

## LA REPOSE IMMUNE DE L'HOTE AUX INFECTIONS PARASITAIRES

Une fois infecté, l'hôte est exposé à une variété de matériaux antigéniques de surface, des excréments, sécrétions, ou tissus somatiques internes du parasite. Les antigènes présents à la surface du parasite sont directement exposés à l'hôte, représentant ainsi des cibles pour l'identification et la destruction du parasite. Les matériaux antigéniques seront également identifiés par l'hôte. Sa réaction immune peut interférer sur l'alimentation du parasite et induire sa destruction. Par contre, l'hôte ne sera exposé aux antigènes somatiques internes du parasite et ne répondra immunologiquement à ceux-ci qu'après la mort ou la destruction du parasite. D'autre part, les antigènes de surface, continuellement exposés à l'hôte pourraient être considérés comme "antigènes évolutifs" du fait que le parasite réagit de diverses manières à la réponse de l'hôte. Ceci peut se produire par la modulation des antigènes de surface ou par le camouflage de la surface du parasite par les substances issues de l'hôte.

Ainsi, les antigènes de surface peuvent être excellents dans le cadre du diagnostic immunologique, mais pas nécessairement en termes de protection.

Certains antigènes ont des réactions croisées entre genres et familles éloignées, d'autres avec différentes espèces d'hôtes. Réciproquement, les antigènes spécifiques pour chaque stade de développement peuvent se répéter. Seulement quelques uns des antigènes produits par les parasites semblent strictement induire une réaction immune protectrice chez l'hôte. L'immunité protectrice peut être dirigée contre un seul antigène ou contre différents antigènes produits dans une ou plusieurs étapes du cycle de vie. D'autres antigènes importants dans le diagnostic immunologique peuvent se montrer non fonctionnels au développement de la résistance de l'hôte.

L'immunisation chez l'hôte n'est pas nécessairement liée à la résistance puisque la réaction immune peut être dirigée contre un antigène non-fonctionnel.

Les principes de la réaction immune de l'hôte contre les parasites sont généralement semblables à ceux contre les bactéries, virus, cancer, etc. Cependant, quelques mécanismes sont propres à l'immunité antiparasitaire. Chez *Schistosoma*, l'importance des IgE et des cellules inflammatoires dans la destruction des parasites a été démontrée. Ainsi, IgG, IgE, éosinophiles, mastocytes (dans un rôle accessoire), macrophages, neutrophiles et plaquettes sont impliqués dans la cytotoxicité anticorps-dépendante à médiation cellulaire (ADCC) impliquant le dégagement des facteurs **cytotoxiques** pour des schistosomes et d'autres Helminthes. La présence des récepteurs d'IgE spécifiques (Fc), sur les cellules inflammatoires a été révélée. Ces récepteurs d'IgE sont impliqués dans les réactions d'ADCC. Ils sont

différents des récepteurs classiques d'IgE sur les mastocyte pour l'anaphylaxie. Une population unique de mastocytes muqueux différents des mastocytes tissulaires a été mise en évidence dans les réponses contre des Helminthes.

Les IgM et IgG peuvent empêcher la pénétration des parasites dans les cellules hôtes (ex : *Plasmodium* spp, *Babesia* spp.), et sont impliqués dans l'agglutination et l'opsonisation avec ou sans l'activation du complément (par exemple, trypanosomes) et dans la lyse complément-médiée (par exemple, trypanosomes, espèces de *Plasmodium*, espèces de *Babesia*). Les helminthiases stimulent une réponse d'anticorps d'IgE marqués. Les IgE et les IgG sont liés aux mastocytes et aux basophiles. Ils interagissent avec des antigènes et sont responsables de la libération des substances **vasoactives** et de l'anaphylaxie. Les IgE, IgG et parfois le complément sont impliqués dans l'ADCC des Helminthes. L'immunité cellulaire classique (impliquant macrophages et cellules T) se développe pendant l'infection parasitaire. Les macrophages sont d'importance primordiale dans le déclenchement des réactions immunes en tant que cellules présentatrices d'antigènes (APC). Les Th sont particulièrement impliqués dans la production d'anticorps. Les cellules T delayed-type hypersensitivity (TDTH) une fois stimulées par l'antigène ont une variété d'activités, produisant un certain nombre de lymphokines agissant en tant qu'attracteurs et activateurs d'autres populations de cellules (par exemple, les macrophages stimulés par les lymphokines produisent les médiateurs solubles impliqués dans la destruction intracellulaire des *Plasmodium* et des *Babesia* spp. dans les érythrocytes et des *Leishmania* dans les macrophages; les cellules TDTH recrutent d'autres cellules dans des **granulomes** autour des oeufs de schistosome dans les tissus).

Pour leur activité, les cellules doivent reconnaître l'antigène du parasite ainsi que le **complexe majeur d'histocompatibilité** (MHC) sur la surface des cellules infectées; ainsi il y a restriction génétique de l'activité des cellules Tc dans les infections. Les cellules T suppressor (Ts) et également les macrophages supprimeurs sont importants dans des infections parasitaires à travers leur régulation (ou modulation) de la réponse immunitaire de l'hôte. Cette modulation peut être avantageuse à l'hôte (par exemple, réduction de la taille des granulomes formés autour des oeufs de schistosome) ou désavantageuse (par exemple, immunosuppression de l'hôte). La stimulation locale par le parasite est optimale. Le **gut-associated lymphoid tissue (GALT)** est fait de lymphocytes localisés entre les systèmes muqueux (appareil gastro-intestinal, région respiratoire, glande mammaire). L'IgA est l'anticorps principal dans les sécrétions et peut s'avérer protecteur (par exemple, des métacestodes, des nématodes gastro-intestinaux). L'IgE des mastocytes muqueux peut causer la production de substances vasoactives et l'expulsion des helminthes gastro-intestinaux. Les

IgM et les IgG apparaissent à un moindre degré dans les sécrétions mais peuvent être protecteurs ici et dans la **lamina propria**.

Le skin-associated lymphoid tissue : **SALT** inclut les lymphocytes T de recyclage épidermotropique. D'autres APC de Langerhans, mastocytes et cellules dendritiques sont importantes comme médiatrices (hypersensibilité cutanée de basophile) par rapport aux arthropodes logés dans la peau.

Les réactions immunologiques peuvent endommager l'hôte lui-même. L'**immunopathologie** peut être responsable d'une variation, parfois majeure de la pathologie et des signes cliniques de la maladie sous forme d'hypersensibilité immédiate (ITHS) ou de type retardé (DTHS) chez les arthropodes, de réaction d'anaphylaxie (kystes hydatide), de complexe immun (malaria, trypanosomes), des lésions granulomateuses (schistosomes), de gastro-entéropathie (nématodes gastro-intestinaux), etc.

**Les réactions d'hypersensibilité** sont des réponses immunitaires à médiation cellulaire ou humorale qui se manifestent par des altérations tissulaires de caractère inflammatoire. Elles sont appelées allergies au sens large. On en définit 4 types: les 3 premiers résultent des interactions antigène-anticorps *in vivo* et sont passivement transférables.

Hypersensibilité immédiate de Type I (réaction d'anaphylaxie)

Hypersensibilité de Type II (phénomènes provoqués par des Ac se fixant sur un déterminant d'une surface cellulaire, Ex. transfusion incompatible ou lyse par les cellules K cytotoxique).

Hypersensibilité de Type III (formation complexes insolubles à base d'Ac et d'Ag solubles, glomérulonéphrite, polyarthrite rhumatoïde)

Hypersensibilité de Type IV ou Hypersensibilité retardée (cytotoxicité directe des lymphocytes T, Ex : réaction à la tuberculine, rejet de greffe)

Les parasites peuvent subir la **variation antigénique** et changer l'antigène extérieur qu'ils présentent à l'hôte (trypanosomes). Les parasites peuvent se débarrasser de leurs antigènes extérieurs (schistosomes, *Trypanosoma cruzi*). Ils peuvent également inactiver les composants immuns de l'hôte tels que l'immunoglobuline jointe (schistosomes, *T.cruzi*), ou empêcher la production, le fonctionnement ou les activités d'un ou plusieurs des éléments dirigés contre eux. En outre, l'immunosuppression a fréquemment des effets non spécifiques qui entraînent à la fois la survie du parasite et la susceptibilité de l'hôte à d'autres infections.

Parfois, l'hôte est incapable de développer une **immunité protectrice** (animaux néonataux). Réciproquement, quelques individus, races, ou espèces d'hôte sont génétiquement plus aptes à développer une immunité protectrice (bétail trypanotolérant, immunité contre des nématodes gastro-intestinaux). La **susceptibilité** ou **résistance** de certains individus peuvent être liés à

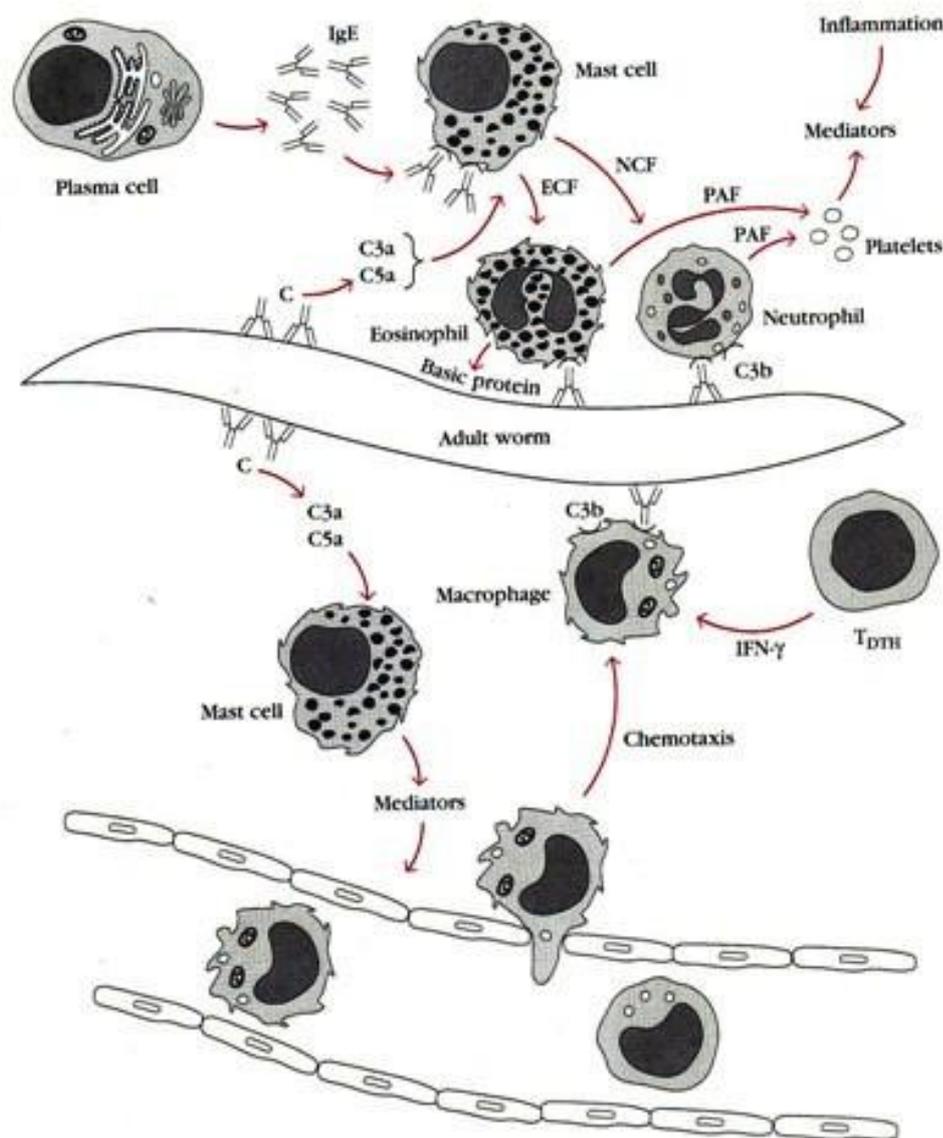
un seul gène. La présence des gènes susceptibles dans les individus des populations animales et humaines exogènes a pu empêcher la réussite de la vaccination d'une population entière.

## **Immunité contre les helminthes**

### **Schistosomes**

Les réactions immunes dans les relations hôtes-parasites ont été mieux étudiées avec les schistosomes, particulièrement *Schistosoma mansoni* chez les rongeurs et chez l'homme. Les Schistosomes initient leur cycle de vie par l'attachement et la pénétration de la peau par des cercaires. Ceux-ci se transforment en schistosomules sous la peau et après un séjour de quelques jours, migrent à travers les poumons et le foie jusqu'aux vaisseaux sanguins mésentériques pour devenir adultes. Les oeufs produits pénètrent par la muqueuse intestinale et sont expulsés par les fèces. Cependant, des oeufs sont également dans la circulation au niveau du foie. La maladie débilitante chronique est liée à la réaction granulomateuse aux oeufs dans le foie. En outre, les schistosomules sont plus sensibles que les parasites adultes.

**La réponse immune** aux schistosomes est caractérisée par une réaction humorale forte. L'**anticorps** en présence du complément est mortel pour le schistosomule *in vitro* mais la signification de ces anticorps et la réaction létale complément-dépendante *in vivo* est inconnue.



**Figure 19-12** Overview of the immune response generated against *Schistosoma mansoni*. The response includes both humoral and cell-mediated components. C = complement; ECF = eosinophil chemotactic factor; NCF = neutrophil chemotactic factor; PAF = platelet-activating factor.

## Rôle des éosinophiles

Les **éosinophiles** sont les cellules les plus efficaces pour la lutte anti-helminthique. Après une première infection et le développement de l'immunité contre la réinfection, les anticorps l'IgG2a puis l'IgE et le complément sont médiateurs de l'ADCC dans le sérum de rat in vitro par les éosinophiles. Un deuxième signal est également requis et la présence des **mastocytes** granulés est nécessaire pour l'efficacité de l'ADCC par des éosinophiles. Les mastocytes sont des cellules du tissu conjonctif effectrices dans l'hypersensibilité immédiate qui peuvent accessoirement être remplacées par leurs produits de dégranulation, c-a-d., le tetrapeptide Eosinophil Chemotactic Factor of anaphylaxis: **ECF-A**. En plus le schistosomulum-released

product (**SRP**) augmente aussi la cytotoxicité éosinophile IgG-dépendante. Les éosinophiles activés adhèrent et s'aplatissent contre la surface du parasite, et les granules éosinophiles se déplacent vers la surface du parasite, fusionnent et libèrent leur contenu qui endommage et dépouille le tégument des tissus fondamentaux. La protéine de base principale (major basic protein : **MBP**), la protéine cationique éosinophile (eosinophil cationic protein : **ECP**) et les radicaux oxygénés sont les produits de granule d'éosinophiles en rapport avec la destruction du parasite.

Les macrophages sensibilisés par les complexes d'antigène-IgE spécifiques de schistosomes adhèrent étroitement au schistosomule, des enzymes lysosomales liées, et les microvillosités de macrophage pénètrent dans le tégument du parasite. Dans le modèle de souris, les macrophages activés non spécifiquement via les lymphokines sont médiateurs de l'ADCC.

Les anticorps non-anaphylactiques IgG participent à la suppression par les neutrophiles. Les neutrophiles adhèrent au schistosomule en présence de l'anticorps ou du complément mais tous les deux sont nécessaires pour que la destruction débute. La membrane du neutrophile fusionne avec la membrane intérieure du parasite et produit des dommages localisés. Les schistosomes acquièrent les antigènes de l'hôte en même temps que ceux du MHC. Les cellules Tc adhèrent aux schistosomules mais leur destruction n'a pas été démontrée.

Les rats sont des hôtes non permissifs. Les vers y sont éliminés en grande partie 3-4 semaines après infection. Ceux qui restent sont localisés dans le foie et une immunité très forte contre la réinfection se développe rapidement. Les humains sont en revanche les hôtes permissifs. Les vers adultes restent vivants dans le système porte hépatique pendant des mois ou des années et l'immunité contre la réinfection aux schistosomules nouvellement invasifs se développe graduellement. Néanmoins, en dépit de ces différences marquées, plusieurs des mécanismes effecteurs démontrables in vitro avec le sérum de rat et des cellules ont été reproduits utilisant les modèles humains in vitro. Ainsi, l'anticorps humain peut être détecté et in vitro, l'ADCC par les éosinophiles humains, les macrophages, et les plaquettes se produit et est induit d'une façon semblable chez les rats. Il y a des différences saisissantes entre les réactions immunes aux schistosomes des rats et des souris.

Une série d'antigènes cibles de surface ont été décrits sur le schistosomule. Tous ces antigènes représentent donc des épitopes potentiellement protecteurs pour la **vaccination**. Probablement, d'autres antigènes potentiellement protecteurs n'ont pas encore été identifiés. Le seul **vaccin** testé avec succès était conçu à base de cercaires irradiées. Les bétails immunisés avec des cercaires irradiés ont montré une résistance accrue, des taux de croissance améliorés, et une mortalité réduite après infection expérimentale. En dépit de son

efficacité, la production insuffisante de cercaires et l'inopportunité d'un tel vaccin pour l'homme limite son utilité. Juste après leur transformation dans la peau, les schistosomules sont fortement antigéniques et sont susceptibles à la destruction immune *in vitro* et *in vivo*.

La réaction immune aux schistosomes adultes et à leurs œufs est responsable de plusieurs des manifestations cliniques de la schistosomiase. La schistosomiase chronique (hépatosplénomégalie, fibrose, hypertension portique accrue, varices oesophagiennes) est liée à la pathologie induite par les œufs. Les œufs emprisonnés dans les veinules du foie induisent des granulomes et augmentent l'hypertension portique et directement ou indirectement le reste de la pathologie.

La dermatite schistosomale peut être observée chez l'hôte sensibilisé après infections répétées. Habituellement la dermatite est associée à la pénétration de la peau par une grande quantité de cercaires et à la mort des cercaires d'oiseau et de rongeur dans la peau.

## Métacestodes

Les métacestodes sont des larves provenant de l'oncosphère chez les plathelminthes.

Des oncosphères issus des œufs ingérés des taenia accrochés sur l'intestin migrent par la paroi intestinale pour être transportées dans la circulation à leur emplacement de prédilection (foie, muscles, cerveau, etc., selon les espèces de cestodes. Ici les tissus oncosphéral se réorganisent et le métacestode mature se développe. De nombreuses études (bétail infecté de *T. saginata*, les moutons infectés par *T. ovis*, *T. hydatigena*. etc.), ont démontré la présence d'une réaction immune protectrice marquée suivant l'infection normale ou expérimentale des animaux avec des metacestodes. En outre, la vaccination des animaux a été couronnée de succès.

La protection par transfert passif de sérum et transfert maternel de **colostrum** (1<sup>ère</sup> partie du lait maternel très riche en Ac) a été étudiée. Cette protection est dirigée contre les stades préliminaires. Des réponses spécifiques d'anticorps d'IgG, d'IgM, d'IgA, et d'IgE ont été démontrées chez les animaux atteints de metacestodes. Les anticorps d'IgG du sérum d'infection ou d'immunisation transfèrent passivement la protection. De jeunes parasites sont détruits très rapidement par l'anticorps et le complément *in vitro* tandis que, dans certaines circonstances, des metacestodes plus anciens sont également susceptibles d'être attaqués *in vitro*. La destruction non spécifique des parasites via le complément a été également suggérée mais un rôle du seul complément en absence d'anticorps n'a pas été démontré. Les anticorps intestinaux et colostraux (IgA) induisent également la protection, probablement en empêchant l'invasion d'oncosphères par l'intestin.

Des lymphocytes Antigène-spécifiques peuvent être mis en évidence pendant l'infection. En outre, la protection est dépendante du thymus bien que ceci pourrait être lié à la production d'anticorps de cellules Th. Il y a une invasion et une destruction cellulaire très rapide des parasites de *T. taeniaeformis* en moins de 6 jours d'infection chez les souris résistantes. Ceci suggère un rôle important de l'immunité cellulaire. La cytotoxicité par les cellules avec prédominance des éosinophiles et un rôle probablement régulateur des mastocytes ont été observés chez certains ténias.

Les études expérimentales ont démontré la présence des **antigènes protecteurs** fonctionnels dans les oncosphères de cestodes. En particulier, les antigènes métaboliques, (ES) excréteurs-sécréteurs chez les oncosphères cultivés *in vitro* de *T. ovis*, *T. saginata*, *T. hydatigena*, *T. multiceps* et *T. taeniaeformis* se sont avérés des immunogènes efficaces contre l'infection avec les métacestodes homologues dans le bétail, les moutons, et les souris.

Un anticorps monoclonal contre un Ag de 100-200 kd sur la surface des oncosphères de *T. saginata* a passivement protégé des veaux contre l'infection.

Comme avec les schistosomes, les oncosphères invasifs développent la capacité d'éviter la réaction immune en moins de 4-7 jours d'infection. L'évasion par camouflage à travers l'acquisition de la protéine de l'hôte peut se produire. Les antigènes de groupe sanguin sont présents sur les kystes hydatides d'*Echinococcus granulosus*. *In vitro*, la traduction de l'ARN du *T. solium* a produit des protéines qui ont une réaction croisée avec l'immunoglobuline de porc, et l'immunoglobuline est trouvée sur la surface et dans le fluide d'une série de métacestodes. Il peut également y avoir une barrière physique de l'hôte à l'attaque immunitaire. Des métacestodes matures sont encapsulés par une réaction du tissu fibreux de l'hôte. Bien que des changements antigéniques extérieurs comparables à ceux pour les schistosomules n'aient pas été démontrés pour des métacestodes, la coïncidence avec la baisse de la susceptibilité à l'attaque immune en 7-8 jours est une marque du changement de la morphologie extérieure de *T. taeniaeformis* et vraisemblablement d'autres métacestodes.

Un mécanisme important de l'évasion immune semble être la production d'un glycosaminoglycane fortement sulfaté complément susceptible associé au tégument et sécrété par le métacestode *in vitro* et présent dans le fluide du kyste du strobilocerque de *T. taeniaeformis*. Une activité comparable a été observée dans d'autres cysticerques et également dans des kystes à hydatide de *E. granulosus*.

Les produits des métacestodes réduisent également l'inflammation et suppriment les réactions immunes de l'hôte. Les produits de *T. taeniaeformis* inhibent la première cascade de coagulation, empêchant les cascades alternatives et classiques du complément, inhibant les

enzymes lysosomales des leucocytes. Ils peuvent également supprimer de façon non spécifique la réponse des mastocytes, et induire la sécrétion des inhibiteurs de la réaction anaphylactique.

Un glycolipide de *T. taeniaeformis* s'est avéré hautement toxique aux cellules mammaires ; les hépatocytes et cellules endothéliales dégénérés peuvent être tout autour de *T. taeniaeformis* se développant *in vivo*. En outre, les métacestodes de *T. taeniaeformis* produisent un inhibiteur de protéinase de 19,5 kilodaltons (**Taeniaestatin**) qui empêche des réponses mitogènes et ovalbumine-induites de lymphocyte dans des lymphocytes de rongeur. La **Taeniaestatin** agit apparemment par l'inhibition du signal de différenciation d'IL-1 en bloquant la génération d'IL-2 immunomodulateur endogène. *E. granulosus*, *T. solium*, et d'autres cestodes sont capables de produire des substances qui induisent l'activation polyclonale des lymphocytes normaux T et/ou B. Ainsi, les produits de métacestodes ont pu non seulement empêcher la génération des cellules effectrices de l'hôte mais également amortir la réponse inflammatoire de l'hôte autour du métacestode en développement, augmentant ainsi sa survie.

En conclusion, dans certaines circonstances, les animaux peuvent être **immunologiquement insensibles** à l'infection. Les veaux peuvent s'infecter avec *T. saginata* tôt dans leur vie néonatale. De telles infections néonatales n'induisent pas une réaction immune. Les veaux restent susceptibles à une infection suivante et, bien qu'ils ne deviennent pas tolérants et ne soient pas capables de réponse immunologique aux infections postérieures, les métacestodes de l'infection primaire demeurent viables, probablement pendant toute la vie de l'animal.

## Nématodes Gastro-intestinaux

Le stade L3 de trichostrongyle ingéré quitte son enveloppe, pénètre la muqueuse gastro-intestinale et se développe en L4 et L5 pour émerger dans le lumen de l'appareil gastro-intestinal et se développer pour évoluer en adulte habituellement 3 semaines environ après infection. Les adultes d'une infection primaire persistent dans l'appareil gastro-intestinal pendant des semaines voire plusieurs mois. La réaction immune aux trichostrongyles se développe graduellement, mais les moutons adultes, le bétail, et les chèvres qui ont été exposés à plusieurs reprises à l'infection à trichostrongyle deviennent hautement résistants à l'infection. Cette résistance peut également être induite artificiellement par l'administration par voie orale aux animaux adultes de deux doses de larves contagieuses irradiées. La résistance est associée à une réponse immune dans la muqueuse de l'intestin avec hypersensibilité, infiltration avec des lymphocytes, les mastocytes, et les éosinophiles liés à

leurs médiateurs, oedème, sécrétion de mucus avec participation d'IgE, d'IgG, et d'IgA. La réaction immune protectrice se manifeste par :

- 1 - fécondité réduite des parasites adultes,
- 2 - expulsion précoce des parasites adultes,
- 3 - la réaction d' "auto-guérison"
- 4- l'expulsion rapide des larves d'une nouvelle invasion.

Chacune de ces réponses peut être le résultat d'une réaction immunologique différente et s'exprimer indépendamment des autres

Un effet de la réaction immune est d'arrêter les vers adultes et de réduire leur fécondité.

Les effets d'anti fécondité sont l'œuvre des lymphocytes et n'exigent pas la participation des cellules inflammatoires de la moelle osseuse. L'anticorps apparaît important puisque le sérum immunisant est passivement transféré, les cellules B enrichies et l'IgA intestinal *in vitro* sont tous capables de diminuer la fécondité des nématodes.

Deuxièmement, la réaction immune peut induire une expulsion précoce des parasites adultes. Ceci est vu au laboratoire chez les animaux atteints de *Trichinella spiralis*.

Les mécanismes responsables de l'expulsion des parasites adultes ne sont pas entièrement compris. Le processus dépend des cellules T, des anticorps, en particulier T dépendants. IgG et IgE sont impliqués dans l'expulsion. Les médiateurs biologiquement actifs de l'inflammation (prostaglandines et amines) ont été impliqués comme médiateurs d'expulsion. Ainsi, une série de cellules (cellules de T, mastocytes, éosinophiles etc), anticorps (IgE, IgA, IgG) et médiateurs (prostaglandines, amines) sont impliquées dans l'expulsion immunologique de différentes espèces de nématodes adultes de l'intestin de divers animaux.

La réaction immune protectrice peut être exprimée par une protection contre la réinfection démontrée par une expulsion rapide des larves nouvellement invasives de nématodes qui peuvent être emprisonnées dans la muqueuse, inactivées par des anticorps IgA, IgG, IgM ou par le complément présent dans la muqueuse ou la lumière intestinale. Alternativement, des changements physiques peuvent être suffisants pour empêcher les vers de pénétrer la muqueuse. Ceux-ci sont alors expulsés par le péristaltisme intestinal. La majorité des larves chez les animaux immunisés sont exclues des villosités.

Ces différentes manifestations de la réaction immune contre les nématodes gastro-intestinaux peuvent être liées à la présence des antigènes spécifiques au stade larvaire sur les nématodes.

Ces antigènes ont été démontrés sur la surface de *T. spiralis*

Il y a une **composante génétique** définie à la capacité des espèces de répondre immunologiquement aux nématodes gastro-intestinaux.

La réaction immune protectrice normalement vue chez les ruminants adultes est supprimée dans la période de grossesse. En fin de grossesse et pendant la période de lactation, les larves nouvellement acquises peuvent s'établir et la fécondité des femelles augmente. Cette susceptibilité accrue à l'infection est liée aux effets immunosuppresseurs de la prolactine et d'autres hormones, et la réponse cellulaire (mitogène et transformation Ag- induite de lymphocyte, mastocyte et éosinophiles dans l'intestin) est supprimée.

**Le manque de sensibilité** immunologique des ruminants néonataux a été démontré chez les agneaux.

## **Immunité contre les Protozoaires**

### **Trypanosomes**

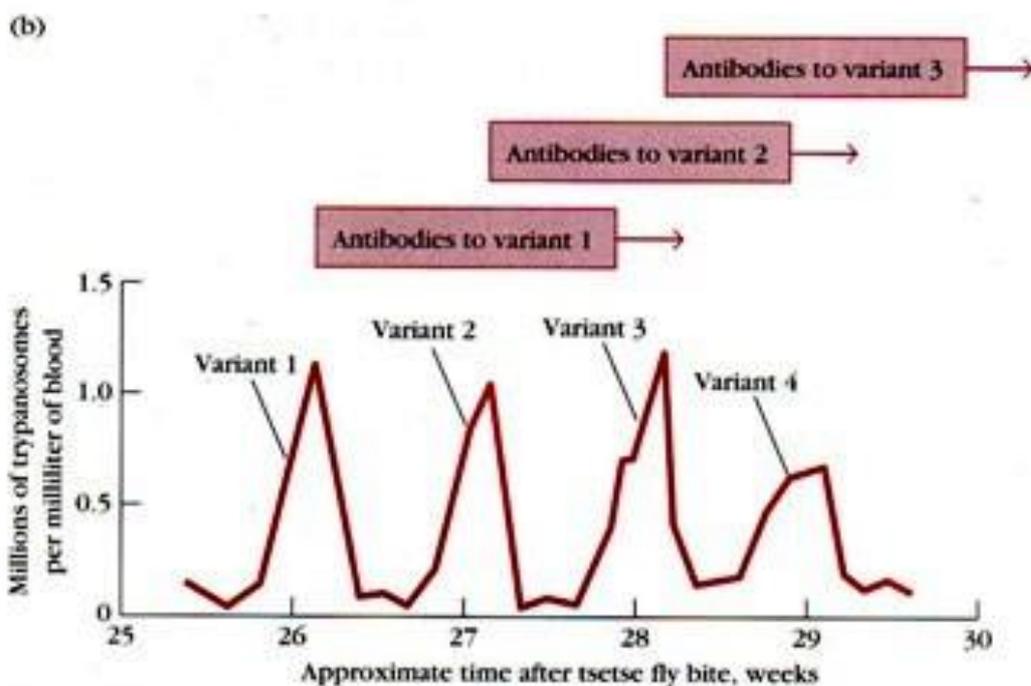
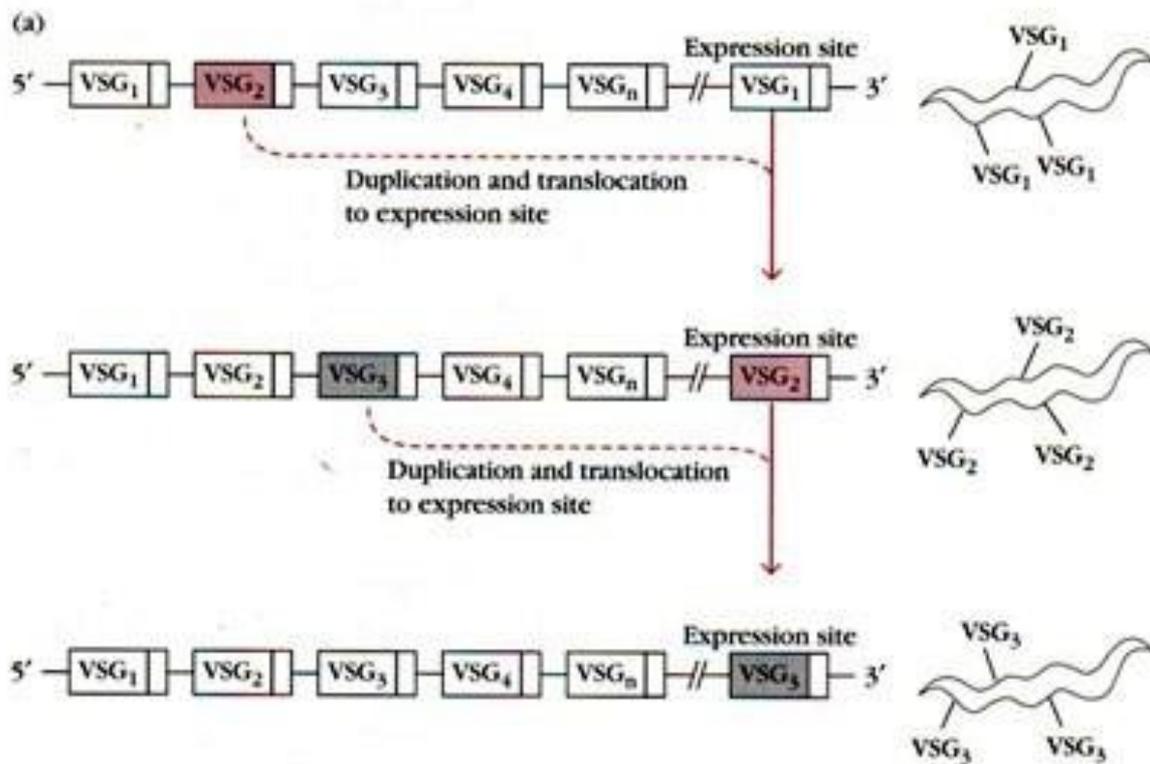
Les trypomastigotes métacycliques des espèces africaines de *Trypanosoma* injectées par la mouche tsé-tsé chez l'homme ou des animaux se multiplient rapidement par fission binaire dans la circulation, produisant une parasitémie ascendante. L'hôte développe rapidement une réaction immune à ces derniers et la parasitémie initiale baisse. Cette réaction immune est dirigée contre les antigènes de surface de la membrane des trypanosomes. Des études *in vitro*, par transfert passif de sérum et chez les souris thymectomisées, montrent des anticorps IgM et IgG comme médiateurs efficaces dans la destruction des trypanosomes. Les IgM sont particulièrement efficaces et causent une lyse rapide complément-dépendante des trypanosomes *in vitro* et *in vivo*. En outre, les trypanosomes sont agglutinés et opsonisés par des anticorps pour être phagocytés par des macrophages et des granulocytes et ceci semble être le mécanisme principal pour le déplacement des trypanosomes *in vivo*. Ce dernier peut se produire en l'absence du complément. Tous les types de cellules (monocytes, macrophages, neutrophiles, éosinophiles) participent à la phagocytose et la destruction, et l'IgM et les isotopes d'IgG les opsonisent tous pour la phagocytose.

En dépit de ces mécanismes effecteurs efficaces, les trypanosomes causent des infections graves et prolongées par leur habilité remarquable pour éviter les réactions immunes effectrices en changeant la composition antigénique de leur membrane externe (**variation antigénique**);

Les VSG (Variant Surface glycoprotein ou glycoprotéines variantes de surface) possèdent à leurs extrémités C-terminale un glycolipide qui attache le VSG à la membrane plasmatique du trypanosome et contient aussi un déterminant antigénique qui réagit contre toutes les différentes variantes du trypanosome. Cependant, cette réaction croisée déterminante (**CRD**)

est enfouie sous des molécules de protéine étroitement emballées et est ainsi inaccessible à la réaction immune de l'hôte. Ainsi, la mouche tsé-tsé injecte les trypanosomes métacycliques qui sont une population contenant plusieurs différentes VAT; la réponse d'anticorps aux trypanosomes dans la parasitémie primaire initiale élimine cette première population ; mais une fraction des trypanosomes exprimant des VSG différent peuvent alors proliférer pour induire une deuxième vague des parasites antigéniquement distincts dès le début ; ceci obtient alternativement, une deuxième réponse d'anticorps, et le processus est répété par des parasitémies successives de rechute, chaque population de rechute étant antigéniquement distincte de ses précurseurs.

Vu le succès remarquable avec lequel les trypanosomes évitent la réaction immune de l'hôte par l'expression répétée de nouvelles variantes antigéniques, il n'est pas étonnant que l'hôte ne puisse pas développer une immunité qui stoppe l'infection. Pareillement, des tentatives de **vacciner** des animaux contre la trypanosomiase ont échoué. Des animaux ont été immunisés avec des trypanosomes entiers ou des extraits de trypanosomes et du VSGs épuré. Les métacycliques de différents isolats géographiques *T. brucei rhodesiense* étaient différents et à moins d'un foyer endémique avait changé sensiblement sur environ 20 ans. L'immunisation contre le *T. brucei gambiense* peut être moins compliquée. Cependant, puisque les VAT (Variant Antigenic Type) de *T.b. gambiense* semblent être plus limitées et peuvent être plus stables, une autre méthode de contrôle immunologique pourrait être une transmission bloquée dans la mouche de tsé-tsé elle-même. Des chèvres ont été immunisées avec les trypanosomes non-enduits isolés dans la mouche tsé-tsé et plus tard infectés. L'évolution de l'infection chez les chèvres n'a pas été affectée par l'immunisation. Toutefois, le développement cyclique des trypanosomes dans la mouche tsé-tsé alimentée sur ces chèvres a été nettement supprimé d'une façon spécifique à l'espèce de *Trypanosoma*, vraisemblablement par des anticorps et/ou des cellules immunisées produites par la chèvre et ingérées par la mouche tsé-tsé avec les trypanosomes. L'immunisation de cette manière a pu, en théorie, réduire la transmission de la trypanosomiase. Cependant, la présence d'une grande population d'animaux réservoirs sauvages pourrait réduire l'impact d'une telle immunisation de bétail domestique.



**Figure 19-11** (a) Antigenic shifts in trypanosomes occur as gene segments encoding the variable surface glycoprotein (VSG) are duplicated and translocated to an expression site located close to the telomere. (b) Repeated antigenic shifts of VSGs in trypanosomes allows the organism to evade the humoral antibody response, resulting in successive waves of parasitemia. [Part (b) adapted from John Donelson, 1988, *The Biology of Parasitism*, Alan R. Liss.]

Il y a cependant, une **trypanotolérance** génétique parmi des races de bétail (N'dama, West African Shorthorn, Boran), mouton, chèvres, et gibier. Ceux-ci montrent des divers niveaux de trypanotolérance où les parasitemies et la maladie clinique sont supprimées et les animaux survivent bien qu'ils soient porteurs du parasite. La résistance innée se produit également chez l'homme pour les espèces de trypanosome auxquelles l'homme est non susceptible. Cette insensibilité chez l'homme a été associée à la lipoprotéine à haute densité,  $Ca^{2+}$ , et alpha2-macroglobuline dans le sérum induisant la lyse de toutes les espèces de *Trypanosoma* excepté *T.b. gambiense* et *T.b. rhodesiense*; c'est uniquement de cette manière que *T. brucei* peut être différencié de *T. b. gambiense* et de *T. b. rhodesiense*.

Une grande partie de la pathologie s'est associée à la trypanosomiase, dont l'immunosuppression, l'anémie, et les lésions inflammatoires de tissu prédominant, a été liée à la réaction immune de l'hôte. Des pathologies considérables sont observées dans le système immunitaire avec la désorganisation structurale d'une rate hypertrophiée et des ganglions lymphatiques. Beaucoup d'entre eux peuvent être associés à la prolifération lymphoïde particulière dans les régions de cellules B dépendantes. Beaucoup de cette expansion lymphoïde peut être vraisemblablement liée à la stimulation répétée du système immunitaire par le VSGs et des antigènes somatiques des vagues successives des parasites. Dans des infections de longue durée, il y a finalement épuisement de cellules lymphoïdes peut-être lié à l'épuisement clonal suite à la stimulation antigénique ou mitogène répétée.

**La suppression de la réponse immunologique** est observée pour la trypanosomiase chez les animaux de laboratoire, et la susceptibilité accrue aux infections bactériennes et virales et la réaction réduite à la vaccination ont été rapportées chez l'homme et des animaux.

Chez les souris une fraction de membrane des trypanosomes initialement non spécifique augmente l'activité de cellules T et B. Ceci a été suivi de suppression de fonction immune. Des cellules  $T_s$  et en particulier les cellules de macrophage suppresseur, qui peuvent être induites par la fraction de membrane, ont été identifiées. Récemment, une cellule supresseuse efficace qui interfère directement avec la sécrétion d'IL-2 par les cellules T stimulées par les antigènes et non spécifiquement stimulées a été identifiée. La sécrétion réduite d'IL-2 pourrait altérer la réponse de cellules T et B.

L'antigène libéré avec l'anticorps trypanosome-spécifique dans les complexes immuns ( $IC_s$ ) a des effets multifactoriels. Les  $IC_s$  induisent la suppression de la fonction de lymphocyte. Ils absorbent et activent le facteur de Hageman (ou facteur de coagulation) pour activer à leur tour le système de kallikrein.

Facteur de Hageman la formation résultant des enzymes protéolytiques et des peptides pharmacologiquement actifs mènera à la perméabilité vasculaire accrue et à l'oedème vu dans la trypanosomiase. La maladie d'IC<sub>s</sub> peut être responsable des lésions telles que la myocardite et la myosite avec dégénération, l'oedème, la nécrose, l'amaigrissement, et la douleur de fibre musculaire. Des IC<sub>s</sub> sont également considérés importants en étiologie de l'anémie. L'anticorps trypanosome-spécifique complexé avec l'antigène et le complément déposé sur les érythrocytes menant à leur séquestration et à leur destruction par les cellules réticulo-endothéliales. En outre, les facteurs hémolytiques résultant de la dégénération des trypanosomes ont également été observés dans le plasma de bétail et des animaux de laboratoire infectés par le trypanosome. La participation du système nerveux central et les signes neurologiques se produisent au cours de la trypanosomiase. Classiquement, il y a des vasculites avec infiltration périvasculaire des lymphocytes, des macrophages et des plasmocytes. Les IC<sub>s</sub> contribuent probablement à l'inflammation, à l'oedème, à l'infiltration cellulaire, et aux signes cliniques.

### **Trypanosomiase américaine**

*Trypanosoma cruzi* diffère nettement des trypanosomes africains. Bien que les trypomastigotes circulent dans le sang ils sont non-replicatifs, le parasite se multipliant à la place comme amastigotes dans les cellules hôtes. Les trypomastigotes métacycliques pénètrent dans la peau de l'hôte avec les fèces ou l'urine du vecteur reduvidé. Ils prolifèrent comme amastigotes dans des macrophages de la peau, sont libérés par la rupture de cellules pour circuler, et pénètrent d'autres cellules de tissu dans une série d'organes pour se multiplier comme amastigotes. Les cycles sont réitérés afin de multiplier des amastigotes dans les cellules hôtes et des trypomastigotes libérés dans la circulation sanguine continuent pendant 2 ou 3 mois. *T. cruzi* évite la réaction immune non pas par variation antigénique mais par séquestration intracellulaire. Le trypomastigote survit à la phagocytose en traversant la membrane du phagosome pour se retrouver dans la matrice cytoplasmique. En outre, les trypomastigotes métacycliques peuvent sécréter une substance, qui empêche la fusion lysosomale.

L'opsonisation par le sérum hyperimmun pour la phagocytose se produit dans le foie et la rate. **Les macrophages** peuvent être activés soit par les cellules T antigène-stimulées soit non spécifiquement. Les macrophages normaux agissent en tant que cellules hôtes, permettant la pénétration par la phagocytose des trypomastigotes et la multiplication des amastigotes ; mais les macrophages agissent également en tant que cellules effectrices dans la réaction

immune et détruisent les trypomastigotes quand ils sont activés, tuant vraisemblablement avant que le trypomastigote ait le temps de s'échapper par la membrane du phagosome. Les éosinophiles et les neutrophiles participent également à cet ADCC. Les dérivés réactifs de l'oxygène ( $H_2O_2$ ,  $O_2$ ) sont vraisemblablement responsables de la destruction.

Pendant et après la phase aiguë de la parasitémie, des amastigotes intracellulaires sont protégés contre la réaction immune en fonction de leur localisation. Cependant, cette protection est limitée parce que les cellules infectées expriment des antigènes de parasite sur leur surface. La destruction de ces cellules par des cellules Tc rendent *T. cruzi* intracellulaire susceptible à la phagocytose. Cette destruction, n'a cependant, pas semblé être limitée au MHC, ainsi le mécanisme exact de l'attaque de cellules Tc, lyse anticorps/via complément, ADCC, cellules NK, les cellules K, lymphokine activées, ou macrophages cytotoxiques, pour les cellules infectées reste en question.

Les trypomastigotes sanguins et les amastigotes intracellulaires peuvent recouvrir les anticorps de l'hôte comme complexes, empêchant vraisemblablement la destruction anticorps-dépendantes. Les trypomastigotes et les autres étapes chez les mammifères soutiennent une glycoprotéine de 90 kilodalton (Gp90) avec activité antiphagocytaire. Ce Gp90 a l'activité de glycosidase et peut enlever des parties de sucre agissant en tant que récepteurs non spécifiques responsables de la phagocytose et de la destruction. Le traitement de la trypsine empêche cette activité antiphagocytaire de même que l'opsonisation par l'anticorps. En outre, les trypomastigotes de certaines souches de *T. cruzi* causent la fabulation, c.-à-d., synthétise les protéases qui coupent le fragment Fc de l'immunoglobuline jointe laissant seulement la partie Fab attachée à la surface du parasite. La fabulation peut empêcher davantage d'attaque d'anticorps, empêche l'attachement de complément au fragment et ainsi à la lyse de Fc, et peut bloquer la phagocytose par l'absence du récepteur de Fc.

### **Plasmodium**

Les Sporozoites des espèces de Plasmodium injectées par les moustiques infectés pénètrent rapidement dans la peau et se multiplient de façon asexuée dans les hépatocytes produisant finalement de nombreux mérozoites. Le sporozoïte est recouvert d'une protéine de 45-kD appelée **circumsporozoite antigen** (CS). Les mérozoites pénètrent dans les globules rouges (GR) et se multiplient de manière asexuée par schizogonie pour produire plus de mérozoites. Ceux-ci sont libérés par la rupture des GR pour répéter des cycles de schizogonie. Certains mérozoites par la suite se développent dans les GR en gamétocytes mâles et femelles qui accomplissent le cycle de vie une fois ingérés par des moustiques. La réaction immune qui se développe contre *Plasmodium* tend à être spécifique pour chaque stade du cycle (sporozoites,

mérozoïte, étapes d'érythrocyte, gamétocytes). En zone endémique l'immunité protectrice serait d'abord dirigée contre les érythrocytes infectés, les étapes intraérythrocytique (schizonte, jeune trophozoïte) et contre le mérozoïte libre. L'immunité contre les sporozoïtes se développe plus graduellement et après exposition répétée à l'infection. Habituellement aucune immunité ne se développe contre les gamétocytes.

Les enfants de moins de 5 ans présentent l'immunité la plus faible. Cette faible réponse immune peut être mesurée par le dosage sérique des anticorps anti-sporozoïtes chez les enfants. Seulement 22% des enfants possèdent de tels Ac contre 84% chez les adultes.

L'immunité contre le Plasmodium se développe graduellement. L'infection primaire aura comme conséquence une parasitémie et une maladie aiguë souvent avec atteintes cérébrales. L'hôte peut mourir mais, s'il récupère, la parasitémie est commandée par la réaction immune. Il y aura les vagues successives de parasitémie dues à la variation antigénique du parasite, bien que la variation antigénique se produise beaucoup moins fréquemment que dans les trypanosomes. Les parasitémies chez les personnes vivant en zone endémique peuvent être associées à la maladie ou peuvent être subcliniques. On parle alors de semi-immunité contre le plasmodium.

Plusieurs facteurs contribuent à la faiblesse de la réponse immune contre le Plasmodium :

- Les multiples stades de développement au cours du cycle de développement du parasite impliquent un changement permanent des antigènes présentés au système immun.
- Les phases intracellulaires dans le foie et les GR permettent aux parasites de se développer à l'abri des attaques du système de défense de l'hôte
- Le sporozoïte, stade le plus accessible ne circule que pendant environ 30mn avant de pénétrer les hépatocytes, bien avant que la réponse anticorps-dépendante ne puisse se développer.
- Quand bien même la réponse contre le sporozoïte se développe, le parasite a la capacité de se débarrasser du CS antigène qui couvre sa surface, rendant l'anticorps inefficace.

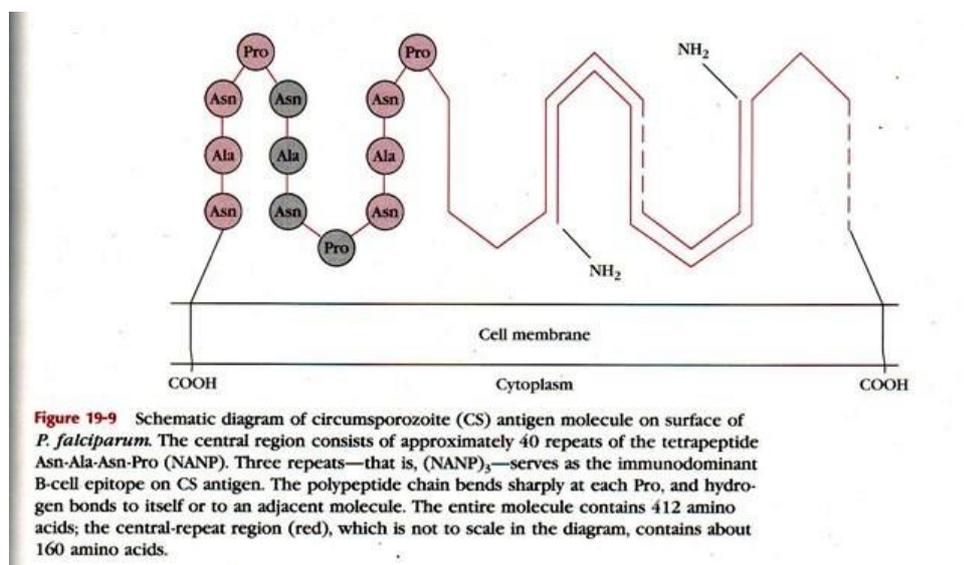
Des études expérimentales chez les primates, les rongeurs et les hommes en zone endémique montrent un rôle effecteur central des anticorps dans l'immunité protectrice par transfert de sérum maternel associé au complément et aux divers composants cellulaires (ex : macrophages).

En plus d'être variable, la réaction immune protectrice est également spécifique à l'espèce et de ce fait, non protectrice contre des espèces de différents secteurs géographiques. Les

anticorps ont un rôle effecteur central dans la protection et un centre principal des mécanismes anticorps-dépendants est dirigé contre les antigènes sur la surface des GR. Le GR une fois infecté subit divers changements antigéniques et structurels et les antigènes les plus importants dans l'immunité protectrice semblent être les divers antigènes néoformés qui sont exprimés par le parasite sur la surface du GR.

Les anticorps dirigés contre les antigènes superficiels des EI induisent l'agglutination, causent la lyse par le biais du complément, et opsonise l'EI pour la phagocytose. En outre, l'anticorps semble important parce qu'il empêche la liaison des EI aux cellules endothéliales. L'EI de schizonte de quelques espèces plasmodiales, en particulier *P. falciparum*, est séquestré dans la circulation après attachement aux cellules endothéliales de petits capillaires. Cette séquestration a deux effets. D'abord, la séquestration et la réaction immune à ces derniers EI séquestré semble importante en étiologie des symptômes cérébraux dans l'infection aiguë à *P. falciparum*. Deuxièmement, la séquestration favorise le développement et la survie du parasite puisqu'elle le soustrait également du filtrage non spécifique par la rate qui peut activer par les changements structurels dans la forme de GR et identifier la production de *novo* des molécules de galactose sur la surface de l'EI. La présence des boutons contenant les antigènes de protéine riches en histidine (HRP) sur la surface de l'EI induit l'adhérence endothéliale de cellules. Les cellules T stimulées par l'antigène activent des macrophages pour produire ces médiateurs solubles. En outre, les macrophages peuvent être activés non spécifiquement (BCG, *C. parvum*), peut-être par l'intermédiaire du lipopolysaccharide (LPS) et/ou de la stimulation de la cellule T non spécifique. Diverses molécules ont été impliquées en tant que médiateurs solubles, par exemple, le facteur nécrosant tumoral (TNF, cachectin), les radicaux O<sub>2</sub> libres (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH), et ceux-ci induisent la mort intraérythrocytique des parasites avec la formation de la "crise pycnotique dégénérée". Les personnes infectées produisent également les anticorps qui empêchent l'invasion du mérozoite de RBC. Un antigène potentiel pour cette réponse est la glycophorine Binding Protein (GBP) caractérisée par Ravetch et autres (1985) qui réagissent avec le glycophorine A et peut-être d'autres glycophorines et qui a été largement impliqué comme récepteur pour l'attachement de mérozoite et la pénétration de RBC. Les antisérums réagissent également avec le manteau de surface de mérozoite qui semble complexe et composé de plusieurs antigènes de sorte que les protéines de surface de grand poids moléculaire aient pu également être responsables de cette protection. Bien que les sporozoïtes injectés par des moustiques soient exposés aux réponses de l'hôte pour probablement moins de 30 minutes avant leur pénétration dans les hépatocytes, les anticorps sporozoïte-spécifiques se développent chez l'homme infecté. Ces anticorps sont présents chez

la plupart des personnes adultes infectées vivant en zone endémique et exposées à plusieurs reprises aux sporozoïtes. Les antisérums d'infection réagissent avec la surface des sporozoïtes et les anticorps monoclonaux aux polypeptides extérieurs neutralisent les sporozoïtes et empêchent l'attachement et la pénétration des sporozoïtes dans des cellules cible. La réaction immune aux sporozoïtes à l'avantage qu'elle semble réagir avec des isolats de différentes souches de *P. falciparum*. Une caractéristique commune et remarquable de tous ces antigènes est que les clones codent des sections contenant des sous-unités répétées d'acides aminés. Ces blocs d'ordres de répétition sont séparés ou flanqués des séquences non répétées d'acides aminés peu connus jusqu'ici. La CS protein de *P. falciparum* contient des répétitions de 4 acides aminés (Asn-Ala-Asn-Pro) répétés 37 fois dans un isolat brésilien et 23 fois dans un isolat thaï. Trois répétitions consécutives de ces derniers, (Asn-Ala-Asn-Pro) constituent l'épitope antigénique.



La CS protein de *P. vivax* contient 9 acides aminés en tandem répété 19 fois. L'antigène de surface d'érythrocyte infecté (Ring Erythrocyte Surface Antigen (RESA) contient 2 blocs de répétitions multiples de 8, 4, et 3 acides aminés et d'une répétition relative de l'acide aminé 11, 10, 9, et 8. L'antigène de répétition entremêlé par *falciparum* (FIRA) contient les blocs multiples de répétitions de hexapeptide. L'antigène de S (trouvé dans la circulation et en fluide in vitro de culture d'EI) d'un isolat de la Papouasie Nouvelle Guinée de *P.m. falciparum* contient un ordre d'acide aminé 11 répété 100 fois. Ainsi, la plupart de ces sous-unités de répétition sont courtes, bien que cela de la protéine de GBP comporte quatre répétitions de 50 acides aminés. Ces séquences répétées codent les épitopes qui sont immunodominants de sorte qu'une grande partie de la réponse d'anticorps aux diverses protéines soit dirigée contre ces épitopes de répétition. Ceci a suggéré leur potentiel comme vaccin. L'immunisation des

animaux de laboratoire avec du peptide synthétique du CS de *P. falciparum* (Asn-Ala-Asn-Pro) 3 ou (NANP) 3 a couplé à un porteur ou une protéine de fusion de coli a entraîné une production élevée d'anticorps capables de neutraliser des sporozoites *in vitro*. Récemment, une protection incomplète contre les étapes sanguines de *P. falciparum* a été induite chez quelques singes d'Aotus par l'immunisation avec des fragments de RESA dérivé d'*E. coli*. L'existence d'un grand nombre de régions répétées est avantageuse à la survie du parasite et délétère au développement d'une réaction immune protectrice.

Une méthode alternative de lutte contre la malaria est l'immunisation contre les étapes sexuelles du cycle de vie dans les moustiques. L'hôte vertébré ne répond normalement pas aux stades sexuels du cycle de vie. Cependant, la vaccination des animaux de laboratoire avec divers stades sexuels (micro- et macrogamètes) a induit la production d'anticorps contre ces stades sexuels. Des animaux étaient inoculés de Plasmodium et exposé aux moustiques l'ingestion de l'anticorps de centre serveur et des éléments cellulaires avec les gamétocytes a bloqué la formation des oocystes sur la surface du mur d'estomac de moustique.

L'infection avec des espèces de *Plasmodium* cause également la une immunosuppression au moins contre quelques antigènes indépendants (par exemple, production d'anticorps de moutons).

Les conséquences immunopathologiques principales de la malaria sont l'anémie, manifestations cérébrales, glomérulonéphrite, splénomégalie, et immunosuppression. La suppression non spécifique des réactions immunes par l'infection palustre peut expliquer la sévérité des infections virales et bactériennes concomitantes chez les enfants paludéens et leur réponse par anticorps réduite à la vaccination. D'autres facteurs suggérés dans la pathogénie sont hypergammaglobulinémie avec l'activation polyclonale de cellules B peut-être par un défaut dans l'activité de cellules de solides totaux de rate. Les mécanismes importants pour l'anémie de la malaria sont rupture physique de RBCs, déplacement de RBCs de la circulation, et dans certains cas de dyserythropoiesis. On ne détermine pas toujours entièrement à quelle distance ceux-ci expliquent l'anémie, mais les études *in vitro* suggèrent une contribution des facteurs immunologiques dans l'anémie par l'élimination de GR non infectés de la circulation.

L'agrégation de neutrophiles et de macrophages dans les poumons, leur stimulation, et dégagement des médiateurs ont pu causer les dommages endothéliaux capillaires avec des œdèmes pulmonaires et les signes respiratoires souvent vus dans le paludisme à *P. falciparum*. Des cellules endothéliales dégénérées peuvent être observées dans le cerveau.

### **Vaccin anti-palustre**

La plupart des approches pour le développement d'un vaccin sont axées sur le stade sporozoïte.

Des tentatives d'immunisation par injection de parasites atténués par irradiation aux R-X ont montré une nette augmentation des réponses immunes humorale et cellulaire chez les rongeurs, les singes et les volontaires humains mais cette approche n'est pas faisable à cause de la quantité de parasite requise pour la production de tels vaccins. Une autre approche consiste à l'identification des épitopes immunodominants de cellules B et T sur différents stades de Plasmodium. Après identification des épitopes, des peptides synthétiques contenant ces épitopes pourront être préparés, ou alors des anticorps monoclonaux spécifiques à ces épitopes pourront être développés. Ces deux approches continuent d'être menées.

Les stades hépatiques ont très souvent été des cibles de vaccins contre le paludisme. Les antigènes correspondants utilisés comme candidats vaccins sont appelés **Liver Stage Antigen** LSA1, LSA 2 et LSA3.

Le professeur colombien Manuel Elkin Patarroyo développa en 1987 le premier vaccin synthétique fp 66 contre *P. falciparum*. Il l'offrit à l'OMS en 1992. Ce vaccin reste encore à améliorer pour une protection totale.

Une approche plus récente consiste en une vaccination en deux étapes : une immunisation primaire au virus atténué de la vérole aviaire **FP9** suivie d'une injection de Modified Virus Ankara (MVA), tous les deux recombinants pour la construction de l'antigène pré-érythrocytaire Multiple Epitope string and Thrombospondin-Related Adhesion Protein (**ME-TRAP**).

#### ***14.3.5 Leishmania***

L'injection des promastigotes par les phlébotomes infectés dans la peau est suivie de l'entrée des promastigotes dans les macrophages. Les promastigotes intracellulaires se transforment en amastigotes capables de se multiplier et les amastigotes libérés par la rupture des cellules infectées réinfectent de nouvelles cellules. Les macrophages infectés peuvent rester au site cutané de l'infection ou aller vers d'autres sites cutanés, mucocutané, ou viscéraux entraînant une gamme étendue de récurrences cutanées et viscérales de leishmaniose. Cet éventail de manifestations de la maladie dépend des espèces de parasite mais également de l'hôte, de l'immunocompétence, de l'âge, et du statut génétique. Les réponses chez l'homme varient du caractère réfractaire complet aux lésions autocuratives ou aux infections mortelles aiguës. L'établissement initial de l'infection exige l'attachement du promastigote l'endocytose

par les macrophages, la survie et la multiplication comme amastigotes dans le phagosome du macrophage. Ce processus est **récepteur-dépendant**. Il y a probablement une interaction complexe entre les ligands à la surface du parasite et les récepteurs de macrophage pour l'attachement et la phagocytose. D'abord, les promastigotes (et les amastigotes) activent le complément par l'intermédiaire de la voie alternative. Cette activation est la plus faible chez *L. donovani* qui active le complément plus efficacement par la voie classique induite par une agglutinine naturelle. Cette prise C3 peut alors avoir comme conséquence la lyse, la concentration du complément, ou une plus grande destruction des promastigotes par des macrophages. Le C5a libéré pendant l'activation du complément agit comme chimiotaxine attirant des macrophages pour devenir infectés, et le C3bi se lie au promastigote et facilite la phagocytose par l'intermédiaire du récepteur de macrophage (CR3). Un autre récepteur identifié sur des promastigotes est un antigène de membrane d'une glycoprotéine de 63 kilodalton (Gp63) qui se lie à un récepteur complémentaire sur des macrophages. Un troisième récepteur impliqué est un glycolipide (lipopolysaccharide de *Leishmania*, L-LPS). Sous sa forme plus simple, la leishmaniose cutanée simple est caractérisée d'abord par une papule qui est un granulome de macrophage dans lequel les amastigotes se multiplient. Ceci donne une nécrose et un ulcère sec ou humide. Par la suite l'ulcère guérit spontanément, laissant une cicatrice. Ces lésions sont dites autocuratives et peuvent s'ulcérer. Les Lymphocytes B et T jouent un rôle important dans ce processus. L'hôte devient alors fortement immunisé contre la réinfection. Des réactions d'hypersensibilité retardée (ou hypersensibilité de type IV) ou DTHS sont impliquées dans la pathologie (formation de nodule et d'ulcère) et dans l'élimination et l'immunité de parasite contre la réinfection. Les macrophages activés empêchent également la croissance et résistent à l'infection par des espèces de *Leishmania*. Le  $\gamma$ -Interféron peut être important à cet égard.

### **Immunité contre des arthropodes**

La réponse immunologique contre les arthropodes a fait l'objet de peu d'attention comparée à celle aux helminthes et aux protozoaires. Beaucoup d'arthropodes induisent une réaction immune protectrice de l'hôte, mais l'importance pour l'immunité protectrice est le degré de contact entre le parasite et l'hôte, en particulier la longueur du contact pendant l'alimentation par l'ectoparasite. Fréquemment, cependant, l'immunopathologie est la manifestation principale de la réaction immune. Immédiat, retardé, Arthus et réactions cutanées de peau de basophile sont de la plus haute importance dans la pathogénie de la maladie et, où la protection se développe, ces réponses d'hypersensibilité semblent être étroitement liées à la

protection. En plus de l'immunité protectrice, l'animal peut réduire les nombres d'ectoparasites de peut-être 50% physiquement en frottant et en rayant en réponse à l'élément pruritic de la réaction d'hypersensibilité. La plupart des études ont été confinées aux examens histologiques de la réponse pathologique. Les antigènes responsables de l'induction de l'immunité ont été rarement examinés tandis que les mécanismes responsables de la protection contre l'immunopathologie demeurent indéterminés.

### **Immunité contre Puces et moustiques**

La réponse immune de l'homme et des animaux de laboratoire à la morsure des puces et des moustiques a été classifié en cinq étapes :

I - période de sensibilisation sans réaction

II - réaction de DTSH à l'infiltration des monocytes et lymphocytes dans le derme avec un composant cutané possible d'hypersensibilité de basophile à 24-48 h

III - une période où ITHS avec l'infiltration forte des éosinophiles à la minute 20-30 est suivi d'une réaction de DTSH

IV - ITHS seulement

V - désensibilisation avec perte de réactivité qui s'est développée expérimentalement après exposition des jours 80-180.

La piqûre d'un moustique ou d'une puce pour sucer le sang est passagère. L'irritation qui résulte peut être extrême. Heureusement, dans des secteurs endémiques, la population indigène sans interruption exposée est désensibilisée. Habituellement, seuls les visiteurs sont inquiétés. En outre, l'interruption de l'exposition (par exemple, saisonnière) peut avoir comme conséquence un retour à l'hypersensibilité ou à un état hypersensible continu. Chez les puces les antigènes sont des haptènes (4 et 10 kilodaltons) qui lient au collagène pour devenir immunogènes, mais la participation des anticorps et des basophiles dans la réaction d'ITHS a été récemment déterminée. La saturation de l'anticorps d'IgE avec de l'antigène ou l'induction des systèmes de cellules supresseuses pour empêcher la production d'IgE demeurent des hypothèses attrayantes. De plus, l'efficacité de la désensibilisation artificielle par l'injection répétée de l'antigène demeure controversée.

### **Poux**

Bien que les lésions graves à l'infection de poux, en particulier ceux avec les poux de mastication, ne soient pas souvent vus, les réponses immunes d'hypersensibilité à la succion, peuvent avoir comme conséquence des irritations et excoriations intenses. L'infection avec les

poux est caractérisée par l'infiltration du derme par les mastocytes dégranulés, les éosinophiles, et également les cellules mononucléaires à l'origine des réponses d'ITHS et de DTHS qui ont été obtenues après injection d'antigène dans des humains et des souris atteints de *Pediculus humanus*. Les mécanismes de l'immunité protectrice sont inconnus mais l'hypersensibilité et la vasoconstriction prononcée vues dans la peau peuvent contribuer à la protection.

### **Immunité contre les acarides**

*Sarcoptes scabiei*, provoque des réactions d'hypersensibilité qui causent des lésions de peau et semblent corrélées avec la résistance. Après environ 4 semaines de multiplication des acarides et de sensibilisation, les lésions se développent et s'étendent, en fonction de la population d'acarides avec pic vers 3-4 mois. Ceci est suivi d'un déclin rapide dans des nombres d'acarides mais les lésions persistent pendant plusieurs mois. Les lésions de peau excessivement évidentes, avec une infiltration fondamentale des neutrophiles dans l'épiderme et les éosinophiles, les cellules mononucléaires, et les mastocytes dans le derme, suivent de près le développement de l'infection. La nature immunologique de la pathologie est suggérée par la présence des réactions d'ITHS et de DTHS plus les anticorps homocytotropiques dans les individus infectés et précédemment infectés. Des dépôts de complément et d'immunoglobuline peuvent être vus à la jonction dermoépidermale. En outre, en cas de réinfection, les lésions de peau qui se sont développées à moins de 24 h coïncident avec le rejet de l'infection chez quelques individus. Il est probable que la réaction d'hypersensibilité soit une partie intégrale de la réponse protectrice, ITHS de type I avec la perméabilité vasculaire accrue, infiltration intense avec des éosinophiles, oedème cutané marqué, et l'effusion du fluide séreux par l'épiderme sont enregistrées chez les animaux atteints de nonburrowing, acarides d'espèces de *Psoroptes*. Des anticorps de circulation et les antigènes d'espèces de *Psoroptes* ont été démontrés dans plusieurs espèces de centre serveur. Pruett *et al* (1986) ont montré que l'élévation des titres de circulation d'anticorps est corrélée à l'ITHS avec la dermatite et ont suggéré que ceux-ci avaient comme conséquence une accumulation de fluide sur la peau et pourraient fournir un environnement favorable pour la multiplication des acarides pendant une infection primaire.

### **Immunité contre les tiques**

L'infection par des tiques provoque principalement une réaction d'hypersensibilité. L'irritation de la réaction d'hypersensibilité cause la perte de production mais l'irritation a également

comme conséquence le toilettage et le déplacement physique d'une proportion de tiques. Cette immunité peut réagir de façon croisée entre les étapes de cycle de vie. L'immunité protectrice contre des ixodes se manifeste par : un temps d'alimentation prolongé, un nombre diminué de tiques joints, poids réduit de tiques alimentés, peu de larves ou nymphes capables d'accomplir leur mue à la prochaine étape, et un nombre et une viabilité réduits des oeufs pondus par les tiques femelles. L'évaluation de la suppression des réponses de l'hôte de tique d'argasid pourrait être fructueuse en raison de l'évidence pour un agent de blocage d'histamine dans des glandes salivaires de *Rhipicephalus sanguineus*. La réponse supprimée des lymphocytes dans le ganglion lymphatique est induite en alimentant des tiques, et la présence des facteurs dans la salive d'*Ixodes dammini* empêche l'agrégation de plaquette aussi bien que la production d'IL-2 par des lymphocytes. La réponse histopathologique aux morsures de tique est essentiellement une hypersensibilité de basophile (mastocyte)/éosinophile qui varie légèrement avec des espèces de tique, probablement avec la profondeur à laquelle les trompes de tique pénètrent dans la peau. Sur une infection primaire de tique, peu d'histopathologies sont obtenues : les neutrophiles peuvent prédominer; les nombres de cellules de Langerhans diminuent et peuvent être impliqués dans la présentation d'antigène suivant leur migration vers les ganglions lymphatiques; l'infiltration de mastocyte intense et souvent de basophiles et éosinophiles dans le derme peuvent être vus plus tard. Sur la réinfection la réponse est rapide: à moins de 6-24 h le derme entourant les trompes est intensément infiltré avec les basophiles et les éosinophiles, qui peuvent être dégranulés. Les cellules de Langerhans augmentent, et un abcès rempli de fluide peut se développer autour des trompes. Les cellules de Langerhans semblent nécessaires pour le développement et l'expression de la résistance en tant que cellules présentatrices d'antigènes (Nithiuthai et Allen 1985). Les réactions et protection d'hypersensibilité contre des tiques a été transférée avec des lymphocytes et/ou avec le sérum, bien que le degré de protection ait été varié (ou absent) entre les expériences. Les cellules T, IgG1, et probablement par le fendage de CS sont importantes dans la résistance et le recrutement des basophiles et des éosinophiles dans les lésions. Les IgG1 homocytotropic, IgE, mastocytes, et éosinophiles semblent importants dans la protection mais leurs rôles relatifs peuvent être spécifiques à l'espèce. Ainsi, le mât cellule-déficient, en outre, le traitement de sérum antibasophile des cobayes ont éliminé la réponse basophile et la protection à *Amblyomma americanum*; cet effet était seulement partiel après traitement de sérum d'anti-éosinophile. Les médiateurs inflammatoires, en particulier histamine et sérotonine, sont libérés par les cellules autour des trompes de la tique semblent importants en faisant détacher la tique avant réplétion, mais encore le rôle relatif de divers médiateurs peut

varier entre les espèces animales et la tique (Brown et Askenase 1985). Toutes les races et individus des animaux acquièrent la résistance au même degré. Généralement, *Bos indicus*, races de zébu, développent un degré de résistance beaucoup plus élevé plus rapidement que le *Bos Taurus*, races européennes. Cette résistance est héritable de sorte que des contraintes du bétail capables de devenir de haute résistance aux tiques aient été développées. La résistance de tique a été induite artificiellement avec des antigènes de glande salivaire (Brown *et al.*, 1984). Cependant, l'hypersensibilité et la protection n'ont pas été différenciées, si elles peuvent être séparées, les conséquences de l'hypersensibilité et le souci de tique accompagneront la vaccination. Néanmoins, une réduction du nombre de tiques alimentées réduira le nombre de réactions d'hypersensibilité. En outre, l'analyse détaillée des antigènes en salive de tique et leur ordre de production en alimentant probablement ont pu séparer les antigènes responsables de la protection et de l'hypersensibilité. On le connaît par exemple qu'il y a deux phases apparentes du rejet des tiques, alors que les différents types de cellules acinaires et donc les antigènes vraisemblablement injectés dominant au cours de la période d'alimentation (Marcheur *et al.*, 1985).

Une approche alternative à la vaccination est de dévier les mécanismes de résistance d'hypersensibilité par l'activation avec des extraits d'organe de tique, ceux-ci qui sont des antigènes auxquels l'hôte n'est pas normalement exposé. Les antigènes somatiques du *Boophilus microplus* femelle adulte ont induit une protection de 70%-90% dans certains cas chez tous les animaux. Un avantage de la réponse immune aux tiques est que, en dépit d'évidence pour la réactivité immunologique supprimée dans le ganglion lymphatique s'écoulant induit par attaque de tique, il y a évidence pour la transmission réduite de quelques maladies transmises par morsure de tique, au moins dans les animaux de laboratoire immunisés.