

2. Plan du cours

3. La notion de parasitisme

4. Qu'est-ce qu'un parasite ? Le parasitisme implique une notion de spoliation de l'hôte.

5. Un peu de mathématiques appliquées à la biologie. Le parasitisme implique un équilibre (parfois fragile) entre le parasite qui profite de son hôte. On peut basculer dans la prédation ou l'accident quand la balance penche trop en faveur du parasite et aux dépens de l'hôte.

Le mutualisme correspond à une interaction qu'on appelle interaction à bénéfices réciproques.

Le commensalisme (du latin *cum*-, « avec » et *mensa*, « table », par exemple « compagnon de table » ou « manger à la même table ») est un type d'interaction biologique naturelle et fréquente ou systématique entre deux êtres vivants dans laquelle l'hôte fournit une partie de sa propre nourriture au commensal. Le commensalisme est une relation neutre pour l'hôte.

Le parasitisme est une relation biologique durable entre deux êtres vivants où le parasite tire profit d'un organisme hôte pour se nourrir, s'abriter ou se reproduire. Cette relation a un effet négatif pour l'hôte.

La prédation (du latin *praedator*, « voleur, pilleur »), qui exprime le fait d'utiliser une proie pour une interaction trophique directe.

L'accident. Exemple de *Naegleria fowleri*, ou amibe mangeuse de cerveau. Après une baignade dans une eau contaminée, l'amibe peut remonter le nerf olfactif et gagne activement les espaces méningés et cause des méningites mortelles dans 90% des cas. Cependant les méninges sont une impasse pour l'amibe qui meurt avec son hôte.

Retenez ici les types de relation pas les exemples spécifiques

6. Relation hôte-parasite, infection vs maladie.

Dans la plupart des cas, les symptômes ne procurent pas un avantage au parasite, au contraire. Dans certains cas ils peuvent être cependant bénéfiques pour le parasite et notamment pour sa transmission à d'autres hôtes ou dans l'environnement. Exemple du toxoplasme (voir la section sur la manipulation de l'hôte) ou de *Giardia* provoquant des diarrhées qui permettent la dissémination de kystes.

L'état immunologique de l'hôte est déterminant. Malnutrition, grossesse, immunodépression, immunosénescence peuvent être des facteurs de risques. Par exemple, *Toxoplasma gondii* est présent jusqu'à 70% de la population humaine avec une immense majorité de porteurs sains. Les sources d'infection sont soit les déjections des chats sur des aliments mal lavés, soit la viande contaminée par des cystes. C'est une maladie qui n'est pas grave pour des personnes immunocompétentes, mais peut être très dangereuse pour le fœtus des femmes enceintes non-immunes (on parle de toxoplasmose congénitale) ou pour des personnes immunodéprimées.

Pour les maladies parasitaires, les porteurs sains qui ne montre pas de symptôme mais qui peuvent contribuer à la dissémination du parasite sont fréquents. Ceci pose un problème pour le dépistage et le contrôle des parasitoses. Dans certains cas un déséquilibre s'installe avec une prolifération plus importante du parasite ce qui entraîne des symptômes. Ensuite un équilibre peut s'installer à nouveau et on observe une évolution chronique de la maladie.

Les parasites sont capables de déjouer le système immunitaire de l'hôte par divers mécanismes.

La variation antigénique permettant d'échapper à une réponse immunitaire de l'hôte est un mécanisme très courant chez les parasites : *Giardia*, *Plasmodium*, trypanosomes (voir section sur la variation antigénique).

Pour en savoir plus. D'autres parasites, comme *Entamoeba histolytica* (qui cause des diarrhées sanglantes) clivent les anticorps de l'hôte avec des cystéine protéinases qui dégradent les IgG et empêchent leur fixation. *Trypanosoma brucei brucei* résiste à la lyse dans le sérum humain en produisant des protéases, les cathepsines.

7. Relation hôte-parasite, conséquences pour l'hôte

L'action spoliatrice : le parasite vivant aux dépens de son hôte est spoliateur par définition. Les spoliations souvent mineures s'expriment davantage si les parasites sont nombreux (anémie).

L'action mécanique-traumatique fréquente est fonction de la taille des parasites, de leurs localisations, et leurs éventuelles migrations ectopiques. Elle peut être microscopique (éclatement de globules blancs pour les leishmanies et de globules rouges dans le cas de *Plasmodium*, des cellules rétinienne par le toxoplasme).

L'action toxique due à l'émission d'excrétion/sécrétion toxiques de produits métabolisés par le parasite et qui auront des actions allergisantes voire anaphylactiques, histolytique pour les amibes nécrosantes, hémolytique dans le cas du paludisme, par exemple.

L'action immunodépressive, allergique voire anaphylactique est celle de tout corps étranger pénétrant un organisme qui se défend.

! Ici encore reprenez les principes et non les exemples particuliers !

8. Film montrant la rupture de globules rouges infectés par *Plasmodium falciparum* en culture de laboratoire.

9. La diversité des parasites

10. Les parasites au sens médical du terme. Beaucoup d'organismes peuvent être considérés comme des parasites comme des virus, des bactéries, des champignons ou des métazoaires (puces, tiques etc). En microbiologie, si on parle de parasitologie on se réfère normalement aux **parasites eucaryotes**, uni- ou multicellulaires (en terme médical, on n'inclut pas l'humain...). Ces parasites ont donc des caractéristiques communes avec leurs hôtes, ce qui a des conséquences importantes en termes de traitement. En effet, on ne peut pas cibler des processus biologiques identiques entre le parasite et son hôte sous peine d'éliminer l'hôte en même temps que le parasite.

A droite, images de microscopie électronique de Giardia et d'un ankylostome

11. Différents types de parasitisme : facultatif vs obligatoire. Dans les cas des parasites obligatoires, il y a eu coexistence de deux génomes eucaryotes avec des fonctions redondantes et souvent une régression du génome du parasite au cours de l'adaptation. En conséquence, il y a généralement moins de redondance fonctionnelle chez le parasite, c'est-à-dire que le parasite ne peut pas vivre en l'absence de la plupart de ses gènes même s'ils sont inactivés individuellement. Les voies non-redondantes constituent donc des cibles potentielles pour éliminer le parasite.

La plupart des parasites facultatifs sont des organismes libres et ils infectent très rarement l'hôte. Des exemples de parasites facultatifs infectant l'humain sont *Naegleria* ou *Acanthamoeba*.

12. Différents type de parasitisme : intracellulaire vs extracellulaire. Certains parasites sont des intracellulaires obligatoires s'ils ont un stade de développement intracellulaire obligatoire à un moment de leur cycle de vie. Ceci les situe dans le « paradis » où il y a tout ce qu'il faut à manger et où ils sont protégés du système immunitaire. Mais s'ils sont présents dans un endosome ou une vacuole, ils risquent de se faire éliminer si ces compartiments fusionnent avec un lysosome, destiné à digérer tout ce qu'il y a dedans. Normalement, le contenu dans la vacuole serait destiné à la

destruction, mais grâce à la modification de la membrane de cette vacuole, elle ne peut pas s'acidifier et fusionner avec un lysosome.

13. Les parasites peuvent être unicellulaires ou multicellulaires

14. Exemples de parasites d'importance médicale. Vous ne devez pas apprendre les chiffres, mais cela vous montre l'importance de ces maladies en termes de santé publique.

15. Diversité phylogénétique des parasites. Pour en savoir plus. On retrouve des parasites dans les principales branches de l'arbre eucaryote. Par conséquent, la biologie de certains parasites est tout de même éloignée de celles des organismes modèles et de l'humain. Ceci a des avantages du point de vue de l'espace thérapeutique disponible mais a des inconvénients d'un point de vue connaissance biologique.

16. Les cycles de vie et la dissémination des parasites

17. Les cycles de vie sont très variés.

18. Infections parasitaires : réservoirs et modes de transmission. Un réservoir est une ou plusieurs populations ou environnements épidémiologiquement connectés dans lesquels un agent pathogène peut être maintenu en permanence et à partir desquels l'infection est transmise à la population cible. D'un point de vue médical, on appelle vecteur un animal qui transporte des agents pathogènes d'un humain à un autre. La bonne connaissance des réservoirs et des modes de transmission est un paramètre crucial pour contrôler les maladies infectieuses. Si le réservoir est limité, peut-on éliminer le parasite ? Contact et ingestion => mesures d'hygiène !! Vecteur => contrôle du vecteur etc.

Pour en savoir plus. Descriptions brèves des parasites cités dans cette diapositive et leur mode de transmission :

Plasmodium falciparum => parasite unicellulaire causant le paludisme/malaria, plus de détails dans la suite du cours.

Toxoplasma gondii => parasite unicellulaire causant la toxoplasmose. Les sources d'infection sont soit les déjections des chats sur des aliments mal lavés, soit la viande contaminée par des cystes.

Entamoeba histolytica => amibe unicellulaire présente dans l'environnement (eaux souillées) infectant le gros intestin et causant la dysenterie amibienne (la dysenterie bactérienne est causée par *Shigella*)

Giardia => parasites intestinaux unicellulaires présents dans l'environnement (eaux souillées) provoquant des diarrhées aiguës et/ou chroniques.

Trichomonas vaginalis => infection sexuellement transmissible, parasite unicellulaire présent sur les muqueuses génito-urinaires causant des urétrites et des vaginites.

Schistosomes => vers plats causant la bilharziose (intestinale, vésicale, artério-veineuse en fonction des espèces). L'infection se fait par voie transcutanée (les hôtes intermédiaires sont des mollusques d'eau douce).

Ankylostome => petits vers ronds infectant le duodéno-jéjunum. Ils sucent le sang et provoquent des anémies. Les sources d'infection sont soit de la nourriture contaminée soit par migration transcutanée des larves présentes dans des sols humides.

Pour ce cours, reprenez bien les parasites pour lesquels au moins une diapositive entière est dédiée comme *Giardia*, *Toxoplasma*, *Plasmodium* et *Trypanosoma*. Ne reprenez pas les autres pour l'examen.

19. Un exemple de cycle de vie « simple », *Giardia intestinalis*. Parasite unicellulaire eucaryote avec deux noyaux, mais sans mitochondries, sans peroxisomes et sans Golgi. L'enkystation et l'exkystation sont dues à des facteurs de l'hôte : pH, cholestérol, bile, ... Par intervalles, tous les 6 à 12 jours, les

trophozoïtes s'immobilisent dans le duodénum, se fixent aux microvillosités des entérocytes grâce à leurs disques ventraux qui agissent comme des ventouses, s'enkystent puis sont rejetés à l'extérieur, en grand nombre avec les selles.

20. Un exemple de cycle de vie avec un nombre limité d'hôtes : *Plasmodium*

21. Un exemple de cycle de vie avec un grand nombre d'hôtes possibles : *Toxoplasma gondii*. Les chats sont infectés par le toxoplasme par prédation de rongeurs infectés. Après l'ingestion de kystes tissulaires ou d'oocystes, les parasites sont libérés et se propagent ensuite dans tout l'intestin grêle. Après reproduction sexuée (le chat est donc l'hôte définitif), le parasite forme des oocystes qui sont excrétés dans les sels et peuvent rester dans l'environnement pendant de longues périodes. Les souris sont infectées par ingestion d'oocystes. Après une phase active de multiplication (stades tachyzoïtes), le parasite forme des kystes (contenant des stades bradyzoïtes qui entrent en quiescence) dans le cerveau ou les muscles du rongeur infecté (il n'y a pas de reproduction sexuée chez les rongeurs qui sont donc des hôtes intermédiaires).

Les humains sont infectés en mangeant de la viande insuffisamment cuite contenant des kystes tissulaires ou en ingérant des oocystes sporulés dans de l'eau contaminée ou sur des végétaux souillés. Chez les personnes immunocompétentes la phase active de multiplication active est rapidement contrôlée sans symptôme apparent la plupart du temps. En revanche, le parasite peut survivre sous forme de kystes quiescents (dans le cerveau ou les muscles par exemple). Le toxoplasme peut provoquer des symptômes graves chez les patients immunodéprimés (primo infection ou réactivation de kystes), ainsi que chez le fœtus en développement à la suite d'une primo-infection congénitale. Pour le toxoplasme, l'humain représente un hôte accidentel puisque le parasite ne peut plus poursuivre son cycle de vie (à moins d'être mangé par un chat).

22. Les puces de canard, une bilharziose locale ! Pour en savoir plus. La dermatite du baigneur est une zoonose affectant les oiseaux aquatiques et dont l'homme est un hôte accidentel. Il s'agit d'une parasitose cutanée bénigne causée par des larves dénommées cercaire. En Suisse, l'agent pathogène est le *Trichobilharzia ocellata*, couramment appelé « puce du canard ». Il s'agit d'un trématode appartenant à la famille des schistosomes, dont l'hôte définitif de nos régions est le canard sauvage. Le parasite adulte vit dans les vaisseaux portes des oiseaux aquatiques. Les œufs sont excrétés dans les selles libérant dans l'eau le miracidium. Dans l'hôte intermédiaire, un escargot aquatique, le miracidium devient cercaire. Libérée dans l'eau, la cercaire s'infiltré sous la peau de l'hôte définitif, un oiseau aquatique, complétant ainsi le cycle. Lorsque l'humain se baigne, les cercaires se collent à sa peau et y pénètrent une fois la peau asséchée par l'action du soleil. Sous les téguments, le parasite meurt en libérant une protéine qui induira une réaction d'hypersensibilité.

Source : <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-312/Infections-liees-aux-activites-aquatiques>

23. Les parasites, de grands manipulateurs : de la variation antigénique au comportement de l'hôte

24. Variation antigénique chez *Trypanosoma brucei*, l'agent de la maladie du sommeil - 1

Variation de plusieurs milliers de parasites par millilitre chaque semaine, comment expliquer cette variation ?

25. Variation antigénique chez *Trypanosoma brucei*, l'agent de la maladie du sommeil - 2. Dans le génome, il existe plus de 1000 gènes *vsg* codant pour des variants de cette protéine VSG (variant surface glycoprotein). Ces variants sont suffisamment différents eux entre eux pour ne pas entraîner une protection croisée : un anticorps reconnaissant le variant VSGx ne reconnaitra pas le variant VSGy. Un seul variant est exprimé à la fois et va finir par être reconnu par le système immunitaire. A partir de ce moment tous les parasites exprimant ce variant reconnu sont éliminés. Cependant, de manière

aléatoire, une sous population du parasite exprimant un autre variant apparait et ne sera éliminée que quand le système immunitaire aura appris à reconnaître et éliminer ce nouveau variant. Et ainsi de suite...

26. Variation antigénique chez *Trypanosoma brucei*, l'agent de la maladie du sommeil – 3. Il n'y a qu'un seul promoteur *vsg* actif dans le génome. Le gène qui est transcrit activement est remplacé par un autre gène du répertoire *vsg* par recombinaison homologue entraînant l'expression cet autre variant VSG à la surface du parasite. Au grand nombre de variants *vsg* peut s'ajouter des réarrangements par recombinaison homologue entre différents variants *vsg* pour créer de nouveaux variants chimères ou mosaïques. Il y a donc un répertoire très grand de variants VSG qui permettent au parasite d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte.

27. La modification du globule rouge par *Plasmodium*. A gauche, un globule rouge non-infecté ; à droite un globule rouge infecté. Ce type de globule rouge est généralement rapidement éliminé au niveau de la rate. Comment le parasite peut-il bien faire pour empêcher l'élimination du globule rouge dont sa survie dépend ?

28. La modification du globule rouge par *Plasmodium*. Section d'un globule rouge infecté par microscopie électronique à transmission montrant les « Knobs » à la surface du globule rouge. Le parasite code pour un système de transport lui permettant d'exporter ses propres protéines dans le globule rouge pour l'utiliser comme source d'énergie et de nutriments mais aussi pour modifier la surface du globule rouge. Ce sont les knobs qui contiennent entre autres la protéine PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* Erythrocytic membrane protein 1)

29. La modification du globule rouge par *Plasmodium*. PfEMP1 peut lier une grande variété de récepteurs cellulaires de l'hôte pour s'attacher à d'autres tissus ou cellules (! ne pas retenir les noms !). Ceci entraîne la cytoadhérence ou séquestration des globules rouges infectés qui ne circulent donc plus.

La cytoadhérence fait référence à la capacité des globules rouges infectés par *Plasmodium falciparum* à adhérer à des cellules endothéliales dans les vaisseaux sanguins. Ce processus est principalement médié par une protéine du parasite appelée PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1), qui interagit avec divers récepteurs sur les cellules endothéliales. Cette adhésion permet aux globules rouges infectés d'éviter la filtration par la rate, ce qui favorise la survie du parasite dans l'organisme.

La séquestration désigne le fait que les globules rouges infectés ne circulent plus et s'accumulent dans les microvaisseaux des organes, ce qui est associé à des formes sévères de la maladie. En se fixant aux parois des vaisseaux sanguins, les globules rouges infectés peuvent provoquer des obstructions et des inflammations, contribuant ainsi à des complications graves.

CR1 (human complement receptor type 1) à la surface de globules rouges non infectés => permet d'avoir des cellules hôtes « naïves » à portée.

ICAM-1 ou InterCellular Adhesion Molecule 1 au niveau des endothéliums du cerveau à l'origine de neuropaludisme

Le sulfate de chondroïtine (CSA) est un glycosaminoglycane présent dans l'endothélium placentaire => important dans la transmission verticale du parasite au fœtus.

CD36 (cluster of differentiation 36) présent à la surface d'un grand nombre de cellules

=> Permet la séquestration ou l'attachement du parasite à ces épithéliums

30. Cytoadhérence et séquestration, des armes à double tranchant. La séquestration et l'agrégation de cellules sont à l'origine des symptômes sévères du paludisme par l'occlusion et/ou l'inflammation de microvasculatures.

31 Les parasites ont façonné le génome humain. Certaines maladies héréditaires protègent des formes graves du paludisme sous forme hétérozygote et sont plus fréquentes dans les zones palustres. Exemple de la drépanocytose à transmission dite autosomique récessive : les individus homozygotes sont malades, les individus hétérozygotes ne sont pas malades et ne développent pas de formes graves du paludisme.

32. Le toxoplasme et la modification du comportement de l'hôte

33. Le toxoplasme et le comportement de l'hôte

En haut, une souris naïve et un rat endormi (prédateur naturel)

En bas, une souris infectée et un rat endormi

34. *T. gondii* modifie l'anxiété de la souris. C'est une modification de comportement liée à la neuroinflammation causée par l'infection mais qui n'est pas spécifique au chat ou aux prédateurs en général, c'est l'anxiété de la souris qui est diminuée. Retenez juste ce principe, pas les détails

35-36. La lutte contre les parasites et les parasitoses

37. Question Pingo

38. Diminution du nombre de décès dus au paludisme. La moustiquaire imprégnée d'insecticide protège des piqûres de la tombée de la nuit au lever du jour, période où les Anophèles sont les plus actifs.

39. Diminution du nombre de décès dus au paludisme. Le DDT a été développé au début de la Seconde Guerre mondiale. Il agit en ouvrant les canaux sodium du système nerveux des insectes. Certaines mutations génétiques agissant sur les canaux sodiques peuvent rendre certains insectes résistants au DDT et à d'autres insecticides fonctionnant sur le même principe.

40. Lieu d'action des médicaments anti-paludisme. Il est important de retenir que les médicaments ciblent des processus biologiques spécifiques au parasite (apicoplaste, vacuole digestive/hemozoïne) ou des protéines présentes chez l'homme et le parasite mais qui sont suffisamment différentes pour pouvoir affecter le parasite préférentiellement. Retenez les cibles mais pas les médicaments.

Pour en savoir plus. Des infusions ou extraits à base de quinine ou d'artémisinine protégeant du paludisme ont été utilisés depuis des siècles, mais la découverte ou l'utilisation des molécules actives correspondantes sont souvent liées à des recherches militaires pour protéger les soldats présents dans des zones endémiques.

41. Traitements contre le paludisme – ne pas retenir les noms des molécules mais le principe de la bi-thérapie.

42. Evolution de la mortalité liée au paludisme au 20ème siècle

43. Deux vaccins contre le paludisme ! RTS,S/AS01 cible une protéine de surface (la protéine CS pour "circumsporozoite") du sporozoïte couplé à un antigène du virus de l'hépatite B, la forme qui assure la transmission des glandes salivaires du moustique aux hépatocytes. Cela fait plus de 30 ans que des

vaccins ciblant la protéine CS sont testés. La percée qui fait que RTS,S/AS01 est plus efficace que ses prédécesseurs est l'adjuvant utilisé. Son efficacité d'environ 30% et les quatre injections nécessaires ne sont pas en faveur de ce vaccin, mais sa très faible toxicité, son faible coût de production et sa facilité de distribution font que son utilisation est largement bénéfique pour les populations les plus affectées par le paludisme. R21/Matrix-M est similaire mais avec un adjuvant différent. Il a une efficacité plus élevée 70% mais a été associé à un schéma de vaccination différent et couplé à l'administration d'antipaludéens.