

Master Sciences du médicament
UE Microbiologie Pathologies
11 avril 2024



Nantes
Université



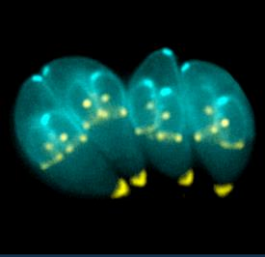
Physiopathologie de la toxoplasmose

Rose-Anne LAVERGNE

Biologiste, MCU-PH

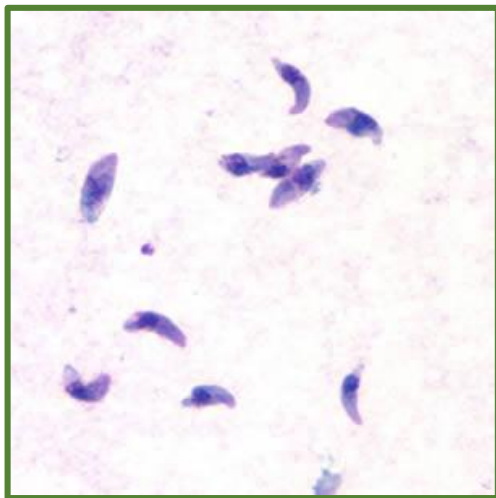
Laboratoire de Parasitologie et Mycologie – Hotel Dieu
UR1155 / Département de Parasitologie et Mycologie – IRS2

rose-anne.lavergne@univ-nantes.fr



Toxoplasma gondii

- Parasite unicellulaire
- Intracellulaire obligatoire - absence de spécificité cellulaire
- Trois stades:



Tachyzoïte



Bradyzoïte



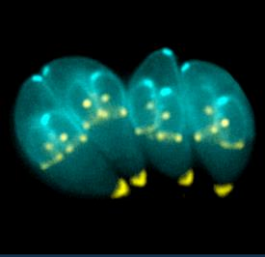
Sporozoïte



Cycle asexué

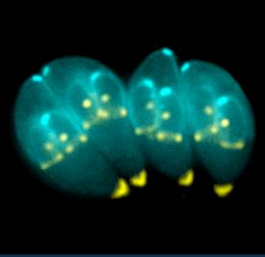


Cycle sexué

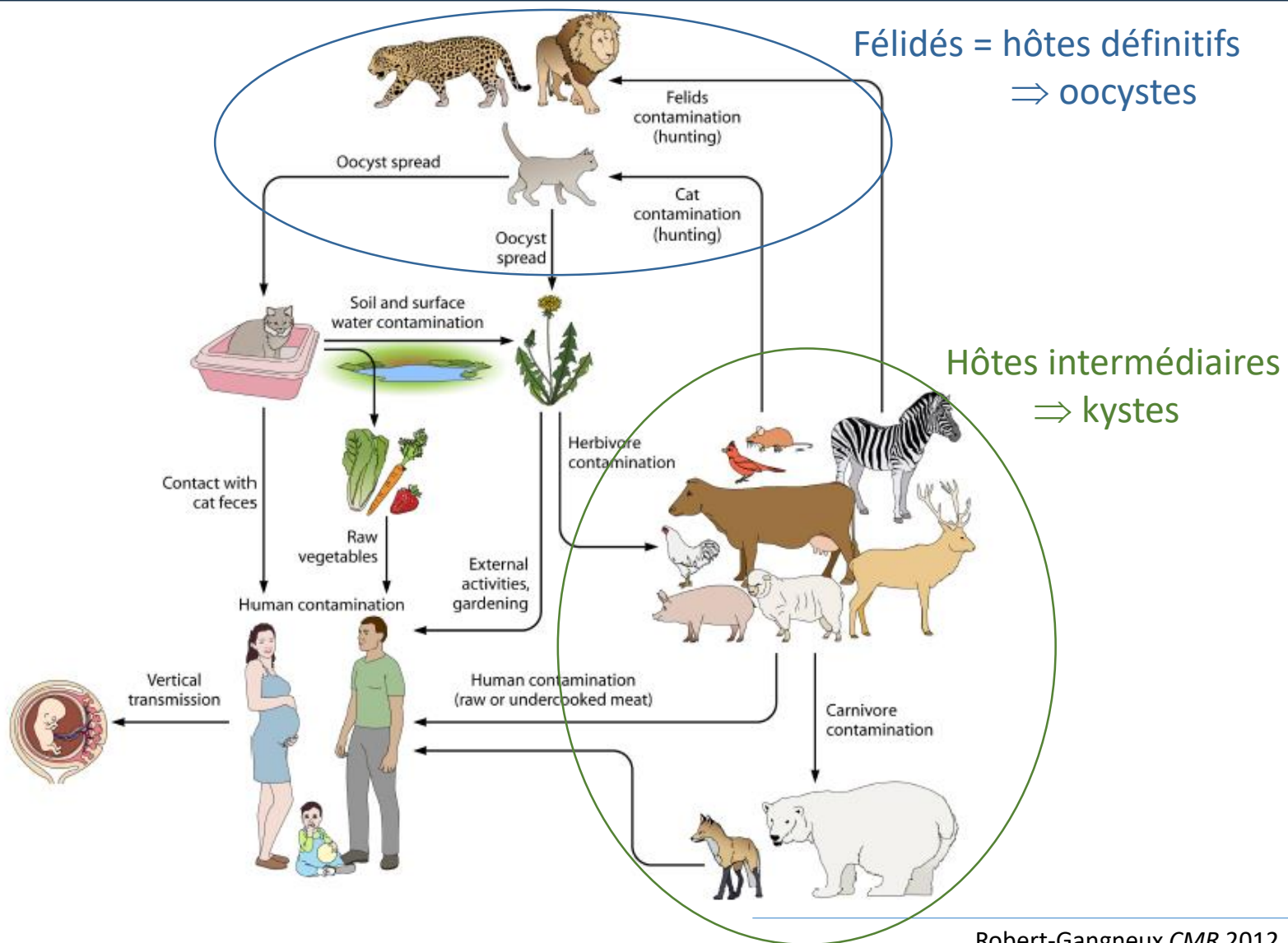


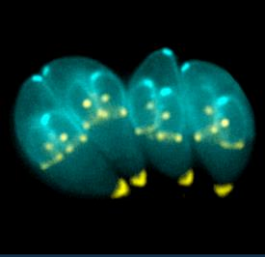
Toxoplasmose

- Cosmopolite
 - Capable d'infecter tous les animaux homéothermes
 - Plusieurs modes de transmission
 - Fréquente
 - 1/3 de la population mondiale infectée
-



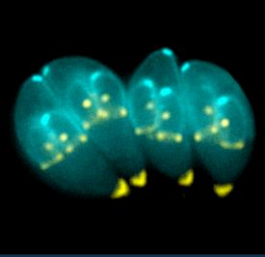
Cycle





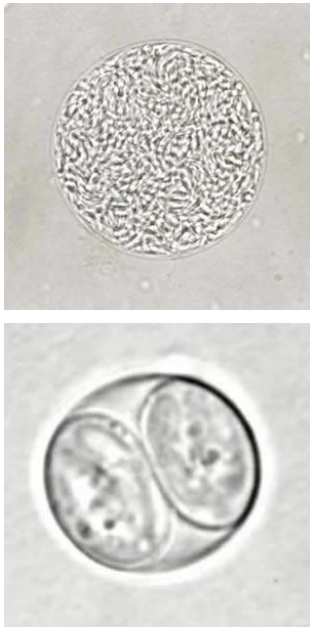
Toxoplasmose(s)

- Toxoplasmose de l'immunocompétent:
asymptomatique +++
 - Toxoplasmose congénitale
transmission materno-fœtale
 - Toxoplasmose de l'immunodéprimé
gravité +++
 - Toxoplasmose oculaire
toxoplasmose congénitale ou acquise
-



Devenir du parasite après infection

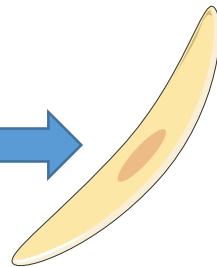
1^{ère} étape contamination



2^{ème} étape

Tachyzoïtes:

- réplication
- dissémination



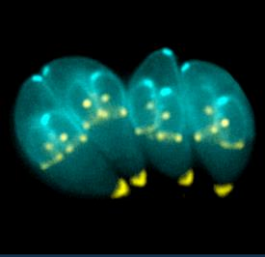
3^{ème} étape

Bradyzoïtes
intrakystiques:

- SNC
- Muscles, rétine

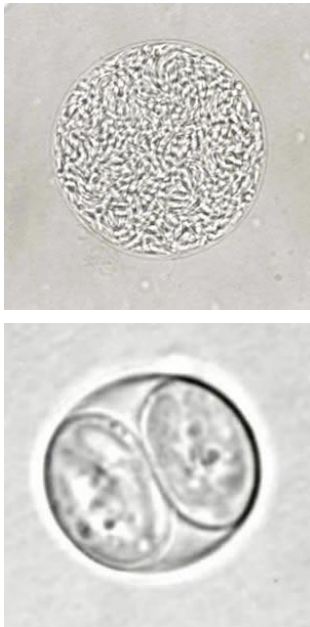


Chronicité
Réfractaire aux
traitements actuels

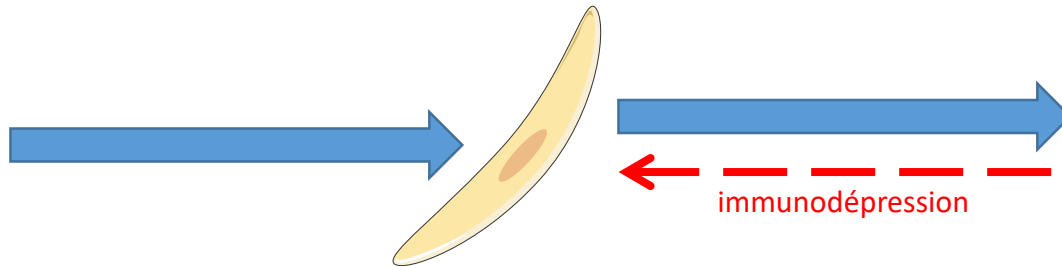


Devenir du parasite après infection

1^{ère} étape
contamination



2^{ème} étape
Tachyzoïtes:
▪ réplication
▪ dissémination

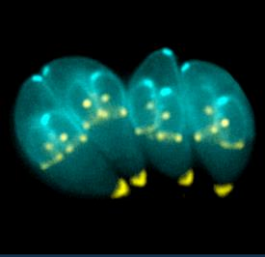


3^{ème} étape
Bradyzoïtes
intrakystiques:
▪ SNC
▪ Muscles, rétine



Toxoplasmose cérébrale, disséminée...
↓
Décès en absence de prise en charge

Chronicité
Réfractaire aux
traitements actuels

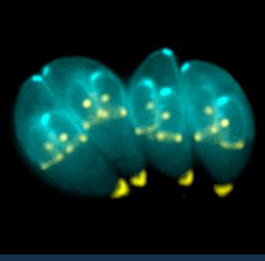


Modèles d'étude

- Souches utilisées:
 - Me49, PRU, VEG, GT-1, RH, 76K
 - Génétiquement modifiée: expression de marqueur fluorescent, modification du génome...
- Modèle *in vitro*
 - Choix de la lignée cellulaire
- Modèle *in vivo*: modèle murin +++
 - Lignée BALB/c, C57BL/6
 - Voie d'inoculation: orale, IntraPéritonéale, IV
 - Stade infectant: bradyzoïte, tachyzoïte

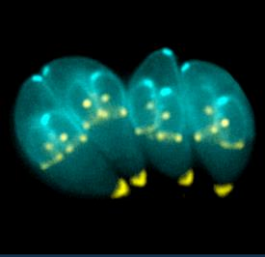
⇒ Interprétation des résultats en tenant compte du modèle choisi

Pas toujours transposable à l'Homme



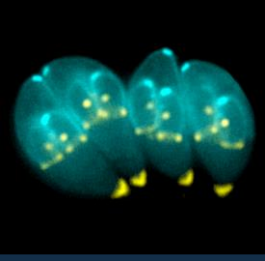
Physiopathologie de la toxoplasmose

Mécanismes d'entrée et
de persistance
dans le tissu cérébral?



Les étapes

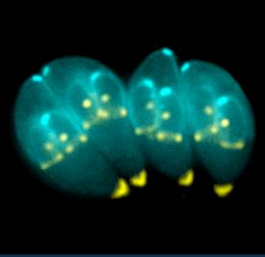
- 1- Entrée dans le SNC ?
 - 2- Infection des cellules du tissu nerveux ?
 - 3- Elimination du parasite ?
 - 4- Persistance du parasite ?
 - 5- Formation des kystes ?
 - 6- Evolution des kystes ?
 - 7- Contrôle des kystes ?
-



1- Entrée dans le SNC ?

- Contamination par voie orale
- Tachyzoïte
- Formation des **kystes** dans le **tissu nerveux**
- Barrière hémato-méningée: imperméable +++

Quel(s) mécanisme(s) d'entrée?

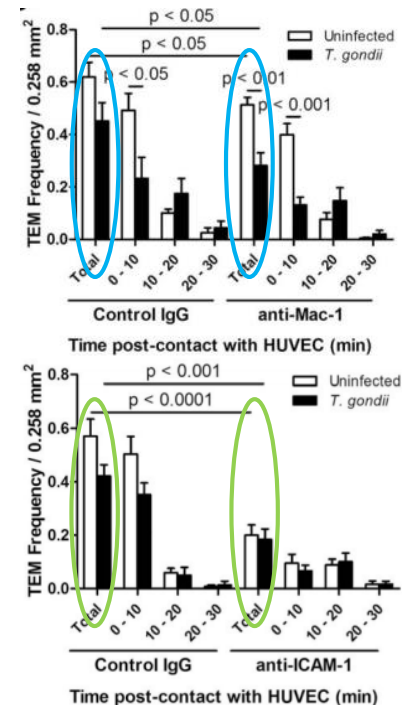


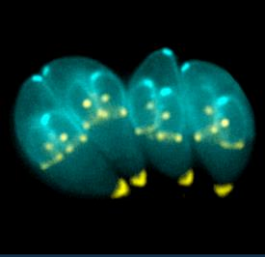
Modèle « cheval de Troie »

- Infection des leucocytes CD11b⁺ par les tachyzoïtes
 - Migration trans-endothéliale (TEM) des cellules infectées
 - Surexpression de ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) par les cellules endothéliales après exposition au parasite
 - Monocytes infectés expriment fortement Mac-1 (Macrophage-1 antigen)
-
- Anti-Mac-1
 - Anti-ICAM-1
- } diminution de la migration

Table 1. In vivo effect of anti-CD11b in infected mice

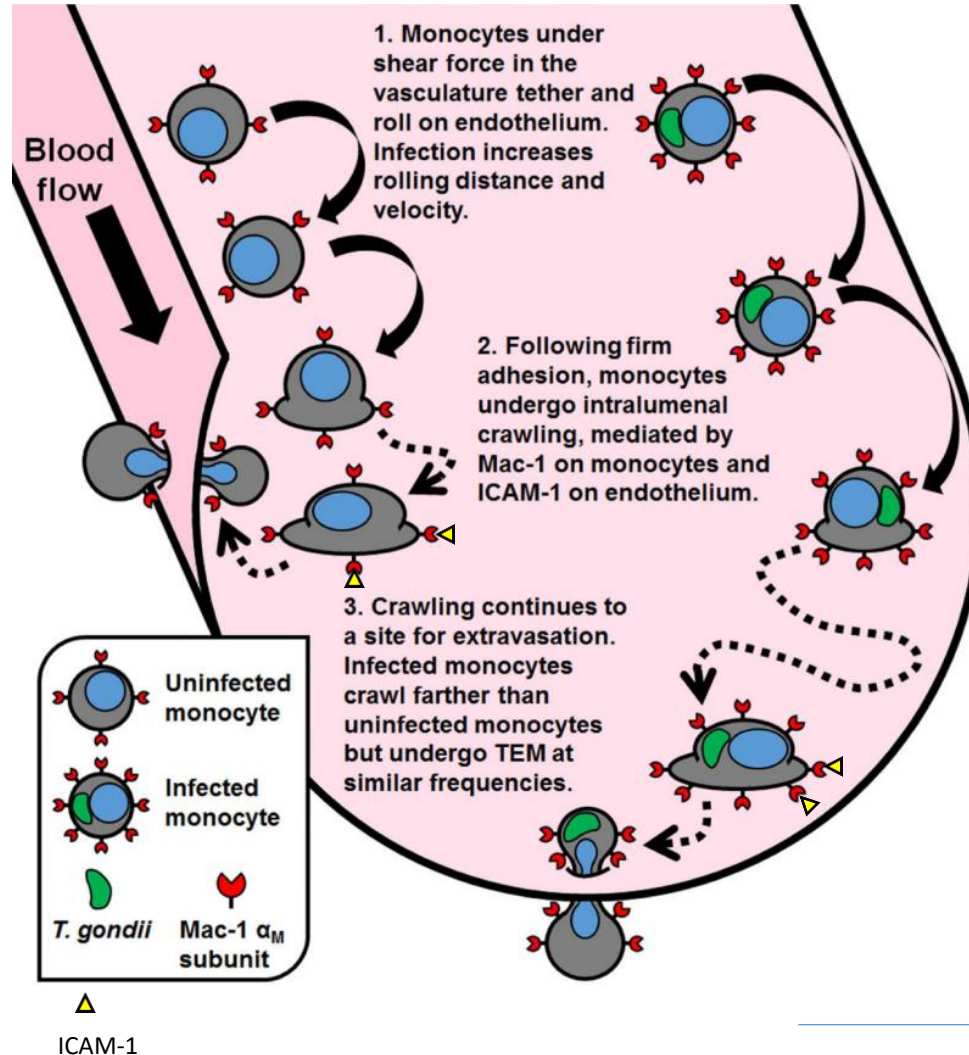
| | Parasites/10 ⁵ cells | P |
|--------------|---|-----------|
| MLN | | |
| Control | 1.2 × 10 ⁴ ± 1.3 × 10 ³ | .004* |
| Anti-CD11b | 5.8 × 10 ³ ± 4.6 × 10 ² | |
| Blood | | |
| Control | 215.4 ± 160.9 | .437 (NS) |
| Anti-CD11b | 98.7 ± 171 | |
| Brain | | |
| Control | 1066.2 ± 97.8 | .003* |
| Anti-CD11b | 520.4 ± 111 | |

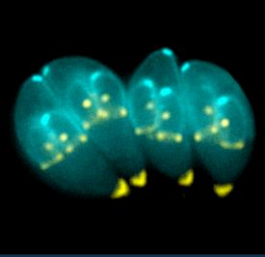




Modèle « cheval de Troie »

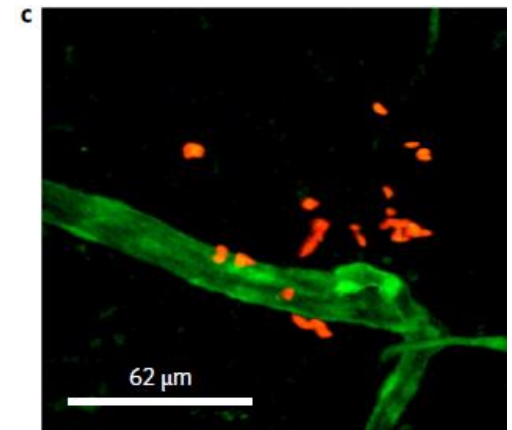
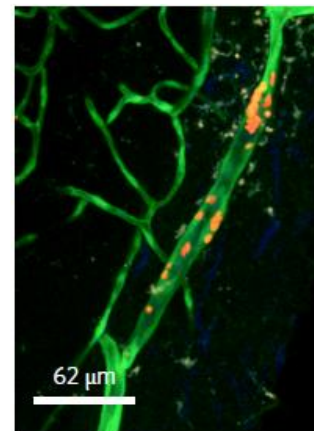
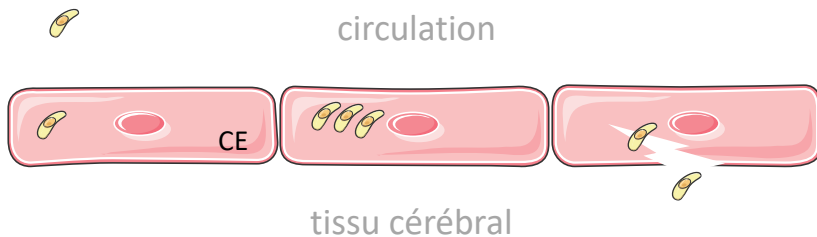
Traversée entre les cellules endothéliales au sein de monocytes

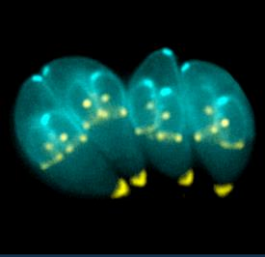




Modèle transcytose

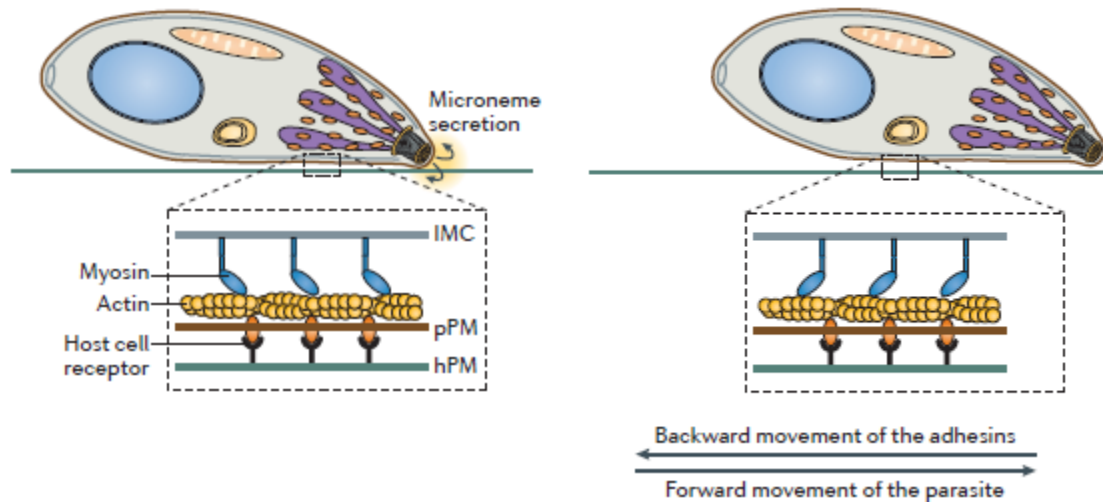
- Parasites libres dans la circulation
- Invasion des cellules endothéliales (CE)
- Multiplication dans les CE
- Lyse des CE
- Entrée dans le SNC



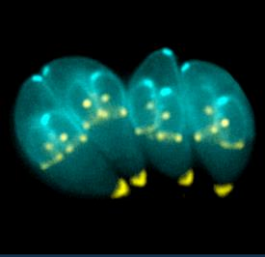


Modèle paracytose

- Mobilité par glissement: actine/myosine
- Capacité à traverser différentes couches cellulaires
- Système actine-myosine

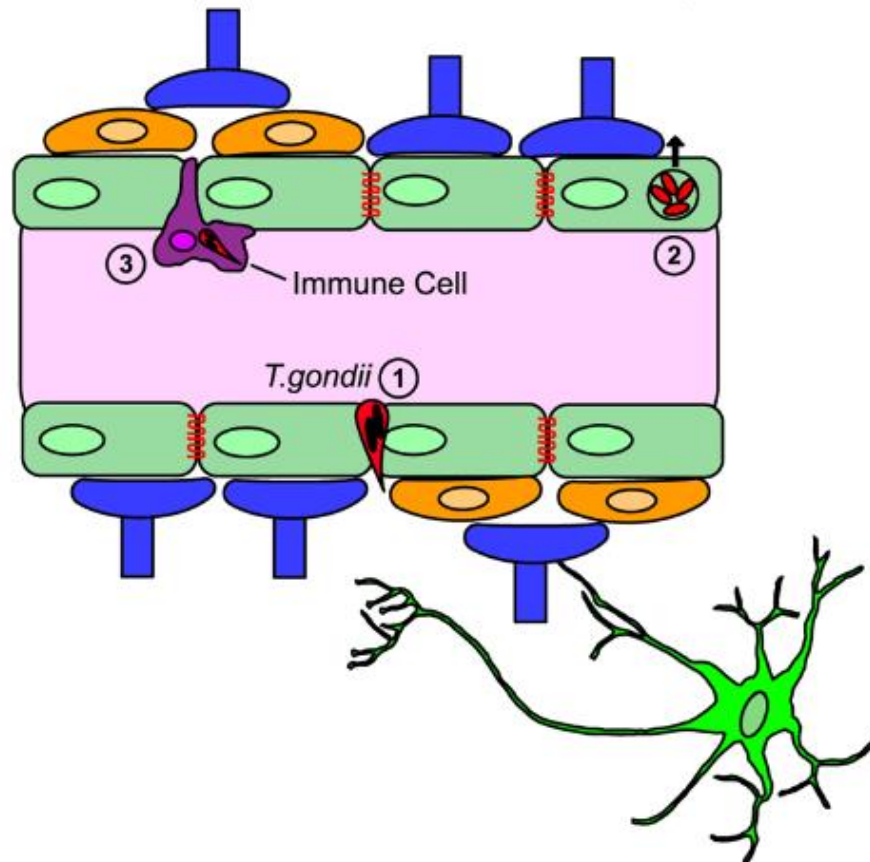


IMC: inner membrane complex
pPM: parasite Plasma Membran
hPM: host cell Plasma Membran

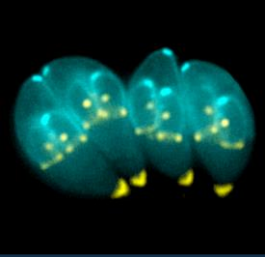


En résumé

Plusieurs mécanismes d'entrée dans le SNC

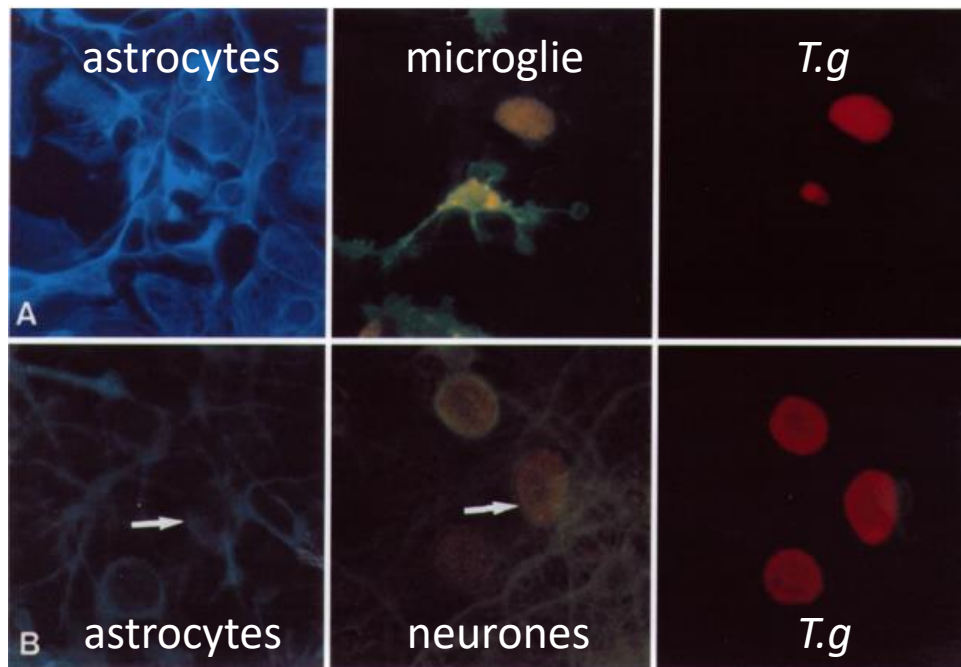


Importance de chaque modèle?



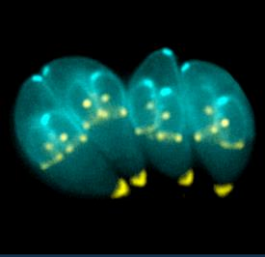
2- Infection des cellules du tissu nerveux ?

- Infection des astrocytes, neurones et microglie



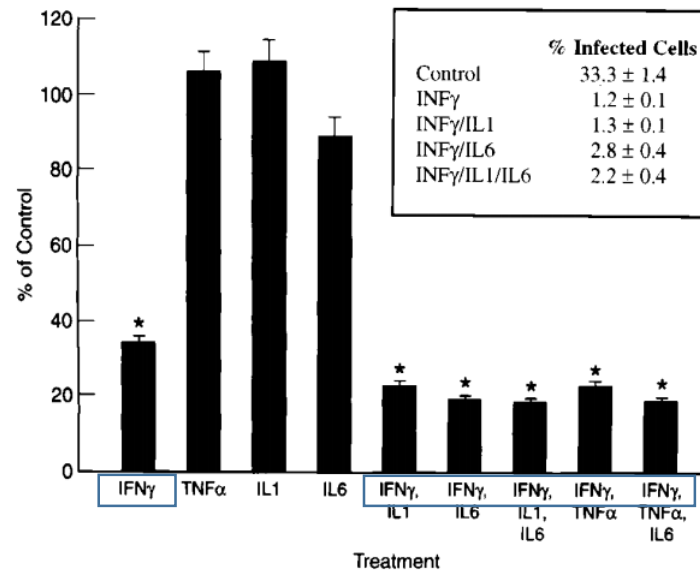
- Localisation intracellulaire

Absence de spécificité de type cellulaire pour infection

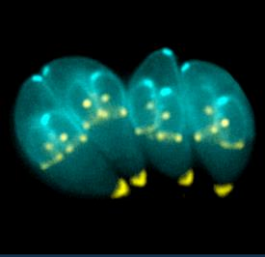


3- Elimination du parasite ?

- Action de différentes cytokines
 - Culture *in vitro* astrocytes murins
 - Infection en présence de cytokines
 - Détermination de la croissance du parasite

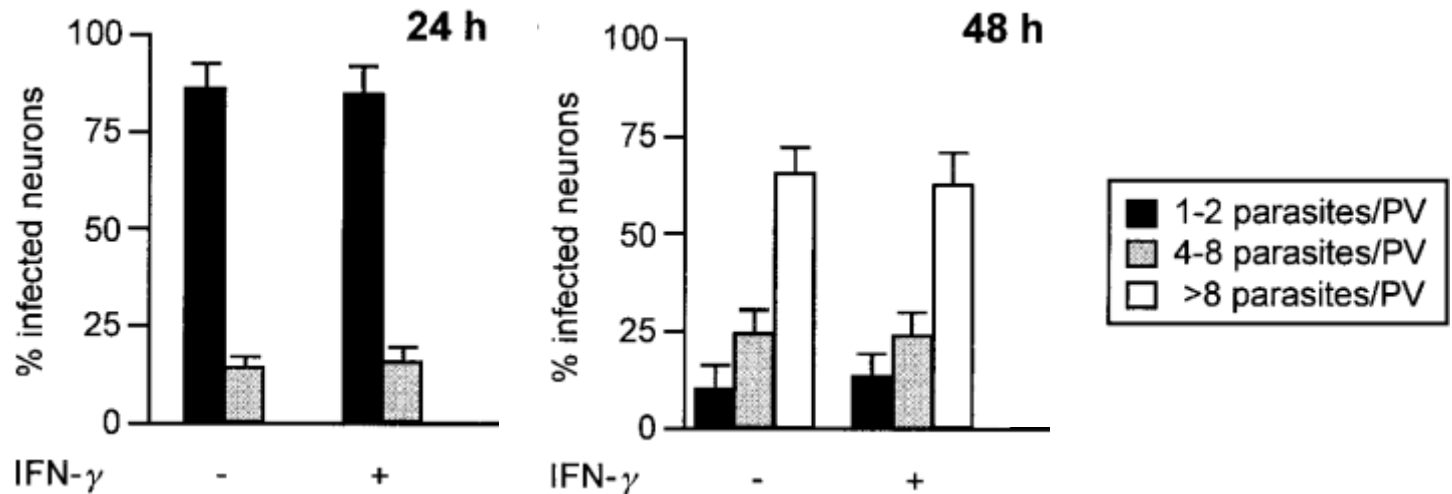


- Rôle central de l'interféron γ pour éliminer le parasite des astrocytes

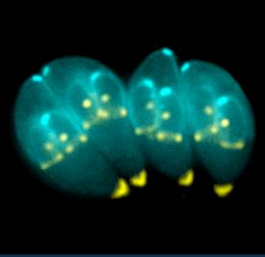


4- Persistance du parasite ?

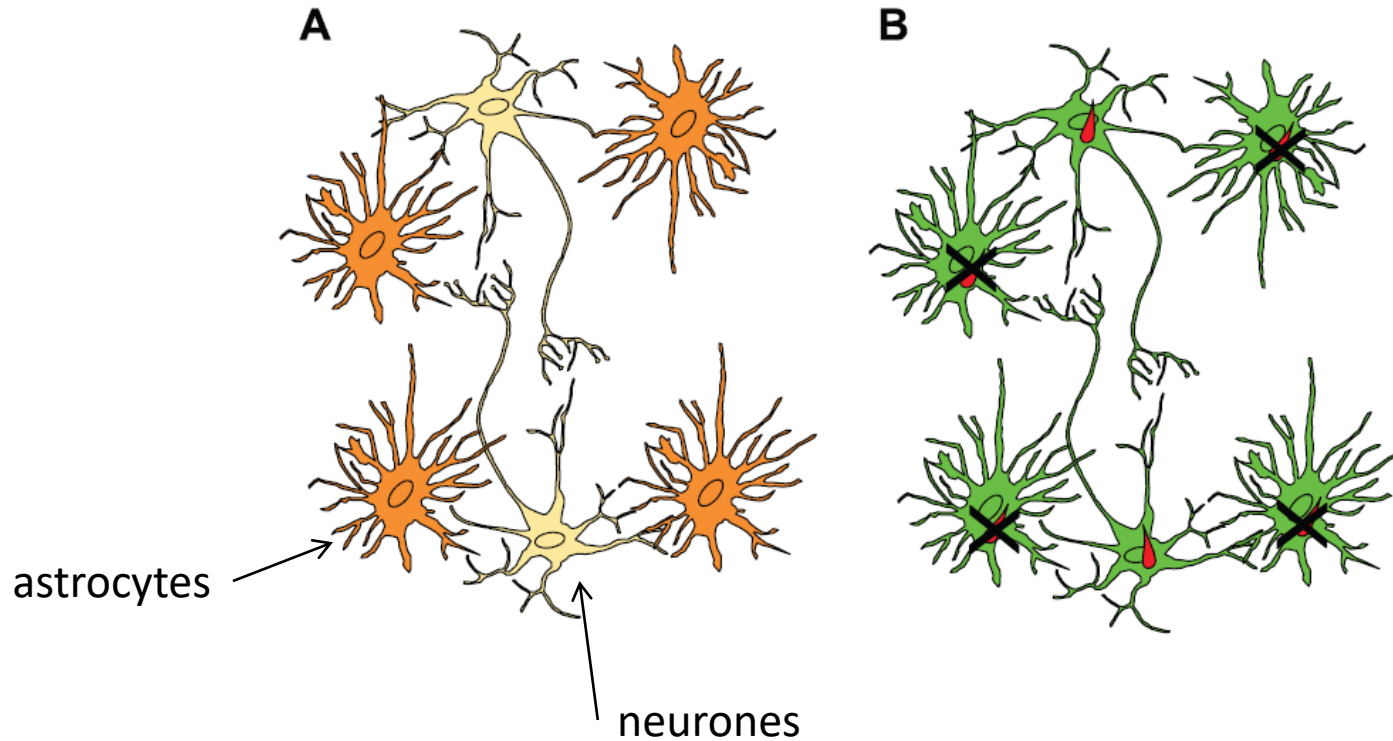
- *In vitro* culture de neurones murins



- Incapacité de l'interféron γ à empêcher
 - l'invasion
 - la croissance du parasite
- dans les neurones murins

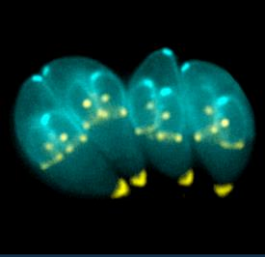


En résumé



Infection de différents types cellulaires

Persistance dans les neurones

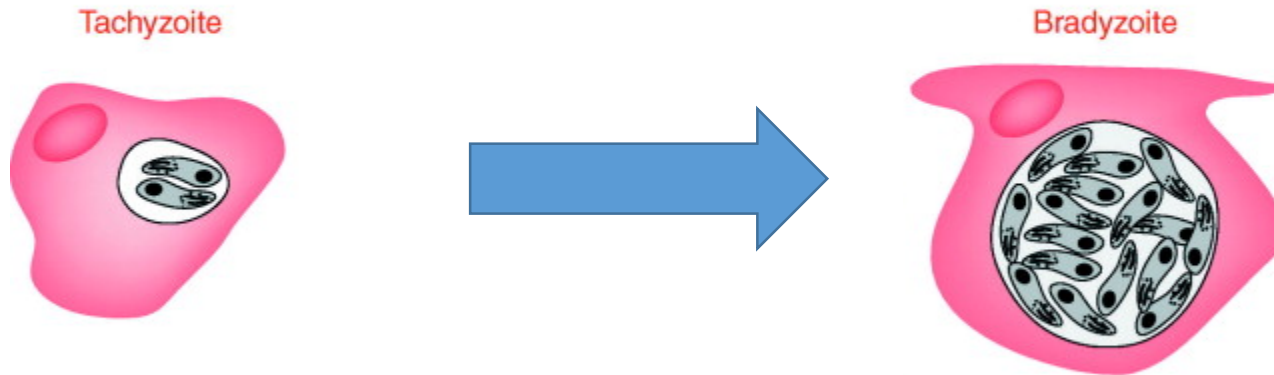


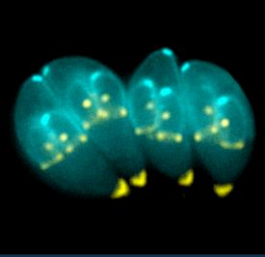
5- Formation des kystes ?

- Tachyzoïte dans vacuole parasitophore



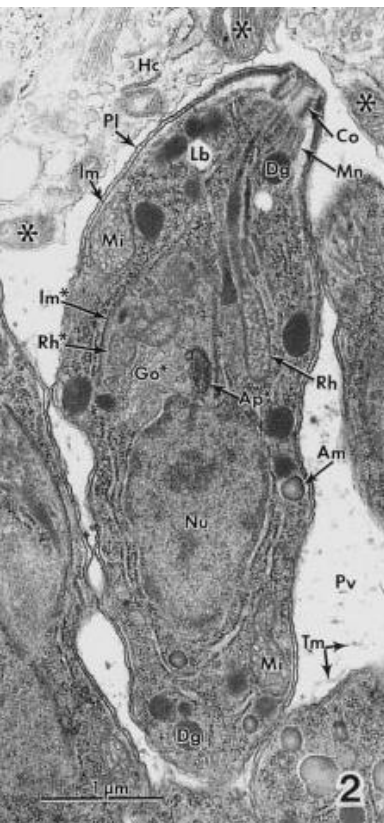
- Bradyzoïte intra-kystique





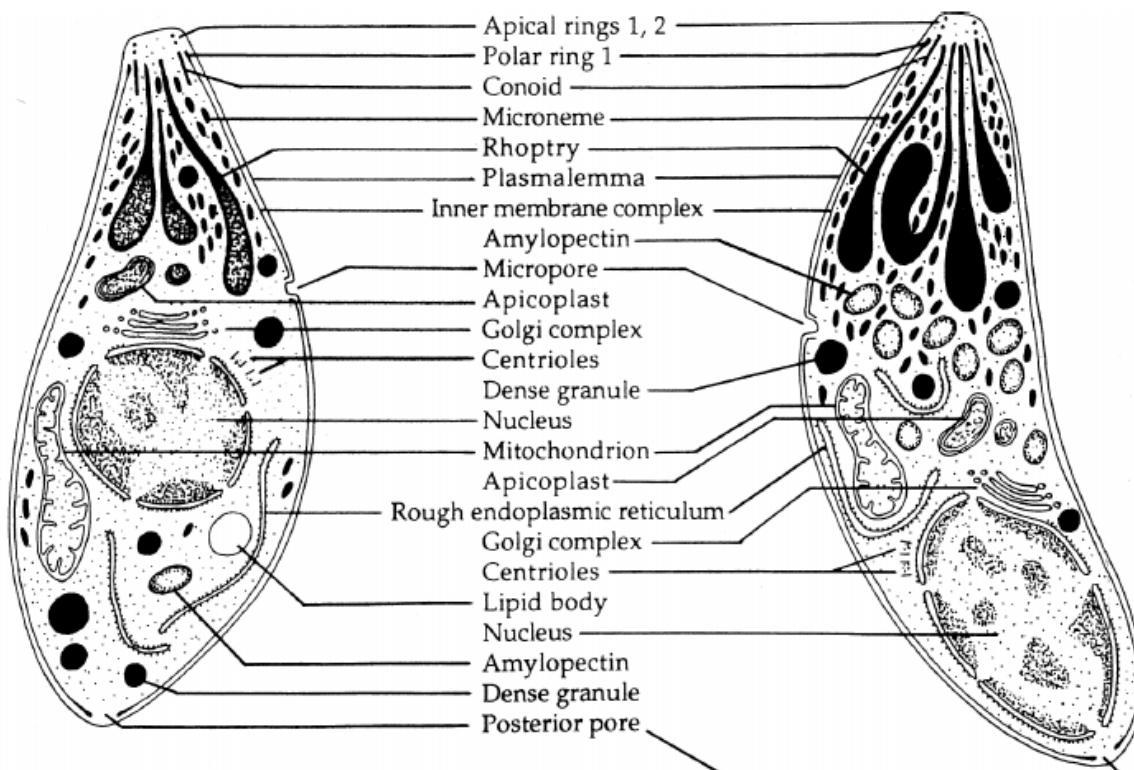
Tachyzoïte / bradyzoïte

Tachyzoïte

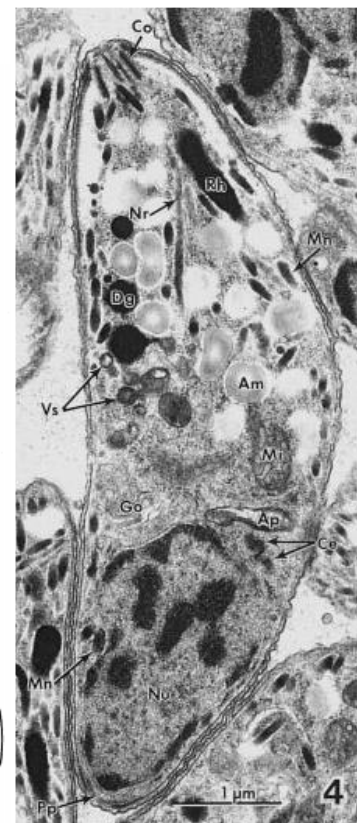


6 x 2 µm

Bradyzoïte

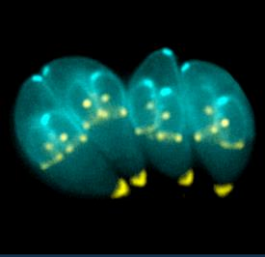


Bradyzoïte



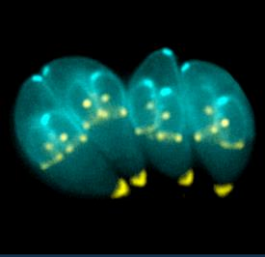
7 x 1,5 µm

Plus fin, forme croissant plus marquée
 Noyau postérieur, rhoptries denses, nombreux micronèmes...
 « Quiescence »



Conversion du tachyzoïte en bradyzoïte

- *In vivo*, signaux intrinsèques ou extrinsèques non connus
- *In vitro*
 - Culture en milieu alcalin ou acide
 - Choc thermique
 - Privation de nutriments
- Rôle de l'immunité
 - Interféron γ ?
 - Monoxyde d'azote
- Microenvironnement associé à des types cellulaires



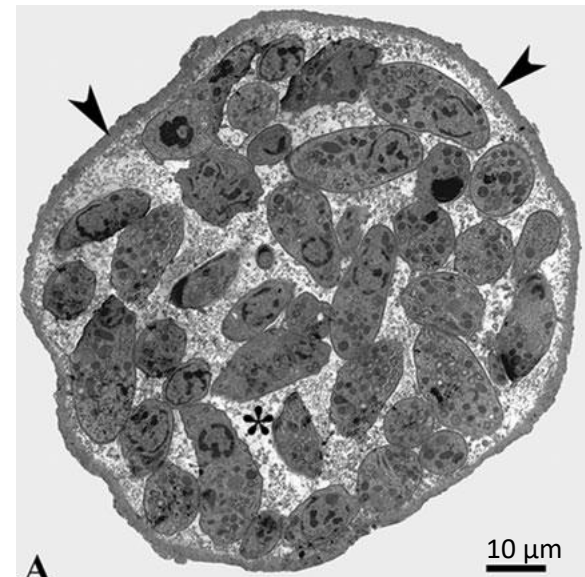
Vacuole parasitophore / kyste

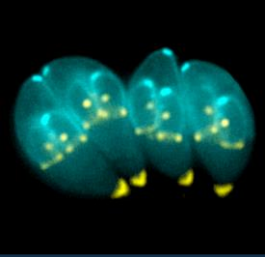
Vacuole parasitophore

- Composition membrane:
 - >85% cellule hôte
 - Protéines parasites: micronèmes, rhoptries et granules denses
- Captation des nutriments
- Protection contre les mécanismes de défense de la cellule hôte

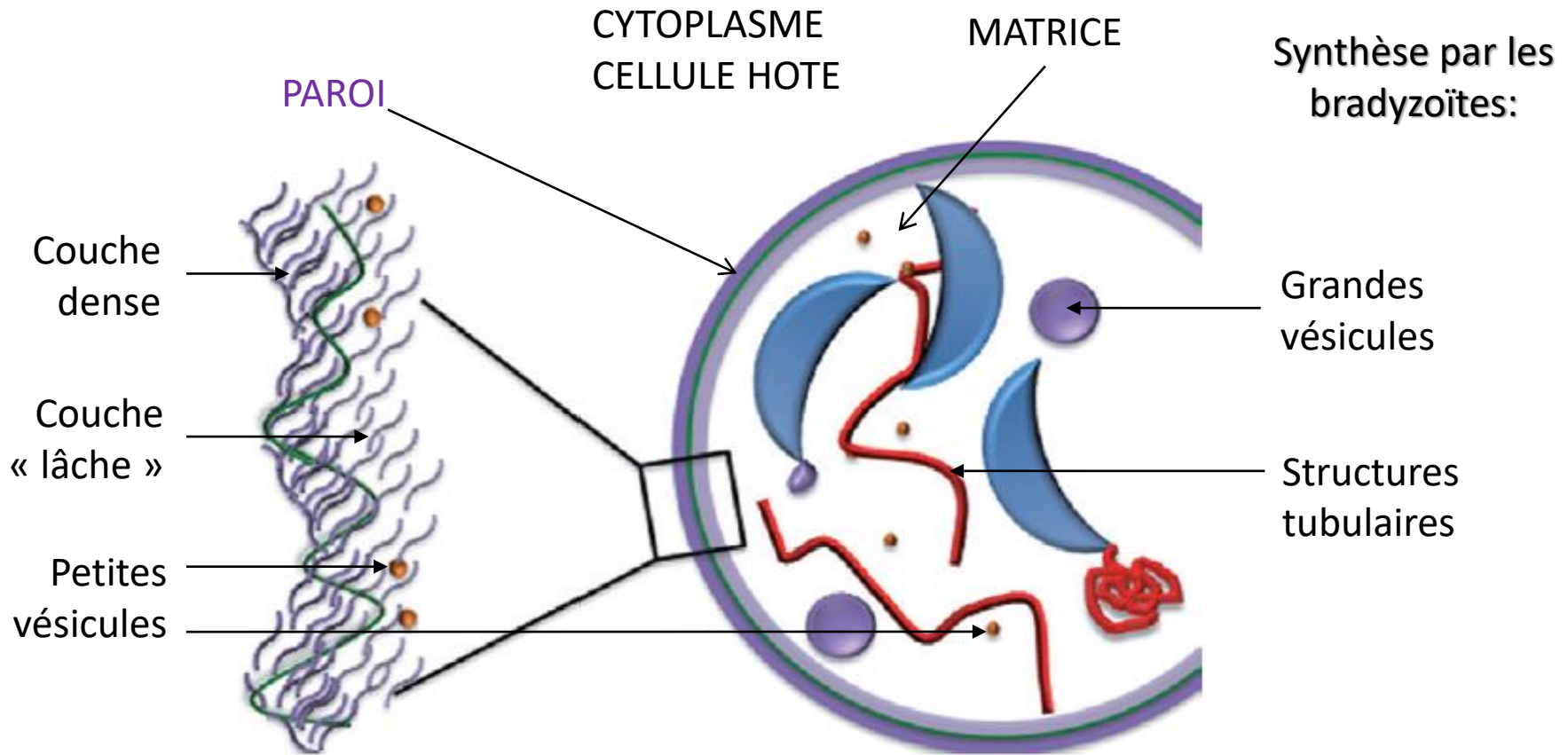
Kyste

- Paroi kyste >
- Matrice *



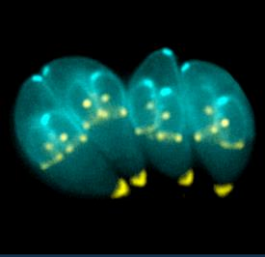


Organisation du kyste



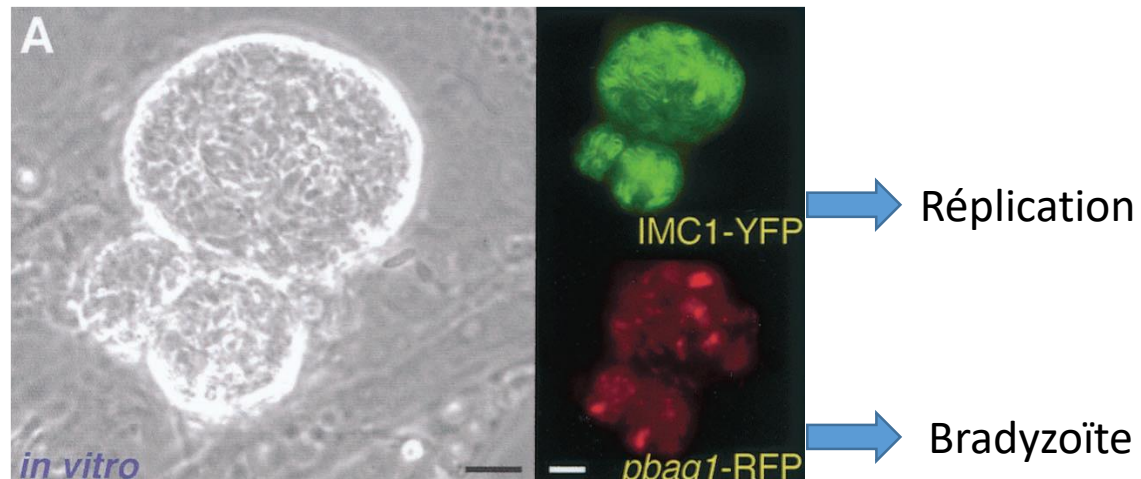
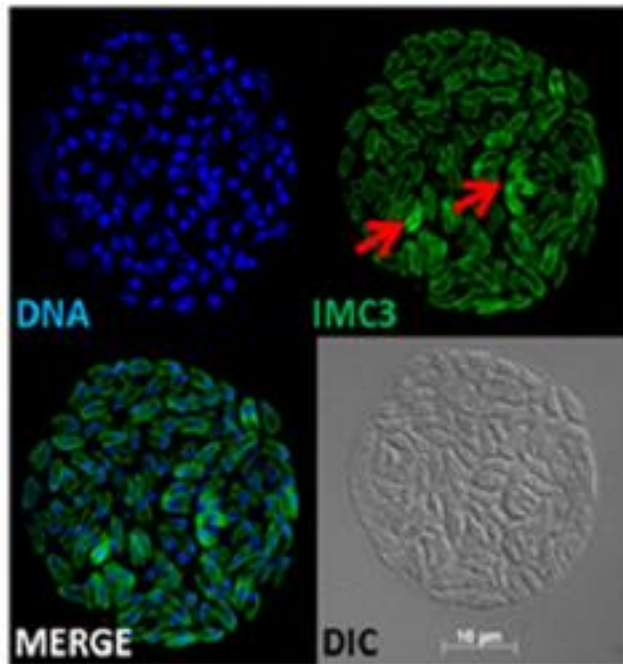
Barrière : limitation interaction avec système immunitaire de l'hôte mais perméabilité au nutriment

Transport de composés des bradyzoïtes vers la paroi du kyste?

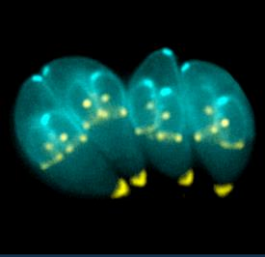


6- Evolution des kystes ?

- Taille des kystes 20 μm \rightarrow 100 μm \longrightarrow structure dynamique
- Réplication des bradyzoïtes dans les kystes



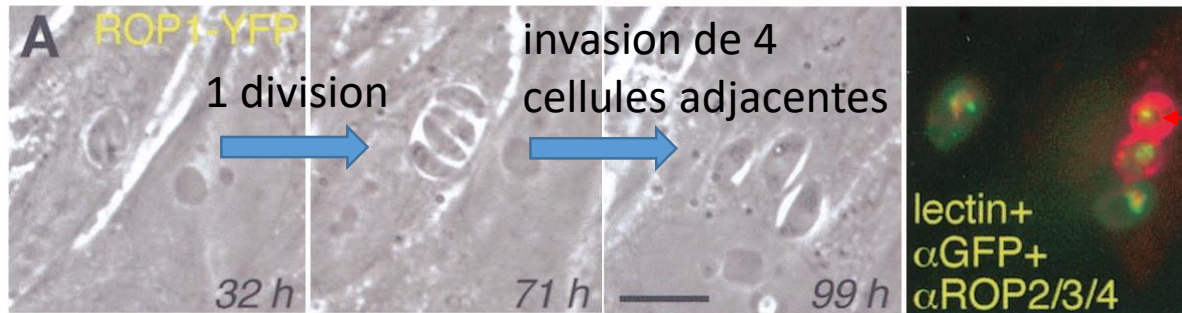
Inner Membrane Complex (IMC3):
marquage des « jeunes » parasites



6- Evolution des kystes ?

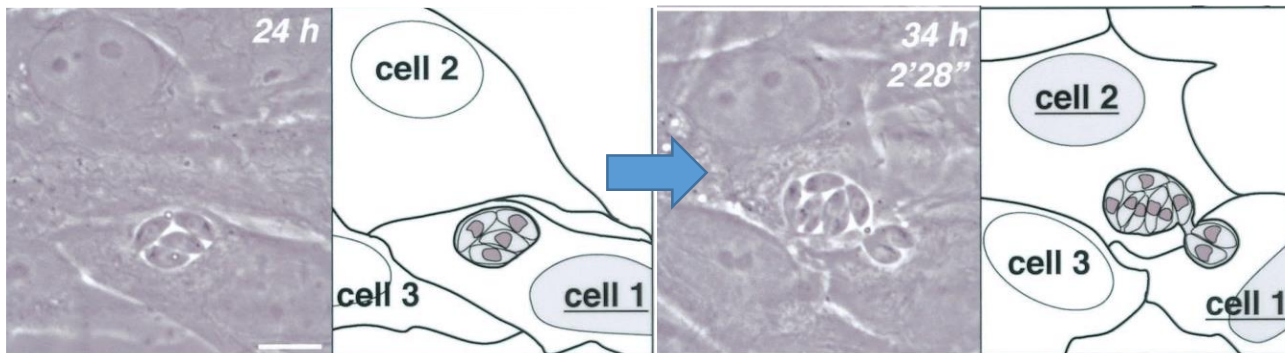
- Formation de nouveaux kystes sans formation de tachyzoïte
 - A partir d'un bradyzoïte, sans lyse cellulaire

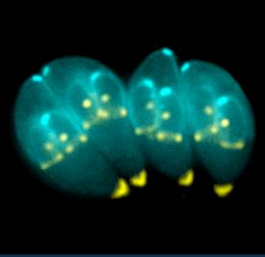
In vitro



- Par division d'un kyste

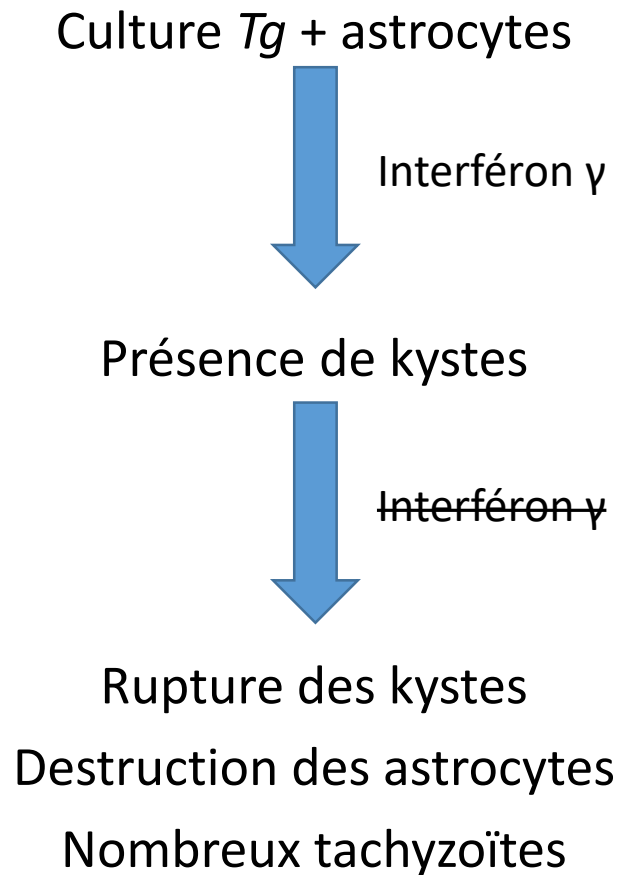
In vitro

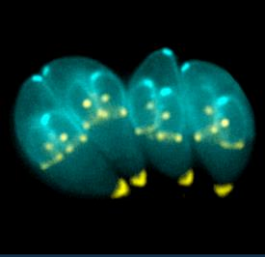




7 - Contrôle des kystes ?

- *In vitro*

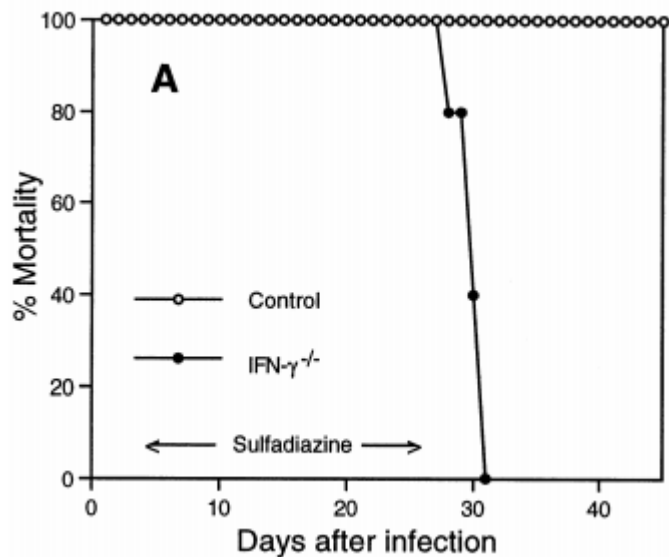




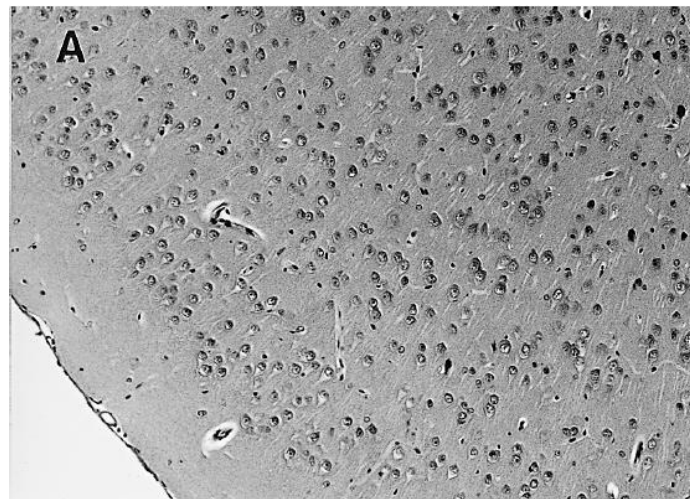
7- Contrôle des kystes ?

- *In vivo*

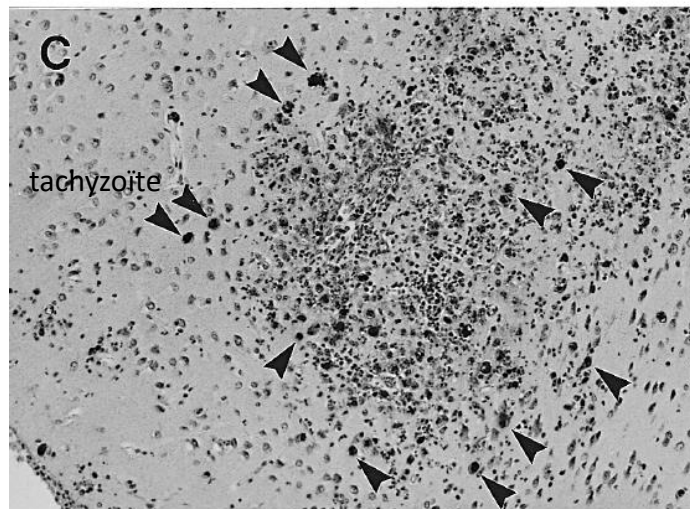
- Souris BALB/c $IFN\gamma^{-/-}$
- Souche *Tg* ME49



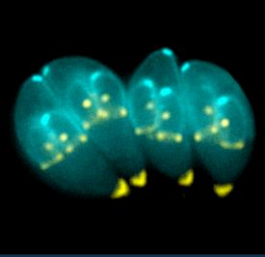
Cerveau
contrôle



Cerveau
 $IFN\gamma^{-/-}$



Rôle central de l'INF γ mais d'autres mécanismes existent



Conclusion

- Capacité du parasite à entrer dans le tissu cérébral après une infection par voie orale
 - Persistance asymptomatique des bradyzoïtes intrakystiques au niveau du tissu cérébral en absence d'immunodépression
 - Intérêt de connaître la physiopathologie
 - Empêcher l'entrée du parasite au niveau SNC
 - Trouver des thérapies pour éliminer ces formes
-