

Master Sciences du médicament  
UE Microbiologie Pathologies  
10 avril 2025

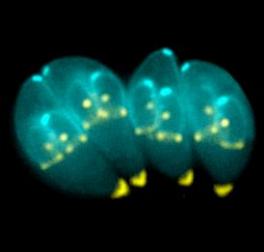


# Physiopathologie de la toxoplasmose

Rose-Anne LAVERGNE  
Biogliste, MCU-PH

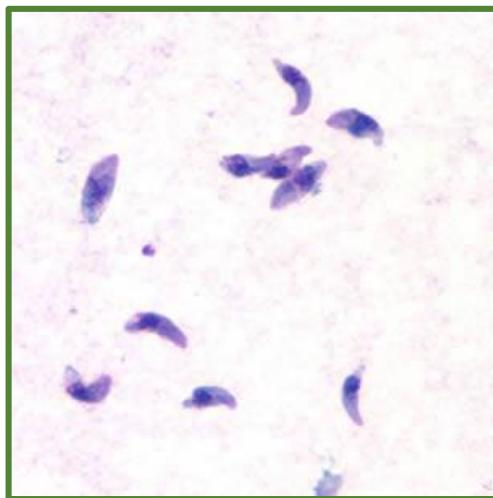
Laboratoire de Parasitologie et Mycologie – Hotel Dieu  
UR1155 / Département de Parasitologie et Mycologie – IRS2

[rose-anne.lavergne@univ-nantes.fr](mailto:rose-anne.lavergne@univ-nantes.fr)

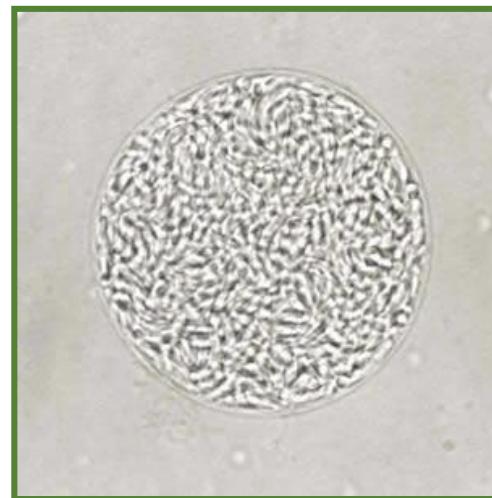


# *Toxoplasma gondii*

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



Tachyzoïte



Bradyzoïte



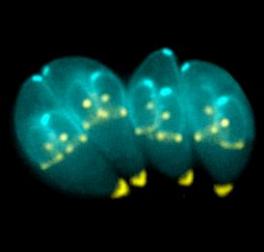
Sporozoïte



Cycle asexué



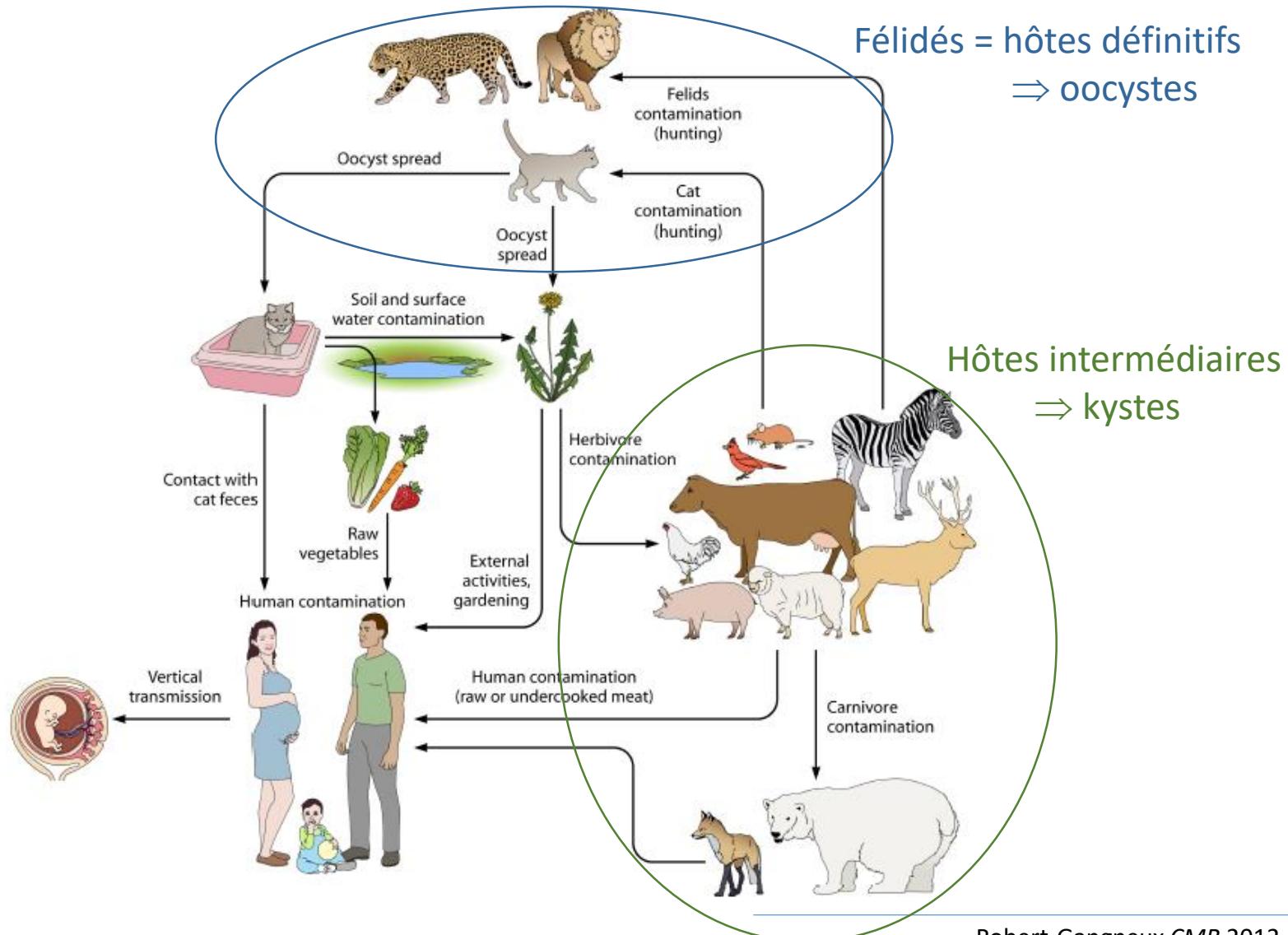
Cycle sexué

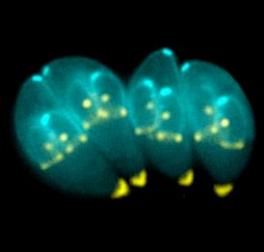


# Toxoplasmose

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

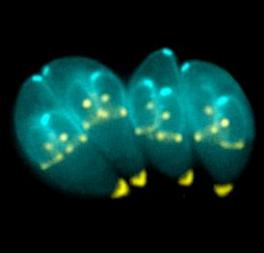
# Cycle





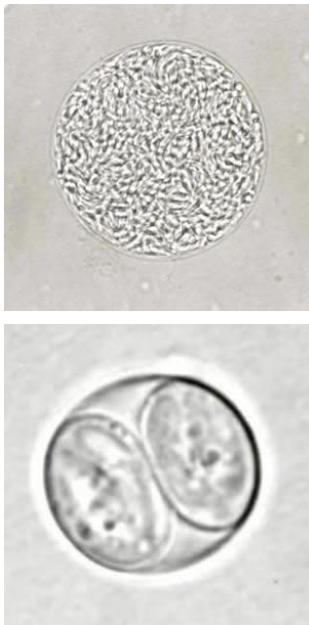
# Toxoplasmose(s)

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



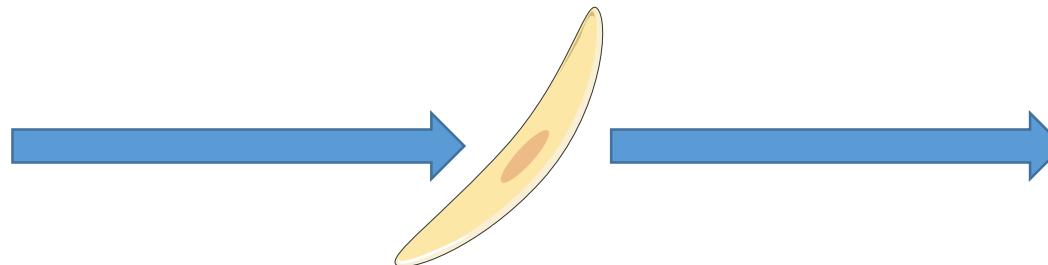
# Devenir du parasite après infection

1<sup>ère</sup> étape  
contamination



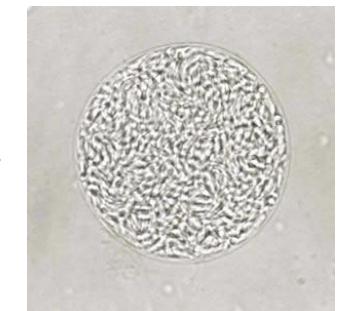
2<sup>ème</sup> étape  
Tachyzoïtes:  

- réplication
- dissémination

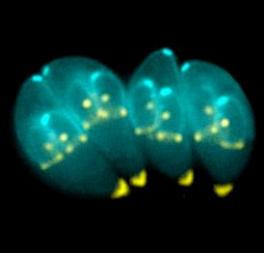


3<sup>ème</sup> étape  
Bradyzoïtes  
intrakystiques:  

- SNC
- Muscles, rétine

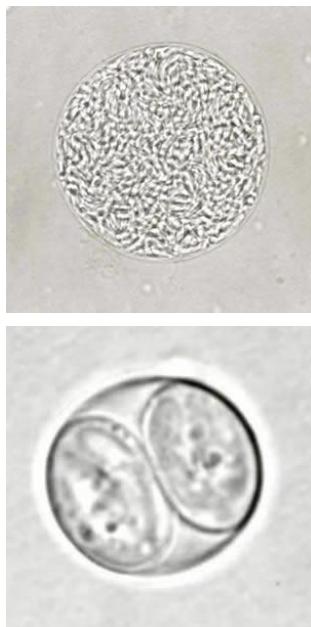


Chronicité  
Réfractaire aux  
traitements actuels



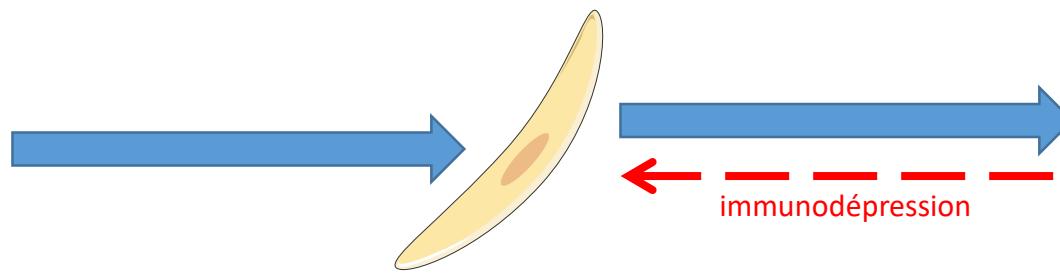
# Devenir du parasite après infection

1<sup>ère</sup> étape  
contamination



2<sup>ème</sup> étape  
Tachyzoïtes:  

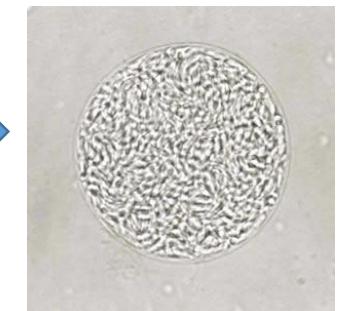
- réplication
- dissémination



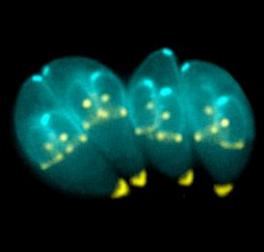
Toxoplasmose cérébrale, disséminée...  
↓  
**Décès en absence de prise en charge**

3<sup>ème</sup> étape  
Bradyzoïtes  
intrakystiques:  

- SNC
- Muscles, rétine

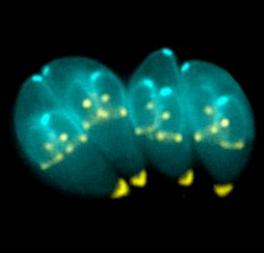


Chronicité  
Réfractaire aux  
traitements actuels



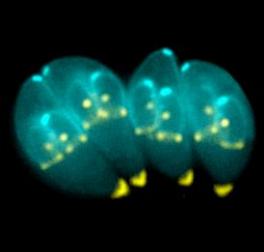
# Modèles d'étude

- 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



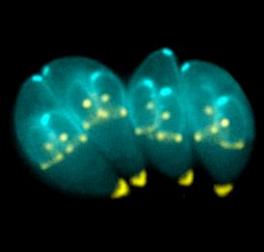
# Physiopathologie de la toxoplasmose

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



# Les étapes

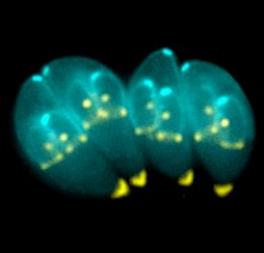
- 1- Entrée dans le SNC
- 2- Infection des cellules du tissu nerveux
- 3- Elimination du parasite
- 4- Persistance du parasite
- 5- Formation des kystes
- 6- Evolution des kystes
- 7- Contrôle des kystes



# 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 »

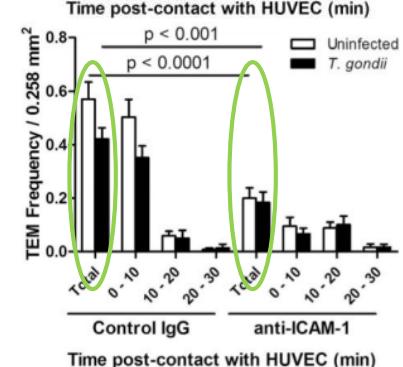
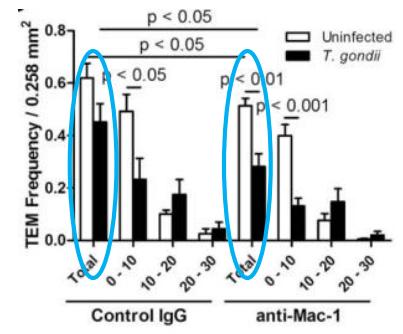
- Infection des leucocytes CD11b<sup>+</sup> par les tachyzoïtes
- Migration trans-endothéliale (TEM) des cellules infectées

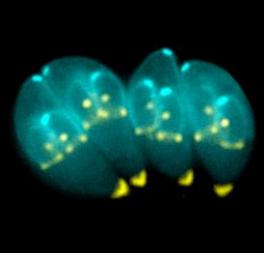
- Surexpression de ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) par les cellules endothéliales après exposition au parasite
- Monocytes infectés expriment fortement Mac-1 (Macrophage-1 antigen)

- Anti-Mac-1
  - Anti-ICAM-1
- diminution de la migration

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

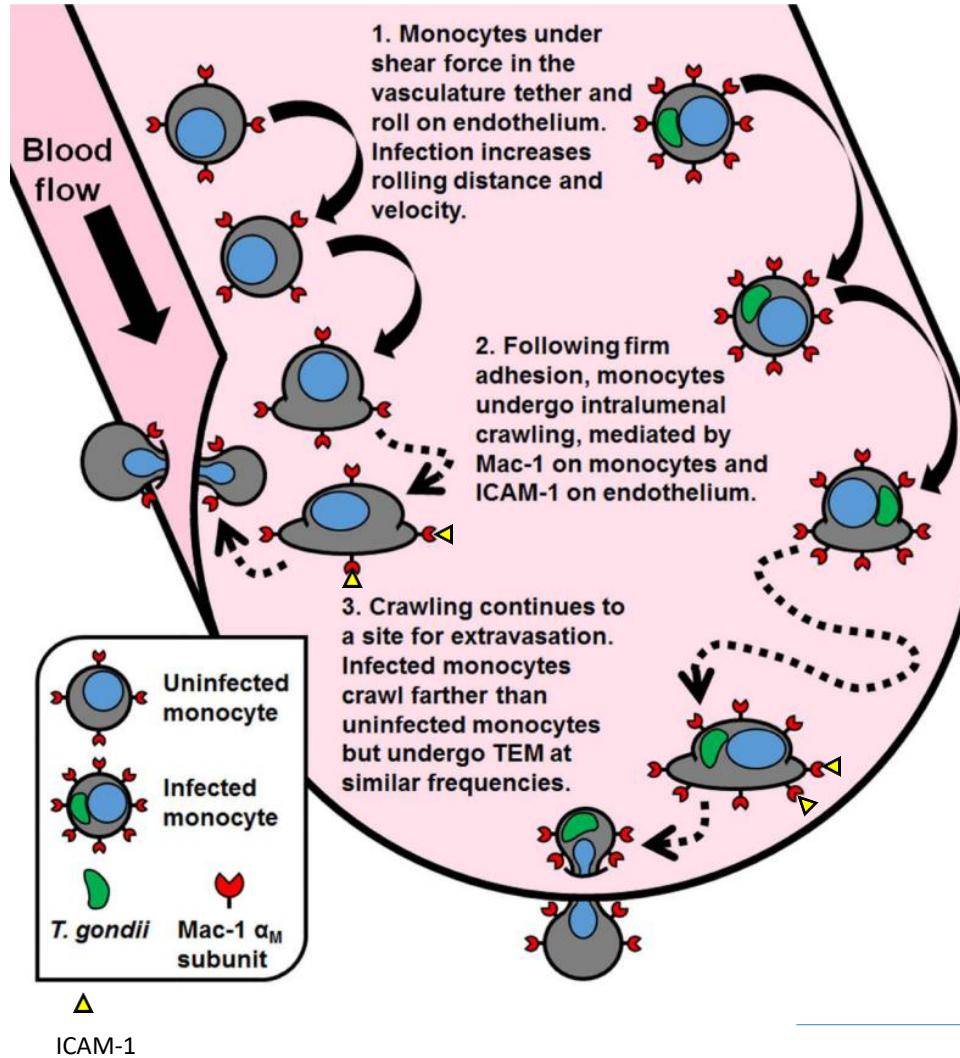
	Parasites/10 <sup>5</sup> cells	P
MLN		
Control	$1.2 \times 10^4 \pm 1.3 \times 10^3$	.004*
Anti-CD11b	$5.8 \times 10^3 \pm 4.6 \times 10^2$	
Blood		
Control	$215.4 \pm 160.9$	.437 (NS)
Anti-CD11b	$98.7 \pm 171$	
Brain		
Control	$1066.2 \pm 97.8$	.003*
Anti-CD11b	$520.4 \pm 111$	

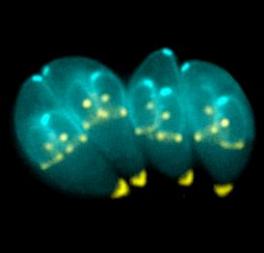




# Modèle « cheval de Troie »

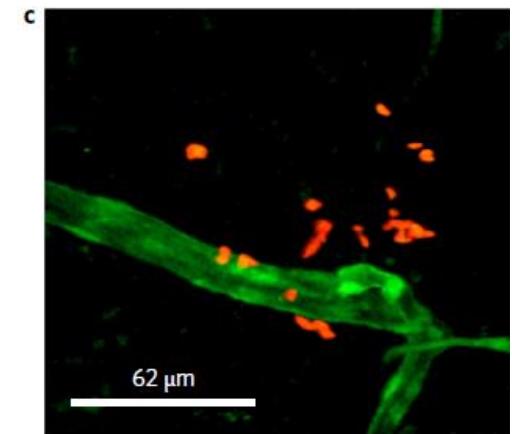
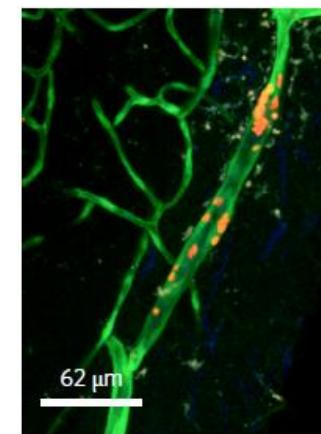
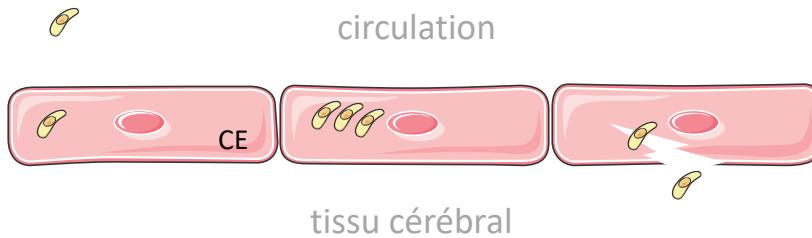
Traversée entre les cellules endothéliales au sein de monocytes

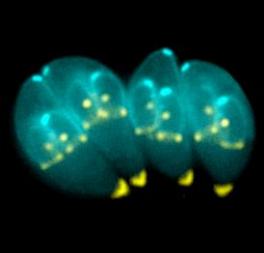




# Modèle transcytose

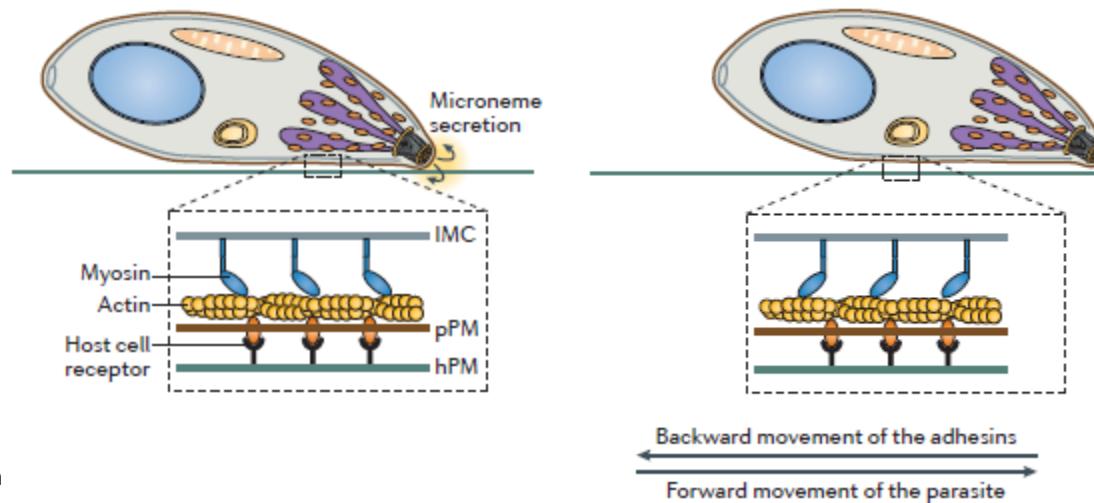
- Parasites libres dans la circulation
- Invasion des cellules endothéliales (CE)
- Multiplication dans les CE
- Lyse des CE
- Entrée dans le SNC

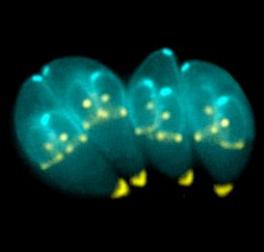




# Modèle paracytose

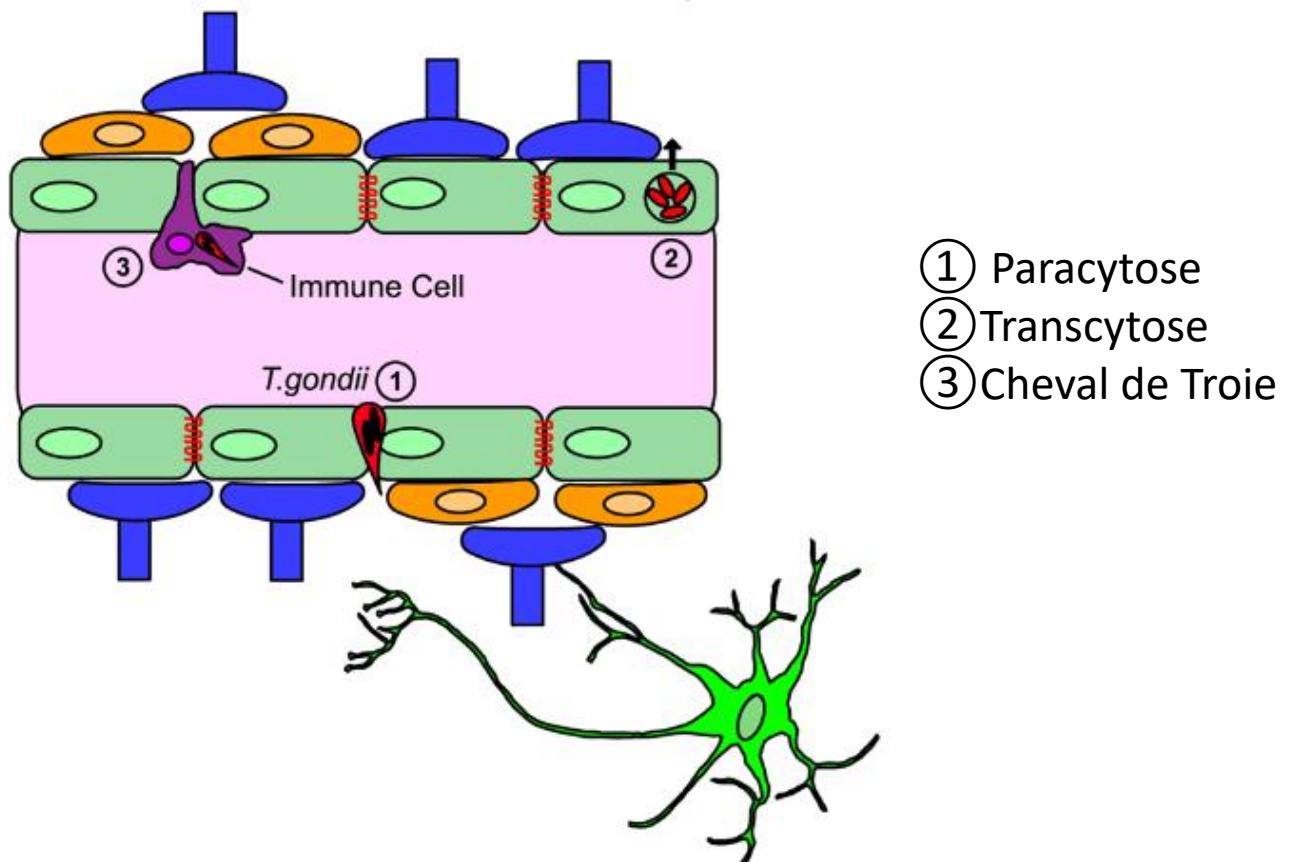
- Mobilité par glissement: actine/myosine
- Capacité à traverser différentes couches cellulaires
- Système actine-myosine



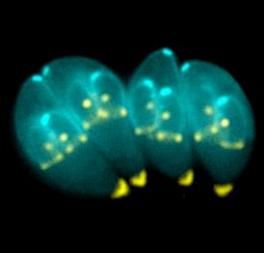


# En résumé

Plusieurs mécanismes d'entrée dans le SNC

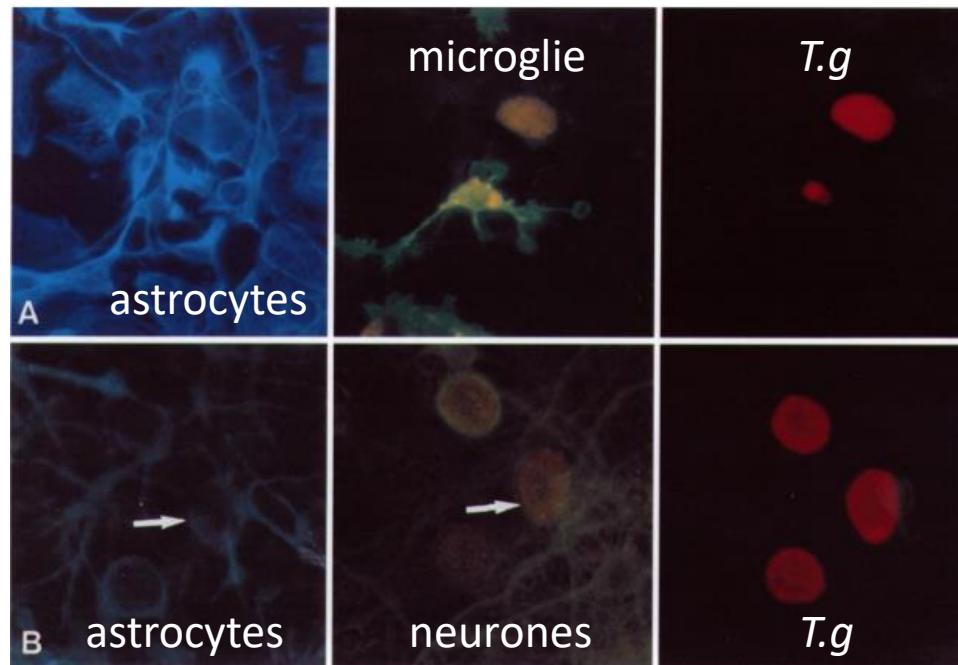


Importance de chaque modèle?



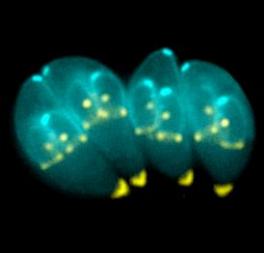
## 2- Infection des cellules du tissu nerveux

- Infection des astrocytes, neurones et microglie



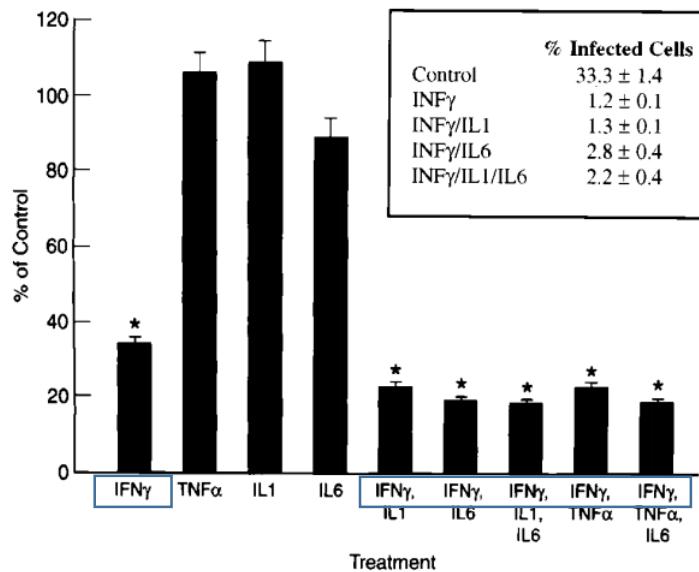
- Localisation intracellulaire

Absence de spécificité de type cellulaire pour infection

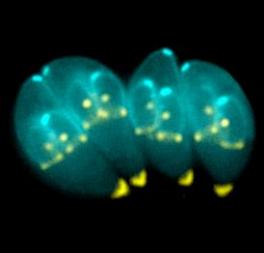


### 3- Elimination du parasite

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

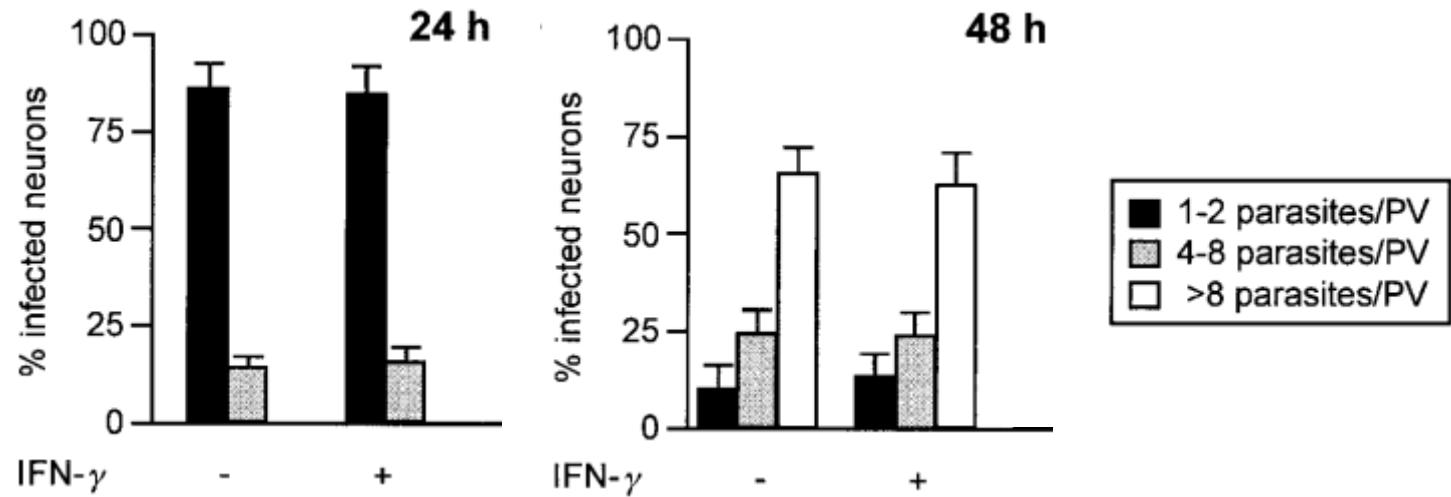


- Rôle central de l'interféron  $\gamma$  pour éliminer le parasite des astrocytes

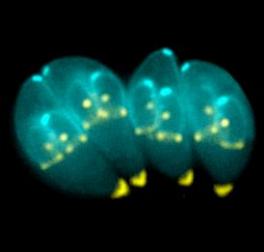


## 4- Persistance du parasite

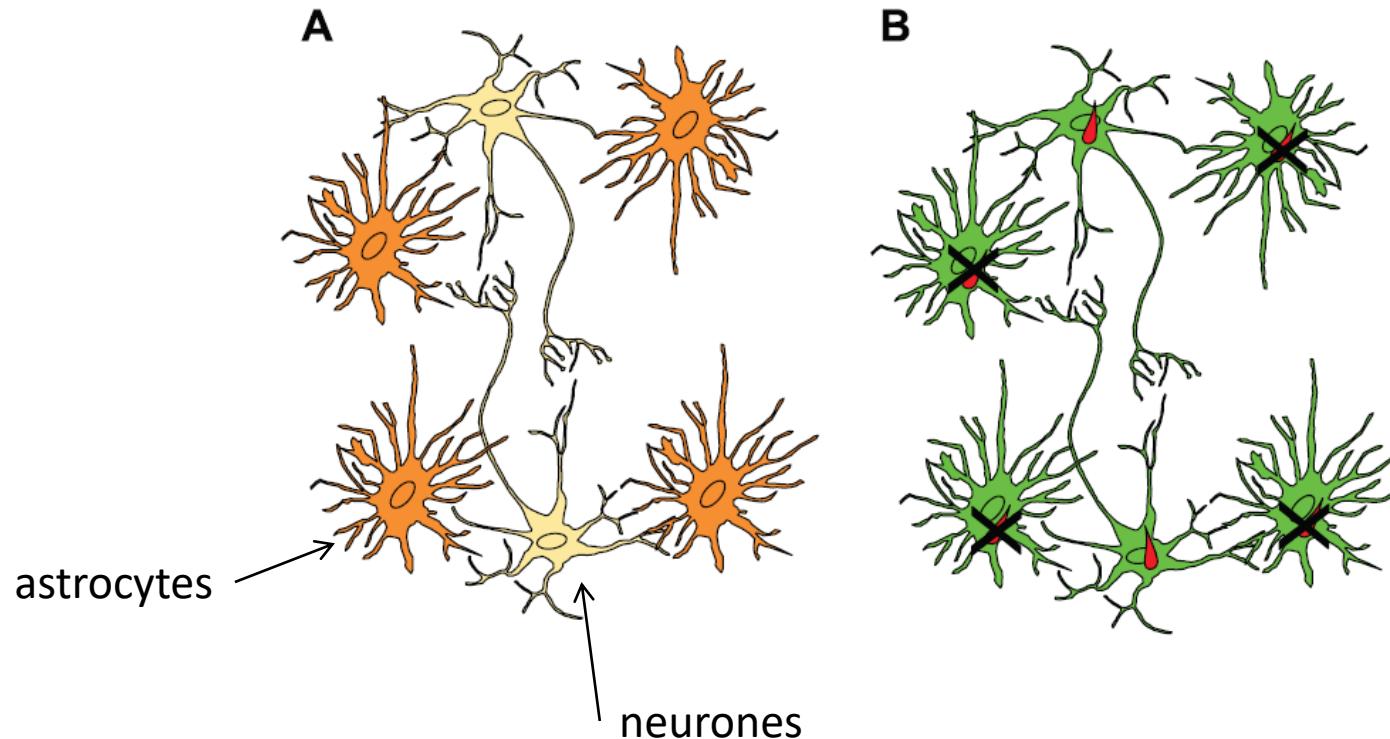
- *In vitro* culture de neurones murins



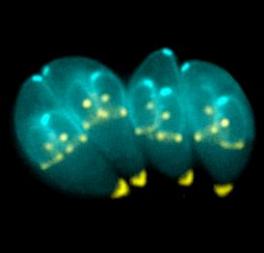
- Incapacité de l'interféron  $\gamma$  à empêcher
  - l'invasion
  - la croissance du parasitedans les neurones murins



# En résumé

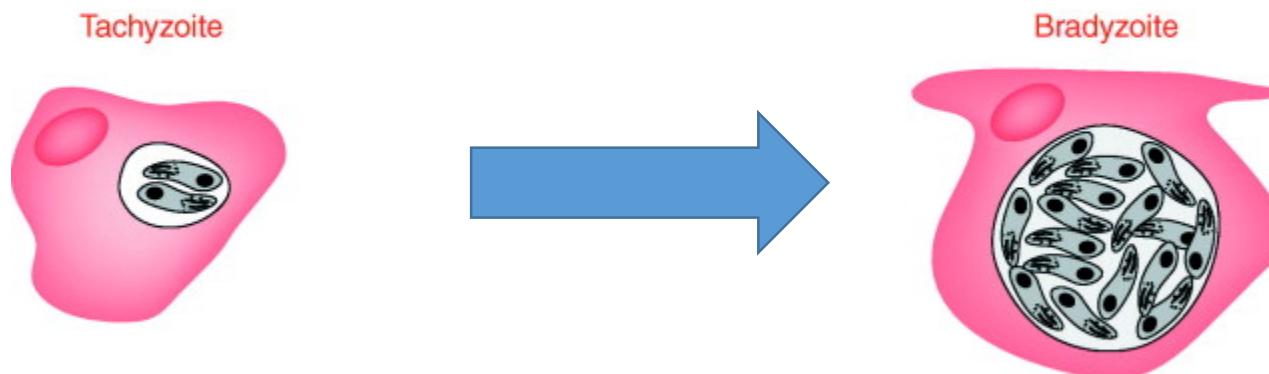


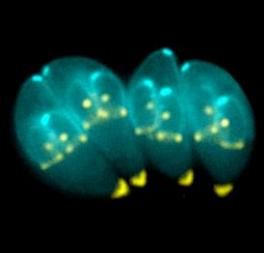
Infection de différents types cellulaires  
Persistance dans les neurones



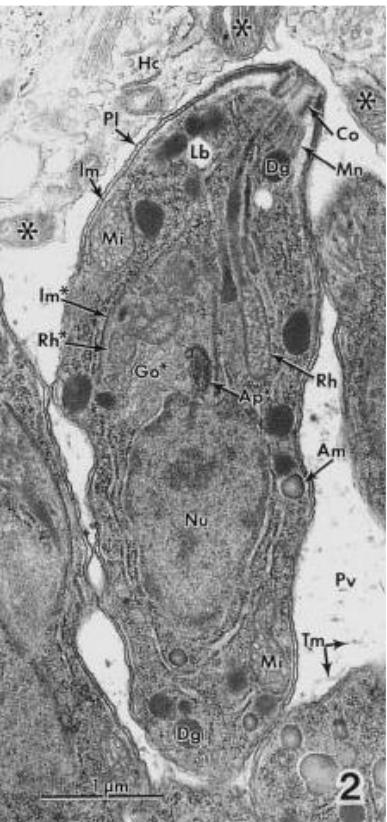
## 5- Formation des kystes

- Tachyzoïte dans vacuole parasitophore
- Bradyzoïte intra-kystique

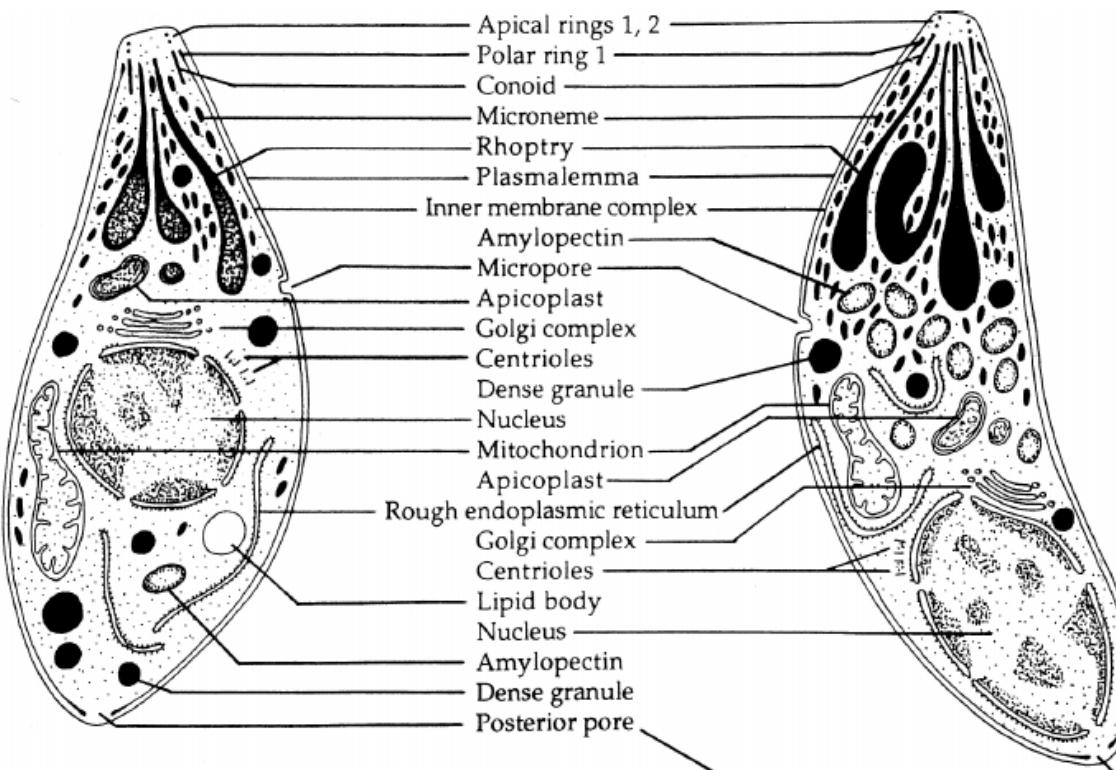




# Tachyzoïte / bradyzoïte



Tachyzoïte



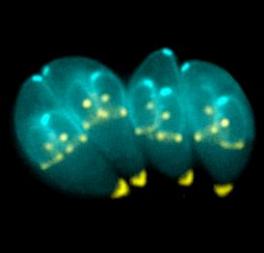
Bradyzoïte



6 x 2 μm

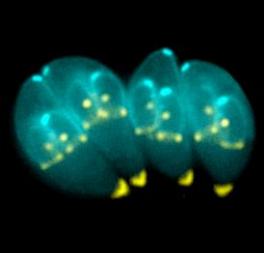
7 x 1,5 μm

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  $\gamma$ ?
  - Monoxyde d'azote
- Microenvironnement associé à des types cellulaires



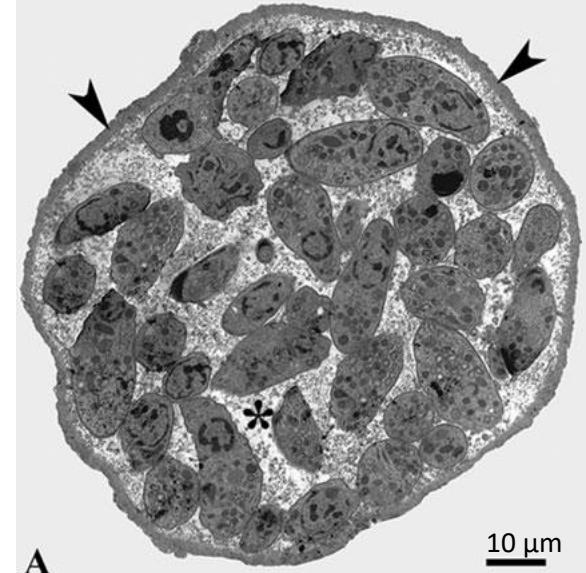
# Vacuole parasitophore / kyste

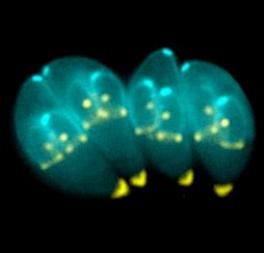
## Vacuole parasitophore

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

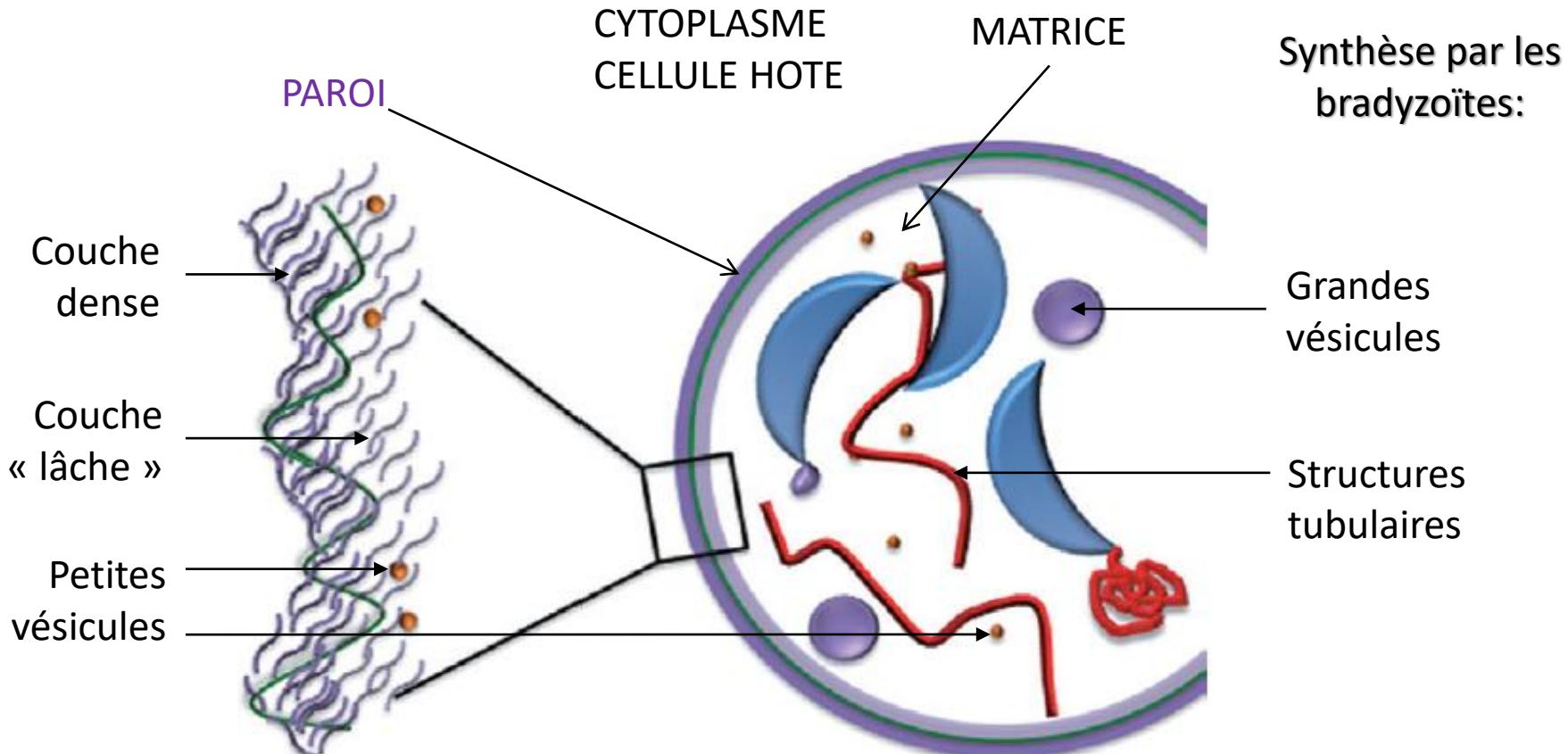
## Kyste

- Paroi kyste >
- Matrice \*





# Organisation du kyste

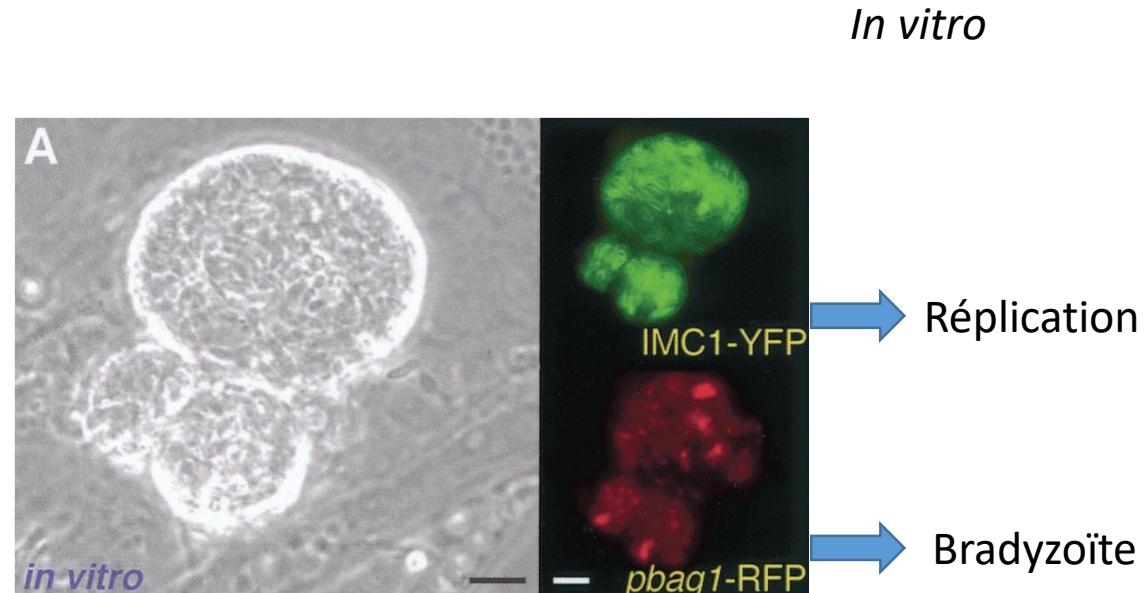
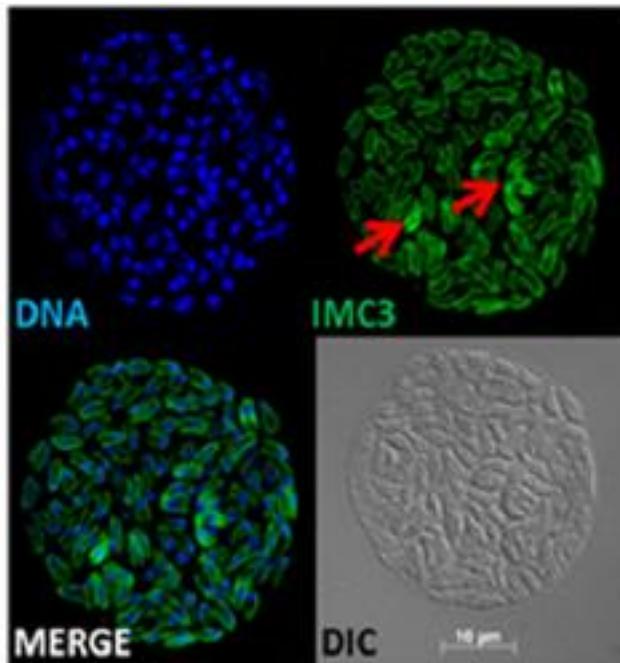


Barrière : limitation interaction avec système immunitaire de l'hôte mais perméabilité au nutriment

Transport de composés des bradyzoïtes vers la paroi du kyste?

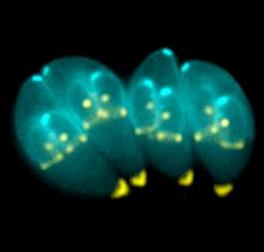
# 6- Evolution des kystes

- Taille des kystes 20 µm → 100 µm → structure dynamique
- Réplication des bradyzoïtes dans les kystes



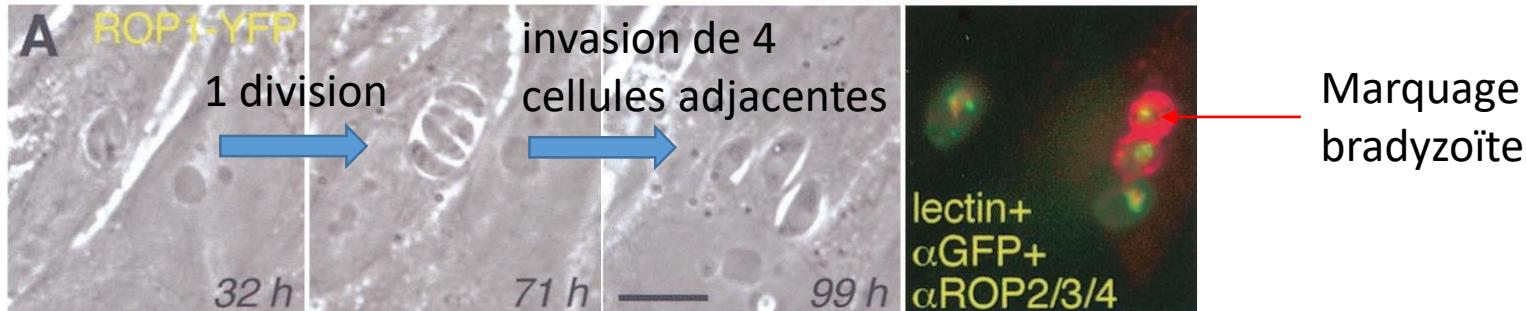
Inner Membrane Complex (IMC3):  
marquage des « jeunes » parasites

# 6- Evolution des kystes



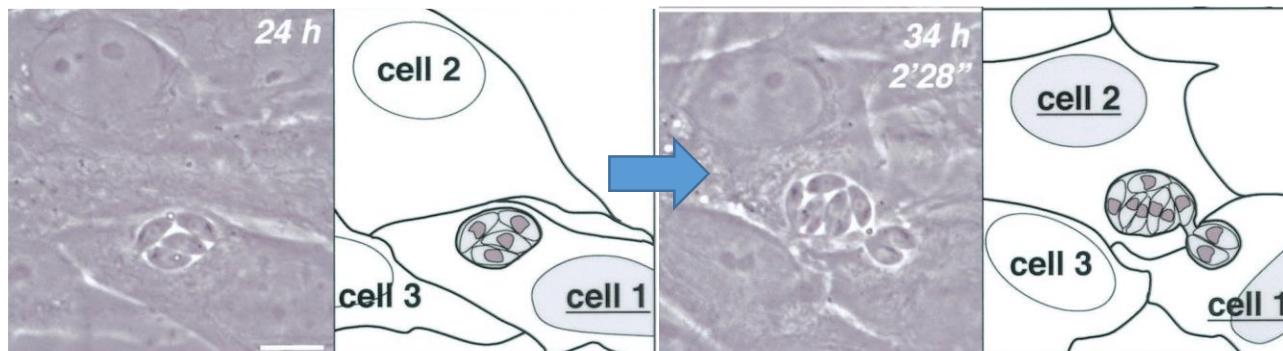
- Formation de nouveaux kystes sans formation de tachyzoïte
  - A partir d'un bradyzoïte, sans lyse cellulaire

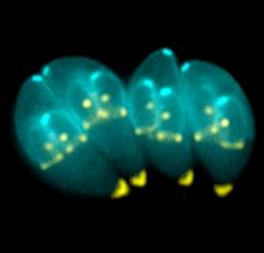
*In vitro*



- Par division d'un kyste

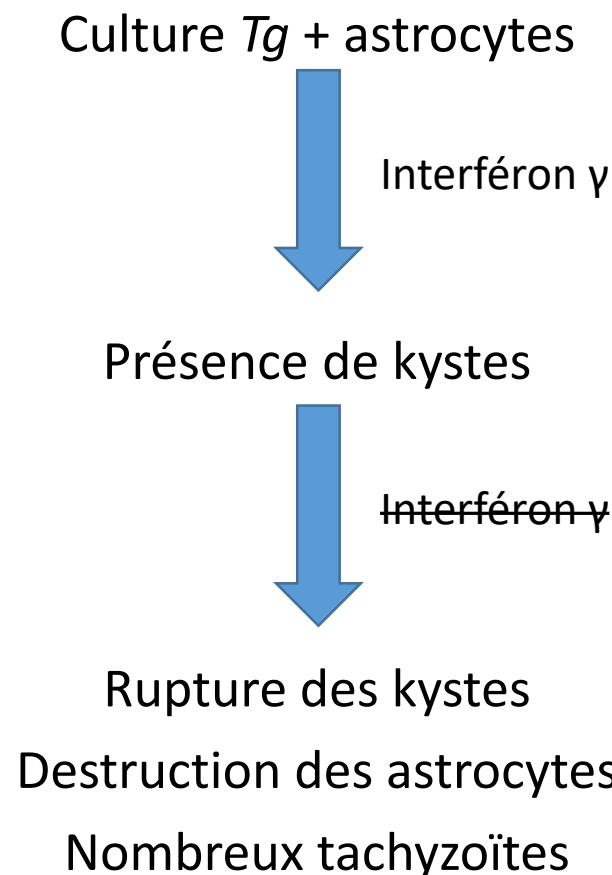
*In vitro*

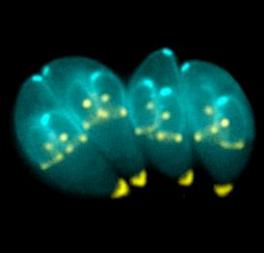




## 7 - Contrôle des kystes

- *In vitro*

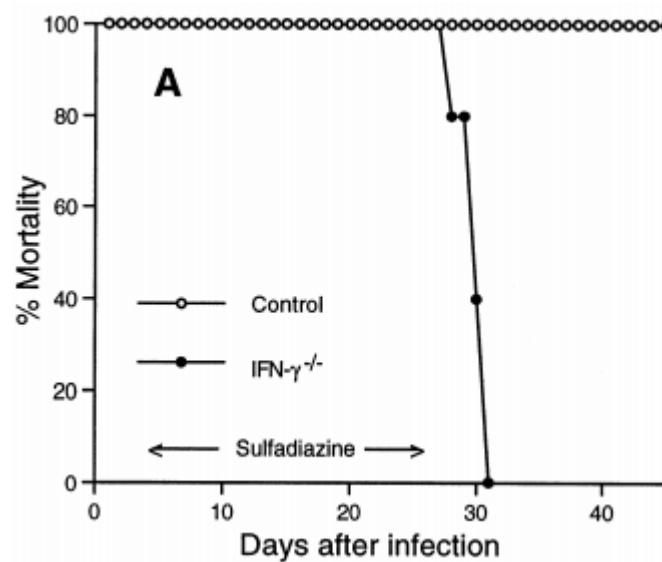




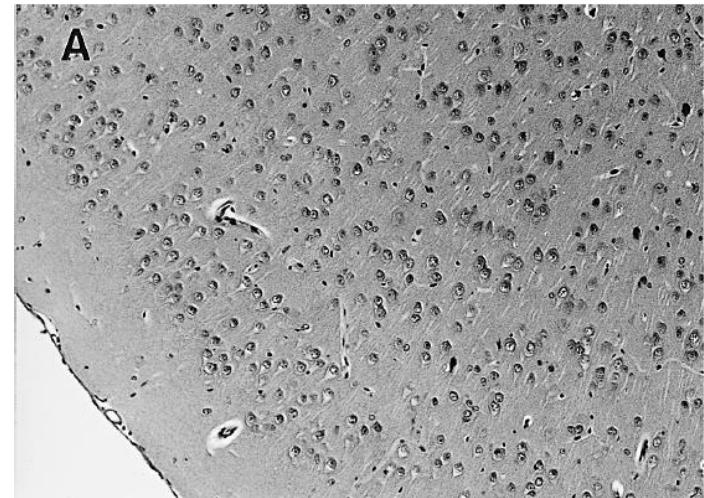
## 7- Contrôle des kystes

- *In vivo*

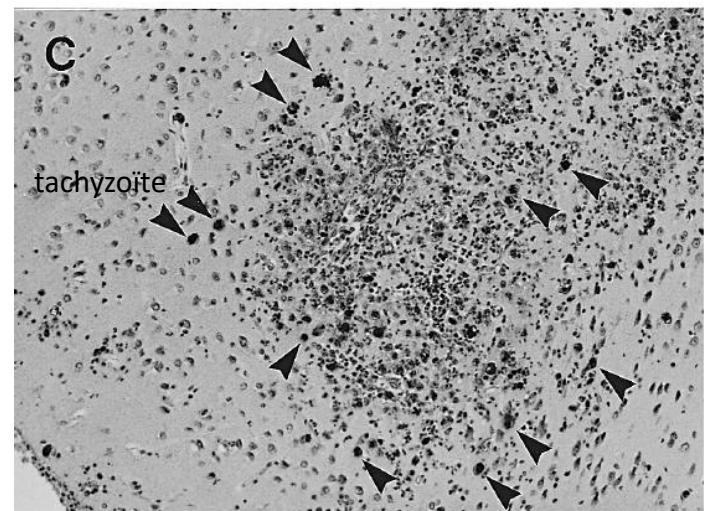
- Souris BALB/c  $\text{IFN}\gamma^{-/-}$
- Souche *Tg* ME49



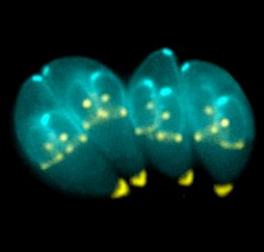
Cerveau  
contrôle



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



Rôle central de l'INF  $\gamma$  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