J, DAVIDS V, SOARES A, HAWKRIDGE A, HUSSEY GD, MAECKER H, KAPLAN G, HANEKOM WA. BACILLUS CALMETTE GUERIN VACCINATION OF HUMAN NEWBORNS INDUCES A SPECIFIC, FUNCTIONAL CD8+ T CELL RESPONSE. *J IMMUNOL*. 2006 OCT 15;177(8):5647-51. DOI: 10.4049/JIMMUNOL.177.8.5647. PMID: 17015753.

ABDULLAH Z, KNOLLE PA. SCALING OF IMMUNE RESPONSES AGAINST INTRACELLULAR BACTERIAL INFECTION. *EMBO J*. 2014 OCT 16;33(20):2283-94. DOI: 10.15252/EMBJ.201489055. EPUB 2014 SEP 15. PMID: 25225613; PMCID: PMC4253520.

FRANCO-PAREDES C, MARCOS LA, HENAO-MARTÍNEZ AF, RODRÍGUEZ-MORALES AJ, VILLAMIL-GÓMEZ WE, GOTUZZO E, BONIFAZ A. CUTANEOUS MYCOBACTERIAL INFECTIONS. *CLIN MICROBIOL REV*. 2018 Nov 14;32(1):E00069-18. DOI: 10.1128/CMR.00069-18. PMID: 30429139; PMCID: PMC6302357.

BUSSI C, GUTIERREZ MG. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION OF HOST CELLS IN SPACE AND TIME. *FEMS MICROBIOL REV*. 2019 JUL 1;43(4):341-361. DOI: 10.1093/FEMSRE/FUZ006. PMID: 30916769; PMCID: PMC6606852.

HOSSEINI SM, TAHERI M, NOURI F, FARMANI A, MOEZ NM, ARABESTANI MR. NANO DRUG DELIVERY IN INTRACELLULAR BACTERIAL INFECTION TREATMENTS. *BIOMED PHARMACOTHER*. 2022 FEB;146:112609. DOI: 10.1016/J.BIOPHA.2021.112609. EPUB 2021 DEC 28. PMID: 35062073.

HALE LP, GREER PK, SEMPOWSKI GD. BROMELAIN TREATMENT ALTERS LEUKOCYTE EXPRESSION OF CELL SURFACE MOLECULES INVOLVED IN CELLULAR ADHESION AND ACTIVATION. *CLIN IMMUNOL*. 2002 AUG;104(2):183-90. DOI: 10.1006/CLIM.2002.5254. PMID: 12165279.

KASHYAP RS, HUSAIN AA, MOREY SH, PANCHBHAI MS, DESHPANDE PS, PUROHIT HJ, TAORI GM, DAGINAWALA HF. ASSESSMENT OF IMMUNE RESPONSE TO REPEAT STIMULATION WITH BCG VACCINE USING IN VITRO PBMC MODEL. *J IMMUNE BASED THER VACCINES*. 2010 MAY 28;8:3. DOI: 10.1186/1476-8518-8-3. PMID: 20509931; PMCID: PMC2890520.

MILIANI M, NOUAR M, PARIS O, LEFRANC G, MENNECHET F, ARIBI M. THYMOQUINONE POTENTLY ENHANCES THE ACTIVITIES OF CLASSICALLY ACTIVATED MACROPHAGES PULSED WITH NECROTIC JURKAT CELL LYSATES AND THE PRODUCTION OF ANTITUMOR TH1-/M1-RELATED CYTOKINES. *J INTERFERON CYTOKINE RES*. 2018 DEC;38(12):539-551. DOI: 10.1089/JIR.2018.0010. EPUB 2018 NOV 13. PMID: 30422744.

ARIBI M, MEZIANE W, HABI S, BOULATIKA Y, MARCHANDIN H, AYMERIC JL. MACROPHAGE BACTERICIDAL ACTIVITIES AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS ARE ENHANCED IN VIVO BY SELENIUM SUPPLEMENTATION IN A DOSE-DEPENDENT MANNER. *PLoS ONE*. 2015 SEP 4;10(9):E0135515. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0135515. PMID: 26340099; PMCID: PMC4560415.

YSMAIL-DAHLOUK L, NOUARI W, ARIBI M. 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D3 DOWN-MODULATES THE PRODUCTION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND NITRIC OXIDE AND ENHANCES THE

PHOSPHORYLATION OF MONOCYTE-EXPRESSED STAT6 AT THE RECENT-ONSET TYPE 1 DIABETES. IMMUNOL LETT. 2016 Nov;179:122-130. DOI: 10.1016/J.IMLET.2016.10.002. EPUB 2016 OCT 4. PMID: 27717877.

DAHMANI Z, ADDOU-KLOUCHE L, GIZARD F, DAHOU S, MESSAOUD A, CHAHINEZ DJEBRI N, BENAISSTI MI, MOSTEFAOUI M, TERBECHÉ H, NOUARI W, MILIANI M, LEFRANC G, FERNANDEZ A, LAMB NJ, ARIBI M. METFORMIN PARTIALLY REVERSES THE INHIBITORY EFFECT OF CO-CULTURE WITH ER-/PR-/HER2+ BREAST CANCER CELLS ON BIOMARKERS OF MONOCYTE ANTITUMOR ACTIVITY. PLoS ONE. 2020 OCT 27;15(10):E0240982. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0240982. PMID: 33108409; PMCID: PMC7591052.

ANGELIDOU A, DIRAY-ARCE J, CONTI MG, NETEA MG, BLOK BA, LIU M, SANCHEZ-SCHMITZ G, OZONOFF A, VAN HAREN SD, LEVY O. HUMAN NEWBORN MONOCYTES DEMONSTRATE DISTINCT BCG-INDUCED PRIMARY AND TRAINED INNATE CYTOKINE PRODUCTION AND METABOLIC ACTIVATION IN VITRO. FRONT IMMUNOL. 2021 JUL 13;12:674334. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.674334. PMID: 34326836; PMCID: PMC8315003.