

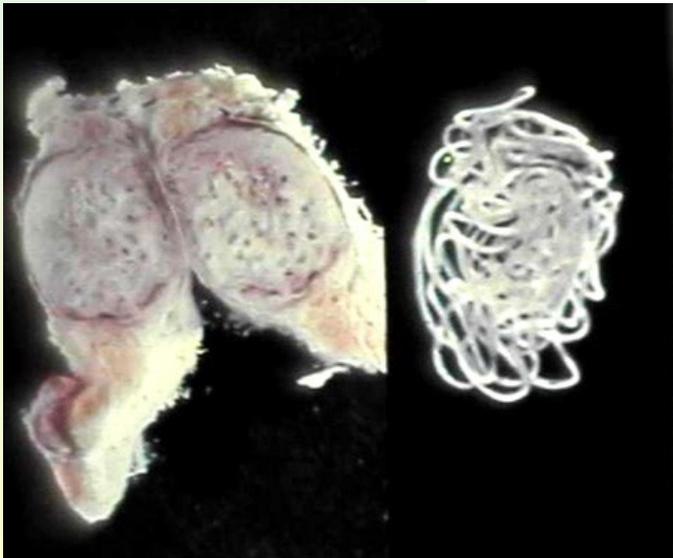
PHENOMENE D' ECHAPPEMENT EN PARASITOLOGIE

Pr P Le Pape

UFR de Pharmacie , Université de Nantes - Institut de biologie, CHU-Nantes

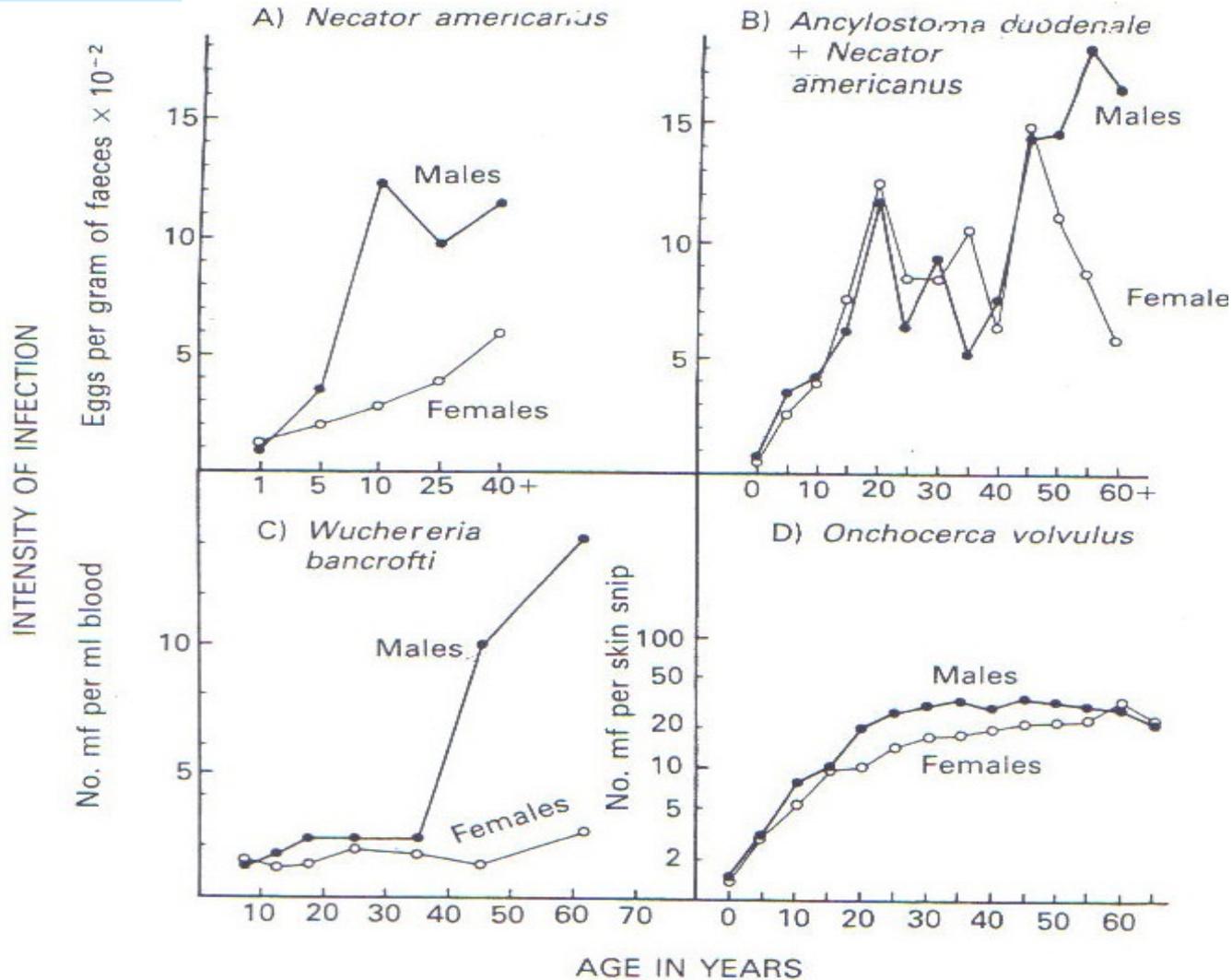
Introduction

- Malgré les nombreux mécanismes de défense, les agents pathogènes persistent chez l'hôte mais modalités différentes
- Onchocercose: durée >20 ans
Contamination des jeunes enfants puis renouvellement des helminthes = stabilité

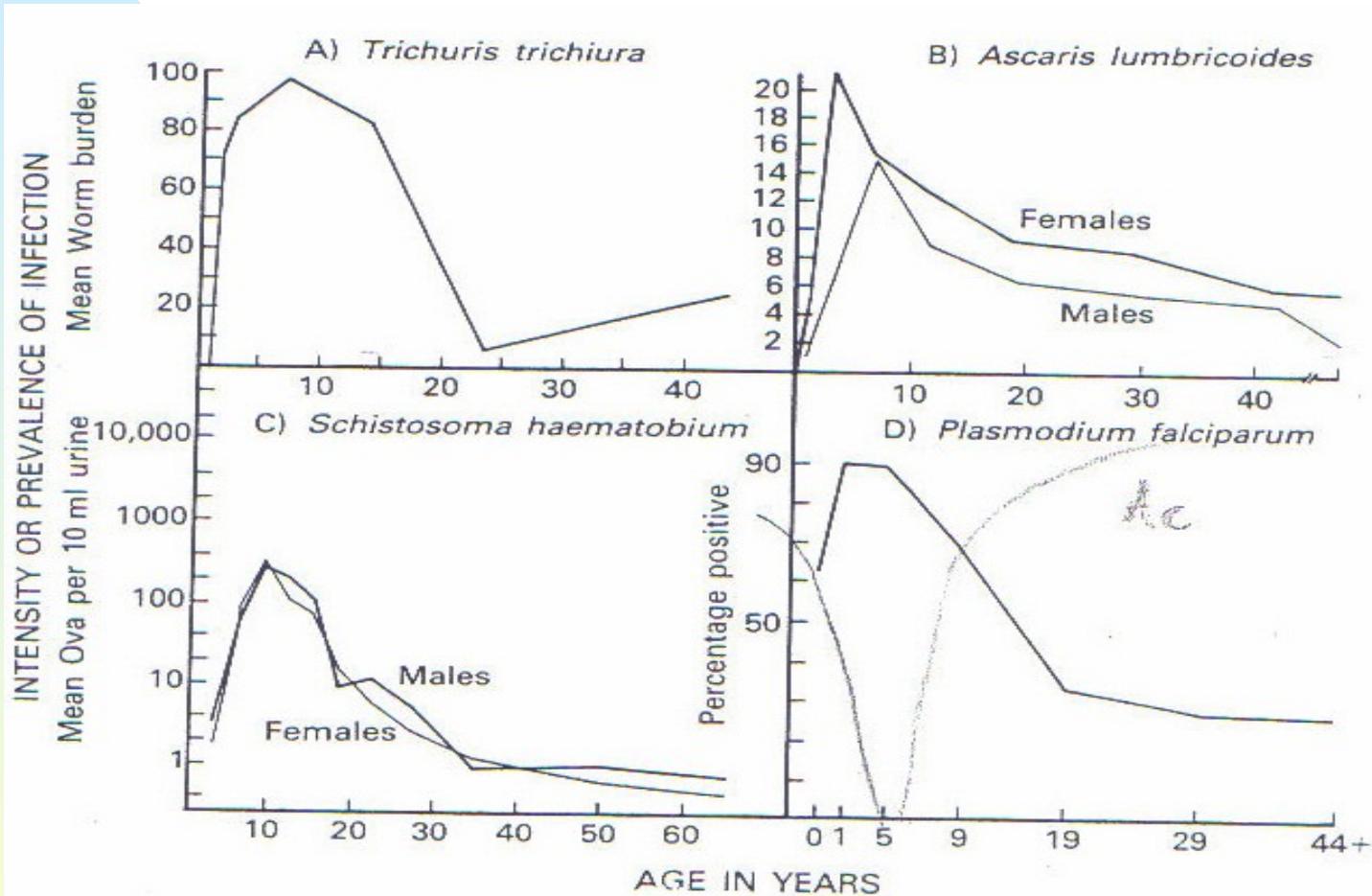


- idem pour :

Necator americanus, *Ancylostoma duodenale*

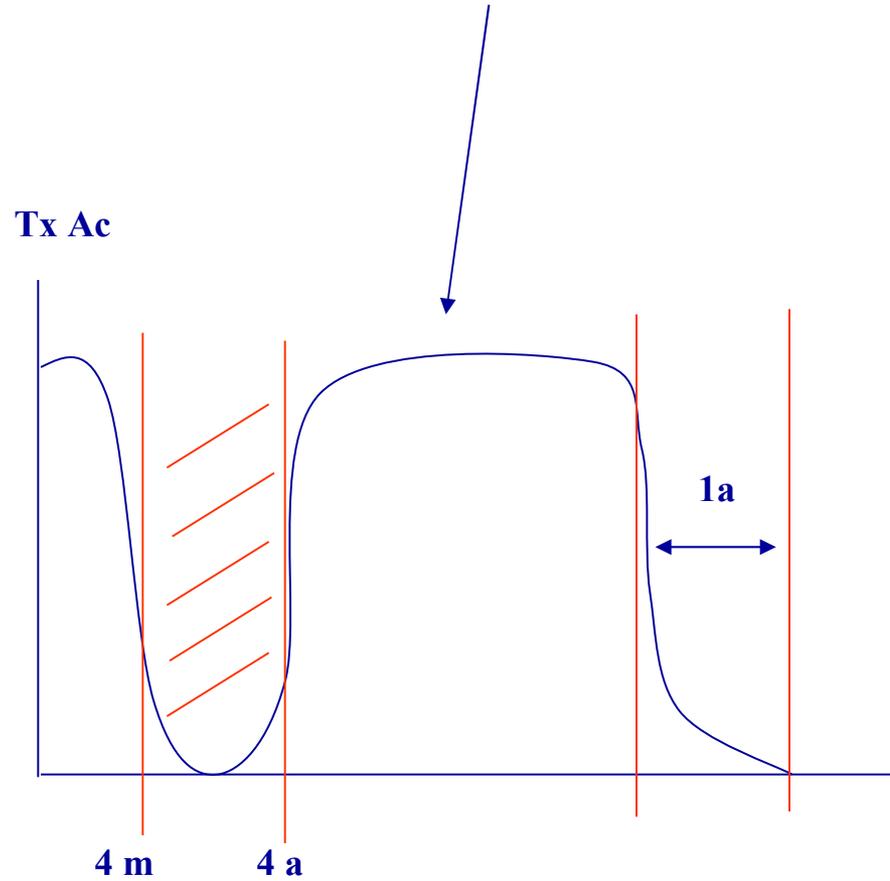
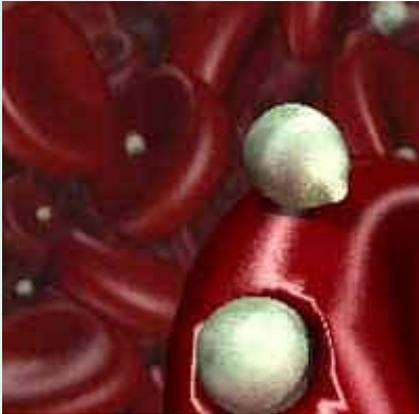


mais différences dans l'intensité de l'infection en fonction de l'âge pour *Trichuris trichiura*, *Schistosoma hematobium*



- Paludisme à *Plasmodium falciparum* et prémuniton

- Paludisme à *Plasmodium falciparum* et prémunition



- **Raisons de cette persistance ?**

- *inefficacité de l'hôte à contrôler l'infection*
- *mécanismes d'échappement développés par le parasite*

- Différences avec bactéries à réplication rapide, le parasite possède souvent un cycle long, exposition

- **5 types de mécanisme d'échappement**
superposition de plusieurs d'entre eux

I. Réclusion anatomique

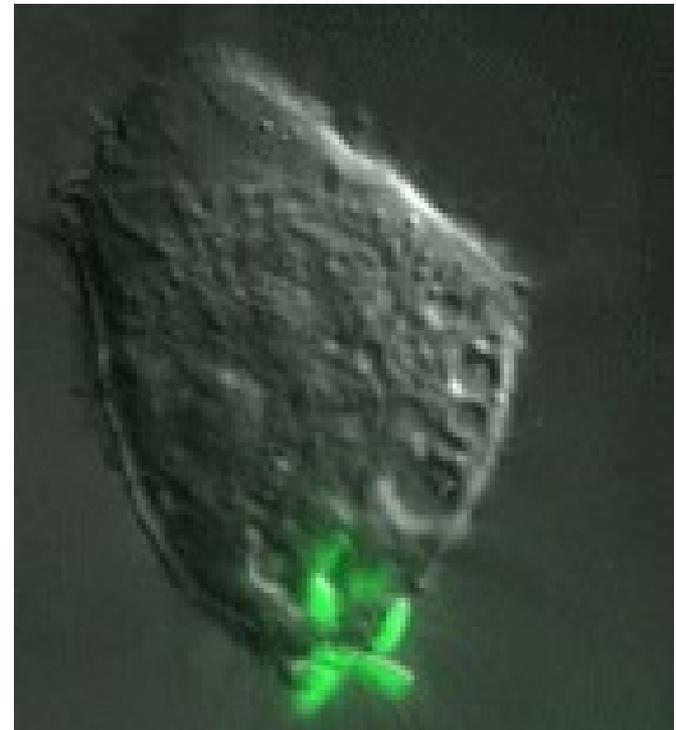
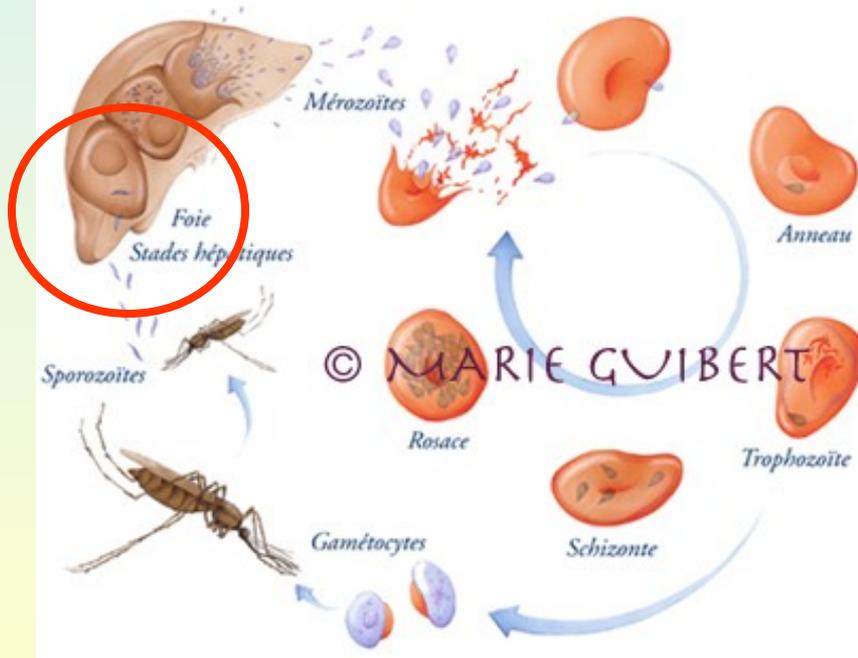
Pénétration dans une cellule de l'hôte

—————> protection des réactions immunes de l'hôte

Mécanisme simple, *Plasmodium vivax* et hépatocytes

Accès de reviviscence

Cycle érythrocytaire de Plasmodium



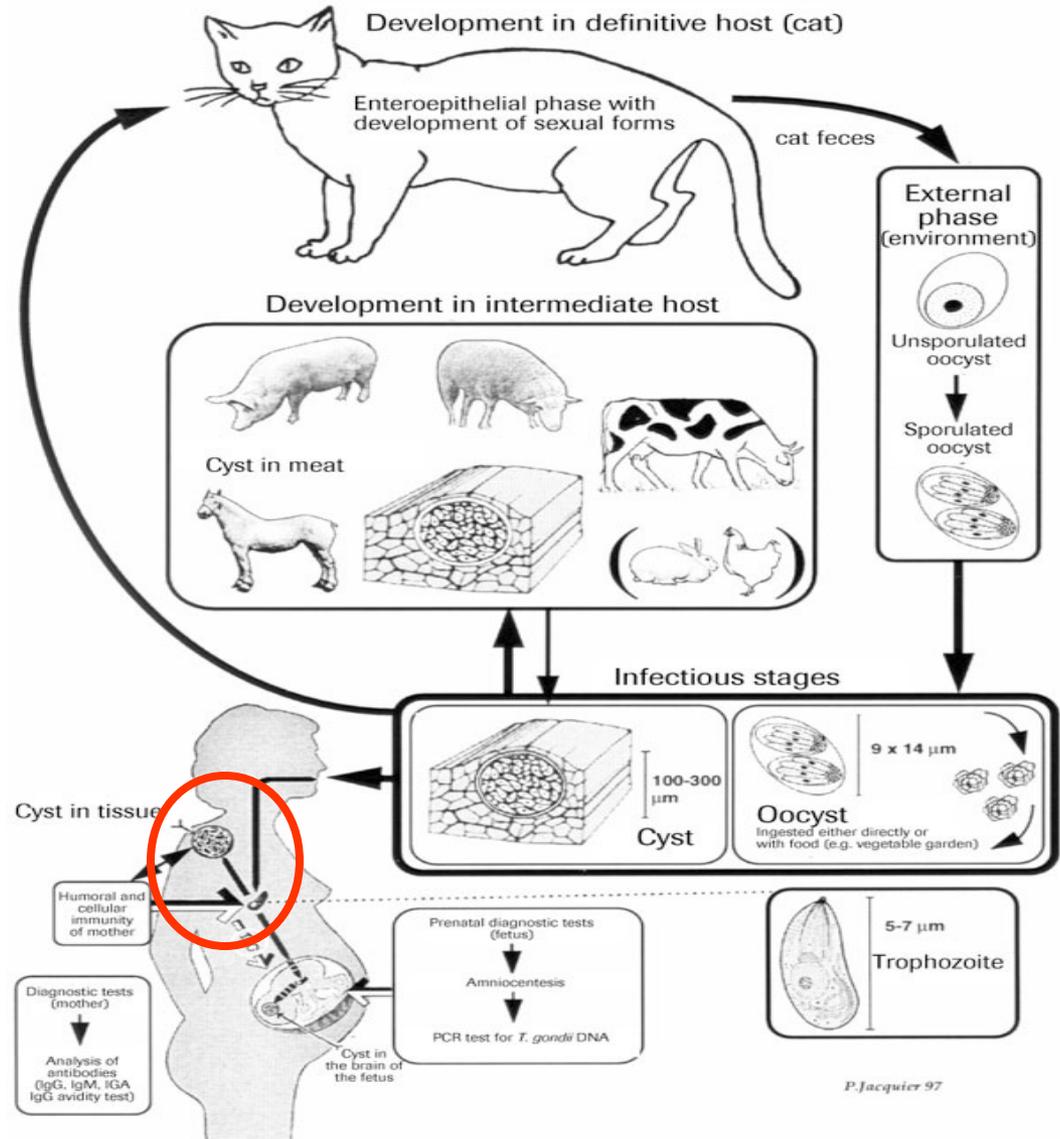
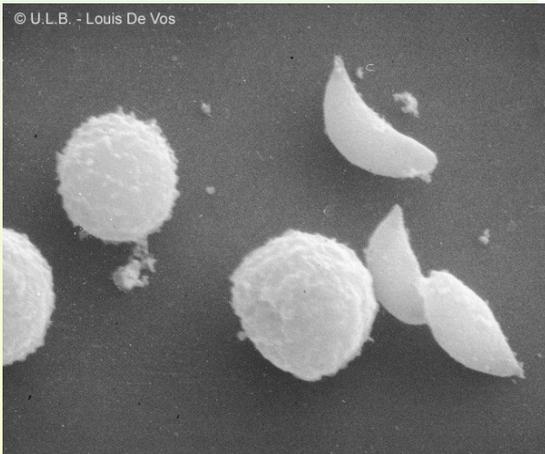
I. Réclusion anatomique

Toxoplasma gondii

Multiplication des trophozoïtes

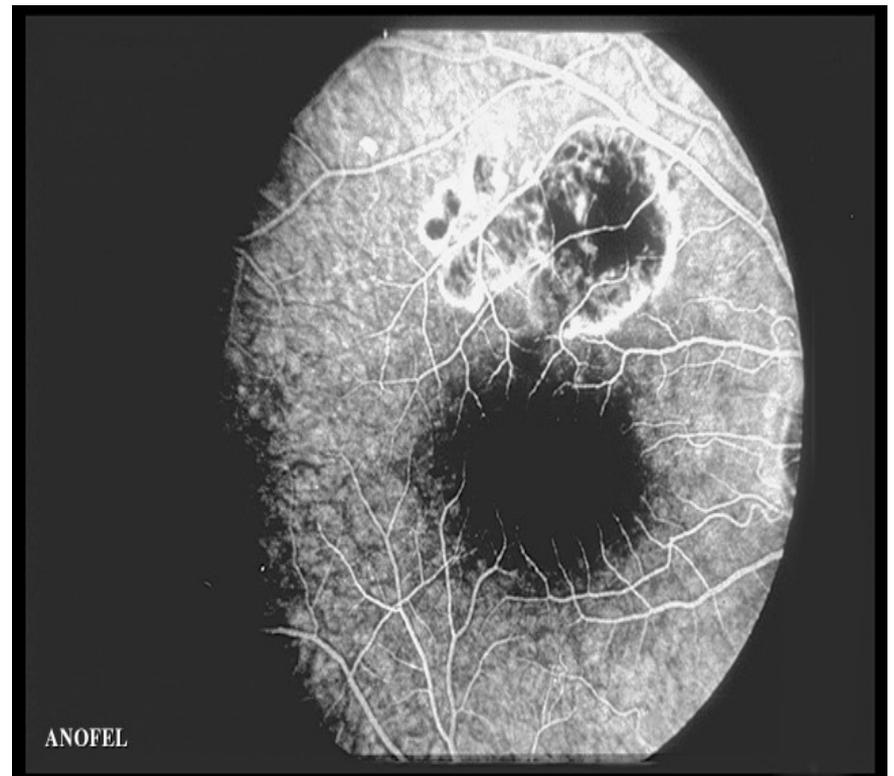
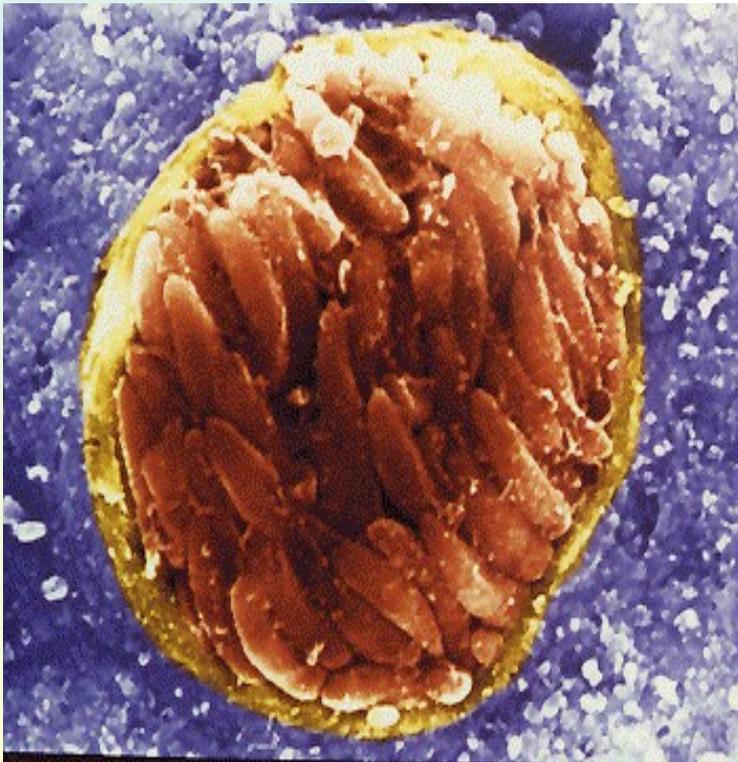
Phase aiguë

Défenses limitent la progression



Multiplication dans les sites pauvres en anticorps : rétine, muscle, tissu nerveux → Kyste quiescent

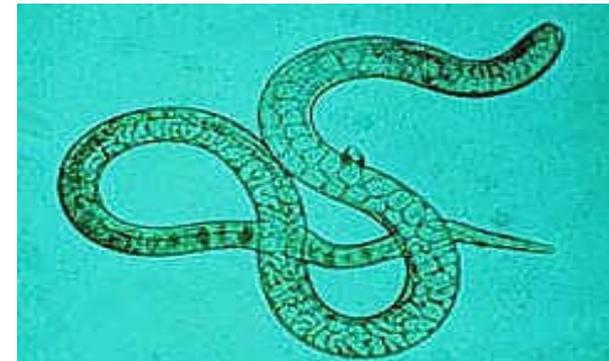
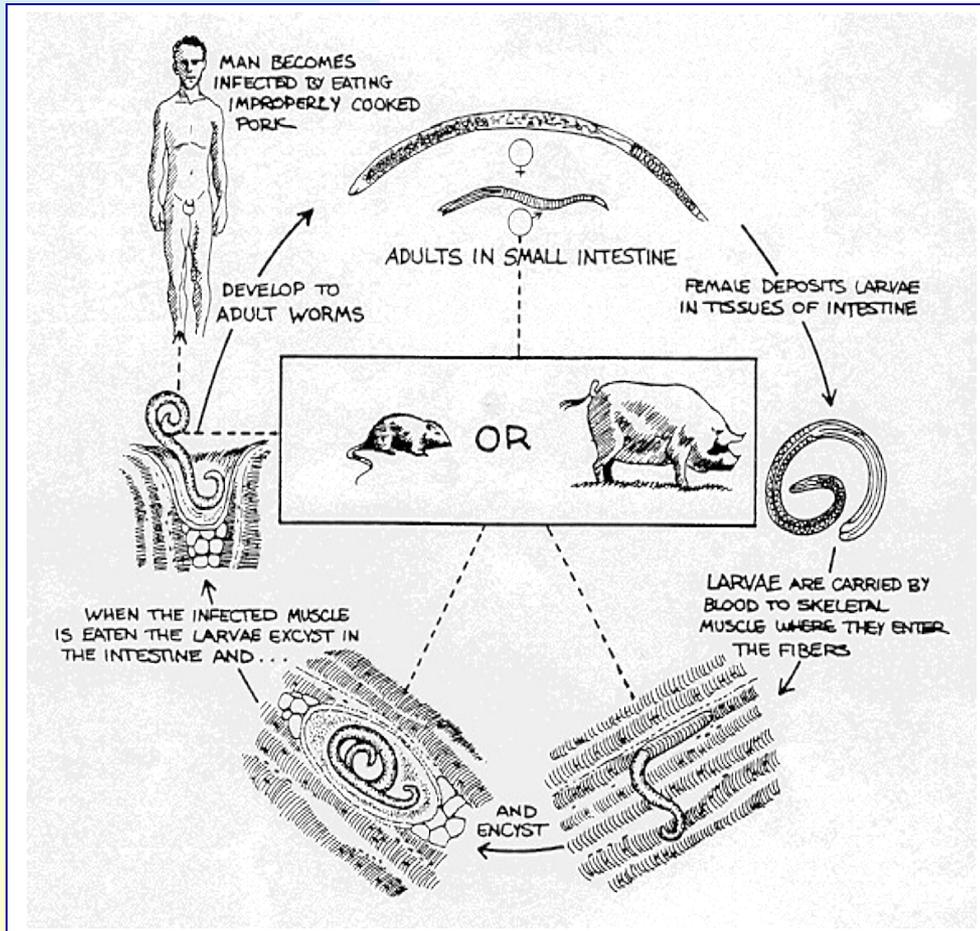
Toxoplasmose de l'immunodéprimé, greffes



I. Réclusion anatomique

Trichinella spiralis

enkystement dans cellule musculaire
réaction inflammatoire, calcification

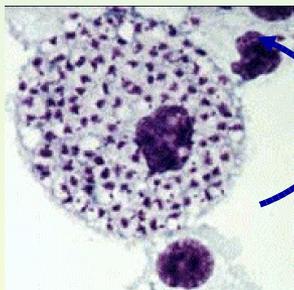


I. Réclusion anatomique

Leishmania

Piqûre du vecteur et
inoculation des promastigotes

Phagocytose facilitée par les
macrophages et transformation en
amastigotes



Eclatement
Invasion

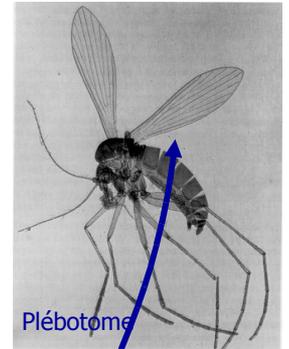
Multiplication
dans les cellules
du SRE



Prélèvement des amastigotes au
cours du repas sanguin du vecteur



Promastigotes



Plébotome

Transformation en promastigotes
et multiplication dans l'intestin du
vecteur

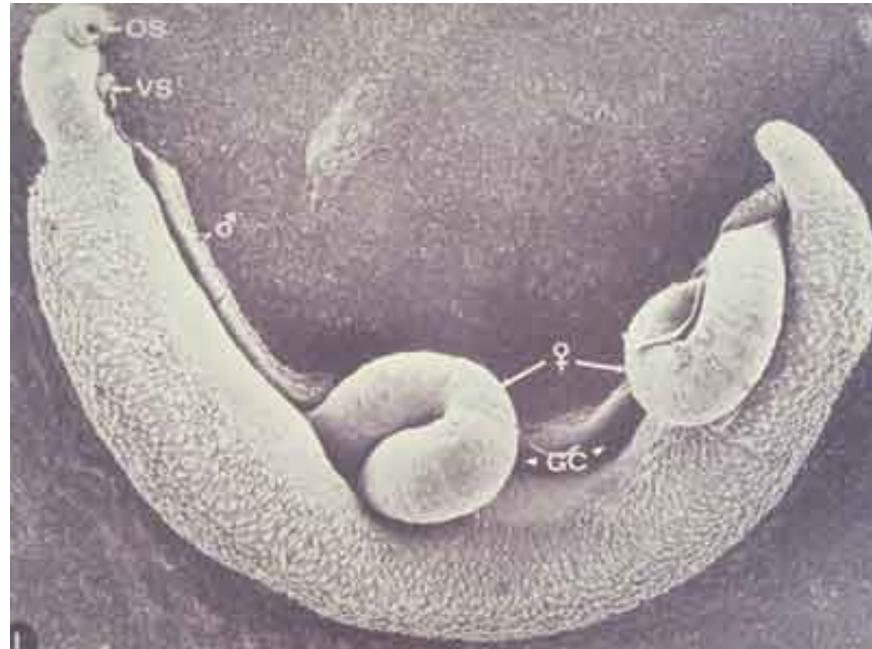
II. Mimétisme

Adsorption de protéines de l'hôte par les helminthes

Immunoglobulines (Fc), albumine, protéines du GR, amylase
Pas de séquence d'ADN correspondante chez le parasite
Camouflage = confusion dans le système immunitaire

Schistosoma

adsorption sur les
schistosomules
après pénétration
cutanée



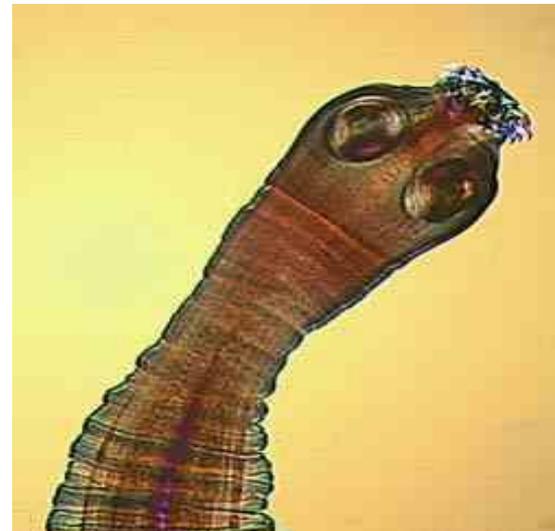
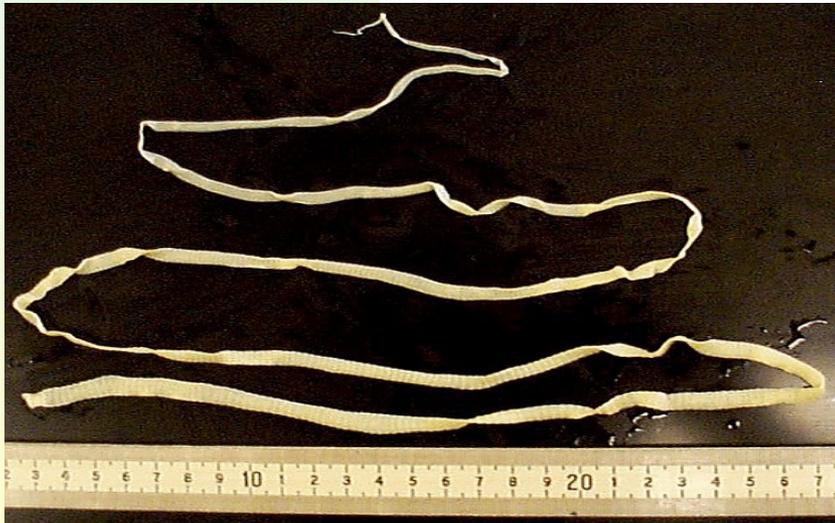
II. Mimétisme

Synthèse par le parasite de protéines de l'hôte

Molécules conservées au cours de l'évolution (tubuline, myosine,...)
mais différences et donc reconnaissance

Molécules identiques et donc mimétisme:

α 2 macroglobuline (schistosome), Ig de porc (*Taenia*)



III. Variation antigénique

Conditions

Polymorphisme de stades exposés, *sporozoïte* et *mérozoïte*
Molécule reconnue puis relarguée (CI à distance)

but : détourner l'attention

Obligations du parasite:

Produire un grand nombre d'antigènes immunodominants

Changement rapide de l'antigène dans une partie
de la population

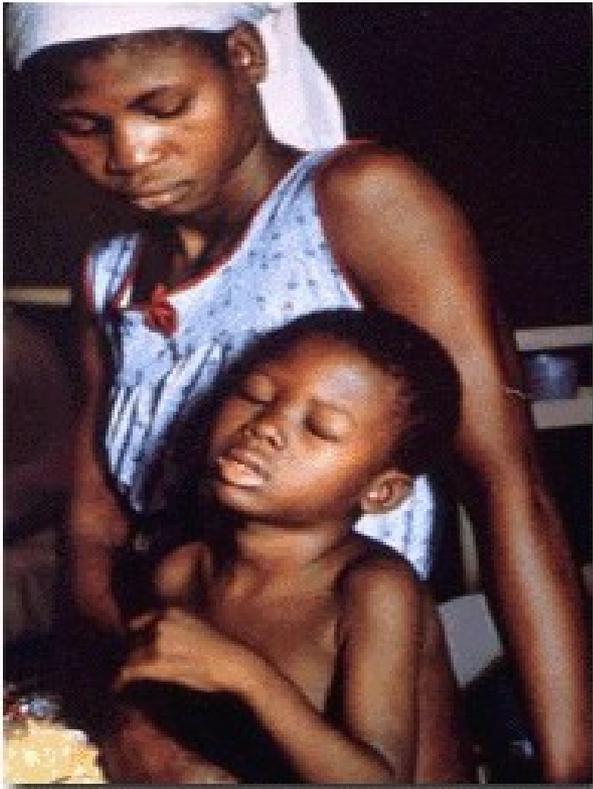
Ordre de renouvellement pour éviter un répertoire
chez l'hôte



III. Variation antigénique

Variation de *T brucei*

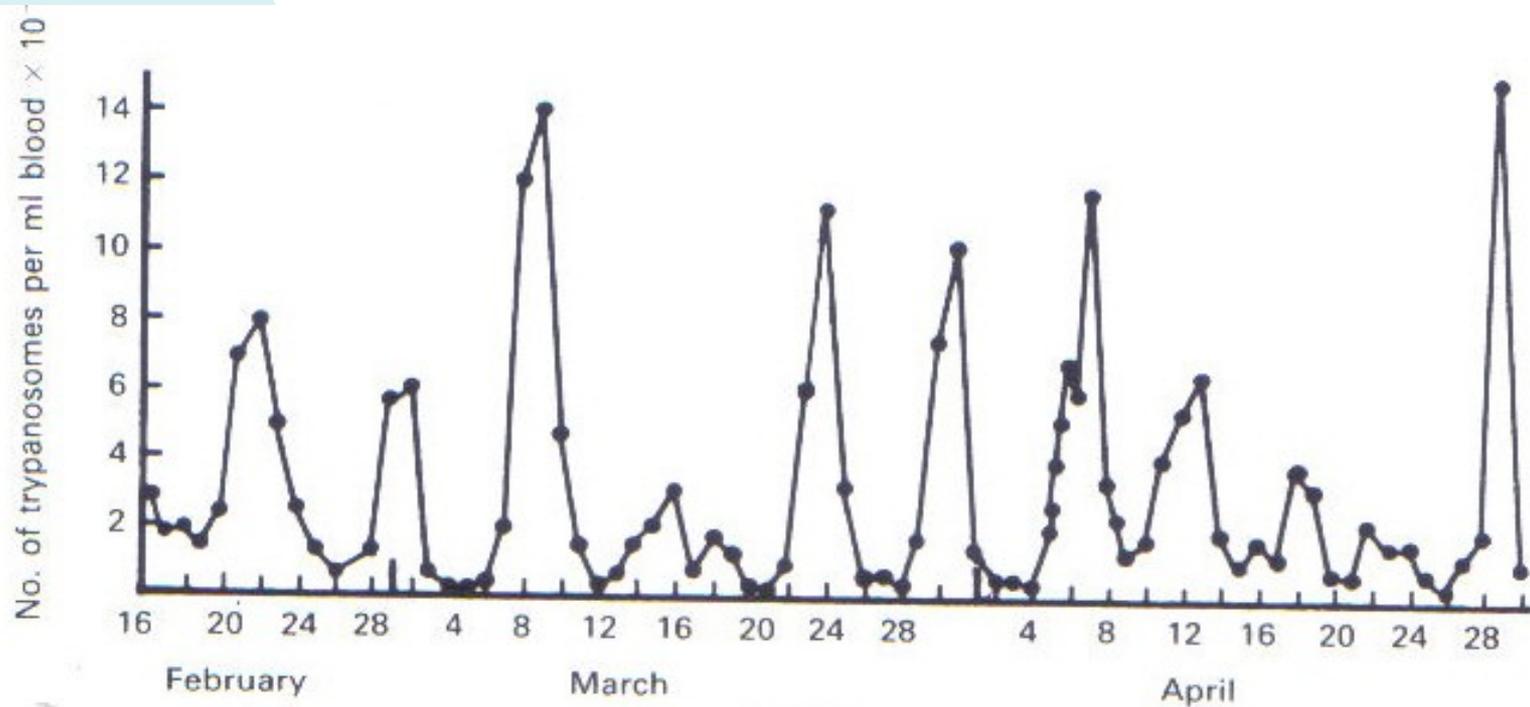
African Sleeping Sickness (Trypanosoma brucei)



III. Variation antigénique

Variation de *T. brucei*

persistance dans le sang, cinétique en vagues



Les glycoprotéines de surface variantes (VSG)

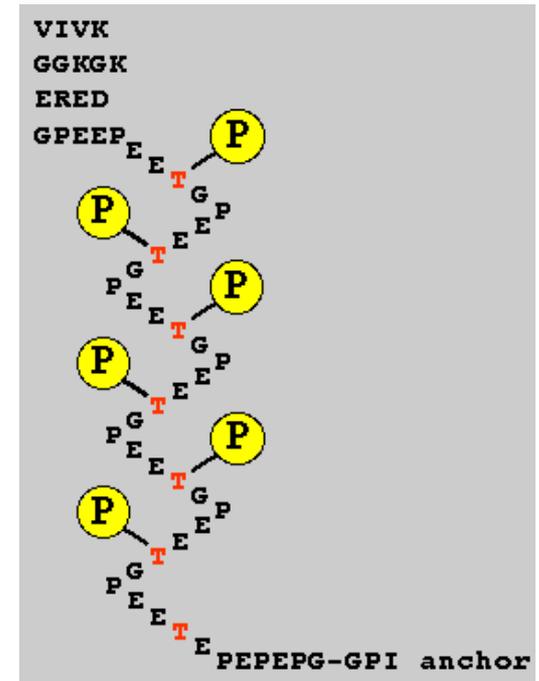
10 % du génome sont dédiés aux VSG
100 VSG mais 1000 gènes identifiés

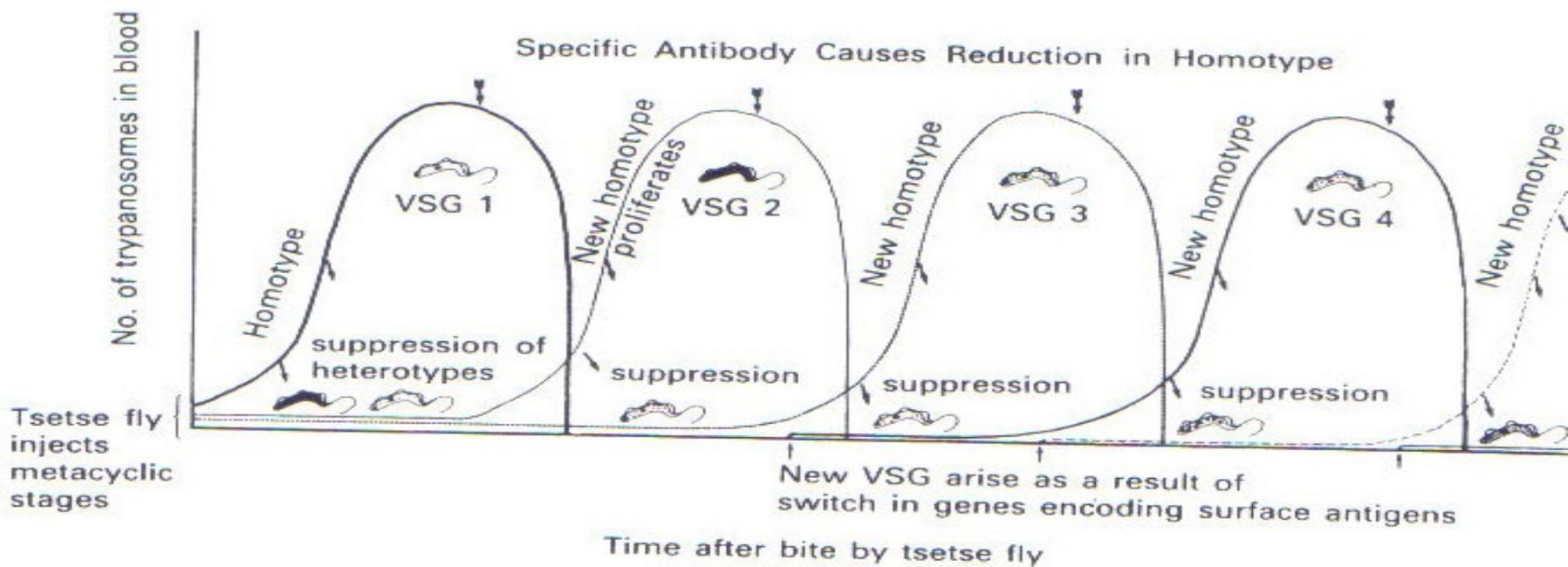
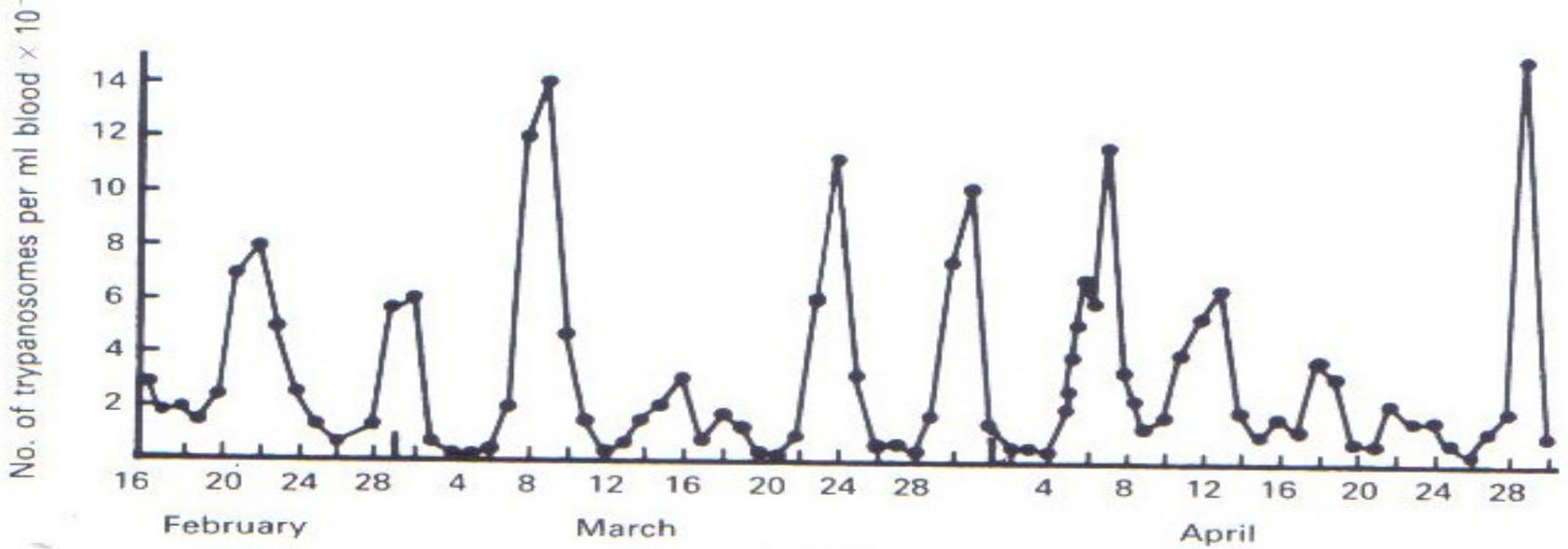
NH2 terminal hypervariable = signal

la variation concerne 1% de la population

à chaque vague de parasitémie 99% de morts

remise à zéro par la procycline chez le vecteur





III. Variation antigénique

Variation chez la trichine: changement des Ag de superficie lors des mues

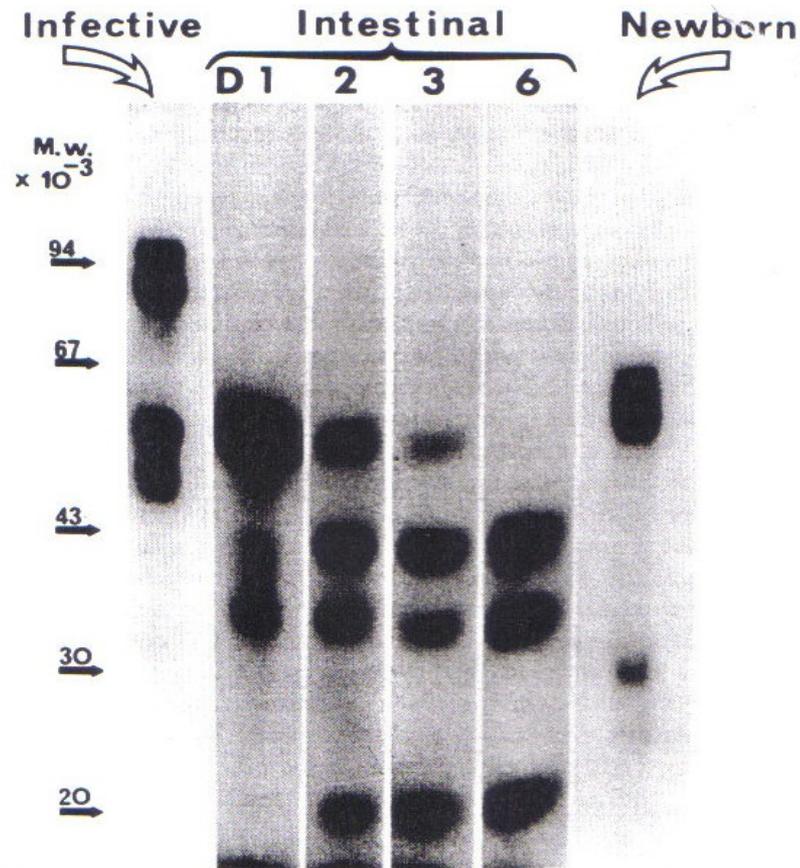


Figure 13.15. Stage-specific surface antigens of *Trichinella spiralis*. The figure shows an autoradiograph of an SDS-PAGE gel of 125 Iodine-labelled surface proteins of the three stages of *T. spiralis*: infective larvae, intestinal worms (removed from the small intestine at days 1, 2, 3 and 6 after oral infection) and newborn larvae (Philipp *et al.*, 1980); reprinted by permission from *Nature* Vol. 287, p. 539, copyright © 1980, Macmillan Magazines Ltd.

III. Variation antigénique

Variation chez *Schistosoma*: changement des Ag de superficie lors des mues

Antigen (kilodaltons)	Cercariae	Schistosomula					
		3 h mt	24 h mt	24 h sp	48 h mt	5 days lung	3 weeks lung
> 200	++					+/-	+
92-98 ^b						++	++
65 ^c						+	++
40							++
38 ^a	++	++	+/-				
32 ^a	++	++	++	++	++	+	+/-
25						+	+
20		++	++	++	+	+	+
17		++	+	+/-	+		
15 ^b		++	++	++	++	+	+
10 ^b			+	+	+	+/-	

++ dominant; + present; +/- faint; mt mechanically transformed schistosomula; sp skin penetrated schistosomula

IV. Lutte en intracellulaire

Inhibition de la fusion phagosome/endosome

LPG retarde la fusion (Rab2, Lamp1), -amastigotes résistants

Echappement du phagolysosome

Echappement à la destruction dans le phagolysosome

Enzymes lytiques

LPG charge négative = protection

Protéase GP 63 inhibe les enzymes lytiques

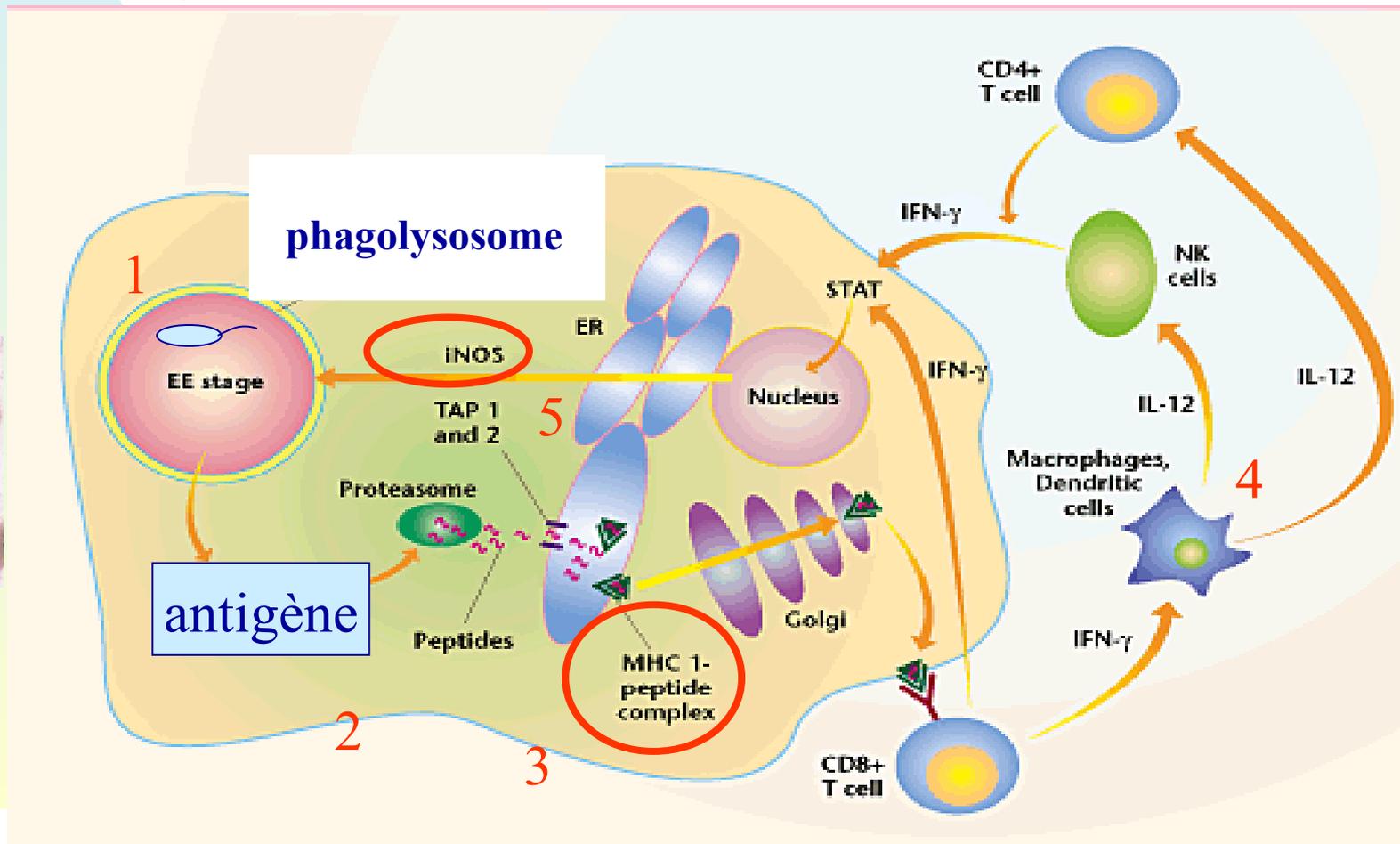
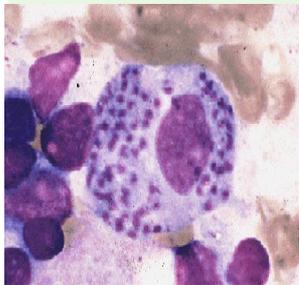
pH acide: pompe à proton contre pH acide

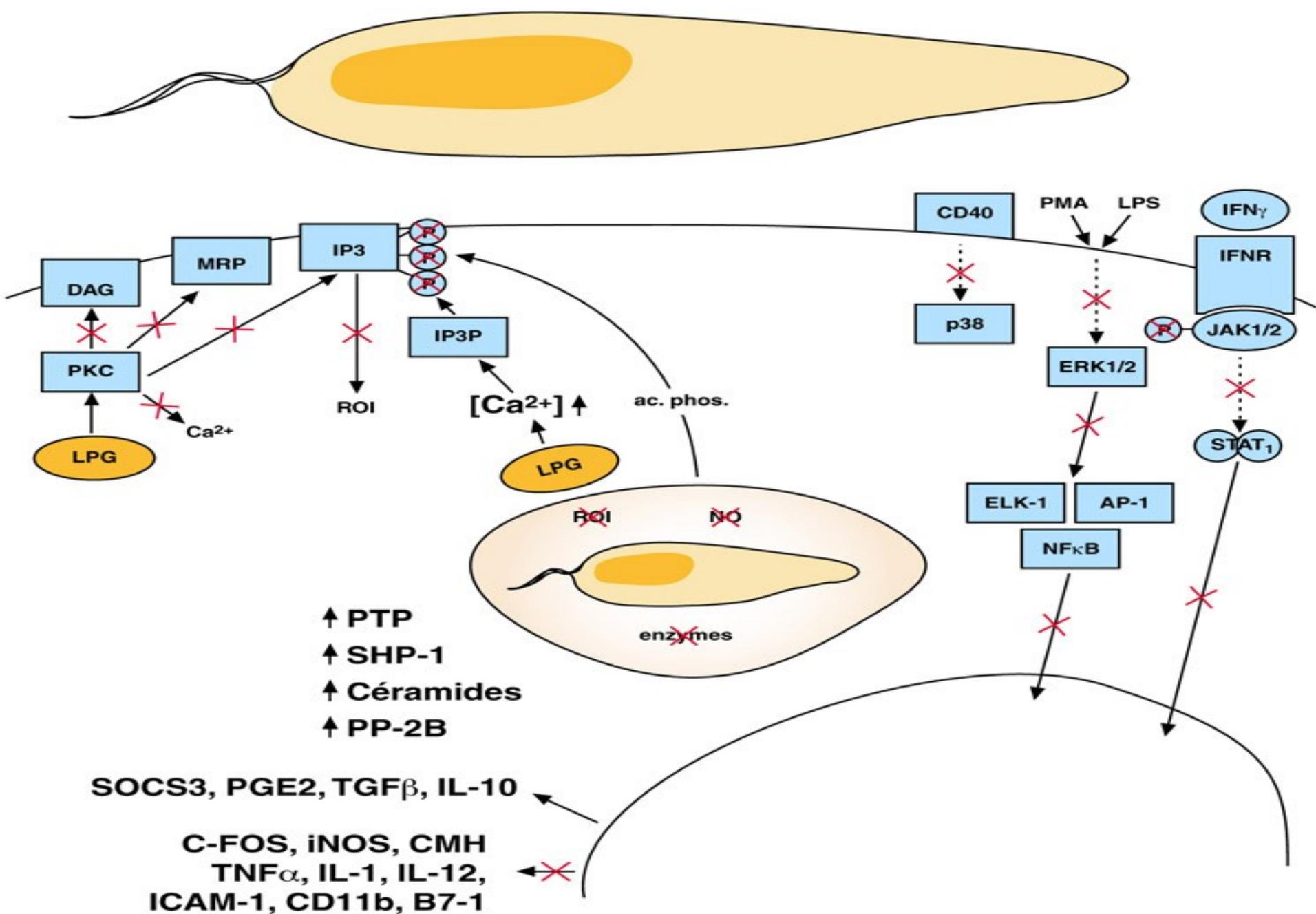
Protéases: superoxyde dismutase

Dérivés O- (ROI): LPG

Leishmania

Cellule présentatrice d'Ag,
inhibition de PKC et de iNOs et donc au final des dérivés nitrés
devant éliminer le parasite





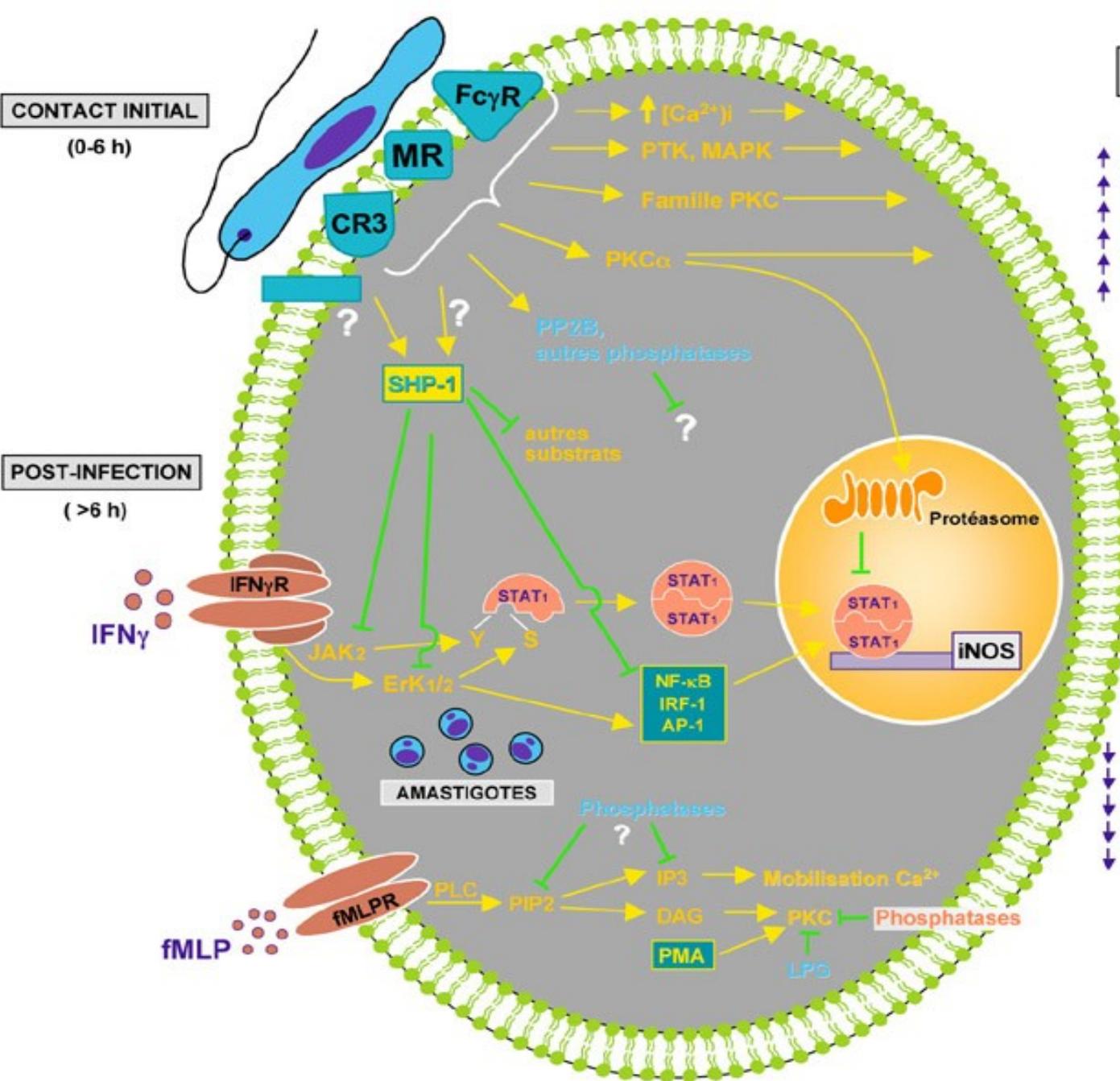
PROMASTIGOTE

CONTACT INITIAL
(0-6 h)

FONCTIONS MØ

- ↑ Chimiokines } Inflammation
- ↑ TNF α } Inflammation
- ↑ Internalisation } Infection
- ↑ PGE2 } Molécules immunosuppressives
- ↑ TGF- β } Molécules immunosuppressives
- ↑ IL-10 } Molécules immunosuppressives

POST-INFECTION
(>6 h)



- ↓ NO } Événements microbicides
- ↓ O $_2^{\cdot-}$, H $_2$ O $_2$ } Événements microbicides
- ↓ Phagocytose } Anergie
- ↓ Phagolysosome } Survie
- ↓ IL-12 } Réponse immune protectrice

V. Altération de la réponse immune

Suppression d'une réponse spécifique

T brucei: AG → PGE2 → IL4 +++ = diminution des cellules lymphoïdes

T cruzi : TIF, GP55 = Rcp de lymphocyte = Ac inactivation

Induction de sous populations lymphocytaires Th2

Activation polyclonale des cellules T et B

Diminution de l'activité des cellules présentatrices d'antigène
altération d'Ag MHC classe II, B7, inhibition d'IL12

Importance de la réponse lymphocytaire

