



INSTITUT PASTEUR

Immunologie des infections parasitaires

Dr Sylviane Pied
Unité d'immunophysiopathologie des infections
Institut Pasteur
Tel: 0145688465
Email: spied@pasteur.fr

- A- Généralités sur les parasites
- B- Mécanismes effecteurs antiparasitaires
 - Réponses immunes innées
 - Réponses immunes acquises
- C- Stratégies d'évasion
- D- Immunopathologie
- E- Difficultés pour le développement de vaccins

A. Généralités sur les parasites

Table 5.1 Overview of public health importance of parasitic infection

	Population at risk	No. of endemic countries	No. of infected/prevalence	Estimated deaths mortality/y humans × 1000 (or million)
Malaria	2000m	90	300–500m	1.5–2.7 million
Leishmaniasis	350m	82	12m	53.7
Lymphatic filariasis	750m	65	119m	
Guinea worm	140m	18	c. 120 000	
Onchocerciasis	122m	34	17.6m	29.8
African trypanosomes	50m	36	20 000–>300 000	55.1
Chagas disease	90m	19	16m	23.1
Schistosomiasis	500–600m	74	200m	37.6
Ascaris			1000m	
Trichuris			900m	
Hookworm			500m	
Entamoeba			500m	40–100 000
Giardia			200m	
Taeniasis	40m		15m	
Neurocystocercosis			50m	50 000
Food-borne trematodes			500m	
Fascioliasis	180.25m	8	2.39m	
Clonorchiasis	289.26m	6	7.0m	
Opisthorchiasis	63.6m	5	10.3m	
Paragonimiasis	194.8m	5	20.6m	
Other intestinal flukes		6	1.28m	

Qu'est ce qu'un parasite?

- Micro ou macro-organisme symbiote qui crée au sein d'autres organismes vivants (invertébrés ou vertébrés) des biotopes/écotopes source de ressources dont bénéficient les organismes partenaires
- Commensal: interactions neutres (symbiose)
- Parasite: interactions induisant une remarquable adaptation à l'hôte.

Parasitisme

- Établissement d'interaction à long terme
 - Pour la nourriture
 - Pour réaliser leur cycle et leur transmission
- Nécessité de maintenir un équilibre stable entre les deux partenaires en rétablissant l'homéostasie de l'hôte
 - ↪ Sans induire de processus symptomatiques (cliniquement détectable)
 - exploitation/subversion
 - adaptation via un processus dynamique

Avantages du Parasitisme

- Protection contre les conditions hostiles du monde extérieur (chaud, froid...)
- Apport en besoin nutritionnel
- Utilisation des cycle de synthèses des nutriments de l'hôte
- Transport facilité (via insecte pour les protozoaires)
- Concentration des efforts sur la reproduction

Inconvénients du Parasitisme (1)

- Obligation de suivre son hôte
- Nourriture dépend de celle de l'hôte
- Développement de mécanismes ingénieux pour:
 - pénétrer dans l'hôte
 - migrer dans les tissus de l'hôte
 - évader de l'hôte afin de se disséminer
- Obligation de développer des stratégies d'adaptation aux mécanismes de défense de l'hôte

Inconvénients du Parasitisme (2)

- La mort de l'hôte est un risque grave pour le parasite. Qu'en est-il de la maladie?
- Un parasite idéal ne causera ni la mort ni la maladie de son hôte: cas des millions de bactéries qui résident dans l'intestin.
- Pourquoi les parasites protozoaires n'ont-ils pas achevé le parasitisme « idéal »?
- Les parasites qui tuent leur hôte:
 - ne sont pas bien adaptés
 - « zoonotique » (la peste) normalement restreint aux animaux et donc pas adapté à l'homme et donc infection fatale pour l'homme

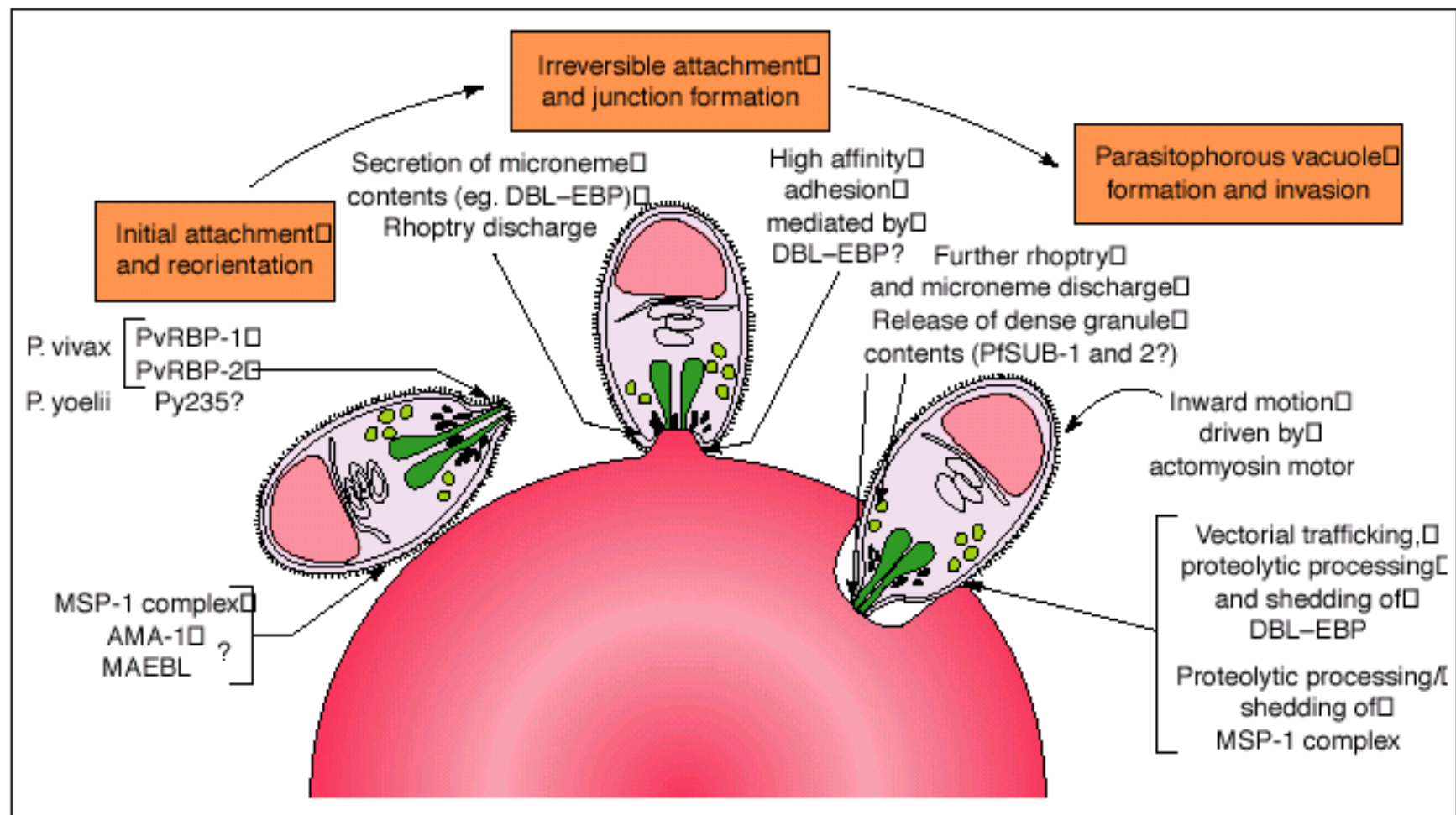
Questions Crucial pour le Parasite

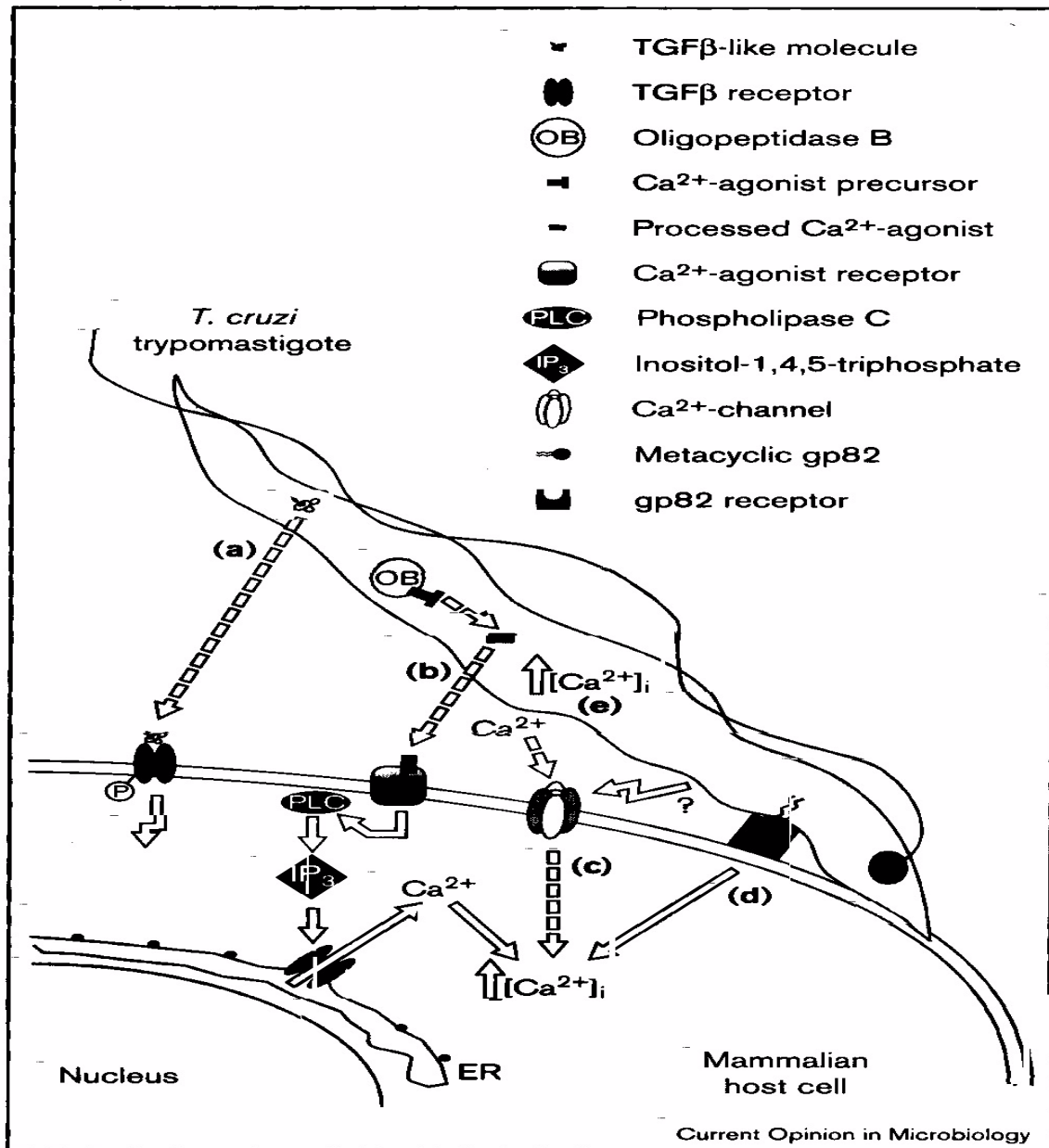
1. Comment pénétrer dans la cellule hôte?

- Parasites sans mécanisme spécialisé
 - *Leishmania*, utilisant le potentiel phagocytaire de la cellule hôte, (le macrophage).
- Parasites ont développé des organelles spécialisés ou des stratégies moléculaires.
 - *Plasmodium* (Apicomplexe)
 - *Trypanosoma cruzi*

2. Comment s'adapter à l'hôte durablement?

- En développant des stratégies complexes et évolutives permettant de contrecarrer les mécanismes d'éliminations du SI.
- Inefficacité des mécanismes de défenses immunitaires et la vaccination un vrai défi pour les parasitologistes.





- Host cell intracellular calcium transients triggered by binding of trypomastigote
- Only infective forms activate signalling
- inhibition of Ca²⁺ transients prevents invasion
- TGFb receptors required for invasion of epithelial cells (unknown parasite ligand for TGFb receptors)

Le processus infectieux(1)

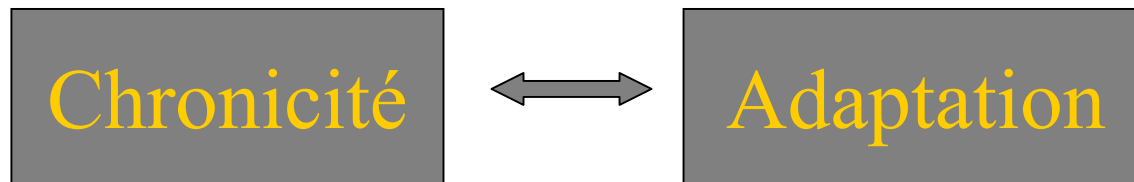
Caractérisé par:

- Une phase de latence pendant laquelle le parasite ne se développe pas. C'est généralement une phase asymptomatique suivie d'une phase symptomatique se traduisant par des signes cliniques caractéristiques.
- Une réactivité du système immunitaire se traduisant par une rupture de l'homéostasie locale ou systémique quelque soit la nature, l'amplitude et la durée de la perturbation entraînant
 - Absence de processus pathologiques graves
 - Prévention plus ou moins rapide du développement d'un processus pathogène aiguë
 - Processus pathologique
- La réactivité du SI peut induire un retour à l'homéostasie et des processus immuns transitoires se traduisant par une réaction inflammatoire tissulaire ou systémique contribuant à l'établissement d'une compatibilité entre l'hôte et la parasite.

Le processus infectieux (2)

Durant l'interaction hôte-parasite, s'établit un équilibre complexe et durable dans lequel l'agression parasitaire est limitée par la réponse du SI sans aboutir à l'élimination totale du parasite.

L'infection devient chronique et l'immunité non stérilisante. Cette immunité peut avec le temps, se transformer en immunité protectrice vis à vis de réinfections par la même souche parasitaire



Parasites (1)

Microparasites

Organismes unicellulaires:

- Eucaryotes protozoaires
(*Plasmodium, Leishmania*)
- eucaryotes métazoaires
(*Trypanosoma*)
- Champignon dimorphique
(stade mycelia) inhalé sous
formes de spores

Macroparasites

Organismes pluricellulaires:

- Helminthes (vers)
- Cestodes
(douve, hydatidose)
- Trématodes
(*Shistosoma, Trypanosoma*)
- Nématodes
(Trichine, Filaires, Onchocercaires)

Parasites (2)

- Cycle de développement et de vie très complexe et très évolué (dominé par le concept de pérennité donc de leur circulation).
- Plusieurs hôtes vertébrés et invertébrés
 - différent type cellulaire
 - différent milieu
- Grande faculté d'adaptation (nécessaire à sa survie)
- Isolés du monde médical, vétérinaire ou végétal lors de manifestations pathologiques pouvant être fatales

Parasites protozoaires (1)

Parasites à développement

– Intracellulaire

1. Cellules du système immunitaire:

Macrophage (*Leishmania, Toxoplasma, Trypanosoma*)

Lymphocyte T ou B (*Theleiria*)

2. Tissus

Hépatocyte (*Plasmodium*)

Globule rouge (*Plasmodium*)

– Extracellulaire

Phase de maturation: changement de stade de développement

Parasites protozoaires (2)

1. Leishmanie

Leishmania de l'Ancien Monde:

- *L. infantum* (forme viscérale, Kala Azar, bassin méditerranéen et chine)
- *L. donovani* (forme viscérale inde et afrique de l'est)
- *L. tropica* (forme cutanée sèche, bouton d'orient, urbaine)
- *L. major* (forme cutanée humide, rurale)
- *L. aethiopica* (L. cutanée localisée ou diffuse)

Leishmania du Nouveau Monde:

- *L. chagasi* (proche de *L. infantum*, L. viscérale sud américaine)
- Complexe *L. Mexicana*, *L. amazonensis*, *L. pifanoi* (forme cutanée localisée, ulcère de chiclero ou diffuse)
- Complexe *L. brasiliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*, (forme cutanée pure ou cutanéomuqueuse)
- *L. peruviana* (forme cutanée)

Parasite commun à l'homme et certains animaux, protozoaires

Flagellés transmis par le phlébotome. Infecte le système des phagocytes

Mononucléés.

Parasites protozoaires (3)

2. Plasmodie

4 espèces plasmodiales infectent l'homme:

- *P. vivax* (formes dormantes hépatiques à réminescence, parasite les hématies jeunes cycle exo-érythrocytaire varie de 15 jours-9 mois, parasitémie de 2%)
- *P. falciparum* (la plus répandue, la plus redoutable, responsable des formes neurologiques pouvant être fatales, cycle érythrocytaire dure 7 –15 jours, parasitémie pouvant atteindre 10%)
- *P. malariae* (peu endémique, Amérique du sud, Asie du sud est, incubation de 3 semaines, formes tissulaires de 20 ans, stades érythrocytaire de 72 heures d'où rythme quarte des fièvres, 1-2% de parasitémie)
- *P. ovale* (proche de *P. vivax*, avec lequel il a été longtemps confondu, existe là où *P. vivax* ne sévit pas comme en Afrique, cycle érythrocytaire de 48 heures, fièvre tierce, parasite les hématies jeunes.

Protozoaires intracellulaires dont la multiplication asexuée a lieu chez l'homme et la phase sexuée chez le moustique Anophèle femelle.

Parasites protozoaires (4)

3. Trypanosome

- **Trypanosomiase humaines Africaines:**

Sous groupe de *Trypanosoma brucei*

- *Trypanosoma gambiense* (humain) d'évolution lente et sommeilleuse
- *Trypanosoma rhodensiense* (humain et antilope), d'évolution rapide.

Protozoaires flagellés extracellulaires, transmis par les glossines, mouche *tsé-tsé* qui se contaminent lors d'un repas sanguin sur un hôte sommeilleux. La maladie de sommeil ne sévit qu'en Afrique occidentale et centrale et quelques états de l'ouest. *T. rhodensiense* sévit en Afrique orientale. Lésion tissulaire, hypergammaglobulinémie, vascularite, myocardite.

- **Trypanosomiase sud américaine, maladie de Chagas**

Trypanosoma cruzi, parasitose commune à l'homme et aux animaux. Transmise par les réduves qui sont hématophages (Triatome). *T. cruzi*, est un protozoaire flagellé. Pénètre dans les muqueuses, conjonctive. Incubation silencieuse d'environ 10-20 jours. La phase aiguë est marquée par une conjonctivite et un complexe ophtalmo-ganglionnaire. Phase chronique qui est l'endocardite, atteinte du myocarde ou plus rarement une atteinte méningo-encéphalique, hépatosplénomégalie ect...

Parasites métazoaires (1)

En général de gros organismes (pouvant atteindre 1 m de long) qui ne se multiplient pas chez l'hôte vertébré mais peuvent présenter une succession de stades de développement associée à de profonds changements métaboliques et structuraux (œufs, larves).

1. Nématodes (intestin grêle humain)

- **Ascaridiose**: *Ascaris lumbricoides* (20 à 25cm de long et 2-6mm de diamètre)
- **Ankylostomose**: *Ankylostoma duodenalis* (diamètre 10-18mm)
- **Anguillulose**: *Strongyloides stercoralis* (vers rond, 2-3mm de long, estomac possédant un renflement, muqueuse duodénale de l'homme)
- **Oxyurose**: *Enterobius vermiculus* (base anal, pondent de millions d'œufs embryonnés, responsable de prurit anal chez l'enfant)
- **Trichinose**: *Trichinella spiralis* (quelques mm, commun à l'homme et à de nombreux animaux porc, sanglier, pacoche, rat, chien, ours, phoque ect.. Forme des kystes dans les muscles striés)

Parasites métazoaires (2)

2. Filaires

- **Filarioses lymphatiques**: *Wücheria bancrofti* (*pacifica* en océanie et *malayi* en Malaisie) vers rond blanc de 4-10cm de long et 8 micromètre de diamètre) transmise par les piqûres de moustiques (*Anopheles*, *Aedes*, *Culex*). Femelles hématophages, accidents génitaux aigus (lymphagite du scrotum: Elephantiasis), lymphagite aiguë des membres; Adénites aigües.
- **Loase**: *Loa Loa* (vers rond blanchâtre de 2-7 cm de long, vivent sous la peau plus de 15 ans, transmis par le taon (*Chrysops*), responsable de prurit, reptation du vers sous la peau, endocardite pariétale fibroblastique, complications neurologiques, allergie.
- **Onchocercose**: *Onchocerca volvulus*, mâle 2-3 cm, femelle 50 cm, 10-15 ans de longévité, filariose cutanéodermique se répand dans le derme et le système lymphatique, vecteur la *simulie* (petit diptère de 1-3 mm), infection souvent cliniquement muette qui s'exprime par 3 types de syndromes: cutané = enchodermite, kystique = enchocercome, oculaire= kératite, iritis, chorioretinite; Atteinte lymphatique , onchocercose généralisée
- **Dracunculose**: *Dracuncula medinensis* (filaire de Médine) 35-100cm de long, vit dans le derme, asymptomatique: hydarthrose réactionnelle.

Parasites métazoaires (3)

3. Bilharzioses

Vers plats: 6-20 mm de long porte deux ventouses. Les œufs vont éclore dans l'eau, l'hôte intermédiaire est un mollusque: *bulin* et *planorbe*. Infestation de l'homme se fait lors de bain d'eaux douces et calmes (fixation des cercaires sur l'épiderme par leur ventouses), durée de vie chez l'homme 2-20 ans

Schistosoma mansoni (bilharziose intestinale et parfois hépato-splénique), *S. haematobium* (bilharziose uro-génitale), *S. japonicum* (redoutable bilharziose artérioveineuse), *S. intercalum* (bilharziose rectale et génitale).

Pathologie: formation de granulome bilharzien par les oeufs dans les muqueuses de la vessie, urètre, intestin, poumon, système nerveux, foie. Dépôt d'immuns complexes donnant une glomérulonéphrite

Parasites métazoaires (4)

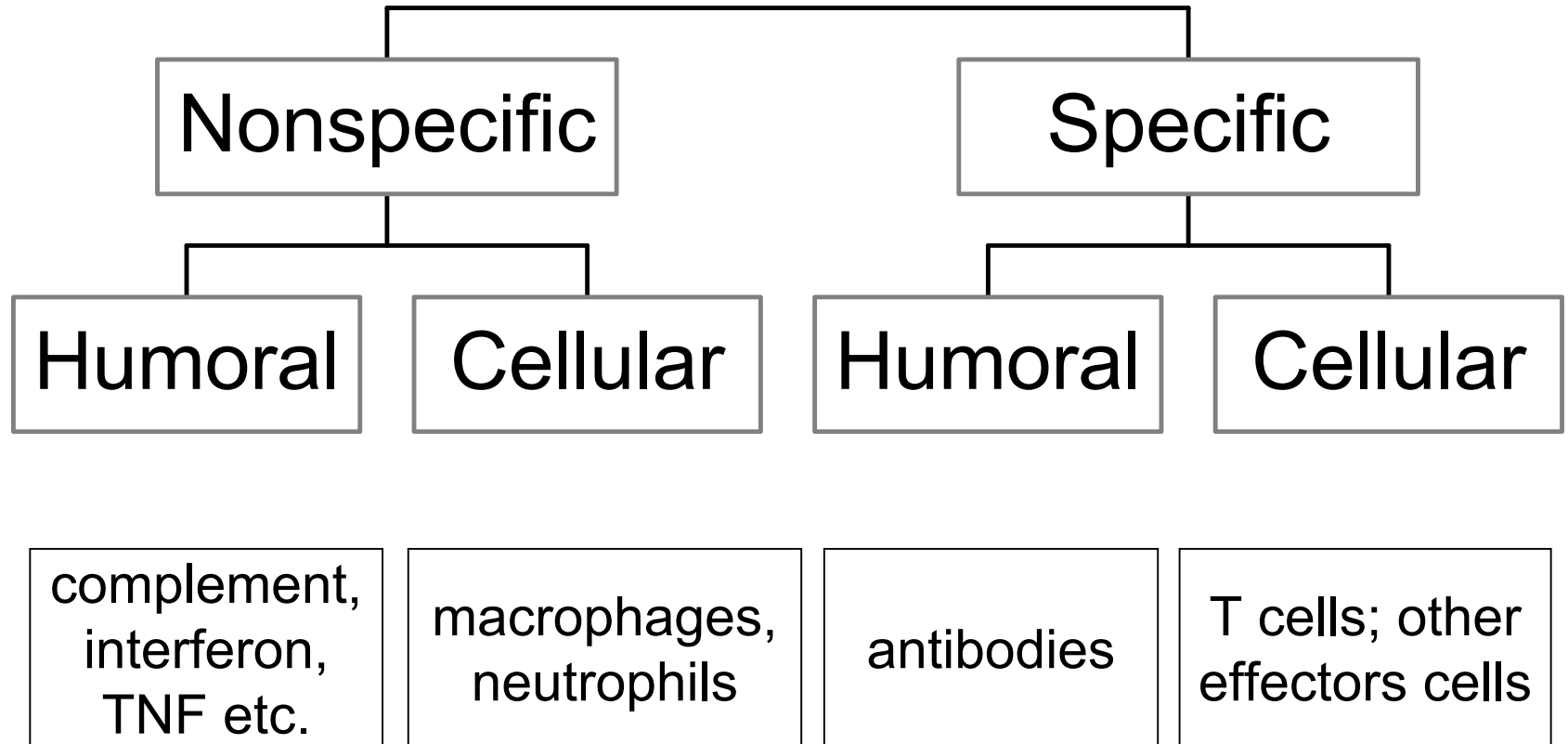
4. Cestodes

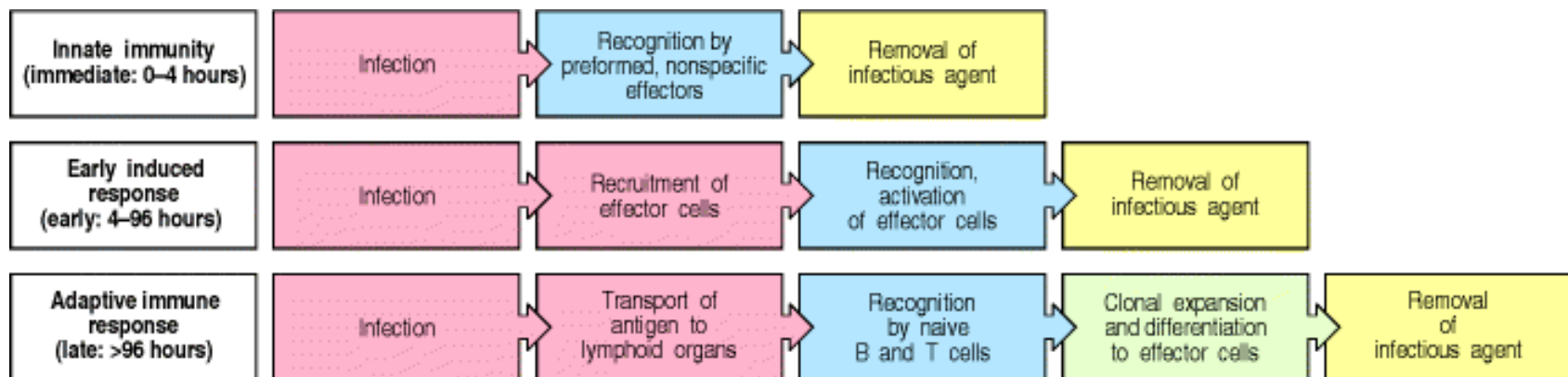
Téniase: *Taenia saginata*, 4-10 m de long, parasite l'intestin grêle. L'hôte intermédiaire est le boeuf, la tête est un scolex portant 4 ventouses permettant sa fixation à la paroi intestinale, corps aplati et segmenté en 1000-2000 anneaux. Symptomatologie latente. diagnostic est confirmé quand le malade retrouve des anneaux dans sa literie ou ses sous vêtements. Peut entraîner des troubles digestifs, boulimie, anorexie, douleurs abdominales pseudo ulcéreuses, pseudo pancréatique, colique hépatique. *Taenia solium*, 2-8 m de long, tête pourvu de 4 ventouses et de crochets. Les anneaux murent se détachent dans les fèces. L' hôte intermédiaire est le porc. Symptomatologie banale. Diagnostic difficile car les anneaux sont émis dans les selles. Scotch test de Graham peut révéler la présence d'embryophores au niveau anal.

Echinococcose hydatique: hydatidose, kyste hydatique due à *Echinococcus granulosus* , cestodes larvaires dont l'hôte habituel sont des mammifères herbivores ou omnivores. Les adultes vivent dans l'intestin du chien, du loup, du coyote, du chacal, du hyène et du renard. L'homme se contamine en ingérant des embryophores selon 2 modes: direct par contact avec le chien parasité ou indirectement par l'intermédiaire de l'eau, d'aliments (fruits ou légumes crus) ou d'objets souillés par les déjections des chiens. Développement dans le poumon, le cerveau, rate, rein, squellette, foie.

B. Mécanismes effecteurs antiparasitaires

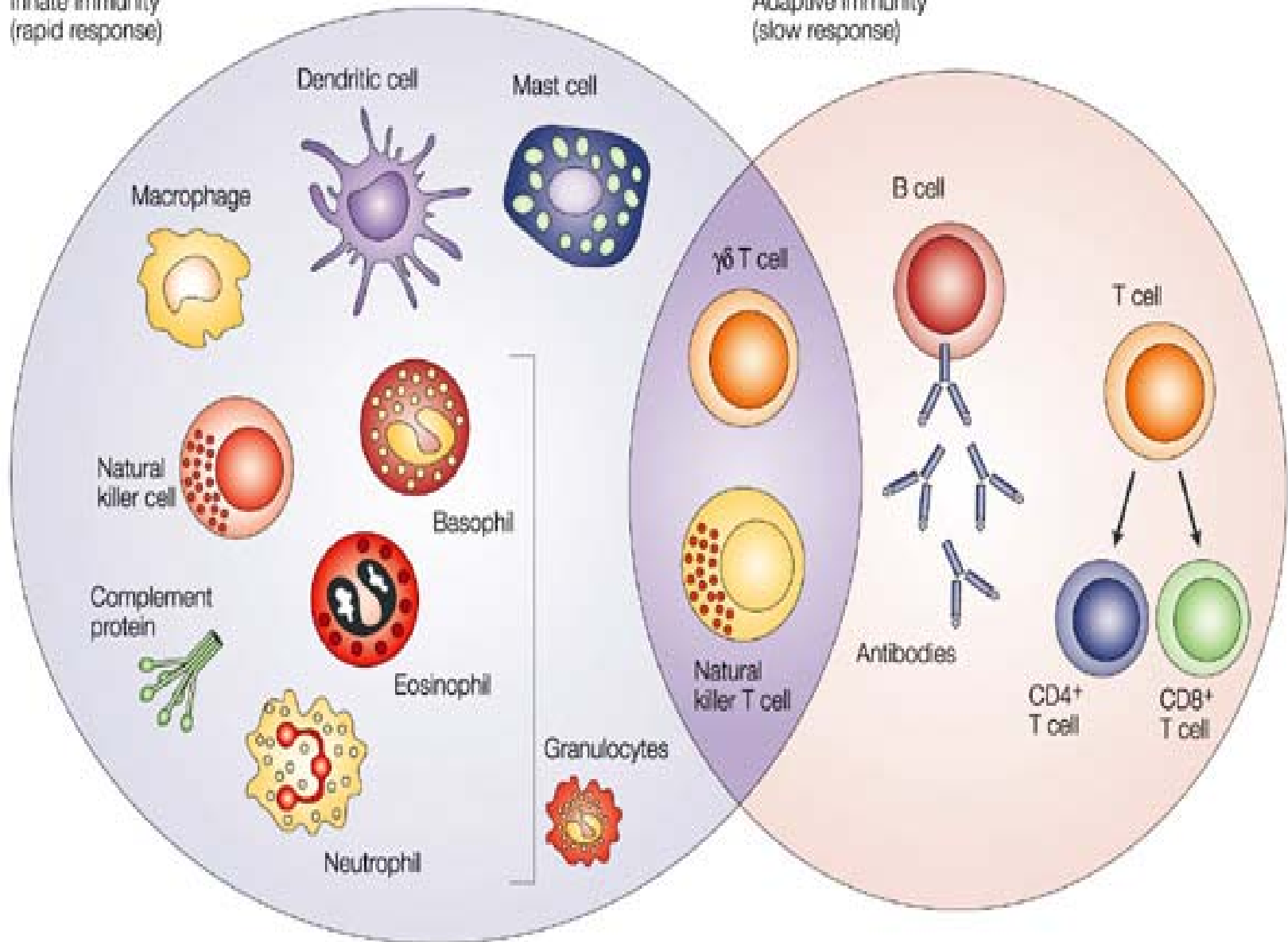
Components of the Immune System



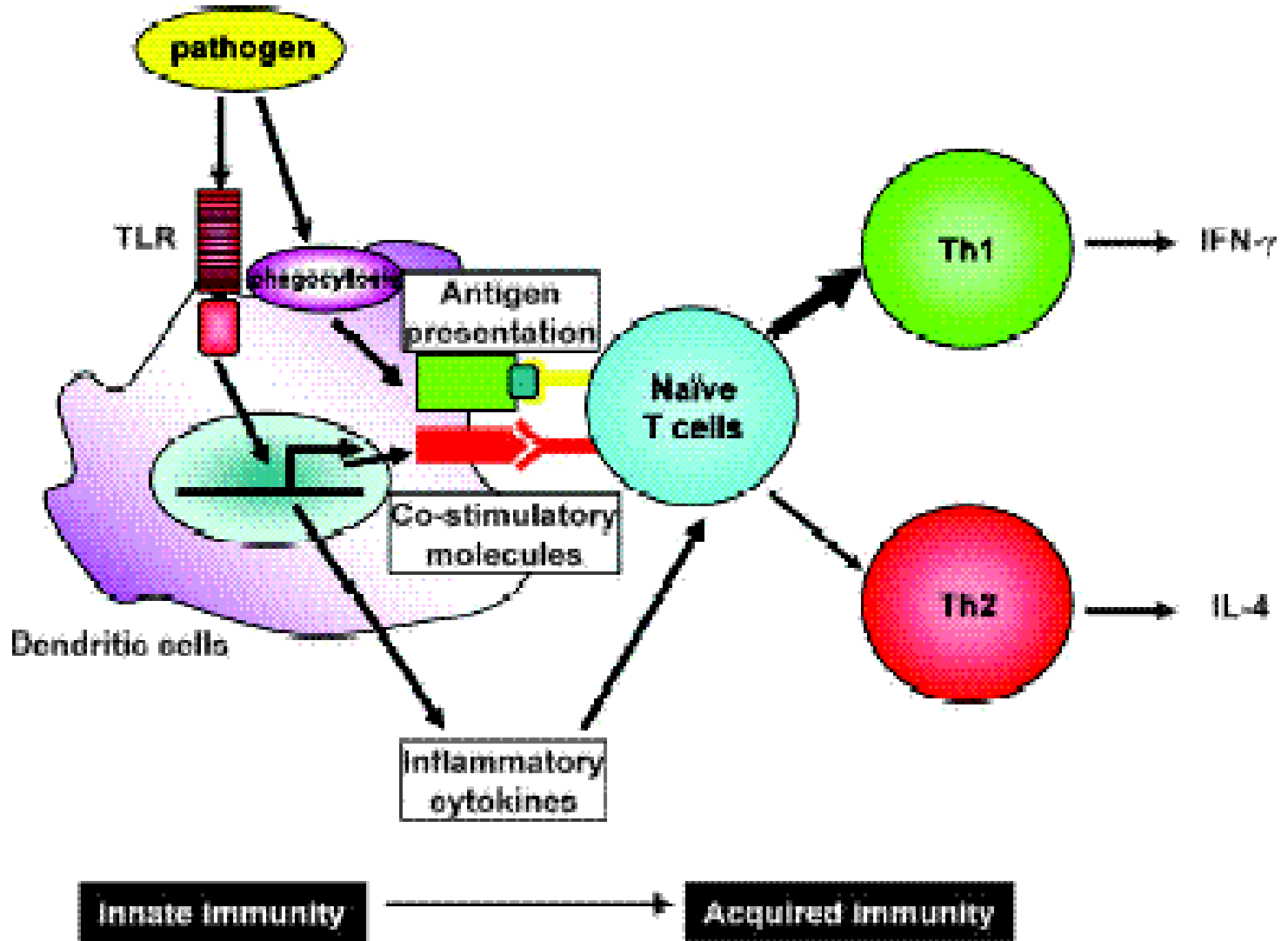


Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)

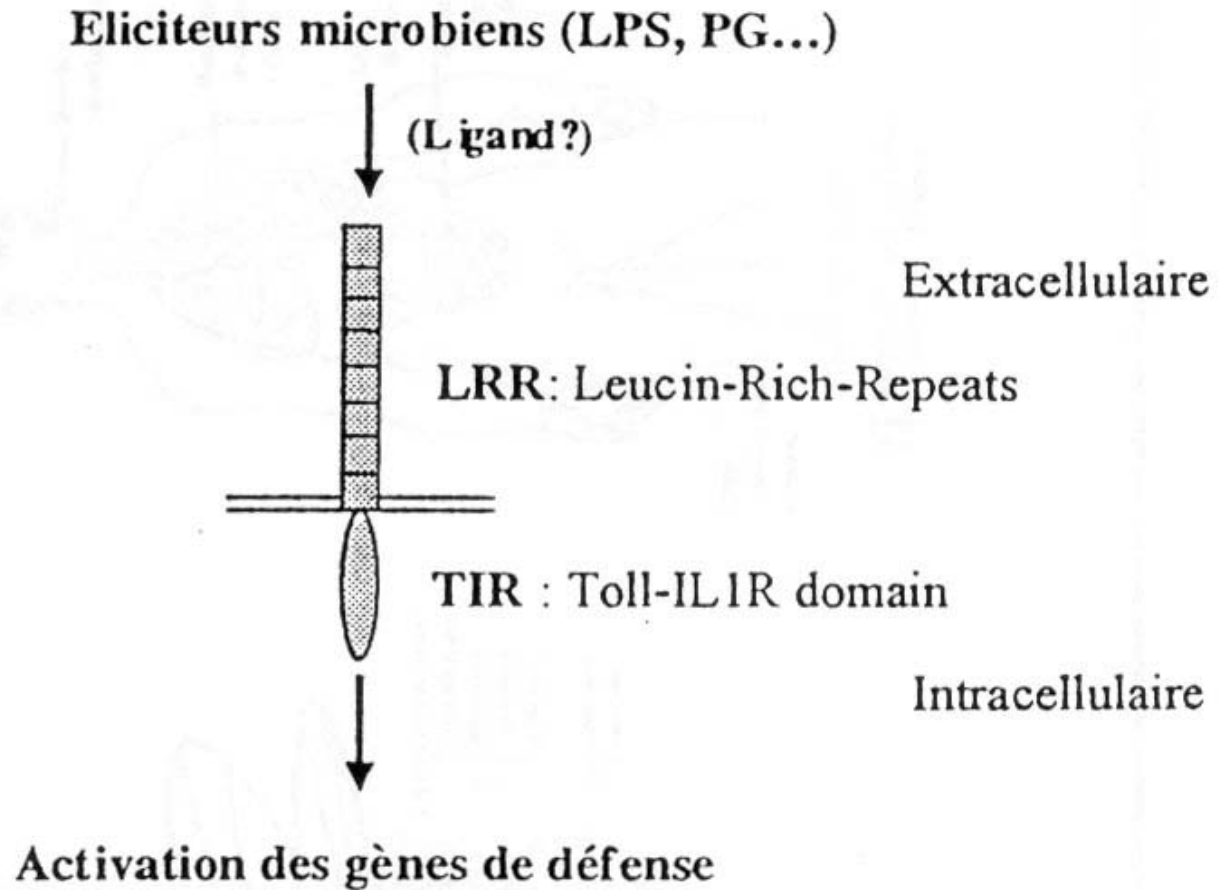


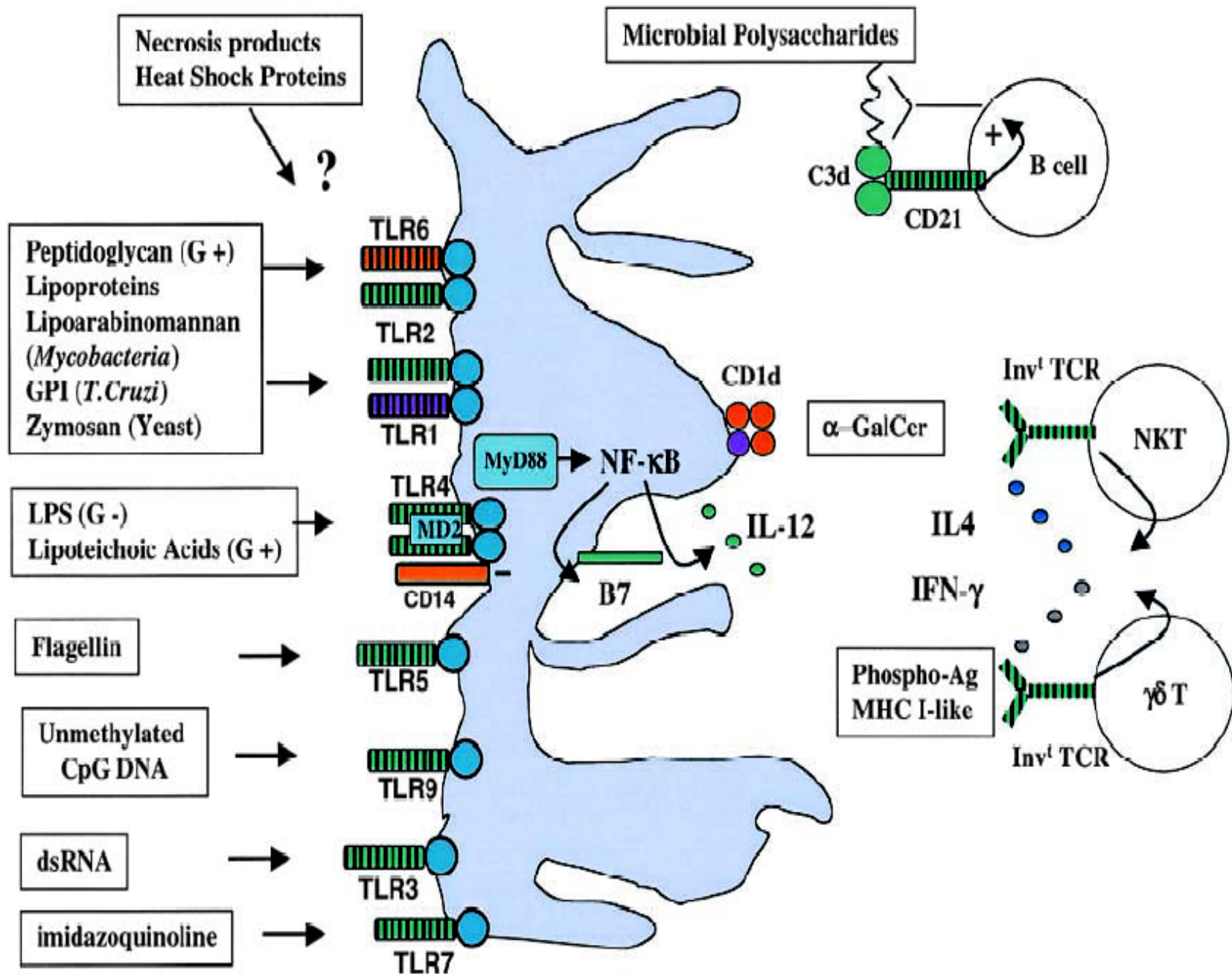
I-Réponses immunes innées



TLRs

TLRs (Toll-Like-Receptors) : médiateurs de la réponse immunitaire innée





Voies de signalisation

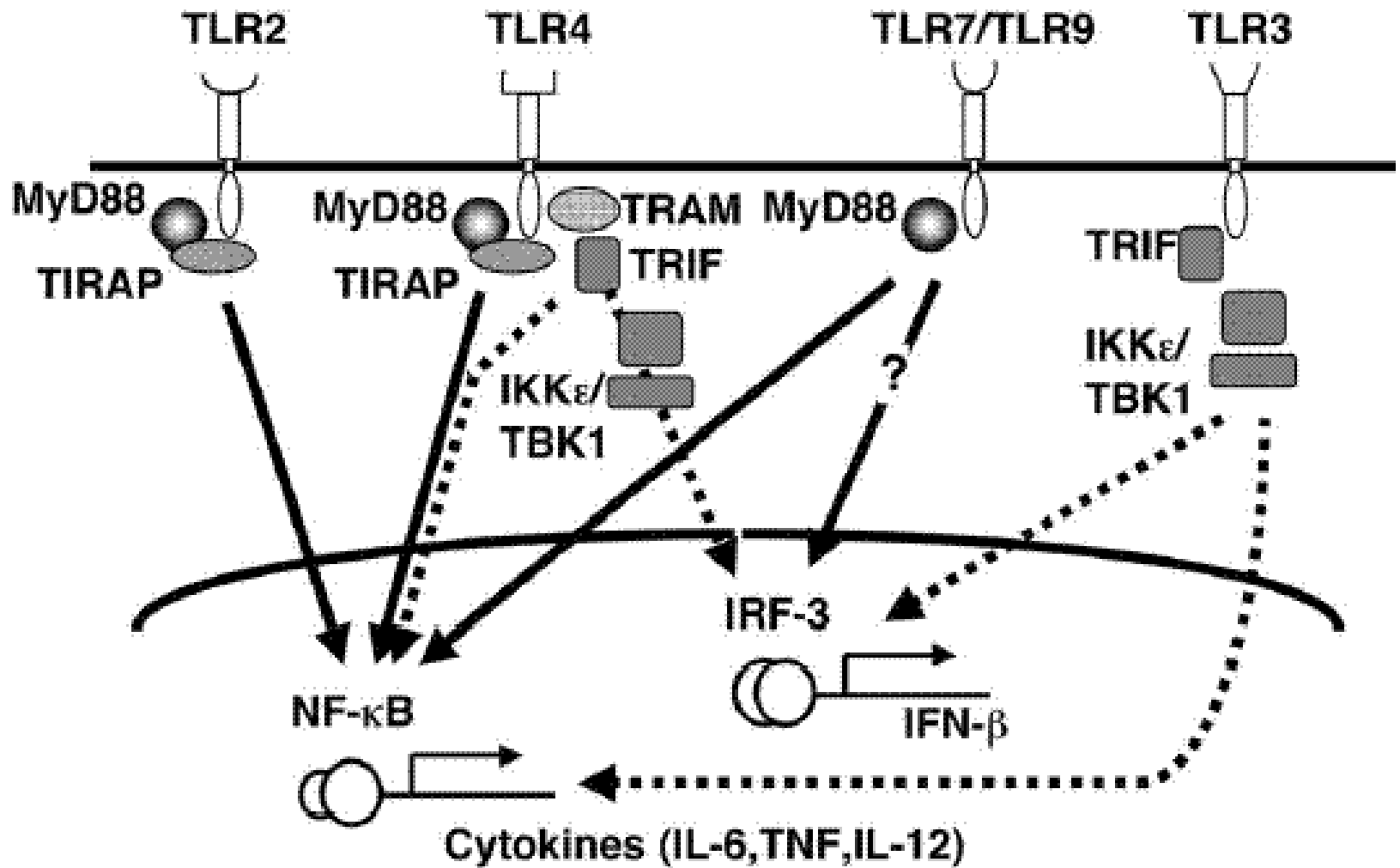


Table 1. Major Components, Their Targets, and Functions of the Innate System

Innate Immune System	Major Targets	Functions
Innate immune recognition:	PAMPs	The recognition of PAMPs by PRMs induces innate immune response:
PRMs/PRRs		
TLR2	PGN, LTA, bacterial lipopeptides, whole Gram-positive bacteria ^{25-30,36}	Activate intracellular signal via NF- κ B resulting in the induction of inflammatory cytokines
TLR4	LPS ²⁰⁻²⁴	Same as TLR2 above
TLR9 on APC, NK, and B cells	CpG motif of bacteria and viruses ^{15,16,47}	Production of Th1 cytokines by these activated cells, NK cells become cytotoxic ^{44,45}
SR	Surface constituents of Gram-positive, Gram-negative bacteria, intact bacteria ³⁹	Phagocytosis; endocytosis, induction of adhesion molecules, antigen uptake/processing ³⁹⁻⁴³
CD14	LPS ⁵²⁻⁵⁵	Promotes LPS binding to TLR ²⁴
LBP	LPS	Opsonization; catalytically transfers LPS to CD14 ⁵⁷⁻⁵⁹
BPI	LPS, Gram-negative bacteria	Opsonization; antimicrobial activity ⁵⁸
Lysozyme	PGN of bacterial cell wall	Digestion of cell wall ⁶⁰
CRP	Phosphorylcholine on microbial cell wall	Opsonization; complement activation ^{60,61}
C1q	Bacterial protein ⁶²	Trigger superoxide production; opsonization for phagocytosis; complement activation ⁶²
MBL	Carbohydrate moieties on microbial surfaces ^{58,67}	Opsonization; complement activation ^{58,67}
Pulmonary surfactant protein	Carbohydrate moieties on microbial surfaces ⁷³	Promote phagocytosis ^{73,74}
Antimicrobial peptides:		Barrier membrane disruption
Defensins	Microbial outer membrane	Causing cell death ^{58,75-77}
Complement system:		Complement activation:
Alternative pathway	Pathogen surfaces are coated by activated C3 fractions ⁶¹	Opsonization; enhanced killing; leukocyte chemoattraction; pore formation of pathogens
MBL pathway	MBL binds to carbohydrate moieties on microbial surfaces ^{58,67}	
Immune cells:		
Phagocytes, mast cells	Targets are dependent on surface receptors ⁶¹	Cytokine production; antigen presentation; phagocytosis
NK cells	Intracellular pathogens ^{61,82}	Cytolysis; cytokine production
γ/δ T cells	Non-MHC bound, unprocessed antigens ^{87,88}	Cytolysis; cytokine production
B-1 cells	Bacterial-cell-wall polysaccharide	Antibody production

Pathways of Intracellular Killing

Intracellular Killing

```
graph TD; A[Intracellular Killing] --> B[oxygen-depenedent]; A --> C[oxygen-independent]; B --> D[myloperoxidase-independent]; B --> E[myeloperoxidase-dependent];
```

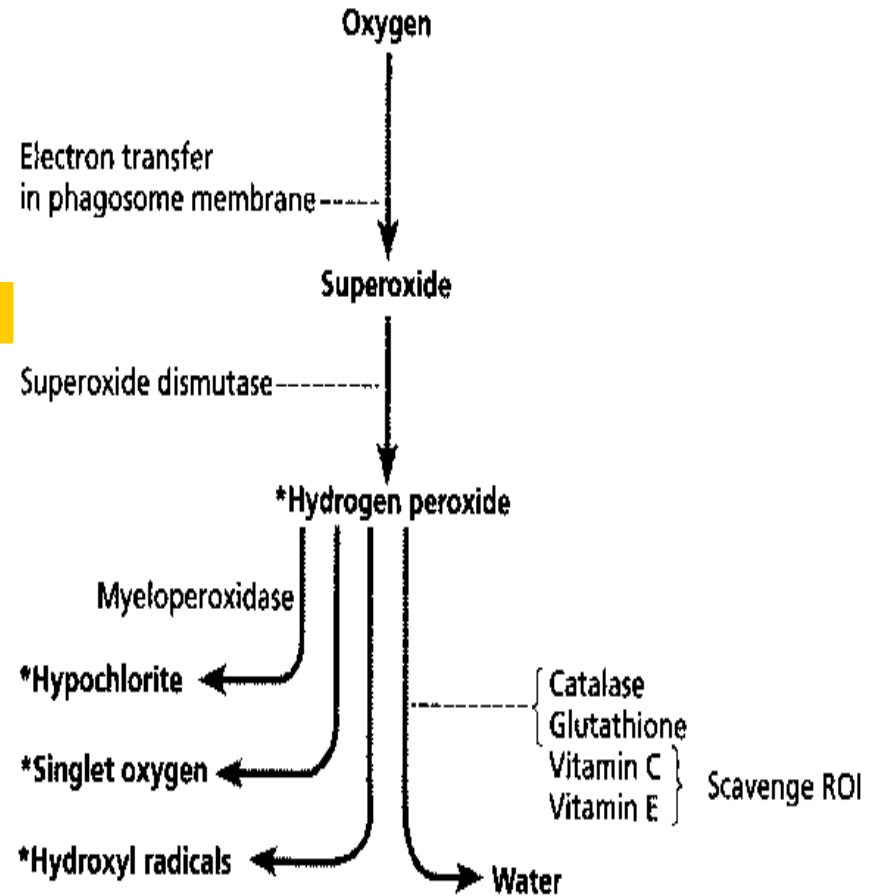
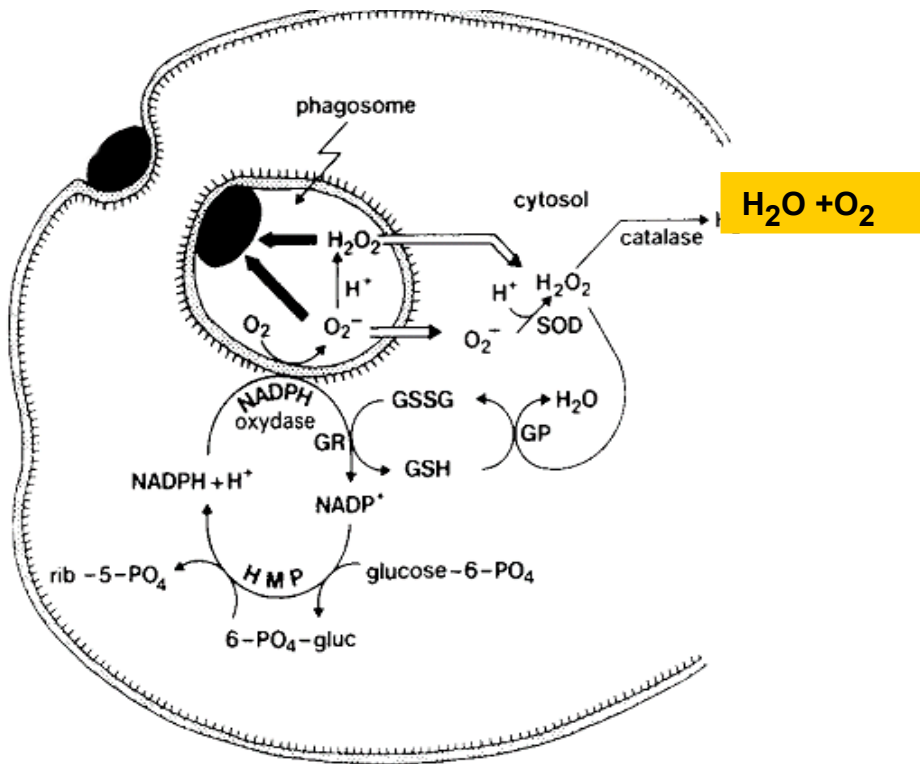
oxygen-depenedent

oxygen-independent

myloperoxidase-independent

myeloperoxidase-dependent

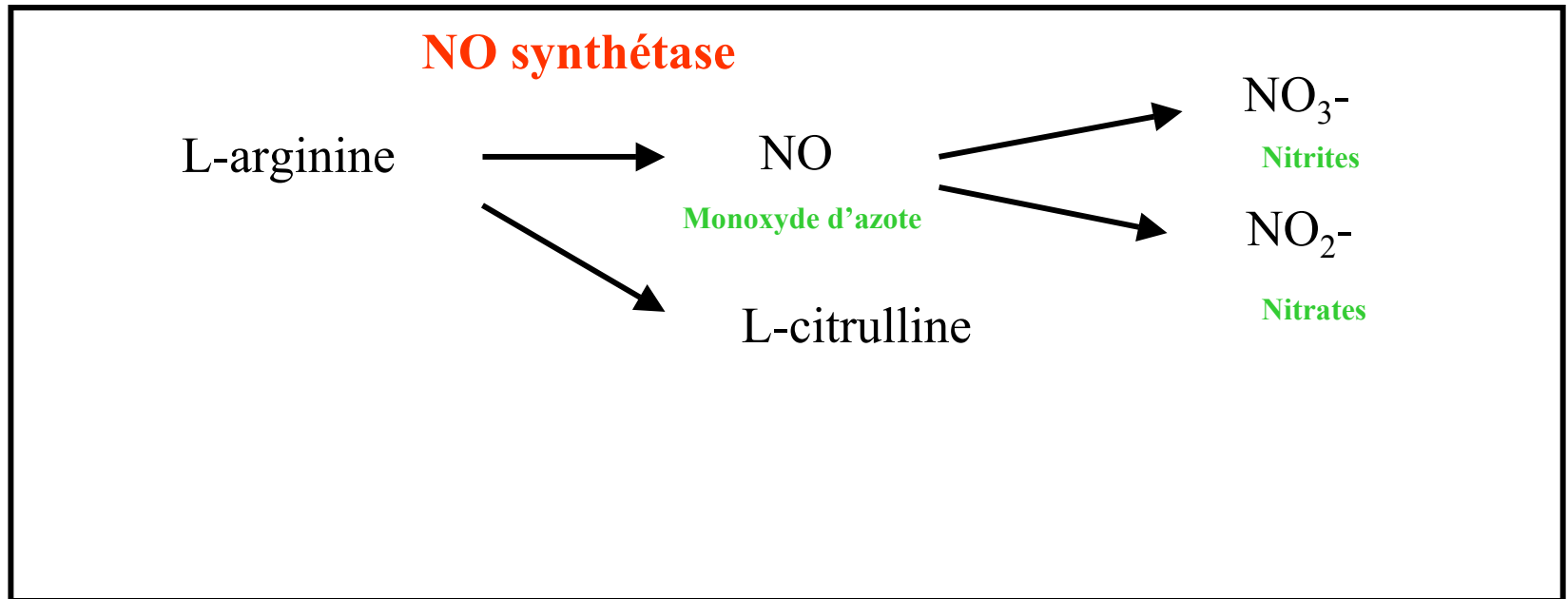
« Burst » oxydatif



Mediators of Oxygen Independent Killing in the Phago-lysosome

Effector Molecule	Function
Cationic proteins (cathepsin)	Damage to microbial membranes
Lysozyme	Hydrolyses mucopeptides in the cell wall
Lactoferrin	Deprives pathogens of iron
Hydrolytic enzymes (proteases)	Digests killed organisms

Synthèse des oxydes nitriques LADEM

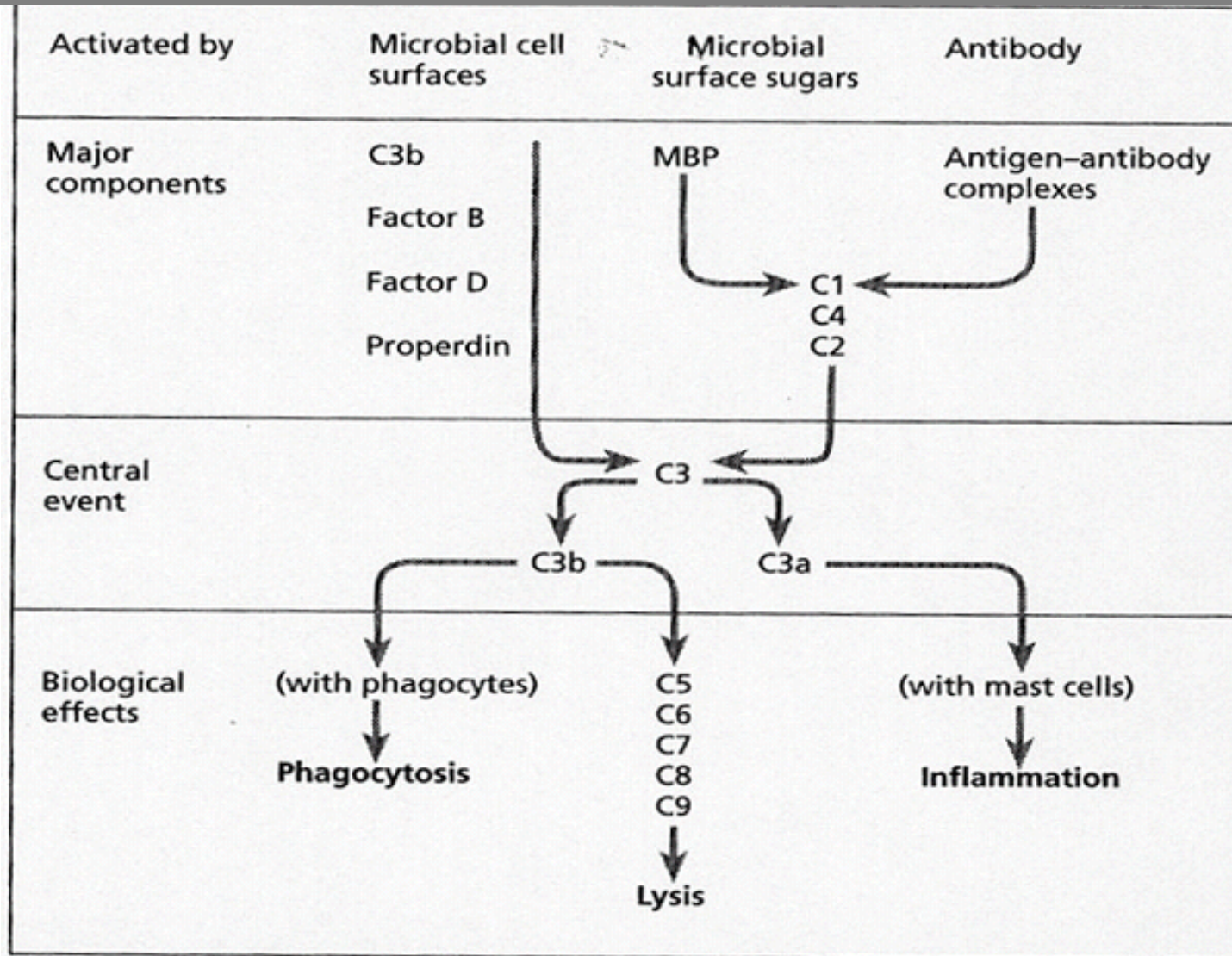


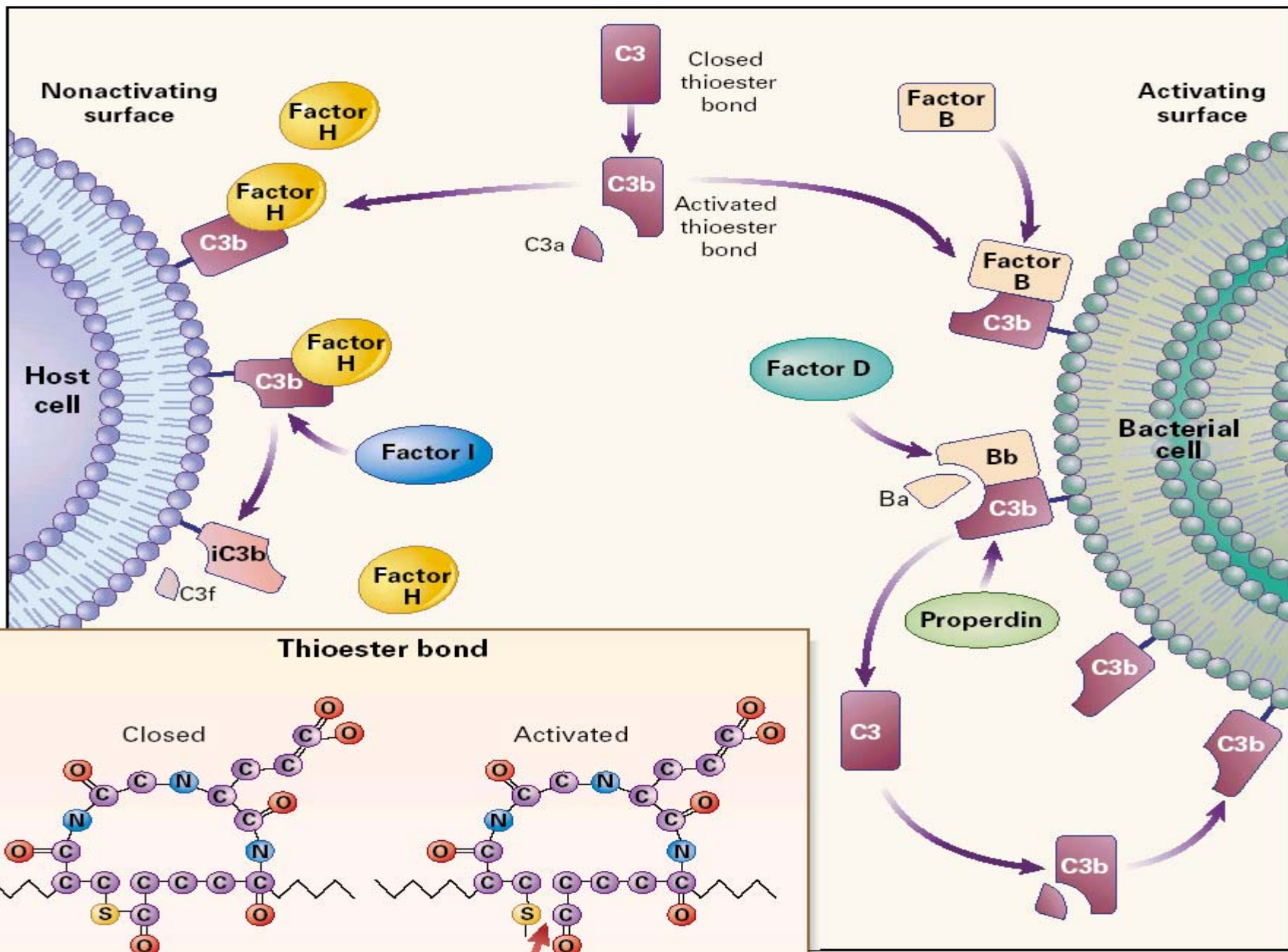
Cells of the natural immune system contain numerous molecules toxic to parasites.

Source	Molecules	Active against
PMN		
(1) In 'primary' granules	Lysozyme Myeloperoxidase	Gram-positive bacteria Bacteria, fungi (with H ₂ O ₂)
(2) In 'specific' granules	Defensins, BPI Lactoferrin	Bacteria, fungi Bacteria (depletes iron)
Macrophage	As PMN but no myeloperoxidase Nitric oxide Arginase	Intracellular protozoa (depletes arginine)
Eosinophil	Cationic proteins Major basic protein Peroxidase	Worms (extracellular) Worms (extracellular)
Natural killer cell	Perforins Granzymes	Virus-infected cells

Note that the granules of PMN are of two kinds, with different contents. Note also that the eosinophil granulocyte contains its own highly basic proteins, possibly designed to damage worms. BPI, bacterial permeability increasing factor, which binds to and inactivates endotoxins.

Systeme du complement

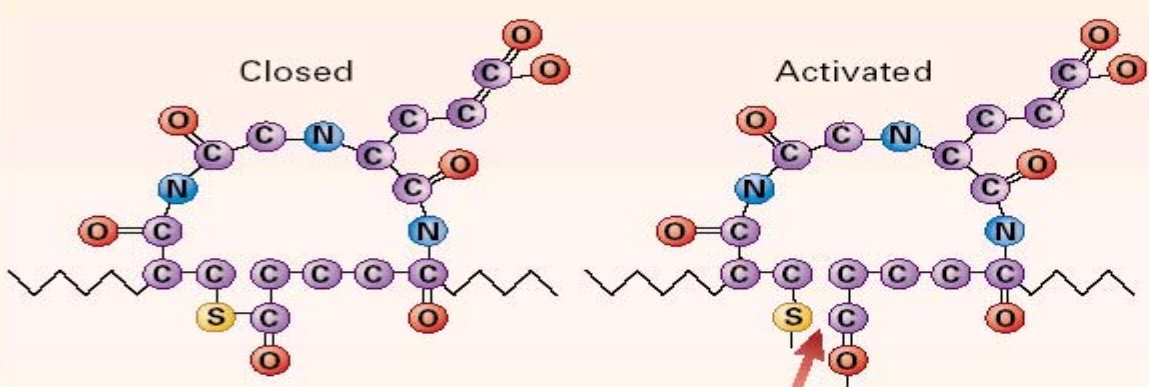




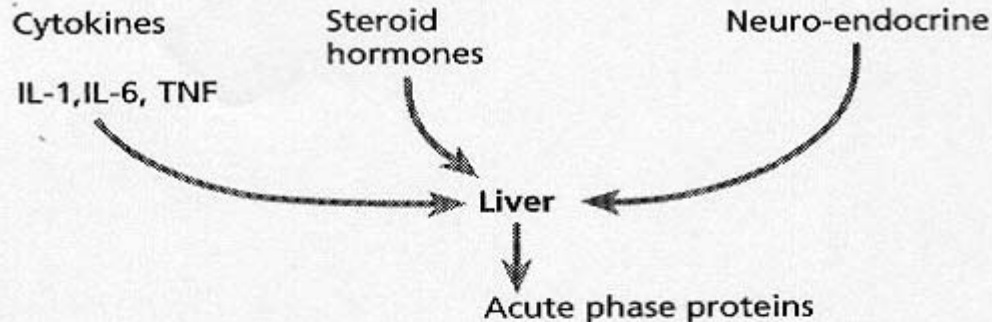
Thioester bond

Closed

Activated



Protéines de la phase aiguë de l'inflammation



Protease inhibitors	α -1 antitrypsin, anti-chymotrypsin
Complement components	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C9
Transport proteins	Haptoglobin (binds haemoglobin) Ceruloplasmin (scavenges ROI)
Clotting factors	Fibrinogen, clotting factors
Antibacterial	*C-reactive protein
Function unknown	*Serum amyloid A protein α -1 acid glycoprotein

Levels reduced

Albumin, Transferrin, Lipoproteins

II-Réponses immunes acquises

Th cells can develop into two different subsets of effector cells

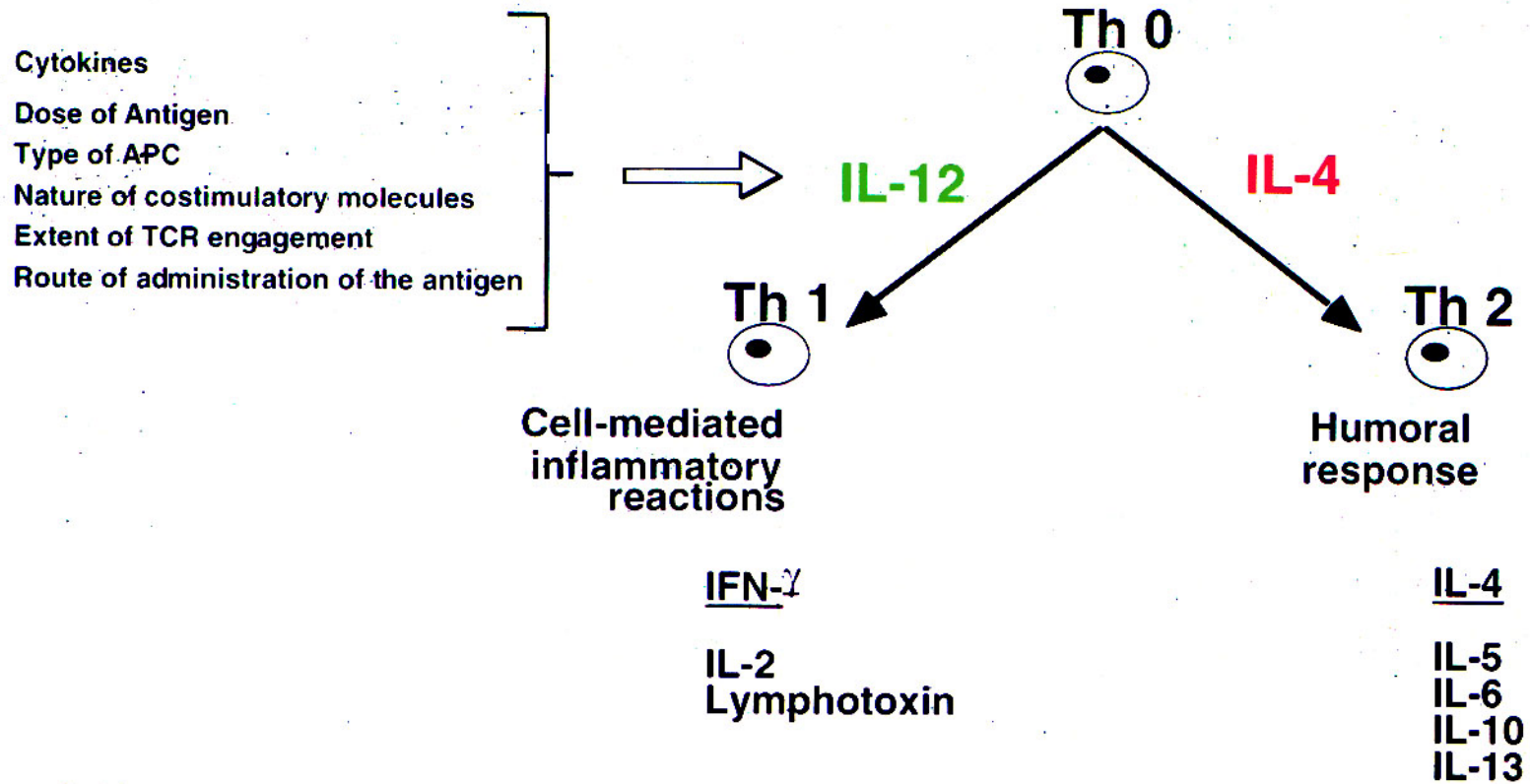
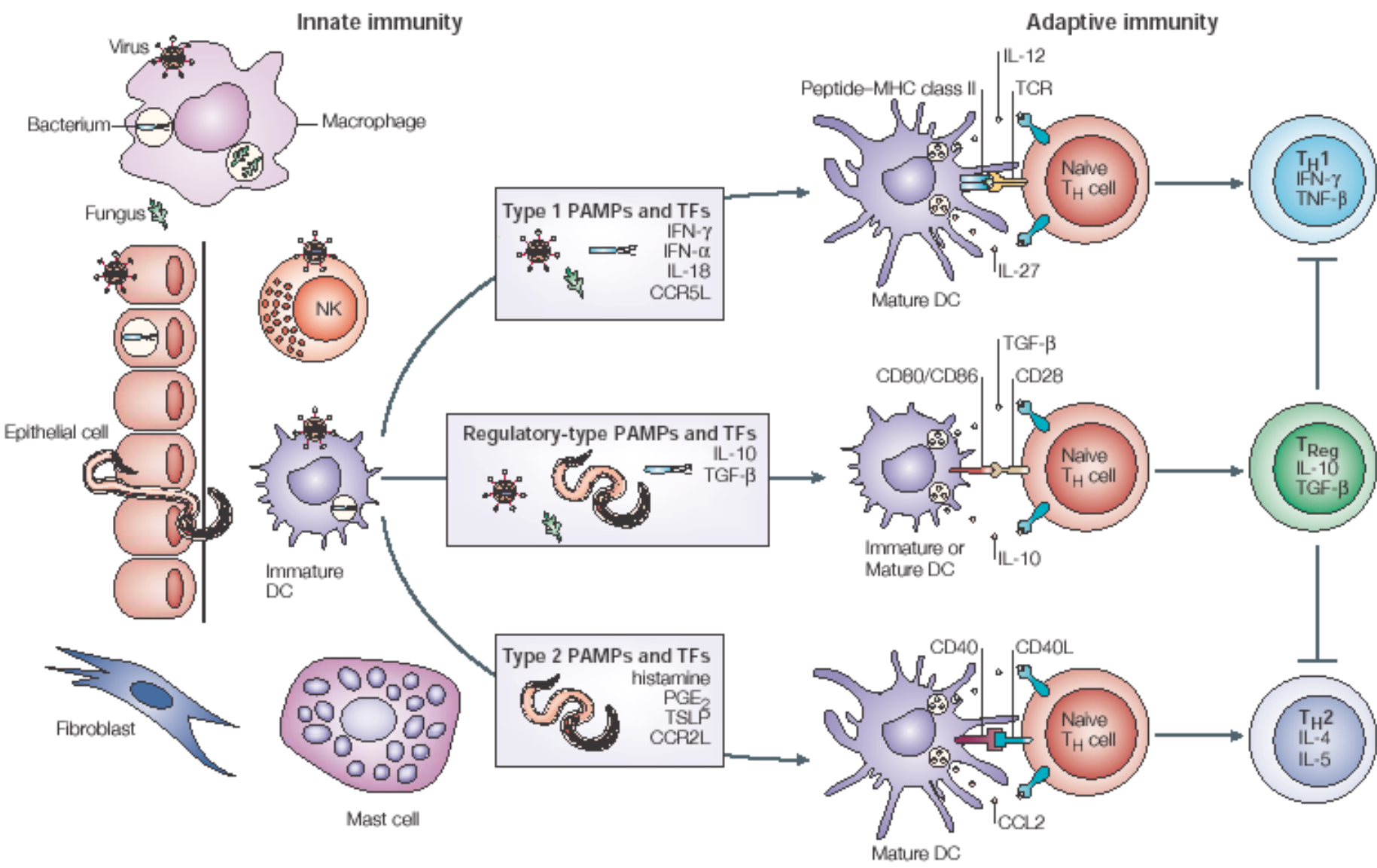
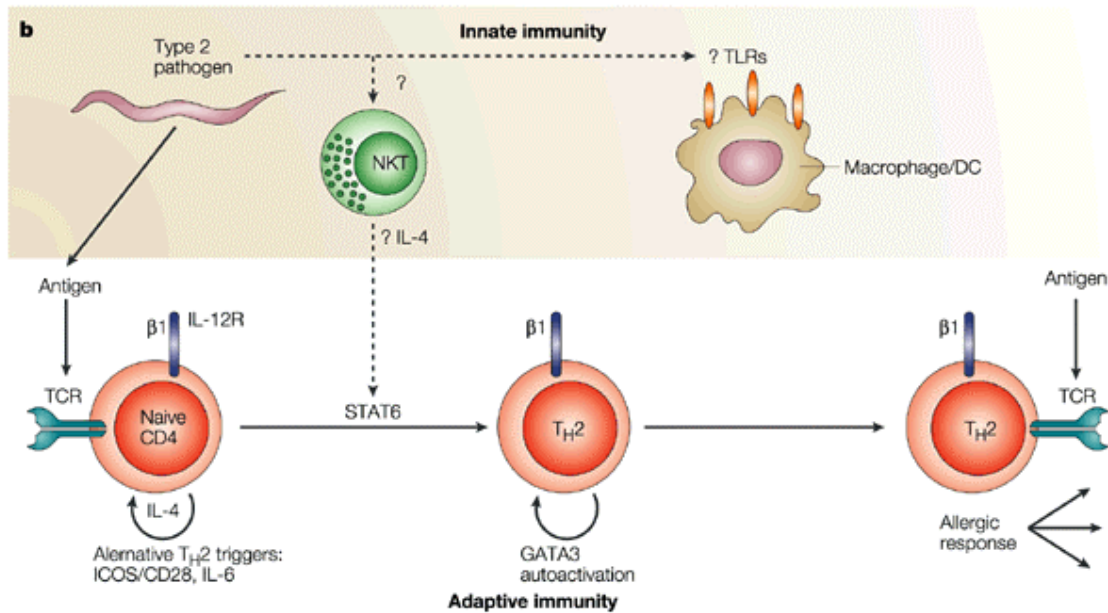
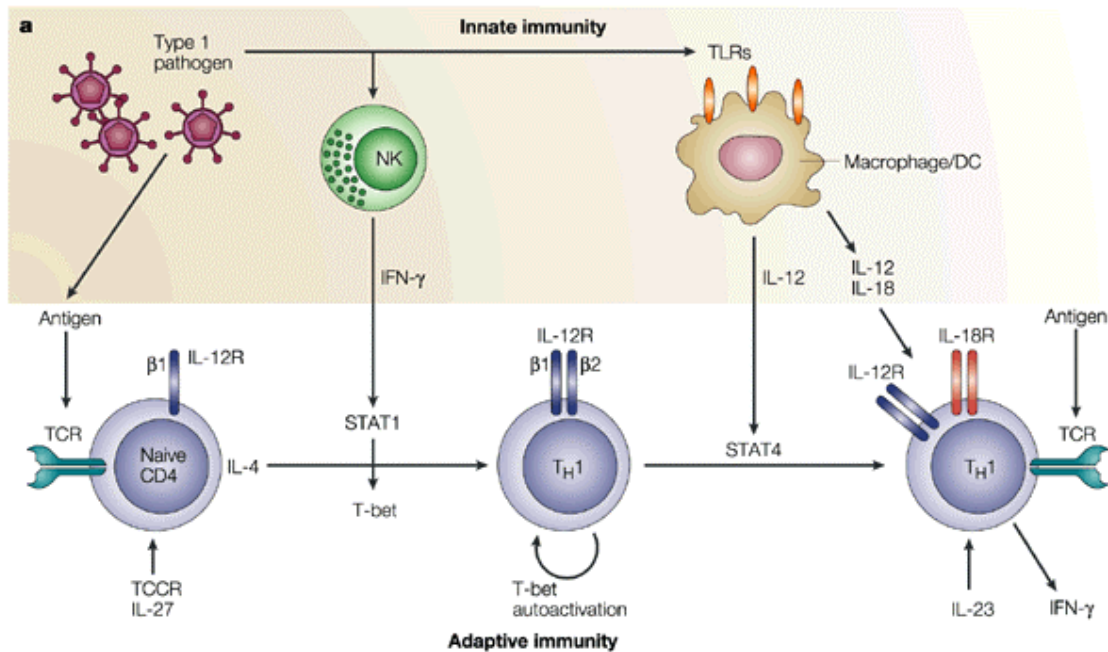


Table 1 | **Type 1, type 2 and regulatory-type tissue factors**

Tissue factors	Type 1	Type 2	Regulatory
Cytokines	*IFN- γ ⁸⁸ , *IFN- α/β ¹²⁰ , IL-12p70, TNF- β , IL-18 (REF. 89), *IL-27	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, *TSLP ⁹²	*IL-10 (REF. 94), *TGF- β ⁹⁵ , TSP1
Chemokines	CXCL9, CXCL10, CCL21	*CCL2, *CCL7, *CCL8, *CCL13 (REF. 93), CCL17	
Co-stimulatory factors	ICAM1	OX40L	PD1/PD2L, CTLA4, GITRL, CD47, SIRP- α
Eicosanoids		*PGE ₂ (REF. 91)	
Others		*Histamine ⁹⁰	





1. Mécanismes d'inhibition de la pénétration des parasites dans leur cellule cible

L'invasion implique souvent des phénomènes de reconnaissance par des récepteurs de surface du parasite et/ou de la cellule hôte.

- *Production d'anticorps neutralisant*

anticorps anti circumsporozoite protéine du *Plasmodium*

anticorps anti Roptry sur le globule rouge parasité par *Plasmodium*

anticorps antiprotéases impliquées dans la pénétration du parasite

anticorps antifibronectine qui inhibe la pénétration de *T. cruzi* dans les fibroblastes

inhibition des phénomènes de cytoadhérences (molécule CD36)

2. Contrôle de la multiplication intracellulaire du parasite ou destruction

- Cytotoxicité restreinte par le CMH

Implique les cellules CD8+

Mécanismes effecteurs: granzyme/perforine

Interféron gamma

Fas-FasL

Régulé par des cytokines IL-12, TNF alpha, INF-gamma et IL-2

Exemple du *Plasmodium*

-Mécanismes de cytotoxicité dépendante des Anticorps (ADCC)

Macrophage et cellules NK via leur récepteur Fc

Neutrophile, Plaquettes

Mécanismes effecteurs:

Phagocytose et destruction par le lysosome

Stress oxydatif: ROI, NO

Thromboxane : toxique pour *T. cruzi*

Mécanismes de défenses dans les infections à Helminthes

- Les mécanismes de destruction ont pour cibles les formes larvaires qui ne se multiplient pas chez l'hôte.

- Les formes larvaires ont une taille le plus souvent volumineuse comparée à celle des leucocytes.

- mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire

- ADCC

- NK

- AC opsonisant aboutissant à une phagocytose par les macrophages

- Agglutination

- Activation du complément

- Les helminthiases sont caractérisés par une réponse **IgE élevée** et une **hyperéosinophilie**.

- Fixation des IgE sur les macrophages, éosinophiles et/ou plaquettes par le récepteur FcεR1 et aggrégation des récepteurs des IgE et décharge d'agent toxique:

- radicaux libres, NO, Protéases

- La cytotoxicité médiée par les éosinophiles fait surtout intervenir les IgG2a

- IFN γ renforce l'effet des IgE.

- Hypersensibilité immédiate due aux anticorps anaphylatoxiques provoquant l'expulsion des vers intestinaux par les mastocytes

C. Stratégies d'évasion de la réponse immune

Inhibition de l'immunité innée

1. Résistance à la lyse par le complément

C3 → C3b

C3bi → Liaison à C5 convertase et lyse cellulaire

C3d

- En prévenant soit l'activation du système du complément

Tachyzoïtes de *Toxoplasma gondi* riche en polysaccharide

- Par interférence de molécules parasitaires dans la voie alterne

Trypanosoma cruzi, synthèse des glycoprotéines gp87-93 par la forme infectante qui inhibe la dissociation de la C3 convertase. Homologie avec la DAF (decay activating factor)

Schistosoman mansoni, utilise la DAF de l'hôte pour cliver le C3 par des protéases parasitaires

Leishmania major, fixe le C3b à sa surface et résiste ainsi à la lyse par les complexes C5b-9 du complément.

Inhibition de l'immunité innée

2. Résistance à la destruction par le macrophage

a) Vacuole parasitophore (protection)

- Inhibition de la fusion entre la vacuole parasitophore et les lysosomes (*T. gondi*, *L. donovani*)
- Inhibition des protéases du phagolysosome (*T. gondi*, *L. donovani*, Ph5.5)
- Echappement dans le cytosol (*T. cruzi*)
- Inhibition de l'effet scavenger du stress oxydatif via le CR1 et CR3 du complément (*T. gondi*).

b) Suppression de la synthèse des radicaux microbicides

- Inhibition de la synthèse du NO via la NO synthase par les phosphoglycanes de *L. major* et *T. cruzi*

Inhibition de l'immunité innée

C) modulation de l'apoptose des macrophages

- Augmentation de la durée de vie du macrophage via l'inhibition de l'interaction Fas-Fas-L (*L. donovani*)
- Diminution de la vie du macrophage par *T. gondi* (souche virulente) et *T. cruzi* (céramides)

3. Modulation de la sécrétion de cytokines par les macrophages

- a) Induction de synthèse de cytokines (IL-10, TGFbeta) inhibant les macrophages par *Leishmania*, *T. cruzi*, *T. gondi*
- b) Suppression de cytokines activant les macrophages (MAF, IL-12) *Leishmania*, *T. gondi*, production de PGE2 par *T. brucei*

Inhibition de l'immunité acquise

1. Inhibition de la présentation des antigènes et de la stimulation des lymphocytes T

- Réduction de l'expression des molécules CMH de classe I par les macrophage infecté en réponse à l'IFN-g (*Leishmania*, *Toxoplasma*, *Plasmodium* sur l'hépatocyte)
- Réduction de l'expression de molécules costimulatrices: B7.1/B7.2 (*L. donovani*, *T. gondi*)
- Réduction de l'adhésion des macrophages infectés aux cellules T (*T. cruzi*)
- Inhibition de l'apprêtement et de la fixation des peptides antigéniques sur les molécules de classe I et II du CMH (*L. major*, *L. donovani*, *L. mexicana*, *L. amazoniensis*)

2. Altération des capacités de réponses des cellules T et B

- Activation polyclonale par les mitogènes

Hypergammaglobulinémie, activation polyclonale des B, faible proportion d'anticorps spécifiques du parasite

Inhibition de la synthèse de récepteur à l'IL-2 responsable de l'anergie
État d'immunosuppression se traduisant par la dissémination du parasite pendant la phase aiguë de l'infection (*T. cruzi*, *Plasmodium*)

- Activation polyclonale par les superantigènes

Table 1. Immune dysfunctions observed after mitogen-induced polyclonal activation following infectious processes

Microorganism	Target lymphocytes	Acute or progressive dysfunctions*
<i>Actinomyces viscosus</i>	B	Immunosuppression
African swine fever virus	B	Immunosuppression
<i>Ascaris</i>	B	IgE secretion, allergy, cerebral granuloma
<i>Borrelia burgdorferi</i>	B	Autoimmune arthritis
<i>Candida albicans</i>	B	Granuloma formation, immunosuppression
<i>Chlamidia trachomatis</i>	B	Lymphocytosis, autoimmunity
<i>Entamoeba histolytica</i>	T	Immunosuppression, disabling colitis, liver abscess
<i>Escherichia coli</i>	B	Toxic shock syndrome, meningitis, neurological and systemic symptoms
<i>Leishmania donovani</i> , <i>L. major</i>	B	Immunosuppression, autoimmunity
<i>Listeria monocytogenes</i>	B and T	Meningitis, immune complex formation and immunosuppression
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	T	Immunosuppression and autoimmune arthritis
<i>Plasmodium chabaudi</i> , <i>P. yoellii</i>	T	Immunosuppression, autoimmunity
<i>P. falciparum</i>	B and T	Immunosuppression, autoimmunity
<i>Salmonella paratyphi</i> , <i>S. typhimurium</i>	B	Lethal septicemia, vascular myocardial injuries, immunosuppression, autoimmunity
<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. hematobium</i>	B	Immunosuppression, megasyndromes, granuloma
<i>Staphylococcus aureus</i>	B	Toxic shock syndrome, mastitis, immunosuppression
<i>Streptococcus intermedius</i> , <i>S. mutans</i>	B	Toxic shock syndrome, immunosuppression
<i>S. pyogenes</i>	B and T	Immunosuppression, autoimmunity
<i>Toxocara canis</i>	B	Eosinophilia, lung damage, ocular granuloma, vasculitis
<i>Toxoplasma gondii</i>	B and T	Encephalitis, myocarditis, immunosuppression
<i>Trypanosoma brucei</i>	B	Immunosuppression, glomerulonephritis and brain lesions
<i>T. congolense</i>	B	Immunosuppression
<i>T. cruzi</i>	B and T	Hypergammaglobulinemia, immunosuppression, autoimmune myocarditis, megasyndromes

*Data from Ref. 4, and the additional references listed there at <http://www.pasteur.fr/recherche/unites/tcruzi/minoprio/PTrefs.html>

Table 2. Immune dysfunctions associated with superantigen-induced polyclonal activation

Microorganism	Main common acute or progressive dysfunctions ^a
Bacteria and protozoa	
<i>Mycoplasma arthritidis</i>	Toxic shock syndrome, hypergammaglobulinemia, immunosuppression and autoimmunity (arthritis, nephritis, myocarditis)
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Trypanosoma cruzi</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	
Viruses	
<i>Cytomegalovirus</i>	T-cell induced B-cell polyclonal activation, reduction in diversity, anergy, megasyndromes, immunosuppression, neoplasia and autoimmunity
<i>Epstein-Barr virus</i>	
<i>Herpesvirus saimiri</i>	
<i>HIV</i>	
<i>Influenza virus</i>	
<i>MMTV</i>	
<i>Murine leukemia virus</i>	
<i>Polyoma virus</i>	
<i>Rabies virus</i>	
<i>Sendai virus</i>	

^aData from Refs 17, 18, and the additional references listed there at <http://www.pasteur.fr/recherche/unites/tcruzi/minoprio/PTrefs.html>

3. Perversion des mécanismes de reconnaissance par exposition du SI à une grande diversité de molécules parasitaires

- ✓ Le parasite revêt toujours une molécule de surface majoritaire dont il se débarrasse après les premières phases de pénétration dans les cellules hôtes.
- ✓ Chaque stade de développement du parasite est caractérisé par des antigènes spécifiques de stades.
- **La dissimulation antigénique**
 - S. Mansoni*: les schistosomules se recouvrent de protéines de l'hôte telles que la fibronectine, C-réactive protéine, glycolipides du système sanguin ABO

•Le mimétisme moléculaire

Nombreuses communauté de séquence protéique entre le Parasite et l'hôte vertébré (cytokines, protéases, séquences répétées de la thrombospondine, HSP)

•La variation antigénique

Spécificité de stade, de souche et d'espèce des antigènes de surface.

Utilisation de mécanismes de réarrangement similaire à ceux de

l'hôte pour assurer la diversité du répertoire AC et TCR: la

commutation

•Leurre Antigénique

Séquence répétitives au sein des antigènes: épitopes immunodominants pas impliqués dans les réponse protectrices

D. Immunopathologie

Table 20.4 Immunopathology of malaria

Pathology	Possible mechanisms
Hypergammaglobulinaemia	Antigen induced cytokine production (IL-6) Antigenic variation Polyclonal activation
Immunosuppression	Antigenic competition Structural disruption of germinal centres Disruption of spleen function Macrophage dysfunction Polyclonal activation and immune "exhaustion"
Nephrotic syndrome	Immune complex deposition Autoimmunity
Autoimmunity	Auto-antibodies Anti-nuclear antibodies
Anaemia	Anti-erythrocyte antibodies Dyserythropoiesis (e.g. effect of TNF) Excessive erythrophagocytosis
Thrombocytopenia	Excessive removal of platelets Coating of platelets with malaria antigen
Hyperreactive malarial splenomegaly	Genetic predisposition Hypergammaglobulinaemia Chronic increase of lymphocyte proliferation
Burkitt's Lymphoma	Co-endemicity with Epstein-Barr virus Polyclonal activation Antigen induced cytokine production

Table 1 regulatory T-cell populations

T _{reg} type	Origin	Phenotype expression	Foxp3	Mode of action
CD25 ⁻ T _{reg}	?	CD4 ⁺ CD25 ⁻	Yes	?
Naturally occurring CD4 ⁺ CD25 ⁺ T _{reg}	Thymus (maybe also periphery)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD45RB ^{LOW}	Yes	Cell-contact? Membrane or soluble TGF-β. Secreted IL-10.
IL-10 T _{reg}	Periphery	CD4 ⁺ (acquire CD25 with activation and <i>in vitro</i> culture)	No	Cell-contact? Secreted IL-10.
T _H 1	Periphery	CD4 ⁺ (acquire CD25 with activation and <i>in vitro</i> culture)	No	Secreted IFN-γ (some also secrete IL-10)
T _H 2	Periphery	CD4 ⁺ (acquire CD25 with activation and <i>in vitro</i> culture)	No	Secreted IL-4 Secreted IL-10 Secreted IL-13

E. Difficultés pour le développement de vaccins

- Size and complexity of parasite genome (6000 genes). Each infection presents thousands of antigens to the immune system.
- Parasite changes through several life cycle stages and location, presenting a different array of antigens during each stage.
- Involvement of a series of immune evasion strategies by the parasite that allows it to confuse, hide and misdirect the human immune system.
- In endemic areas, a person can be infected not only by different strains but also by different species