

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2017

THÈSE N°

**La place des vaccins dans la prise en charge
des infections d'origine parasitaire**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 06 Juin 2017

par

Guillaume PACAUD

né le 12 janvier 1987, à Périgueux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Gilles DREYFUSSPrésident
M. le Docteur Bertrand COURTIOUXJuge
Mme le Docteur Jeanne COOK-MOREAUJuge
Mme le Docteur Marie JERVAISEJuge

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment mon directeur de thèse, M. Bertrand COURTIoux, pour m'avoir fait confiance et aiguillé sur le thème de cette thèse, pour son intérêt et son soutien, sa disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Au terme de ce parcours, je remercie également celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissé ces derniers mois pour achever cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années. Je suis redevable à mes parents, Maurice et Yolande PACAUD, pour leur soutien moral et matériel et leur confiance indéfectible dans mes choix tout au long de mes études. Enfin, j'ai une pensée toute particulière pour ma sœur, Estelle PACAUD, ainsi que pour mes amis proches dont le soutien permanent m'a permis d'achever cette thèse.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

| | |
|---|----|
| Introduction..... | 8 |
| 1. La vaccination..... | 9 |
| 1.1. Historique | 9 |
| 1.2. Principes et objectifs | 11 |
| 1.2.1. Immunologie | 11 |
| 1.2.1.1. Définition | 11 |
| 1.2.1.2. Concepts..... | 12 |
| 1.2.1.3. Principaux acteurs de la réponse immunitaire | 14 |
| 1.2.2. Intérêts de la vaccination..... | 26 |
| 1.2.2.1. Principe | 26 |
| 1.2.2.2. Applications de la vaccination en France..... | 27 |
| 1.3. Différents types de vaccins | 28 |
| 1.3.1. Vaccins vivants atténués..... | 28 |
| 1.3.2. Vaccins vivants recombinants | 29 |
| 1.3.3. Vaccins inactivés..... | 29 |
| 1.3.4. Vaccins synthétiques | 29 |
| 1.3.5. Anatoxines | 30 |
| 2. Parasitoses à protozoaires intéressant la recherche vaccinale | 31 |
| 2.1. A propos des parasitoses..... | 31 |
| 2.2. Apicomplexa | 31 |
| 2.2.1. Paludisme | 32 |
| 2.2.1.1. Définition | 32 |
| 2.2.1.2. Cycles de développement du parasite et espèces responsables..... | 34 |
| 2.2.1.3. Caractères biologiques et biochimiques concernant <i>Plasmodium falciparum</i> | 37 |
| 2.2.1.4. Epidémiologie..... | 38 |
| 2.2.1.5. Physiopathologie d'une infection à <i>Plasmodium falciparum</i> | 39 |

| | |
|---|----|
| 2.2.1.6. Réponse immunitaire | 40 |
| 2.2.1.7. Diagnostic | 40 |
| 2.2.1.8. Thérapeutique | 41 |
| 2.2.2. Toxoplasmose..... | 43 |
| 2.2.2.1. Définition | 43 |
| 2.2.2.2. Cycle de développement du parasite et espèce responsable | 44 |
| 2.2.2.3. Epidémiologie..... | 46 |
| 2.2.2.4. Physiopathologie | 46 |
| 2.2.2.5. Réponse immunitaire | 47 |
| 2.2.2.6. Diagnostic | 47 |
| 2.2.2.7. Thérapeutique | 48 |
| 2.3. Trypanosomes | 49 |
| 2.3.1. Leishmaniose..... | 50 |
| 2.3.1.1. Définition | 50 |
| 2.3.1.2. Cycle de développement..... | 51 |
| 2.3.1.3. Epidémiologie et symptomatologie | 52 |
| 2.3.1.4. Diagnostic | 54 |
| 2.3.1.5. Traitement..... | 55 |
| 2.3.1.6. Prophylaxie | 55 |
| 2.3.2. Maladie du sommeil | 56 |
| 2.3.2.1. Définition | 56 |
| 2.3.2.2. Cycle de développement..... | 57 |
| 2.3.2.3. Épidémiologie et symptomatologie | 58 |
| 2.3.2.4. Diagnostic | 59 |
| 2.3.2.5. Traitement | 60 |
| 2.3.2.6. Prophylaxie | 61 |
| 2.3.3. Maladie de Chagas | 61 |
| 2.3.3.1. Définition | 61 |

| | |
|--|----|
| 2.3.3.2. Cycle de développement..... | 62 |
| 2.3.3.3. Épidémiologie et symptomatologie..... | 63 |
| 2.3.3.4. Diagnostic..... | 65 |
| 2.3.3.5. Traitement..... | 65 |
| 2.3.3.6. Prophylaxie..... | 66 |
| 3. L'efficacité relative des vaccins sur les parasitoses..... | 67 |
| 3.1. L'immunité humaine vis-à-vis des parasites..... | 67 |
| 3.1.1. Généralités..... | 67 |
| 3.1.2. Les différents acteurs de l'immunité anti-parasitaire..... | 68 |
| 3.1.2.1. L'importance des lymphocytes T..... | 68 |
| 3.1.2.2. L'importance des lymphocytes B et des anticorps..... | 69 |
| 3.1.2.3. Le rôle des macrophages, des neutrophiles, des éosinophiles et des plaquettes..... | 70 |
| 3.1.3. Les mécanismes d'échappement au système immunitaire..... | 71 |
| 3.1.3.1. Les parasites résistant aux cellules du complément..... | 71 |
| 3.1.3.2. Les parasites intracellulaires..... | 71 |
| 3.1.3.3. Les parasites utilisant la variation antigénique..... | 72 |
| 3.1.3.4. Les parasites formant des kystes..... | 72 |
| 3.1.3.5. Les parasites résistants aux processus immunitaires..... | 72 |
| 3.1.3.6. L'inhibition de la réponse immune..... | 73 |
| 3.1.4. L'effet pathogène de la réponse immunitaire..... | 74 |
| 3.2. La vaccination antiparasitaire..... | 75 |
| 3.2.1. Les vaccins contre les parasites humains n'ont pas vu le jour..... | 75 |
| 3.2.2. La recherche..... | 75 |
| 3.2.2.1. Paludisme..... | 75 |
| 3.2.2.2. Toxoplasmose..... | 84 |
| 3.2.2.3. Leishmaniose..... | 86 |
| 3.2.2.4. Maladie du sommeil..... | 87 |

| | |
|--|----|
| 3.2.2.5. Maladie de Chagas | 88 |
| 4. Les perspectives concernant la vaccination anti-parasitaire : intérêts économiques et réalisabilité | 91 |
| Conclusion..... | 93 |
| Références bibliographiques | 95 |

Introduction

Les parasites sont des agents infectieux connus du grand public par leurs traits les plus généraux même si chacun connaît l'existence des parasites les plus notables, l'amalgame entre le mot "parasite" et le mot "vers" est bien trop fréquent. En effet, les parasites se présentent sous de nombreuses formes et leur mécanisme d'infestation vis à vis de l'homme est ainsi plus complexe qu'un virus ou qu'une simple bactérie. C'est pourquoi l'immunologie dans le domaine de la parasitologie - et plus précisément la prophylaxie anti-parasitaire - est un sujet sérieux, permettant d'éviter le recours aux traitements curatifs qui sont parfois d'une efficacité relative ou difficilement supportés et la place d'un vaccin antiparasitaire est donc une problématique à analyser.

Le thème de l'immunologie abordé en ouverture de cette thèse traite de l'immunologie humaine au sens général, décrivant la vaccination d'un point de vue historique, mais aussi les rudiments et les objectifs de la prophylaxie au sens large chez l'Homme. Un sommaire rapide des diverses sortes de vaccins produits à l'heure actuelle ainsi que leurs applications clos cette première partie.

La seconde partie consiste en un descriptif du développement de divers parasites de l'Homme régulièrement rencontrés et observés, que ce soit en France ou dans d'autres régions plus exotiques du globe, et dont les noms sont connus dans le monde entier tant le nombre de leurs victimes est important. Le traitement curatif actuellement utilisé contre ces différentes parasitoses est abordé ainsi que la prophylaxie médicamenteuse ou mécanique mise en place.

Enfin, les limites de la vaccination antiparasitaire ainsi que la faisabilité de la mise en place de mesures de prophylaxies dans les populations les plus touchées soulèvent de nombreuses questions sur l'efficacité de ces traitements. Cette problématique mène au sujet de la dernière partie de cette thèse, ouvrant le thème de la faisabilité de la mise en œuvre des mesures prophylactiques dans les pays concernés.

1. La vaccination

1.1. Historique

Les premiers pas de l'immunisation concernent tout d'abord la variole, qui est une maladie infectieuse d'origine virale. Ils ont été rapportés de l'empire ottoman aux alentours du 16^{ième} siècle.

Plusieurs méthodes sont alors utilisées pour mettre en contact un patient avec une forme supposée peu virulente de la maladie. Certains déposaient des squames ou du pus de patients atteints au contact de la muqueuse nasale de jeunes patients, d'autres injectaient en sous-cutané le liquide provenant des plaies des patients atteints. Le résultat espéré était à ce moment-là de provoquer une infection bien plus atténuée que la réaction normale à l'infection et de provoquer une immunité à la variole pour tout le restant de la vie du patient. Le médecin et mathématicien Daniel Bernoulli prouva statistiquement que cette pratique aurait permis de gagner environ trois ans d'espérance de vie à la naissance dans son *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, & des avantages de l'inoculation pour la prévenir*, publié en 1766 [1].

Par la suite, certains étudièrent l'immunisation des humains concernant la variole en inoculant la variole des vaches à ces derniers. En effet il est possible d'isoler le virus de la variole sur le pis de la vache. Autour de 1770, Benjamin Jesty, un fermier anglais, et autour de 1790, Peter Plett, un maître d'école allemand firent les premiers pas concernant cette pratique [2].

Au cours de l'année 1796, le médecin d'origine anglaise Edward Jenner se penche également sur cette immunisation via la variole de vache lorsqu'il se rend compte que les garçons de ferme vivant à proximité des bovins ne contractaient pas la variole eux-mêmes. Le 14 mai 1796 (figure 1), il injecta à un jeune garçon de 8 ans, James Phipps, une solution concoctée à partir du pus prélevé sur Sarah Nelmes, une fille de ferme infectée par la variole des vaches, nommée également « vaccine », ce qui inspirera Pasteur afin de donner plus tard un nom à cette pratique. Quelques mois plus tard, il inocula la variole contractée habituellement chez l'humain à ce même enfant qui s'est alors montré être immunisé [3].



Figure 1 : Peinture illustrant la vaccination par Edward Jenner en 1796

Peinture par Gaston Mélingue, tirée du livre *Great men and famous women: a series of pen and pencil sketches of the lives of more than 200 of the most prominent personages in history*. Copyright, 1894, by Selmar Hess (Domaine public)

Edward Jenner met alors en lumière le principe fondamental de la réduction du nombre de germes lors du passage d'une espèce animale à une autre, ce qui représente les prémices de la vaccination moderne [3].

Entre 1875 et 1885, Louis Pasteur (figure 2) s'évertue à prouver le rôle des bactéries dans les infections, en médecine ainsi qu'en chirurgie. Il va pour cela baser ses études sur le choléra des poules. Pour cela il utilise d'anciennes souches qu'il gardait dans son laboratoire. Les poules infectées par ces souches tombent malades mais ne meurent pas et cela même si il leur inocule un germe parfaitement virulent. C'est le principe du vaccin vivant atténué. Ainsi, en 1881, Pasteur décrit la vaccination comme « des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle » [4].

C'est également en 1881 que Louis Pasteur parvient à isoler et inactiver l'agent infectieux de la rage à partir d'animaux morts et c'est donc en 1885 qu'il prépare le tout premier vaccin humain atténué contre la rage [4]

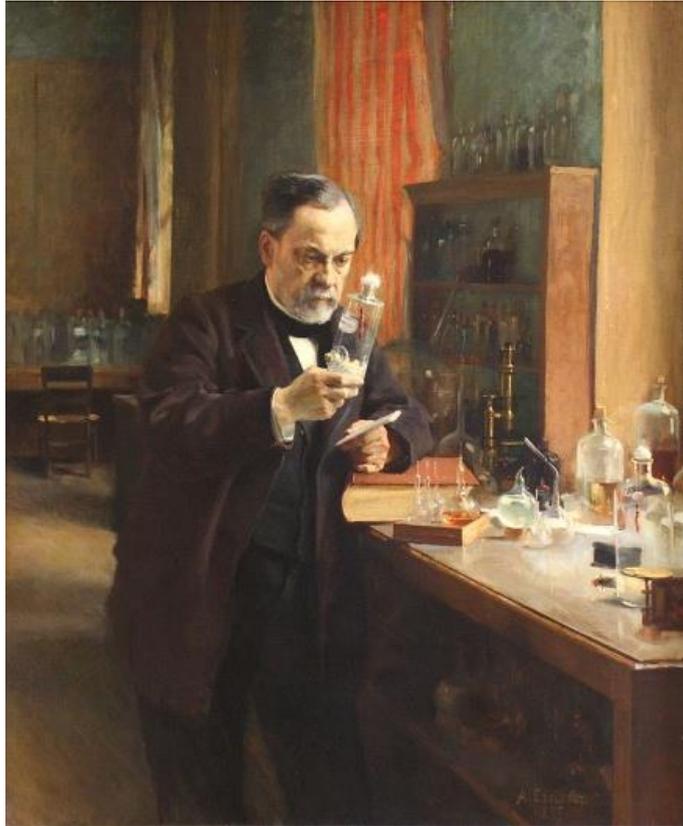


Figure 2 : Peinture illustrant Louis Pasteur dans son laboratoire par Albert Edelfeldt en 1885 (Domaine public)

Suivront au cours des années 1900 des vaccins tels que le BCG contre la tuberculose, le vaccin contre la diphtérie et le tétanos, un vaccin contre la poliomyélite. Ce sont tous ces vaccins qui permettent de repousser de nombreuses épidémies et même d'éradiquer mondialement certaines maladies comme la variole par exemple.

1.2. Principes et objectifs

1.2.1. Immunologie

1.2.1.1. Définition

L'immunologie est la science étudiant le système immunitaire dans son ensemble. Pour ce qui est de l'immunologie humaine, elle concerne la défense au cours d'un processus physiologique de notre organisme. Cette réponse intervient à l'encontre d'agents pathogènes tels que les virus, les bactéries et les protozoaires susceptibles de nous agresser. Cette science concerne également les lupus, les greffes d'organes ou encore les réactions allergiques.

1.2.1.2. Concepts

Tout être vivant possède une identité biologique propre, sur le plan immunitaire. C'est pourquoi l'immunologie se concentre autour de deux principaux concepts nommés le « soi » et le « non-soi ». Le soi est donc le propre de chaque organisme, lui appartenant de manière exclusive, le définissant et le différenciant de tout autre individu ou organisme extérieur. Par opposition le non-soi est très simplement ce qui n'est pas compris dans l'ensemble du soi [5].

Pour illustrer ces définitions, le plus simple est d'imaginer une transplantation d'organes chez les animaux car c'est ce qui nous est le plus proche, et le plus communément reconnu. Dans le cas d'une greffe d'un organe complet ou partiel sur ce même individu, dit aussi auto-greffe, la tolérance de la greffe est maximale et il n'y a pas de souci de rejet car l'organisme reconnaît l'appartenance de l'organe au soi. Si la greffe provient d'un organisme extérieur, il s'agit alors d'une allo-greffe, celle-ci est habituellement rejetée. C'est à partir de ces constatations que les immunologistes ont établi les règles d'appartenance d'un corps au soi ou non soi, ainsi que de corps étrangers ayant pénétrés dans l'organisme avec ou sans issues pathologiques pour l'organisme. Ces agents extérieurs sont aussi bien des cellules, des virus ou des bactéries que des champignons ou des corps étrangers mécaniques ou encore des greffons.

De par le brassage génétique il est donc possible de créer une infinité de combinaisons dans le génome d'un organisme et ainsi un grand nombre de gènes immunologiques afin de différencier chaque individu et notamment du gène HLA (= Human Leucocyte Antigens) chez l'être humain. Mais aussi d'un point de vue purement phénotypique il existe un grand nombre de marqueurs cellulaires différents, permettant de caractériser une cellule. On appelle la concordance entre ces différents marqueurs et gènes le système d'histocompatibilité. Chez l'Homme, ce sont les protéines qui jouent un rôle majeur dans ce système de reconnaissance, en particulier pour le système immunitaire où les lymphocytes T- acteurs principaux de l'immunologie- ont une forte diversité pour une reconnaissance maximale des corps étrangers. De plus, la reconnaissance phénotypique via les marqueurs du système immunitaire évolue et s'améliore avec le temps car ils sont produits en fonction de la rencontre de l'organisme avec des corps étrangers. C'est ce que l'on appelle plus communément la « mémoire immunitaire ». On différencie alors l'immunité dite innée de celle dite acquise (figure 3) [5] [6].

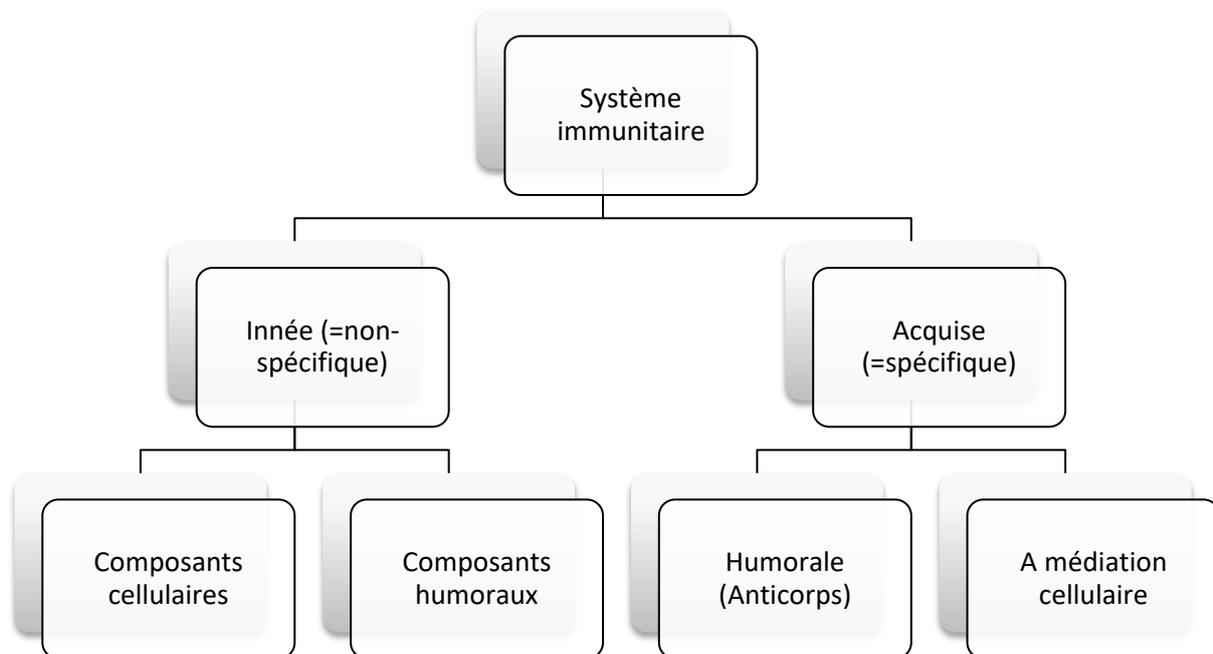


Figure 3 : Vue d'ensemble du système immunitaire (Extrait du cours de pharmacie deuxième année par Jeanne COOK-MORREAU, 2009)

Cette mémoire immunitaire rend le principe de vaccination possible, car un organisme réagissant à un élément étranger, par exemple un virus, en produisant une réaction immunitaire adaptée et produisant les récepteurs immunitaires spécifiques de ce corps étranger, réagira plus rapidement et efficacement lors d'une rencontre ultérieure avec ce même agent pathogène.

Une réponse immune normale commence par une reconnaissance de l'agresseur, donc du non-soi, par les organes et les cellules du soi. Il y a une interaction entre les molécules spécifiques de la membrane des deux cellules adjacentes. C'est à ce moment que la réponse immune se réalise si la seconde cellule appartient au non-soi (figure 4). Si elle se réalise lors du contact avec une cellule du soi, on parle à ce moment-là de maladie auto-immune. La réponse immune est un ensemble de mécanismes qui modifient l'activité cellulaire de l'organisme avec pour objectif l'élimination du corps étranger.

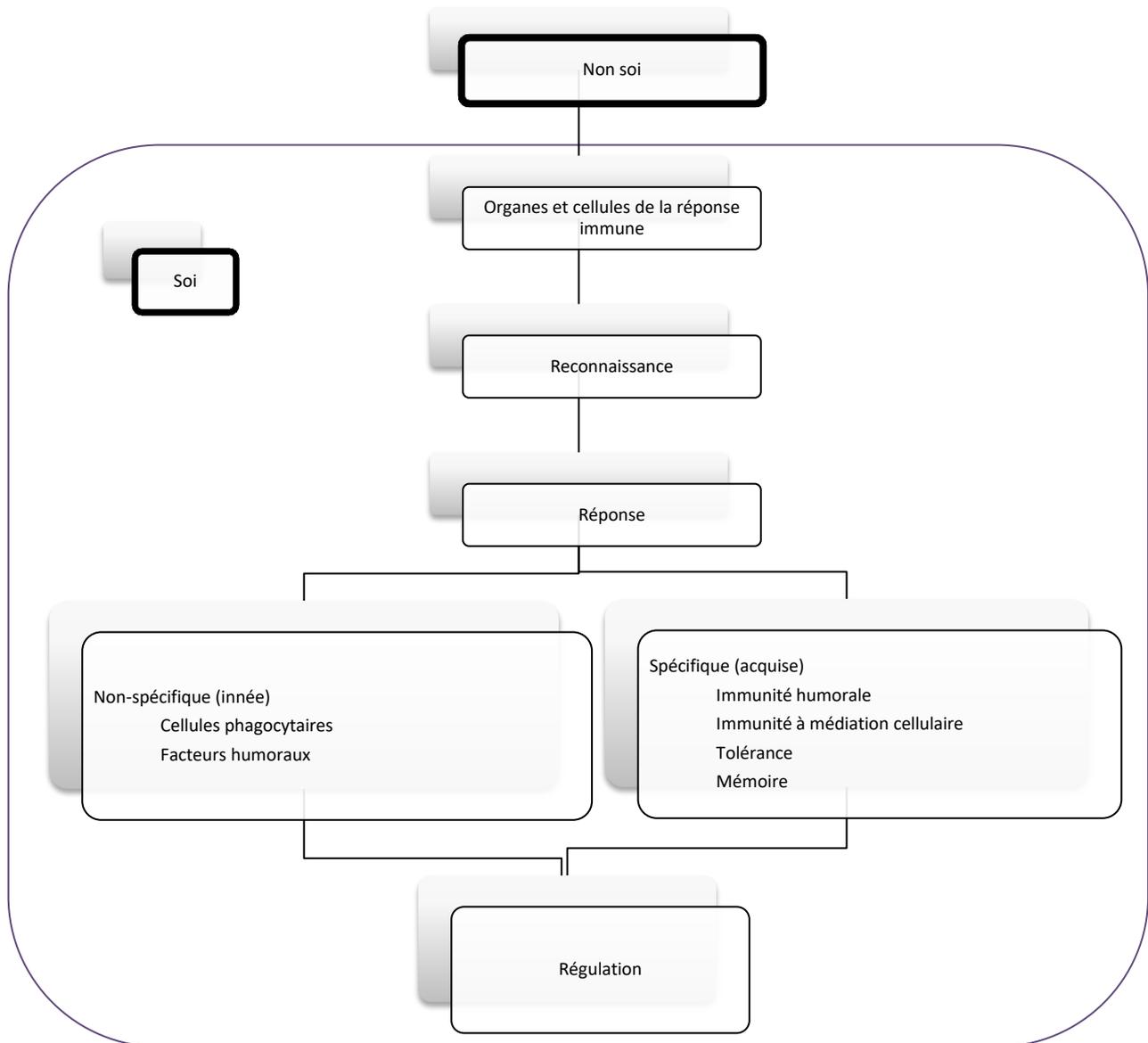


Figure 4 : Diagramme récapitulatif de la réponse immunitaire (Extrait du cours de pharmacie deuxième année par Jeanne COOK-MORREAU, 2009)

1.2.1.3. Principaux acteurs de la réponse immunitaire

Les différents éléments intervenants dans la réponse immunitaire vont dépendre du type de réponse. Cependant le point de départ reste le même, c'est-à-dire l'antigène.

1.2.1.3.1. Antigène

Un antigène est toute substance appartenant au non-soi, ce qui comprend les agents pathogènes mais aussi les allergènes et même les cellules provenant d'autres organismes,

lors de greffes ou de transfusions par exemple. On différencie deux types d'antigènes, ceux qui induisent une réponse immune directement et on parle alors d'immunogénicité, de ceux qui se lient à une cellule spécifique ou un anticorps et on parle d'antigénécité.

Un antigène sera plus ou moins spécifique selon sa composition ou encore son poids moléculaire, c'est-à-dire sa taille. Ainsi plus un pathogène est grand, plus sa pathogénicité est grande.

1.2.1.3.2. Immunité innée

Une fois l'antigène reconnu, l'immunité innée se base sur des motifs moléculaires associés aux pathogènes dès la naissance, on parle de PAMP (= Pathogen Associated Molecular Pattern). C'est un ensemble de marqueurs de reconnaissance que l'on retrouve sur une multitude de pathogènes de façon stéréotypée [7].

- Macrophage

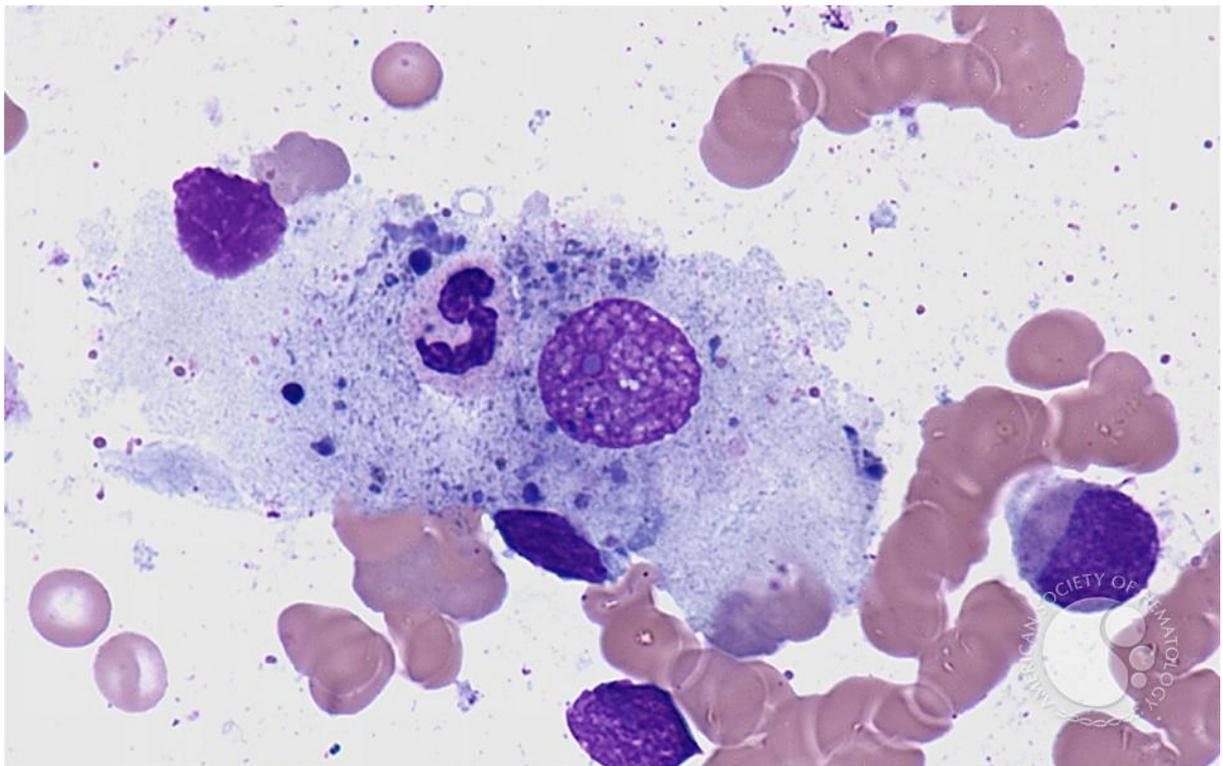


Figure 5 : Photographie d'un macrophage

(Source : PLUMELLE yves. *A hungry macrophage*, publié le 03.01.2010. Disponible sur < <http://imagebank.hematology.org/image/4247/a-hungry-macrophage--1?type=upload> >)

Le premier acteur de l'immunité innée est le macrophage (figure 5), qui signifie littéralement "grand mangeur". Les macrophages circulent dans les tissus vers les lieux de l'infection suite à une réaction que l'on appelle le chimiotactisme, c'est-à-dire qu'ils sont sensibles à certains stimuli inflammatoires de type chimique. Ces substances sont libérées par les mastocytes (histamine), par des macrophages présents sur le site de l'infection (cytokines) et encore d'autres substances sont libérées lors de la mort ou même la nécrose de certaines cellules. Les macrophages sont les acteurs principaux de la phagocytose, ou encore « digestion cellulaire ». Si un élément présente un PAMP directement sur sa surface et s'introduit dans un tissu, le macrophage reconnaît ce PAMP avant d'entourer le pathogène et le digérer puis les déchets sont ainsi rejetés à l'extérieur de la cellule. Sa fonction première est donc immunitaire, mais le macrophage va aussi agir pour évacuer les cellules mortes ou tout autre déchet de l'organisme [7].

De plus, suite à la lyse d'un antigène, certains fragments sont affichés à la surface de la membrane du macrophage. C'est cet affichage qui permet de lancer la réponse immunitaire acquise en activant les lymphocytes T CD4+. De son côté, le macrophage peut également synthétiser une substance antibactérienne (défensine). En complément de ces différentes actions précédemment citées, des anticorps, issus de l'immunité acquise, reconnaissent l'antigène et se lient entre eux, ce qui a pour action de le neutraliser. Les macrophages sont alors attirés, c'est le phénomène d'opsonisation [7].

- Mastocyte

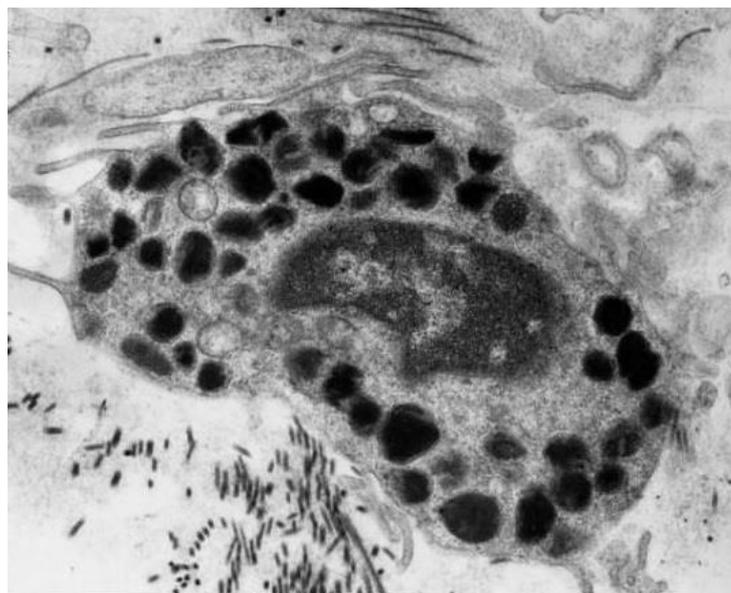


Figure 6 : Photographie d'un mastocyte

(Source : Troisième université de médecine de Vinohrady, République Tchèque.

Disponible sur <http://old.lf3.cuni.cz/histologie/Atlas0/detail_el_en.php?preparat=21>)

Egalement présents dans les tissus, les mastocytes sont remplis de granules contenant de l'histamine et d'autres substances inflammatoires (figure 6). L'histamine est déversée lors de réactions dites d'hypersensibilité ou allergiques et induit notamment une inflammation. Ce phénomène de libération d'histamine très rapide lors du contact avec un allergène est nommé « exocytose ». L'inflammation est un processus immunitaire bénéfique qui permet de faciliter l'arrivée des facteurs de défense en améliorant le débit sanguin localement, c'est pourquoi on retrouve une rougeur, un œdème ainsi qu'une sensation de chaleur [7].

- Granulocytes

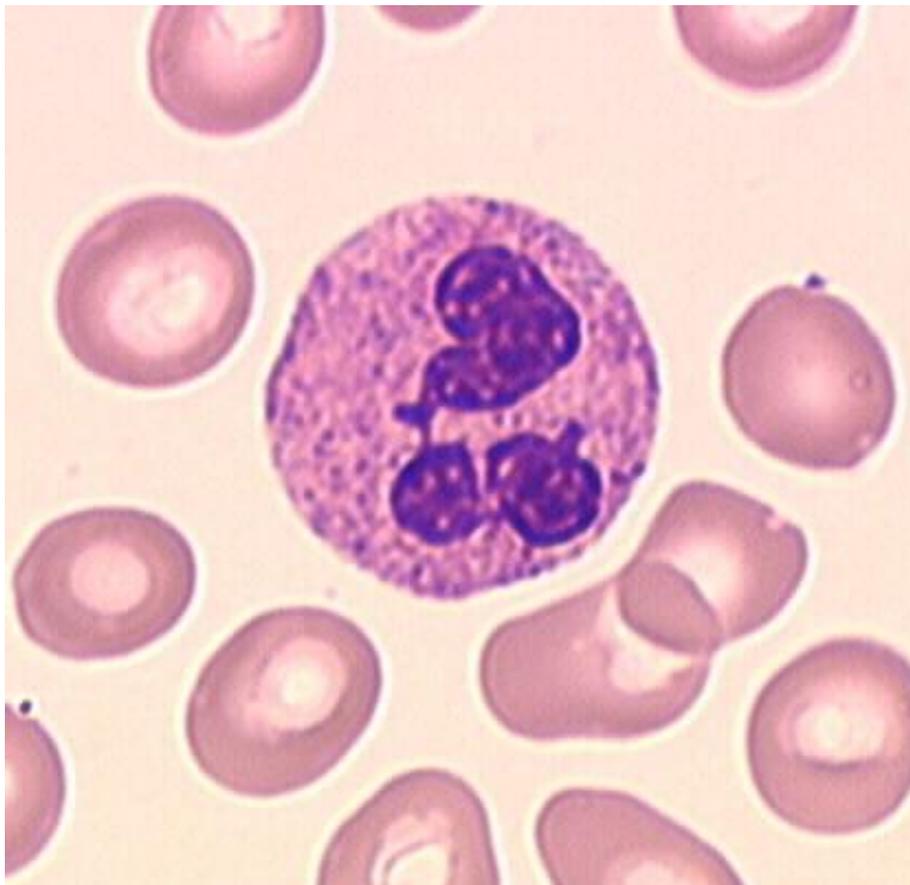


Figure 7 : Illustration d'un granulocyte

(Source : <http://www.svt.ac-versailles.fr/IMG/jpg/polynuc1.jpg>)

Présents dans le sang, les granulocytes sont aussi connus sous le nom de polynucléaires à cause de l'aspect de leur noyau donnant l'illusion d'être formés de plusieurs noyaux (figure 7), ils possèdent en fait un seul noyau composé plusieurs lobes. Impliqués dans la majorité des réactions allergiques, on distingue parmi les granulocytes trois catégories :

- Les Basophiles sont peu nombreux et contiennent de l'histamine induisant donc une réaction inflammatoire. Ils contiennent également de l'héparine dont le rôle est d'empêcher la coagulation des différents vaisseaux.

- Les Neutrophiles sont des cellules phagocytaires à l'instar des macrophages et vont donc activer des réactions bactéricides. Les neutrophiles peuvent également déverser des granules et créer une inflammation locale tout comme les mastocytes. On les retrouve en grand nombre mais vivent moins longtemps que les cellules précédemment citées.

- Les Eosinophiles sont particulièrement intéressants pour ce sujet car ils sont principalement impliqués lors de la défense contre les parasites. Plutôt que de les phagocyter, ils se fixent à leur surface et déversent leurs granules. Les substances libérées sont toxiques, que ce soit pour le parasite mais aussi pour l'organisme infesté, ce qui induit généralement une inflammation [7].

- Cellules dendritiques

Ces cellules n'appartiennent pas au système nerveux mais bel et bien au système immunitaire inné. C'est leur aspect ramifié, rappelant celui des dendrites des neurones, qui leur a valu ce nom. On distingue alors deux stades de maturité concernant ces cellules.

Les cellules dendritiques sont dites immatures dans les tissus périphériques, comme la peau. Elles y emprisonnent les antigènes par phagocytose. Elles vont par la suite garder quelques fragments de ce même antigène avant de migrer dans les tissus lymphoïdes.

C'est à ce moment que la cellule dendritique est dite mature, elle présente alors les fragments d'antigènes récupérés lors de la phagocytose aux lymphocytes T auxiliaires. C'est donc la cellule dendritique qui permet l'évolution de l'immunité adaptative qui agira de manière très spécifique contre cet antigène à l'avenir. Les cellules dendritiques sont donc cruciales lors d'une primo-infection, c'est-à-dire la première rencontre avec un antigène.

En plus de ce rôle défensif, les cellules dendritiques vont présenter des marqueurs du soi aux lymphocytes T en formation afin qu'ils soient capables de différencier le soi du non-soi. Lorsqu'un lymphocyte en formation attaque le marqueur du soi, ce qui correspondrait à une réaction auto-immune, il est aussitôt phagocyté par les cellules dendritiques [7].

- Cellules NK

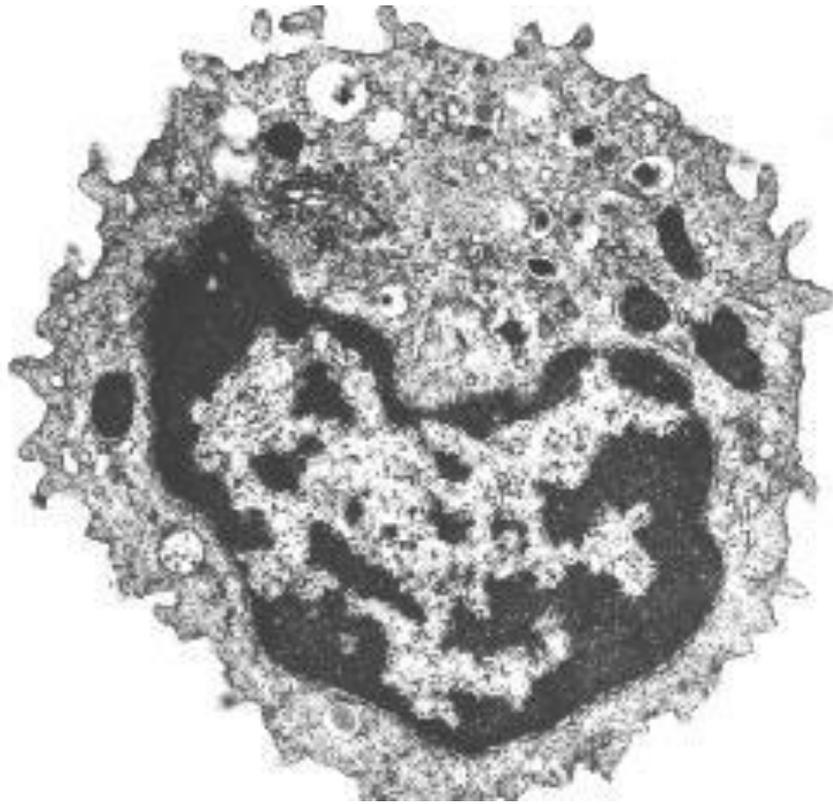


Figure 8 : Photographie d'une cellule NK

(Source : Université de Lyon. Disponible sur < <http://accés.ens-lyon.fr/biotic/biomol/enjeux/TGS/html/photok.htm> >)

Les cellules NK sont les « Natural Killers », en français elles sont également appelées les cellules tueuses naturelles (figure 8).

Les autres cellules de l'immunité réagissent contre des antigènes, des marqueurs présents sur des virus ou autres corps étrangers, qui trahissent un corps étranger mais pour les cellules NK c'est la présence d'un marqueur présent de manière systématique sur chaque cellule du soi qui va donner des signaux négatifs à la cellule NK. Ce marqueur est le CMH classe 1 qui apparaît à la surface de chacune de nos cellules. Ainsi, dans le cas d'une cellule cancéreuse ou d'une cellule infectée par un virus, les marqueurs de surface changent. Si la cellule NK entre en contact avec cette cellule malsaine et qu'elle ne reçoit pas de signal négatif, elle se fixe à la cellule, déverse à sa surface des substances qui vont lyser et perforer la membrane et la cellule infectée ou cancéreuse se dévide.

En plus de ce marqueur, les cellules NK repèrent également les protéines libérées par les cellules stressées, lors d'une infection virale par exemple. Et si les cellules tumorales ou infectées sont agglomérées par des anticorps et qu'une cellule NK entre en contact avec cet amas elle va lyser la cellule également [8]

- Protéines du complément

On nomme les protéines du complément ainsi car le rôle qui leur a tout d'abord été attribué était de « compléter » la défense des anticorps. Il existe ainsi une trentaine de protéines aux différents rôles, mais dont l'action est systématiquement d'accélérer la phase de défense immunitaire. Elles restent en général inactives si elles ne rencontrent aucun pathogène, puis une fois qu'un antigène est présent elles se fixent sur celui-ci, puis lysent leur membrane et le font éclater.

Un autre de leur rôle est de permettre le phénomène d'opsonisation pour les macrophages, ce qui va augmenter leur attirance pour les antigènes et donc l'efficacité de leur phagocytose. Enfin, ces protéines permettent d'augmenter le phénomène d'inflammation en stimulant les mastocytes ou les polynucléaires neutrophiles qui déversent de l'histamine.

Ces protéines sont citées dans l'immunité innée du fait qu'elles soient non spécifiques, mais elles peuvent travailler en partenariat avec les agents de l'immunité acquise tout de même, de la même façon que les cellules dendritiques [8].

1.2.1.3.3. Immunité acquise

L'immunité acquise, parfois également appelée immunité adaptative, regroupe les agents qui agissent de manière spécifique et prend le relais de l'immunité innée lors d'infections importantes. Comme c'est une réponse adaptée à la menace, la primo-infection voit une réponse lente mais précise, mais plus important encore, elle permet de mettre en place une mémoire immunitaire, rendant la réponse plus rapide et efficace lors des infections futures. C'est sur ce principe que repose tout le concept de la vaccination.

Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité sont traduits en molécules à la surface des cellules. Ces molécules appartiennent au système HLA (= Human Leukocyte Antigen) dans le cas de l'homme. Ces gènes s'assemblent afin de former des molécules différentes qui sont réparties en trois classes distinctes de protéines, nommées CMH (= Complexe Majeur d'Histocompatibilité), allant de I à III. Au sein des gènes du CMH de classe I se trouvent les HLA-A, B et C, parmi le CMH de classe II se trouvent les HLA-DP, DQ et DR. Ces gènes sont extrêmement polymorphiques et chaque allèle s'exprime en co-dominance, octroyant une importante diversité entre les différents individus de notre espèce. Les gènes du CMH de classe III codent, entre autres choses, pour des molécules agissant au niveau des protéines du complément [9].

Les CMH de classe I se trouvent sur toutes les cellules somatiques et les peptides présentés par ces derniers sont endogènes. Les résidus polymorphiques CMH I forment des contacts avec les récepteurs des lymphocytes T.

Les CMH de classe II sont formés par deux chaînes polypeptidiques non-covalentes (α et β). Les molécules de classe II ne fonctionnent qu'avec les lymphocytes B ou les cellules dendritiques. Cependant les macrophages expriment le CMH de classe II sous induction de facteurs spécifiques comme l'interféron- γ . Les molécules de classe II se retrouvent aussi sur les lymphocytes T activés. Les CMH de classe II se retrouvent à la surface des cellules présentatrices d'antigènes après phagocytose de ces derniers par un macrophage ou une cellule dendritique pour permettre une présentation d'antigène aux lymphocytes T [9].

- Lymphocytes T

Les lymphocytes T tiennent leur nom du fait qu'ils se déplacent jusqu'au Thymus pour terminer leur maturation. Le thymus est une glande située à la base du cou, sous le sternum.

Ils portent à leur surface de nombreux détecteurs qui leur sont utiles dans la reconnaissance des épitopes (=marqueurs de surface) d'un antigène de façon très spécifique. Il existe alors une infinité de possibilités concernant la forme des détecteurs du lymphocytes T, correspondant à chaque épitope qu'il lui sera possible de croiser et de reconnaître [10].

Le récepteur d'un lymphocyte T (= Récepteur de cellule T = RcT) agit sur le CMH qui présente un peptide sur une autre cellule. C'est le RcT qui traduit alors si ce peptide fait partie d'un antigène étranger ou non. Le RcT est composé de deux chaînes polypeptidiques α et β (ou parfois de chaînes γ et δ), liées l'une à l'autre de manière covalente par des ponts disulfures. Chacune de ces chaînes est composée de parties constantes et de parties variables. Celles variables se situent vers l'extrémité N-terminale du récepteur et participent à la reconnaissance d'un antigène présenté par un CMH. Elles sont créées par un réarrangement génique, ce qui induit de nombreuses possibilités d'affinité pour différents peptides. Un RcT unique est exprimé sur un lymphocyte et ainsi seuls les lymphocytes T réagissant contre un antigène reconnu spécifiquement par leur propre type de RcT vont générer une réponse immunitaire [10].

Mais l'affinité de la liaison du RcT avec le CMH n'est pas suffisante à elle seule pour générer une activation du lymphocyte T. Il est nécessaire que les molécules CD4 et CD8 à la surface des lymphocytes viennent stabiliser et renforcer la liaison entre le RcT et le CMH. Le CD8 lie les CMH de classe I tandis que le CD4 fait de même pour les CMH de classe II.

En plus de ces molécules CD4 et CD8, le RcT est accompagné de plusieurs autres molécules de surface essentielles à l'activation d'un lymphocyte T. Le CD3 fait partie de celles-ci, c'est un complexe protéique formé de 5 chaînes différentes (les chaînes γ , δ , ϵ , ζ et η) se regroupant en 3 dimères : un hétérodimère gamma et epsilon ($\gamma\epsilon$), un hétérodimère delta et epsilon ($\delta\epsilon$) et soit un homodimère formé de deux chaînes zêta ($\zeta\zeta$), soit un hétérodimère zêta et éta ($\zeta\eta$). Toutes ces chaînes du CD3 sont responsables de la signalisation moléculaire du RcT permettant l'activation du lymphocyte. Si le lymphocyte est activé une cascade complexe de différentes réactions enzymatiques est déclenchée. [11].

Une action synchronisée entre les cellules du système immunitaire est nécessaire pour organiser une défense contre un antigène. L'activation des lymphocytes T découle de la présentation des antigènes étrangers par un macrophage, une cellule dendritique ou un lymphocyte B. De plus, on distingue deux types de lymphocytes T selon leur méthode de fonctionnement, ce sont les lymphocytes T "cytotoxiques" et les lymphocytes T "auxiliaires".

Les lymphocytes T cytotoxiques s'attaquent comme leur nom l'indique directement à des cellules. On les catégorise alors dans l'immunité à médiation cellulaire (figure 4). Ces lymphocytes agissent contre les cellules infectées, les cellules cancéreuses et sont la cause des rejets de greffes. S'ils rencontrent une cellule avec des épitopes étrangers, ils peuvent immédiatement détruire la cellule suspecte. Avant tout, la stimulation de ces lymphocytes CD8+ nécessite un signal généré par la liaison du CMH de classe I présentant un antigène, des signaux de co-stimulation et un signal produit lors de la liaison de l'interleukine-2 (= IL-2) à son récepteur. Fréquemment, l'IL-2 est produite par les lymphocytes T auxiliaires activés. Les lymphocytes T cytotoxiques sont redoutables pour éliminer des cellules entières infectées par des virus ou des parasites, où les anticorps ne peuvent pas déceler d'anomalies. La lyse cellulaire est produite par la libération de substances cytotoxiques contenues dans des granules. Un second mécanisme peut induire l'apoptose de la cellule prise pour cible, via l'activation d'enzymes par le lymphocyte T cytotoxique et il peut même sécréter certaines cytokines, comme l'INF- γ , le TNF- α et le TNF- β enfin de déclencher un troisième mécanisme. L'INF- γ est un inhibiteur de la réplication virale, provoque l'expression de CMH de classe I et II et active les macrophages avant de les guider jusqu'au site d'activation [12].

Les lymphocytes T auxiliaires ont un rôle primordial dans l'activation des lymphocytes B et T-cytotoxiques. Les cellules présentatrices d'antigènes que sont devenues les cellules dendritiques et les macrophages après avoir phagocyté un antigène présentent des restes à leur surface. Puis les lymphocytes auxiliaires croisent une cellule présentatrice et reconnaissent les fragments qu'elle porte. Ainsi les lymphocytes T auxiliaires activent les

lymphocytes B et T-cytotoxiques en leur envoyant des cytokines afin d'augmenter la réaction immunitaire. Ils n'ont pas d'action directe mais plutôt une action de soutien. Le premier signal d'activation du lymphocyte T CD4+ fait suite à la liaison d'un RcT avec un CMH de classe II. Le complexe formé entre le CMH, le CD4, le RcT et le CD3 génère un signal d'activation du lymphocyte. Avant ceci, cette liaison doit passer par l'interaction de molécules d'adhésion tels que le LFA-1 (= Lymphocyte Function-associated Antigen-1), le CD2 et l'ICAM-3 (= IntraCellular Adhesion Molecule-1) sur le lymphocyte T. L'activation complète des lymphocytes nécessite un second signal, appelé co-stimulation, qui doit être reçu au moment de la reconnaissance de l'antigène par le RcT. Leur récepteur sur le lymphocyte T est le CD28 [13].

Dès qu'un lymphocyte entre en contact avec un antigène, une phase de multiplication clonale va s'activer. La majeure partie des clones est active et va être utile à la réaction immune directement. Mais un faible nombre de ces clones est gardé en tant que mémoire, ce qui explique que les lymphocytes T soient classés dans l'immunité acquise. Ces clones restent longtemps en état de marche et se multiplient rapidement si l'antigène ou un de ses épitopes réapparaît dans l'organisme.

- Lymphocytes B

Ces lymphocytes ont été aperçus pour la première fois chez les oiseaux et leur origine provenait d'un organe appelé **B**ourse de Fabricius. Cependant cet organe n'existe pas chez les autres espèces animales. En effet, les lymphocytes B passent entièrement leur maturation dans la moelle osseuse (= **B**one marrow).

Tout comme les lymphocytes T, les lymphocytes B portent à leur surface des détecteurs qui leur permettent de reconnaître un épitope. Au moment où un lymphocyte B entre en contact avec un antigène, il passe en phase de multiplication clonale de la même façon qu'un lymphocyte T, puis ces clones vont permettre de combattre l'infection. Le récepteur des lymphocytes B est composé d'une immunoglobuline (= Ig) transmembranaire et de deux hétérodimères liés par des liens disulfures. Les chaînes Ig- α et Ig- β possèdent une longue queue cytoplasmique qui leur permet d'interagir avec des molécules de signalisation intracellulaire [14].

Une partie de ces clones se transforme en plasmocytes qui détachent leurs marqueurs de surface après reconnaissance de l'épitope de l'antigène. Puis ces plasmocytes vont entrer dans une phase de production intensive d'anticorps. Ce sont les mêmes marqueurs que ceux à la surface du lymphocyte B, sauf qu'ils sont libérés dans le sang et le circuit

lymphatique. Un plasmocyte reste actif environ 5 jours et produit plusieurs milliers d'anticorps par seconde.

Ils font partie de l'immunité adaptative car la seconde partie des clones va évoluer afin d'être gardé en mémoire et, comme pour les lymphocytes T, ces clones restent longtemps en état de marche et se multiplient rapidement si l'antigène ou un de ses épitopes réapparaissent dans l'organisme.

Ainsi, les lymphocytes B peuvent être activés par la présence d'un antigène spécifique mais aussi par l'intermédiaire d'un lymphocyte T auxiliaire pré-activé. Les Lymphocytes B sont donc impliqués dans la réaction de type humorale (figure 4) car les anticorps sont produits puis dispersés dans le sang et la lymphe, que l'on appelle aussi les humeurs.

- Anticorps

Egalement appelés immunoglobulines (= Ig), les anticorps présentent une forme en « Y » (figure 9) et sont similaires aux marqueurs à la surface des lymphocytes B à l'exception du fait qu'elles sont libres dans le sang et la lymphe et non fixées à une membrane.

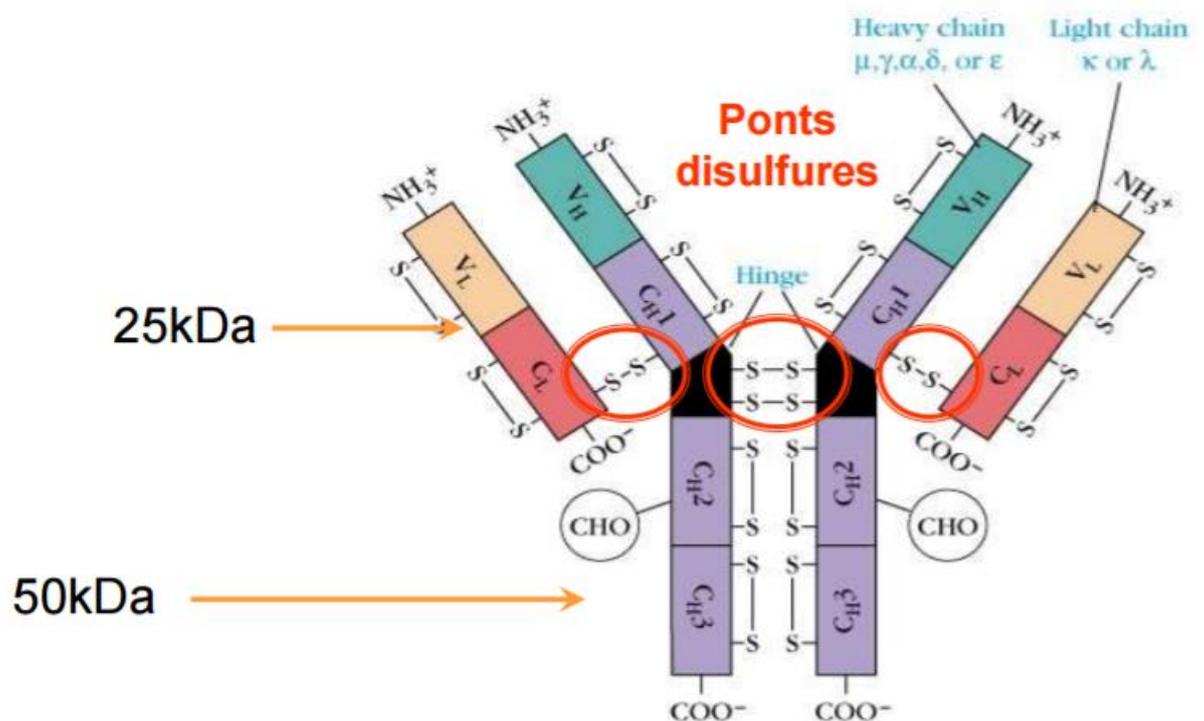


Figure 9 : Illustration d'un anticorps

(Source : *Les immunoglobulines et leurs fonctions*, Marie-Nathalie Kolopp-Sarda, Laboratoire d'Immunologie, Centre de Biologie Lyon Sud, Octobre 2009)

Elles sont constituées de deux chaînes lourdes identiques (μ , γ , α , δ ou ϵ), de deux chaînes légères (κ ou λ) et les extrémités du Y sont des zones variables. Les chaînes lourdes sont reliées entre elles par des ponts disulfures et pèsent environ 50 kilodaltons, soit 450 acides aminés. Dans le cas des chaînes légères, ce sont également des ponts disulfures qui les lient l'une à l'autre mais elles ne pèsent qu'environ 25 kilodaltons, soit 210 acides aminés. En effet, la partie dite NH-2 terminale est variable et s'adapte aux épitopes de l'antigène en s'imbriquant avec lui. La partie dite COOH terminale est une zone constante, ne variant que très peu d'un anticorps à l'autre. Chacune des extrémités NH-2 terminales de l'anticorps en Y peut se lier à un épitope, chaque anticorps se liant à deux antigènes pouvant alors former de véritables amas d'anticorps et d'antigènes. Les antigènes sont alors bloqués et incapables d'agir sur une cellule, car une fois que l'anticorps est fixé, il ne se détache plus [15].

A l'instar des protéines du complément, les anticorps permettent le phénomène d'opsonisation et donc attirent les macrophages. De plus, si les protéines du complément passent à proximité des anticorps agglutinés sur un pathogène, elles se fixent sur celui-ci, lysent sa membrane et le font ainsi éclater.

On retrouve 5 catégories d'immunoglobulines dont les fonctions et durées de vie sont différentes. Ces catégories comportent les IgM qui sont constituées de cinq anticorps accrochés ensemble dans leur forme circulante, elles sont seules si elles sont à la surface d'un lymphocyte B. Le pentamère est relié par des ponts disulfure et possède une demi-vie de seulement 5 jours et ce sont près de 80% des IgM qui sont intravasculaires. Elles sont actives dans le phénomène d'activation du complément mais surtout elles sont les actrices principales dans l'agglutination et la neutralisation des bactéries et des virus. Elles ont donc un rôle très important dans la vaccination [16].

Les IgA représentent 15% des anticorps circulants et sont retrouvées dans de nombreuses sécrétions exocrines. Elles sont assemblées par deux donc sous la forme de dimères elles activent le complément non pas par voie classique mais par voie alterne. Elles représentent la première défense immunitaire de l'organisme au niveau de nos sécrétions [17].

Les trois dernières catégories ne sont pas composées d'immunoglobulines liées entre elles. Les IgG possèdent une demi-vie d'environ 21 jours et 45% de ces monomères sont intravasculaires. Elles activent le complément par voie classique et le phénomène d'opsonisation. De plus ces IgG ont un passage transplacentaire donc agissent dans la défense immunitaire chez le fœtus [18].

Les IgE n'ont été découvertes que récemment, ce sont des monomères ayant un rôle dans les réactions allergiques ainsi que dans les réactions immunes vis-à-vis des parasites appartenant à la classe des Helminthes. Les mastocytes, stimulés par un pontage d'IgE, relarguent des substances pro-inflammatoires et chimiotactiques pour les éosinophiles, les attirant ainsi au site de pénétration du parasite [19].

Les IgD qui sont des immunoglobulines monomères dont le rôle exact est peu connu.

On peut également classer les anticorps en plusieurs niveaux de diversité. L'isotypie représente les anticorps qui possèdent des caractères communs à tous les individus d'une même espèce. L'allotypie représente les anticorps qui possèdent des variations entre individus d'une même espèce, on retrouve des différences structurales ponctuelles sur des séquences d'acides aminés de ces immunoglobulines. Enfin l'idiotypie représente les anticorps qui possèdent des variations associées à leur site de liaison vis-à-vis de l'antigène et liées à la partie variable des chaînes lourdes et légères des Ig, nommées les zones hypervariables [20].

1.2.2. Intérêts de la vaccination

La vaccination trouve son intérêt dans une action collective ou au sein d'une population, car elle permet de contrôler ou même d'éradiquer certaines infections contagieuses. C'est en effet le caractère transmissible d'un virus ou autre pathogène qui le rend dangereux pour une population. En protégeant un grand nombre d'individus avant même leur contamination, le vaccin permet d'optimiser la lutte contre ces agents pathogènes. En se vaccinant on se protège donc soi-même mais aussi son prochain, c'est un acte essentiel de santé publique.

L'idée reçue qu'un vaccin puisse être dangereux est fautive, malgré des effets secondaires existants -comme pour la plupart des thérapeutiques- ils restent bénins et extrêmement transitoires. C'est pourquoi les maladies visées sont toujours préalablement étudiées afin de juger de l'utilité du vaccin. Les bénéfices de la vaccination sont donc toujours préférables en comparaison des faibles risques encourus car le vaccin permet d'éviter une contamination ou tout du moins de limiter les effets de la maladie.

1.2.2.1. Principe

Le principe de la vaccination actuelle est issu des observations historiques précédemment citées. L'injection intra-musculaire du vaccin va permettre d'introduire dans l'organisme un agent pathogène ou l'un de ses épitopes, ceci peut inclure les virus, les toxines... Bien entendu ce pathogène a préalablement vu sa dangerosité largement

diminuée car il a été atténué ou tué tout en gardant son pouvoir immunogène pour activer le système immunitaire. Ainsi la primo-infection se réalise avec ce virus diminué, qui active la mémoire immunitaire de l'individu. L'organisme produira une réponse adaptée s'il y a une nouvelle rencontre avec le pathogène dans le futur, permettant une atténuation consécutive de l'infection. Il est essentiel de noter que la vaccination n'a lieu que chez des individus dont le système immunitaire n'est pas diminué afin d'éviter tout risque. Cette prophylaxie n'est ainsi pas adaptée chez une personne immuno-déficiente ou encore chez une personne sous traitement à base de médicaments appartenant à la classe des anti-inflammatoires corticoïdes. Toutefois elle reste possible avec la prise de précautions supplémentaires et une vaccination adaptée.

1.2.2.2. Applications de la vaccination en France

En accord avec le calendrier vaccinal qui est mis à jour de manière régulière, certains vaccins sont conseillés selon l'âge de l'individu, son milieu professionnel ou sa localisation.

- **Vaccinations recommandées chez les enfants et les adolescents en 2015**

| Vaccins contre : | | Naissance | 2 mois | 4 mois | 11 mois | 12 mois | 16-18 mois | 6 ans | 11 - 13 ans | 15 ans | 16-18 ans |
|---------------------------|--|-----------|--------|--------|---------|---------|------------|-------|--|--------|-----------|
| Recommandations générales | Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P) | | DTCaP | DTCaP | DTCaP | | | DTCaP | | | |
| | <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib) | | Hib | Hib | Hib | | | | | | |
| | Hépatite B (Hep B) | | Hep B | Hep B | Hep B | | | | | | |
| | Pneumocoque (PnC) ¹ | | PnC | PnC | PnC | | | | | | |
| | Méningocoque C (vaccin conjugué) | | | | | MnC | | | | | |
| | Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R) | | | | | ROR 1 | ROR 2 | | | | |
| | diphtérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) ² | | | | | | | | dTcaP | | |
| | Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles | | | | | | | | vaccin quadrivalent (11/13 ans) et vaccin bivalent (11/14 ans) : 2 doses (0, 6 mois) | | |

Figure 10 : Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants et les adolescents en 2015 (Source : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf)

- **Vaccinations recommandées chez les adultes en 2015**

| Vaccins contre : | | 18-24 ans | 25 ans | 35 ans | 45 ans | 65 ans | > 65 ans |
|---------------------------|--|-----------|---|--------|------------|------------|----------------------------|
| Recommandations générales | Diphtérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P) | | Rappel dTcaP ¹ ou dTP si dernier rappel de dTcaP < 5 ans | | Rappel dTP | Rappel dTP | Rappel dTP à 75, 85 ans... |
| | Coqueluche acellulaire (ca) | | | | | | |
| | Grippe | | | | | | 1 dose annuelle |
| | | | | | | | |

Figure 11 : Tableau des vaccinations recommandées chez les adultes en 2015

(Source : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf)

Les vaccins recommandés en France (figures 10 et 11) concernent des pathologies qui peuvent sembler appartenir au passé, mais c'est bel et bien grâce à la vaccination que ces mêmes pathologies sont efficacement combattues. Il est donc nécessaire de continuer à souligner l'importance de ces recommandations et la vaccination contre plusieurs pathologies est une question de santé publique. Grâce à des vaccins contenant des souches permettant de lutter contre plusieurs pathologies lors de la même injection l'activation du système immunitaire est mise à profit pour immuniser le patient contre ces pathologies de manière rapide et efficace. Le REVAXIS® combine les trois valences Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite ou encore l'INFANRIX® hexa regroupe les six valences Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite / Coqueluche / Haemophilus influenzae b / Hépatite B, on le dit alors hexavalent.

1.3. Différents types de vaccins

1.3.1. Vaccins vivants atténués

L'agent pathogène est multiplié *in vitro* jusqu'à ce qu'il n'ait plus aucune pathogénicité à force de mutation. Les produits ainsi créés n'ont plus la possibilité d'infecter l'individu comme aurait pu le faire l'organisme initialement, cependant leur caractère immunogène demeure intact et donc leur capacité à induire des réponses immunitaires également. Comme ce sont des vaccins comportant des particules pathogènes vivantes bien qu'atténuées, ils restent contre-indiqués chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées par mesure de précaution.

Ce type de vaccin est très efficace et son effet perdure, ce qui n'est pas toujours le cas pour les vaccins inactivés. Mais étant donné qu'il se compose de particules fragiles car elles meurent rapidement, sa conservation n'est pas toujours aisée [21].

De manière non-exhaustive se trouvent parmi ces vaccins :

- Vaccin BCG SSI® (tuberculose = BCG)
- M-M-RVaxPro® et Priorix® (rougeole, oreillons et rubéole)
- Varilrix® et Varivax® (varicelle)
- Stamaril® (fièvre jaune)
- Rotarix® (gastroentérites à rotavirus)

1.3.2. Vaccins vivants recombinants

C'est une méthode plus récente dont le principe est également de rendre le pathogène inoffensif mais il s'agit dans le cas présent d'éliminer les gènes le rendant virulent. Ils sont ainsi rendus inoffensifs tout en gardant les mêmes marqueurs de surfaces et donc la même immunogénicité.

Cette méthode a pour avantage d'avoir un coût moins élevé que la plupart des autres méthodes. De plus les vaccins recombinants ne présentent que peu de risques par rapport aux vaccins précédents étant donné que la virulence du pathogène ne peut pas être retrouvée car les gènes ont été définitivement éliminés. On peut citer le vaccin SC599 en développement contre la dysenterie bacillaire causée par les bactéries de type *Shigella* [21] [22].

1.3.3. Vaccins inactivés

Pour le cas des vaccins inactivés, la préparation est similaire à celle des vaccins atténués dans le sens où à nouveau le pathogène ou son épitope va être multiplié de nombreuses fois *in-vitro*. Mais dans le cas d'un vaccin inactivé, les produits obtenus sont détruits par réaction chimique ou en chauffant si le produit est thermolabile. Ici aussi les particules obtenues gardent leur caractère immunogène. Ce type de vaccin est légèrement moins immunogène que le précédent et moins durable. Il est possible d'avoir alors recours à des adjuvants pour augmenter leur efficacité, le champ d'application en termes de pathogènes est ainsi plus important, allant des virus aux bactéries... [21].

De manière non-exhaustive se trouvent parmi ces vaccins :

- Agrippal®, Fluarix®, Immugrip®, Influvac® et Vaxigrip (grippe saisonnière)
- Havrix® 720 (hépatite A chez l'enfant de 12 mois à 15 ans)
- Havrix® 1440 (hépatite A chez l'adolescent et l'adulte à partir de 16 ans)

1.3.4. Vaccins synthétiques

Les vaccins synthétiques sont uniquement formés des épitopes ou marqueurs de surface identiques aux pathogènes. On provoque ainsi une immunogénicité du vaccin sans injecter le pathogène, qu'il soit inactivé ou recombiné. Bien que la virulence d'un tel vaccin soit inexistante, le fonctionnement précis du pathogène en question doit être connu, et il faut que les marqueurs de surface reproduits soient stables et bien connus [21].

De manière non-exhaustive se trouvent parmi ces vaccins :

- Engerix® B10 et Genhevac B Pasteur® (hépatite B)
- Cervarix® [bivalent] et Gardasil® [quadrivalent] (papillomavirus humain)

1.3.5. Anatoxines

Certaines infections sont causées par la production de toxines par le pathogène qui infeste un individu. Pour ces cas précis, la mise au point de vaccins sur le même principe que les vaccins inactivés mais appliquée uniquement aux toxines *in-vitro*. La toxine ainsi obtenue est alors nommée une anatoxine [21].

Parmi ces vaccins se trouvent le REVAXIS® comprenant les anatoxines du tétanos et la diphtérie.

2. Parasitoses à protozoaires intéressant la recherche vaccinale

2.1. A propos des parasitoses

Un parasite est un organisme qui peut être d'origine animale, mais également végétale et qui subvient à ses besoins uniquement aux dépens d'un second organisme. Cet organisme d'une espèce différente de celle du parasite est alors appelé « hôte » et peut avoir diverses parties de son organisme parasitées. Dans ce sujet, des parasitoses humaines sont traitées ainsi que des zoonoses, c'est-à-dire les parasitoses transmissibles entre animaux vertébrés, et plus précisément les zooanthroponoses qui représentent les cas de transmission de l'animal vers l'homme. Le parasite peut infecter l'hôte durant toute sa vie ou uniquement pendant une phase de son cycle de vie.

Les infections parasitaires sont dans l'esprit commun associées aux régions exotiques et tropicales, cependant la recrudescence des parasites en occident ou en Amérique du Nord est accrue depuis quelques années. Ce phénomène de développement des parasitoses de façon mondiale est dû au développement du tourisme intercontinental, que ce soit par avion ou par bateau, mais aussi des migrations de population de façon générale, du transport de denrées sur tout le globe. Le fait que les climats aient évolué vers des saisons moins froides favorise également le développement des parasitoses dans les pays aux climats tempérés. En plus de ces phénomènes contemporains, se rajoute la promiscuité entre hommes et animaux. C'est un facteur qui est plus réduit qu'auparavant dans les pays développés mais qui reste bien réel, à fortiori dans les pays les plus pauvres.

Les zooanthroponoses sont causées soit par des organismes unicellulaires nommés protozoaires, soit par des organismes pluricellulaires. Ces derniers sont représentés par des vers plats (plathelminthes) ou encore des vers ronds (némathelminthes). Les vers plats sont eux-mêmes subdivisés en vers segmentés (cestodes) et en vers non-segmentés (trématodes) [23].

Dans ce sujet, seuls les protozoaires sont abordés pour traiter de l'impuissance relative des vaccins en parasitologie.

2.2. Apicomplexa

Les parasites du groupe des Apicomplexa sont aussi nommés sporozoaires et se catégorisent en deux classes distinctes avec d'un côté les Coccidea, regroupant les

parasites des familles *Eimeria*, *Isospora*, *Toxoplasma*, *Sarcocystis*, *Cryptosporidium* et *Cyclospora* puis d'un autre côté les Haematozoa comprenant les parasites des familles *Plasmodium* et *Babesia*.

Ce groupe est ainsi constitué car les parasites sont regroupés selon les caractères qu'ils possèdent en commun. Dans le cas des parasites du groupe Apicomplexa un complexe apical est caractéristique représentant une structure spécifique située à la partie antérieure lors des stades infectants. Ces parasites sont soit des sporozoïtes chez les parasites de la famille des *Plasmodium*, soit des tachyzoïtes chez les parasites de la classe des Toxoplasmes. Cette forme parasitaire a pour but la pénétration dans les cellules à travers la paroi soit des hématies soit des leucocytes.

Le premier stade de développement est sous forme de trophozoïtes, le complexe apical est de petite taille (environ 5 microns), c'est une forme active, mobile et intracellulaire. On distingue deux modes de reproduction de ces derniers, soit par schizogonie qui est une forme de reproduction asexuée à l'origine de l'augmentation de la charge parasitaire, soit par gamétogonie qui est une forme de reproduction sexuée mais qui dans ce cas ne favorise aucunement la multiplication parasitaire. Cette dernière joue un rôle dans l'interfécondation des gamètes mâles et femelles, permettant un mixage génétique qui assure une biodiversité des parasites, permettant également la limitation de l'efficacité thérapeutique due à leur versatilité.

S'en suit le stade de développement sous forme de sporozoïtes, qui représente le stade infectant du parasite.

On distingue également deux genres selon leur mode de développement. Le premier utilise un ou deux hôtes pour le genre Coccidea et possède des œufs enkystés (ookystes) et par conséquent extrêmement résistants aux conditions externes. Ces œufs sont sporulés, c'est-à-dire qu'ils sont le lieu de la multiplication asexuée après la fécondation. La contamination a alors lieu lors de l'ingestion de ses œufs. Le second mode de développement utilise deux hôtes comprenant un vertébré et un insecte de l'ordre des diptères, c'est le genre Hamatozoa [24].

2.2.1. Paludisme

2.2.1.1. Définition

Le paludisme est une affection dont le nom est parfaitement connu du grand public, car elle fait partie des trois endémies majeures mondiales même si la majeure partie des cas sont retrouvés en Afrique.

Cette maladie est due à un parasite du groupe Apicomplexa appartenant à la catégorie des hématozoaires du genre *Plasmodium*, c'est-à-dire qu'il parasite les hématies, plus connues sous le nom de globule rouge après avoir été véhiculé jusqu'au système sanguin par la piqûre d'un diptère hématophage, appartenant au genre des anophèles.



Figure 12 : Photographie au microscope électronique d'hématies infestées par *Plasmodium falciparum*

(Source : <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=2704>)

Cette maladie est divisée en deux phases distinctes chez l'homme, puis une dernière chez l'anophèle. La première phase, qui prend donc place chez l'être humain est une phase d'incubation, on la dit muette. La deuxième phase est une phase de multiplication asexuée des *Plasmodium* à l'intérieur même des hématies (figure 12). Cette seconde phase est toujours accompagnée de symptômes par opposition avec la première phase, le plus reconnaissable est une fièvre que l'on qualifie de « fièvre tierce ». Enfin, la troisième et dernière phase a lieu à l'intérieur même de l'insecte, c'est une phase de reproduction sexuée, par opposition avec la deuxième phase, ce qui mène à une fécondation entre des gamètes de sexes différents. Par la suite s'enchaîne une multiplication asexuée, dont le résultat amène à l'accumulation de stades infectants emmagasinés dans les glandes salivaires de l'anophèle.

L'homme n'est ainsi qu'un hôte intermédiaire et l'anophèle est l'hôte définitif pour le cycle de développement de ce parasite. Le développement à l'intérieur même de l'hématie mène à un épuisement du contenu de cette dernière ce qui induit une diminution du nombre de globules rouges, c'est une anémie profonde. Ce développement intra-érythrocytaire menant même à une hémolyse, et l'anémie s'accroît encore plus.

Cependant, tant que des *Plasmodium* vivants sont présents dans l'organisme humain l'hôte est protégé contre les accès graves à *Plasmodium falciparum*. Cette protection est l'état de prémuniton, qui n'est maintenue que par les piqûres répétées par les anophèles lorsque le sujet se trouve en région endémique. Chaque année, des voyageurs reviennent en France avec le paludisme, sur ces personnes plusieurs dizaines peuvent mourir du paludisme. Le risque pour ces personnes est d'avoir la simple impression d'être grippés mais, dans de rares cas, une manifestation plus grave peut s'exprimer chez l'enfant ou chez les personnes à l'immunité réduite. Le parasite se localise alors au niveau cérébral, c'est ce que l'on appelle un neuropaludisme, provoquant une asthénie, une prostration, des nausées, des convulsions ou encore un coma tout ceci menant à une déshydratation, à une anémie et même à la mort. Même si cet accès pernicieux est traité, il est possible d'observer des séquelles cérébrales, notamment chez le jeune enfant.

Dès que l'homme bénéficiant de cet état de prémuniton quitte la région infestée, il perd progressivement cet état et redevient un sujet sans trace immunologique préalablement acquise [25].

2.2.1.2. Cycles de développement du parasite et espèces responsables

Cinq espèces de *Plasmodium* sont connues à ce jour : *P. falciparum* est une espèce mortelle, *P. vivax* et *P. ovale* sont aussi contagieuses malgré une pathogénicité moindre, *P. malariae* est en voie de disparition et ne subsiste qu'en milieu rural et *P. knowlesi* est une parasitose d'origine animale et non anthropophile restant moins étudiée.

Dans le cas d'un anophèle contaminé, des sporozoïtes sont stockés en grand nombre dans les glandes salivaires de ce moustique. Lorsque ce dernier « pique » l'humain, il injecte de la salive afin de créer une réaction inflammatoire pour introduire sa trompe. C'est lors de cette phase que les sporozoïtes sont incorporés dans le capillaire sanguin et se retrouvent dans la circulation sanguine pour passer à l'étape humaine. Les sporozoïtes sont portés par le sang jusqu'au foie, où ils infectent les hépatocytes pour subir une multiplication asexuée. Ce processus dure une dizaine de jour pour les espèces les plus rapides et jusqu'à trois semaines pour les plus lentes. Une fois ce processus terminé, les hépatocytes hypertrophiés éclatent, libérant les schizontes hépatiques (figure 13).

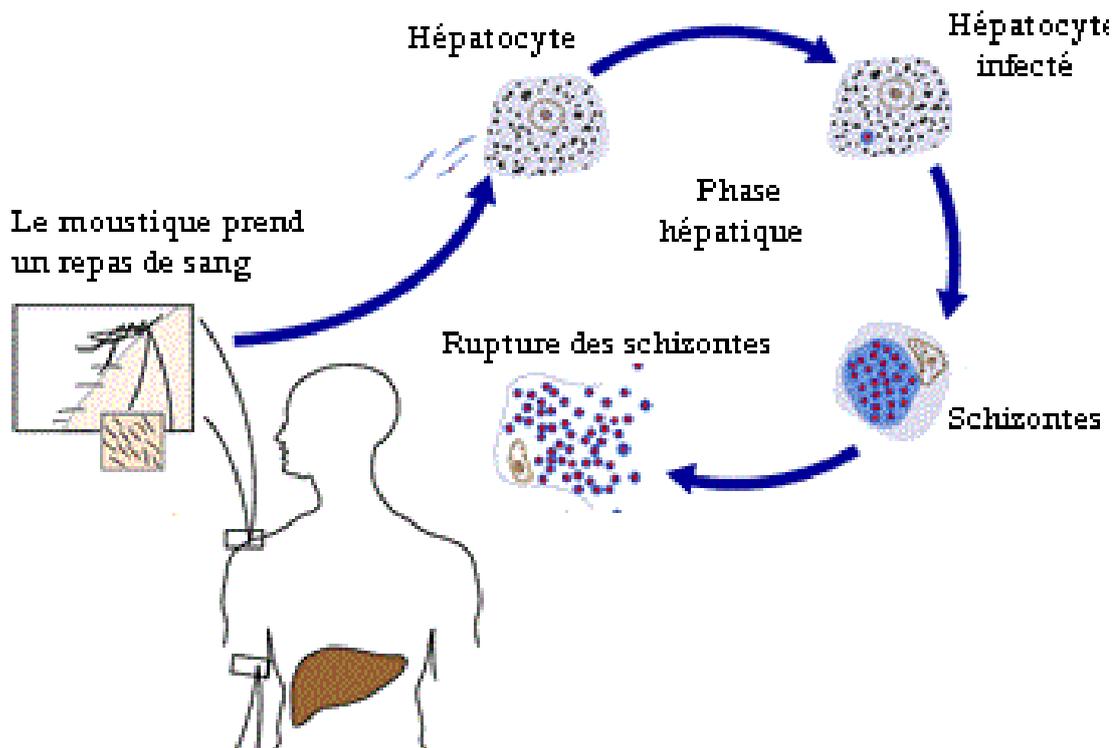


Figure 13 : Illustration de la phase parasitaire hépatique d'un parasite de la famille *Plasmodium* (cycle A du schéma global)
 (Source : <http://www.cdc.gov/dpdx/>)

Les schizontes circulants dans le sang vont alors pénétrer à l'intérieur même d'une hématie afin de subir une maturation, ce qui a pour conséquence d'augmenter la taille de son cytoplasme, le schizonte devient alors un trophozoïte qui va se développer. Au bout de quarante-huit à soixante-douze heures, son noyau se divise pour aboutir à un schizonte érythrocytaire contenant plusieurs noyaux. Le globule rouge éclate en raison du développement des parasites ce qui entraîne une hémolyse et donc une anémie, de plus cet éclatement libère des mérozoïtes dans le plasma. Ces derniers ont pour rôle de permettre une recontamination des globules rouges pour débiter un nouveau cycle érythrocytaire (figure 14). C'est à cette phase intra-érythrocytaire que l'on doit les signes cliniques caractéristiques de cette parasitose, si elle n'est pas traitée le nombre de cycles peut monter jusqu'à une douzaine [26].

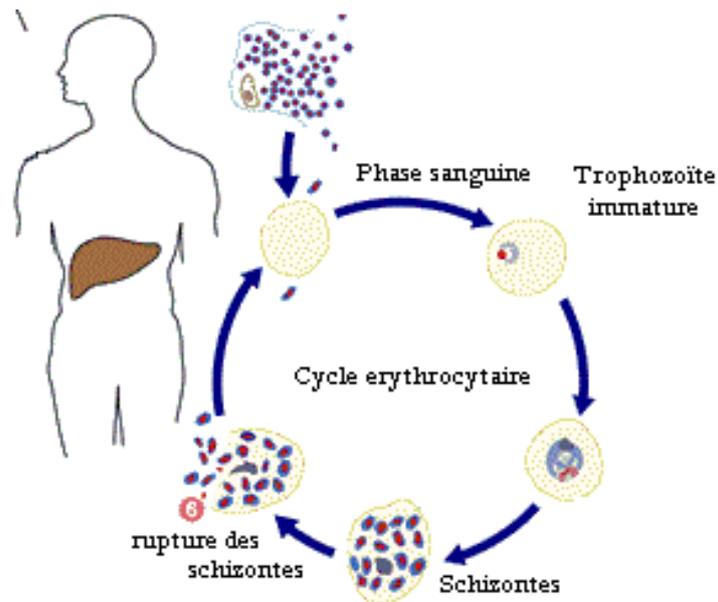


Figure 14 : Illustration de la phase parasitaire érythrocytaire d'un parasite de la famille *Plasmodium* (cycle B du schéma global)

(Source : <http://www.cdc.gov/dpdx/>)

Cependant certains schizontes ne vont pas suivre ce cycle et vont se différencier sexuellement, afin d'obtenir les gamétocytes mâles et femelle. Ces derniers se doivent d'être ingérés par une anophèle pour que le cycle puisse continuer pour le parasite, sans quoi ils seront éliminés par le système immunitaire de l'homme. Lors d'un second repas sanguin par un anophèle, les gamétocytes se retrouvent dans son estomac, dans lequel le gamétocyte femelle grossit et le gamétocyte mâle devient une cellule remplie de microgamètes mâles extrêmement mobiles qui font éclater ce qu'il reste de l'hématie parasitée. A lieu à ce moment la fécondation d'un gamète femelle par les microgamètes mâles, ce qui mène à la formation d'un œuf, c'est un zygote. Cet œuf est mobile et peut pénétrer à travers la paroi gastrique de l'insecte avant de s'enkyster au niveau de l'estomac, cette nouvelle formation s'appelle un ookyste. Cet ookyste subit une multiplication asexuée durant quelques semaines puis éclate et répand des sporozoïtes dans la cavité générale du moustique, infestant sa salive (figure 15).

A noter que chez les deux espèces de *P. vivax* et *ovale* se forment des schizontes hépatiques à développement lent, en effet la maturation de ces schizontes peut demander jusqu'à cinq ans, on les nomme par ailleurs hypnozoïtes et sont les responsables des rechutes des crises de paludisme [26].

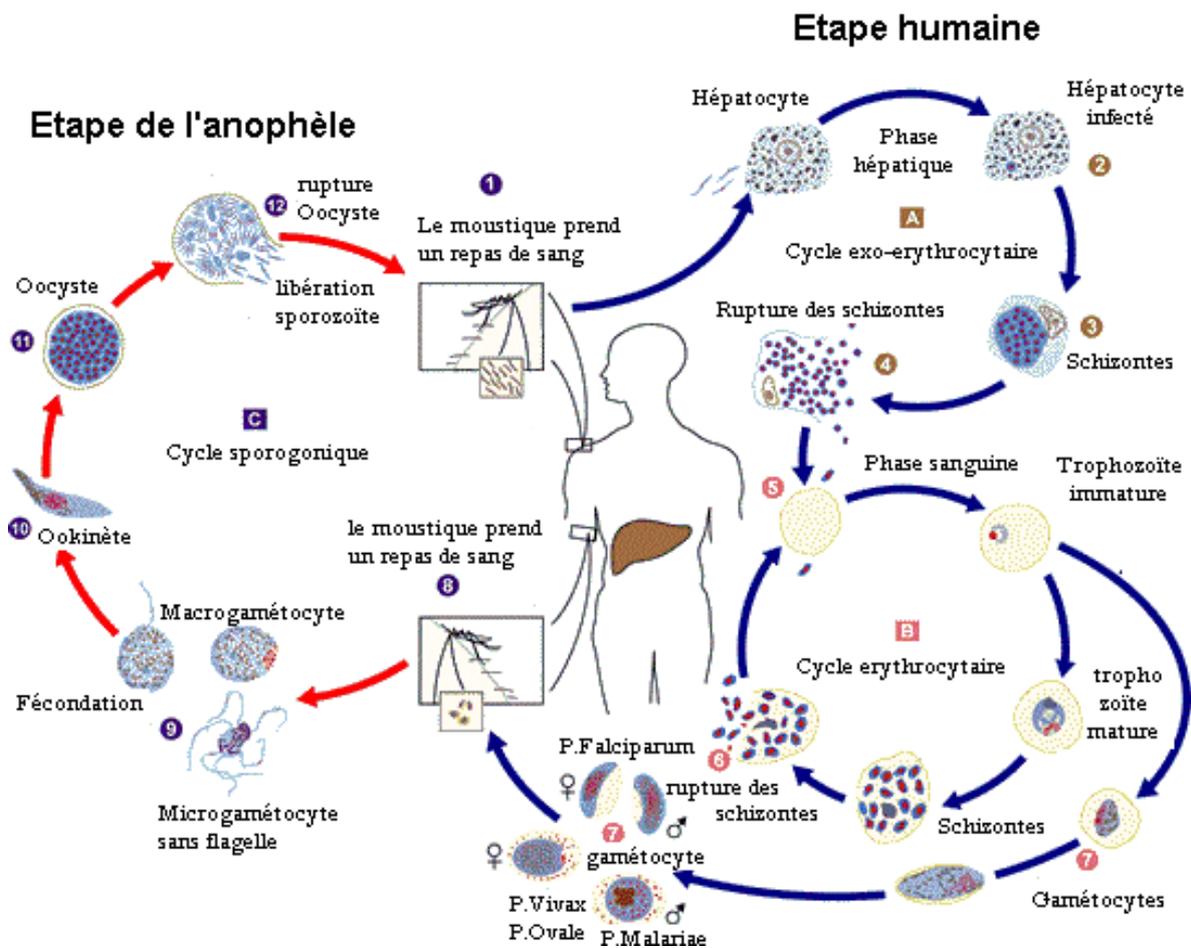


Figure 15 : Illustration du cycle complet d'un parasite de la famille *Plasmodium*
(Source : <http://www.cdc.gov/dpdx/>)

2.2.1.3. Caractères biologiques et biochimiques concernant *Plasmodium falciparum*

L'absence d'hypnozoïtes évite le phénomène de rechutes. Les schizontes érythrocytaires parasitent les hématies au niveau des capillaires profonds de tous les viscères mais surtout du cerveau ce qui le rend mortel. C'est une espèce strictement tropicale car elle se développe à des températures proches de 22 ou 23°C. De plus, les parasites infestent majoritairement des zones où les traitements antiparasitaires et les tri-thérapies sont difficiles d'accès car les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans, les personnes porteuses du VIH ou atteintes du sida sont plus sensibles à une infestation. Tout ceci explique que la parasitose à *P. falciparum* évolue principalement en Afrique sub-saharienne (figure 16).

Il faut deux semaines à l'insecte afin de devenir infectant mais dans la phase où l'homme se trouve atteint par le parasite au niveau du foie cette période d'infestation hépatique devient courte, pour une durée d'environ une semaine alors que le cycle intra-érythrocytaire

a lieu tous les deux jours. Ces cycles sont effectués en parallèle et donnent l'illusion d'une croissance par plateaux. L'hémoglobine est ce qui permet au *P. falciparum* de se développer car ce parasite possède des enzymes qui la dégradent. De plus il métabolise les protéines plasmatiques par augmentation de la perméabilité des hématies afin de s'en nourrir et multiplier son noyau. L'énergie nécessaire au développement du parasite provient de la glycolyse, via des enzymes, l'oxygène provient de l'hémoglobine humaine. Le fer contenu dans cette dernière n'est pas utilisé par le parasite et se condense en granules. Les lipides sont puisés par le parasite dans les lipides plasmatiques. Le dernier élément nécessaire au développement du parasite est l'acide para-amino-benzoïque dont la synthèse nécessite des enzymes spécifiques des *Plasmodium* [26].

2.2.1.4. Epidémiologie

Deux hôtes sont identifiés selon les cycles observés plus tôt, un hôte intermédiaire qui est l'homme et un hôte définitif qui est l'anophèle. Chez l'homme, plusieurs moyens sont utilisés pour mettre en évidence la parasitose.

Soit selon l'aspect parasitologique par évaluation des porteurs de gamétocytes, car c'est le seul stade susceptible de maintenir la parasitose. A l'heure actuelle, une observation par sérodiagnostic permet de faire la différence entre les anticorps des différentes espèces.

Soit selon l'aspect clinique grâce à l'indice splénique car une splénomégalie réactionnelle a lieu lors du développement du parasite, de plus la rate libère les cellules atypiques.

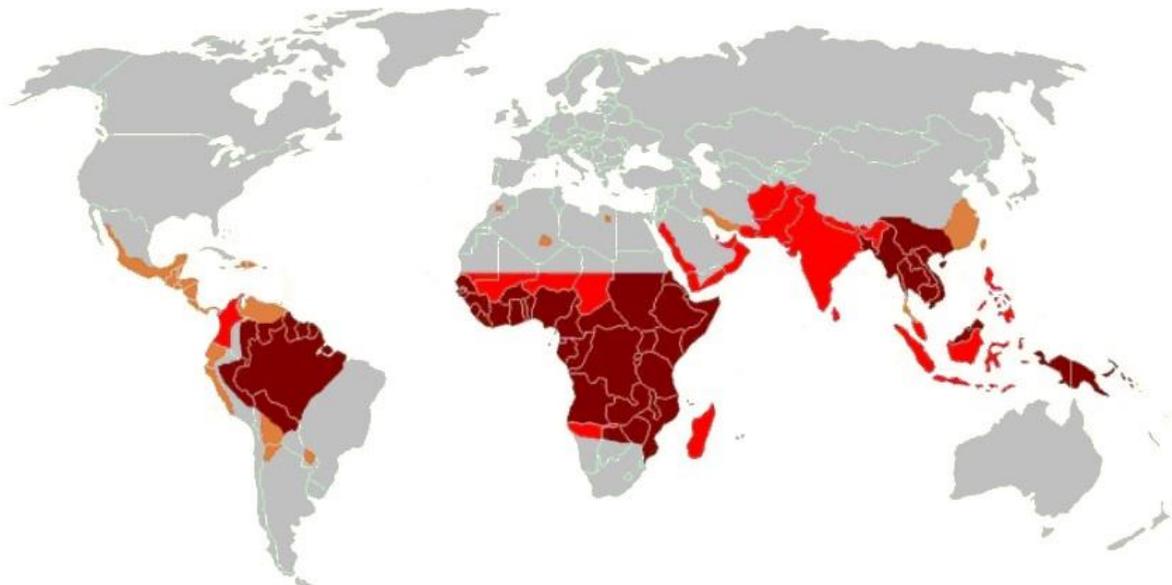


Figure 16 : Répartition mondiale des infections paludiques

(Source : http://www3.chu-rouen.fr/internet/services/sante_voyages/pathologies/paludisme/monde)

Plasmodium falciparum se développe en zone tropicale uniquement (figure 16), c'est une endémie qui est stable, influencée par l'environnement dans lequel elle évolue. En effet elle ne se développe pas en altitude, contrairement aux forêts ou aux zones de pluie où elle prolifère. La savane africaine est très fréquentée par les touristes, les insectes sortent la nuit et piquent les hommes qui n'ont pas d'immunité. En effet, les autochtones vivant en forêts sont immuns car piqués tous les jours, ils n'en meurent pas car ils sont protégés par leur nombreux anticorps [27].

2.2.1.5. Physiopathologie d'une infection à *Plasmodium falciparum*

Ce sont les schizontes érythrocytaires qui sont à l'origine de la gravité de la maladie, car ils dégradent les hématies de l'homme qu'ils parasitent.

Le mécanisme pathogène est dû à quatre processus, le principal est le parasitisme intra-érythrocytaire qui provoque une ischémie. En effet le parasite modifie la forme et la malléabilité de l'hématie. Elle s'aplatit moins, circule moins vite et ralentit la circulation au niveau des viscères. C'est le ralentissement de la circulation des globules rouges qui provoque cette ischémie. De plus, le parasitisme augmente la perméabilité de la membrane érythrocytaire, pouvant amener à rompre le globule rouge. Comme le parasite détourne l'usage de l'hémoglobine le globule rouge perd de sa capacité à transporter le dioxygène.

C'est à nouveau l'hémoglobine qui sera mise en cause pour le second processus, en effet le catabolisme de l'hémoglobine est nécessaire au développement du *Plasmodium*, mais il est incapable de métaboliser le fer contenu dans cette dernière. Lors de l'éclatement pathologique de l'hématie, les granules de fer agglutinés sont dispersés dans le plasma ce qui a pour effet de provoquer une fièvre, due à la libération massive de fer. Le troisième processus de mécanisme pathogène repose sur la lyse parasitaire qui provoque une cytoadhérence donnant des fièvres rythmées. Enfin le dernier mécanisme pathogène est causé par des réactions immunopathologiques causant une hémolyse.

Cet ensemble de mécanismes pathogènes provoque une anémie profonde et permanente associée à une splénomégalie. Le foie et les reins sont eux pigmentés par les amas d'hémoglobine. Tout ceci mène à une symptomatologie caractéristique avec ce qui est décrit comme un accès palustre grave, comprenant trois principaux symptômes que sont la fièvre, les frissons et les sueurs. Ceci est valable pour tous les *Plasmodium*.

Les montées de fièvres sont graves allant jusqu'à quarante degrés chez certains individus. Les frissons sont ressentis pendant mais aussi après les poussées de fièvres, quant aux sueurs, elles sont observées en décalage avec les autres symptômes car elles

sont la conséquence de la chute de la fièvre. De plus des céphalées importantes font leur apparition s'associant fréquemment à des malaises car la personne infectée perd l'appétit et s'affaiblit. Cet accès a lieu pendant une dizaine d'heures et se reproduit une dizaine de fois chez le sujet primo-infecté. Des diarrhées hémorragiques peuvent être observées pouvant compliquer le diagnostic.

Tout particulièrement pour *P. falciparum*, l'encéphale accueille les hématies parasitées et le cerveau perd son oxygénation ce qui provoque des crises similaires à des crises épileptiques, menant à un coma en quelques jours et même la mort après quelques heures de coma. La mort intervient après de nombreuses accumulations d'amas immuns dans différentes parties du corps, notamment au niveau des glomérules ou du système nerveux [28].

2.2.1.6. Réponse immunitaire

Les épitopes antigéniques de la surface de la membrane de *P. falciparum* sont identifiés dans l'espoir de développer un vaccin anti-sporozoïtes. La réponse immune est due à la phase de schizogonie intra-érythrocytaire.

Les personnes appartenant à une population noire possédant une immunité naturelle à *P. vivax* ont une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Les schizontes érythrocytaires provoquent une prémunition, c'est une immunité humorale acquise. Les anticorps permettent la formation de complexes dès l'apparition des nouvelles schizogonies. Cette protection dure environ un an, de plus l'immunité cellulaire ne fonctionne pas [28].

2.2.1.7. Diagnostic

Le diagnostic est effectué directement par recherche du parasite et non pas en cherchant les anticorps anti-plasmodium, il doit être effectué le plus rapidement possible.

Le prélèvement doit avoir lieu au moment où la fièvre est la plus forte, donc la mesure de la température se fait toutes les demies heures. C'est à ce moment que la rate se contracte, et libère des globules rouges parasités dans le système sanguin. Puis sur le prélèvement d'une goutte de sang est réalisé un frottis monocellulaire pour observer directement le parasite, mais cette méthode est laborieuse. En parallèle est réalisé un test sur goutte épaisse où il est possible d'observer le parasite mais pas les hématies.

La morphologie du parasite est identifiée en combinant une coloration MGG, le *P. falciparum* contient alors un cytoplasme coloré en bleu et deux noyaux en violet. Si le

Plasmodium dans l'hématie est de petite taille, ce peut être un *P. falciparum*. Mais le caractère le plus notable, car c'est ce qui donne son nom au *P. falciparum*, ce sont les modifications de l'élasticité et de la forme des hématies parasitées qui sont allongées et ressemblent à des faux [29].

2.2.1.8. Thérapeutique

2.2.1.8.1. Traitement

La recherche d'un traitement adéquat est importante car le paludisme est une maladie grave et répandue, notamment en Afrique mais aussi en Amérique-du-sud ou encore au sud de l'Asie. De plus, avec la mondialisation et le développement du tourisme cette parasitose peut désormais atteindre un grand nombre de sujet, y compris en Amérique-du-nord ou même en Europe occidentale. L'objectif des traitements est de traiter les accès de fièvres palustres en limitant le développement des schizontes mais aussi d'améliorer la prévention de ces poussées infectieuses grâce à un traitement prophylaxique. Ainsi, les fièvres au retour d'un voyage dans un pays infesté doivent être considérée comme potentiellement d'origine palustre.

Les médicaments auxquels la thérapeutique antipaludéenne a recours sont des insecticides et répulsifs parasitaires pour ce qui concerne la prophylaxie. Mais des schizontocides agissant au niveau des globules rouges existent et suppriment les symptômes [30].

2.2.1.8.2. Schémas thérapeutiques

Les schémas thérapeutiques sont élaborés selon la région à laquelle les sujets appartiennent car les populations fortement exposées sont de plus en plus résistantes aux parasites.

Dans le cas d'un accès palustre simple en zone d'endémie, le voyageur se doit de consulter un médecin au plus. Il est important de l'informer des risques lors de l'achat de médicaments hors de France et surtout en Afrique. Un tel traitement de réserve ne doit jamais être pris au retour en France du visiteur [61]. Le médicament de choix est la MALARONE® (atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg) pour une parasitose connue à *P. falciparum*, à raison de quatre comprimés par jour en une prise au cours d'un repas pendant trois jours. [62].

2.2.1.8.3. Prophylaxie

Il n'existe pas de processus préventif capable à lui seul de protéger complètement un individu, cependant la prophylaxie commence tout d'abord sur le plan individuel par des comportements destinés à réduire la prolifération du moustique. Le premier est un comportement simple et mécanique qui consiste à utiliser des moustiquaires imprégnées de répulsif afin d'éviter que les anophèles puissent contaminer les Hommes. Les répulsifs à appliquer sur la peau ainsi que pour imprégner les vêtements sont utiles également car la chimioprophylaxie n'est pas suffisante.

La sélection d'une prophylaxie optimale se fait en fonction des zones visitées par l'individu, de l'intensité de la transmission, des conditions du séjour, de la physiologie du visiteur, de ses antécédents pathologiques ainsi que de ses traitements chroniques afin d'éviter les interactions médicamenteuses [60].

Dans le cas d'un séjour durant moins d'une quinzaine de jours et que le patient ne fait pas de crise sur place tout en respectant la prophylaxie antimoustique, une chimioprophylaxie n'est pas obligatoire et il pourra être traité à son retour s'il y a eu contamination [59]. Dans le cas contraire, les prophylaxies possibles sont :

- La NIVAQUINE® (chloroquine 100mg) est utilisée en première intention, à raison d'un comprimé par jour pour une personne de plus de 50 kg et de 1.5mg/kg par jour dans le cas contraire. Cependant plusieurs régions voient des résistances s'installer face à cette prévention. Ce traitement dure du premier jour d'exposition à la quatrième semaine après le retour de la zone d'endémie [31][58].
- L'association chloroquine et proguanil, y compris chez la femme enceinte :
 - un comprimé de NIVAQUINE® 100 et deux comprimés de PALUDRINE® 100 (proguanil) par jour en une seule prise au cours d'un repas, permettant d'adapter la posologie séparant pour chacune des molécules chez l'enfant, à raison de 1.5mg/kg/j pour la chloroquine et 3mg/kg/j pour le proguanil,
 - ou alors un comprimé de SAVARINE® (chloroquine 100 mg + proguanil 200 mg) par jour pour une personne d'un moins 50 kg.

Ces traitements durent également du premier jour d'exposition à la quatrième semaine après le retour de la zone d'endémie [31][58].

- La MALARONE® (atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg) :
 - pour les personnes de plus de 40kg à un comprimé par jour au cours d'un repas
 - qui existe à dose pédiatrique

- peut éventuellement être prescrite chez la femme enceinte, selon la balance bénéfice / risque
- ce traitement dure du premier jour d'exposition à la première semaine après le retour de la zone d'endémie, avec une période de prise d'un maximum de 3 mois [31][58].
- Le LARIAM® (méfloquine 250 mg) :
 - pour une personne de plus de 45 kg à raison d'un comprimé par semaine,
 - pour les enfants à raison de 5mg/kg par semaine
 - il faut noter que la méfloquine ne possède pas d'AMM en tant que prophylactique antipaludéen pour ce qui concerne la France
 - peut éventuellement être prescrite chez la femme enceinte, selon la balance bénéfice / risque
 - le traitement doit être débuté au moins 10 jours avant l'arrivée dans la zone d'endémie [31][58].
- La doxycycline :
 - pour une personne de plus de 40 kg à raison d'un comprimé de 100 mg par jour
 - sinon, pour les personnes de moins de 40 kg à raison de 50 mg par jour
 - elle reste contre-indiquée avant l'âge de 8 ans, pendant les premier et second trimestres de grossesse
 - le traitement doit être débuté la veille du départ, jusqu'à 4 semaines après le retour de la zone d'endémie [31][58].

Les prophylaxies collectives sont beaucoup plus compliquées à mettre en œuvre mais sont d'autant plus efficaces qu'elles sont correctement effectuées. Des chimioprophylaxies de masse sont possibles tout comme le sont les TPI (= Traitement Préventif Intermittent). Ces dernières représentent des mesures chimio-thérapeutiques chez la femme enceinte combinées à l'utilisation de moustiquaires, cela s'applique plutôt aux femmes d'Afrique. De plus, l'application d'insecticides de manière raisonnée et ponctuelle permet également de limiter la prolifération des anophèles.

2.2.2. Toxoplasmose

2.2.2.1. Définition

La toxoplasmose est une zoonose causée par un sporozoaire infectant le chat qui peut se développer chez différents hôtes intermédiaires herbivores, mais également chez l'homme. Cette maladie est généralement asymptomatique sauf dans le cas d'une infestation

chez le sujet immunodéprimé ou chez la femme enceinte. Dans ce dernier cas, le fœtus peut se retrouver atteint et le parasite induit des malformations fœtales voir même la mort du fœtus, la maladie est alors nommée toxoplasmose congénitale [32].

2.2.2.2. Cycle de développement du parasite et espèce responsable

L'espèce *Toxoplasma gondii* parasite de façon cosmopolite de petits animaux sauvages comme des oiseaux ou des rongeurs, formant des kystes tissulaires ayant un stade infectant (figure 17). Le chat est l'hôte définitif du développement des parasites de la famille des toxoplasmes.

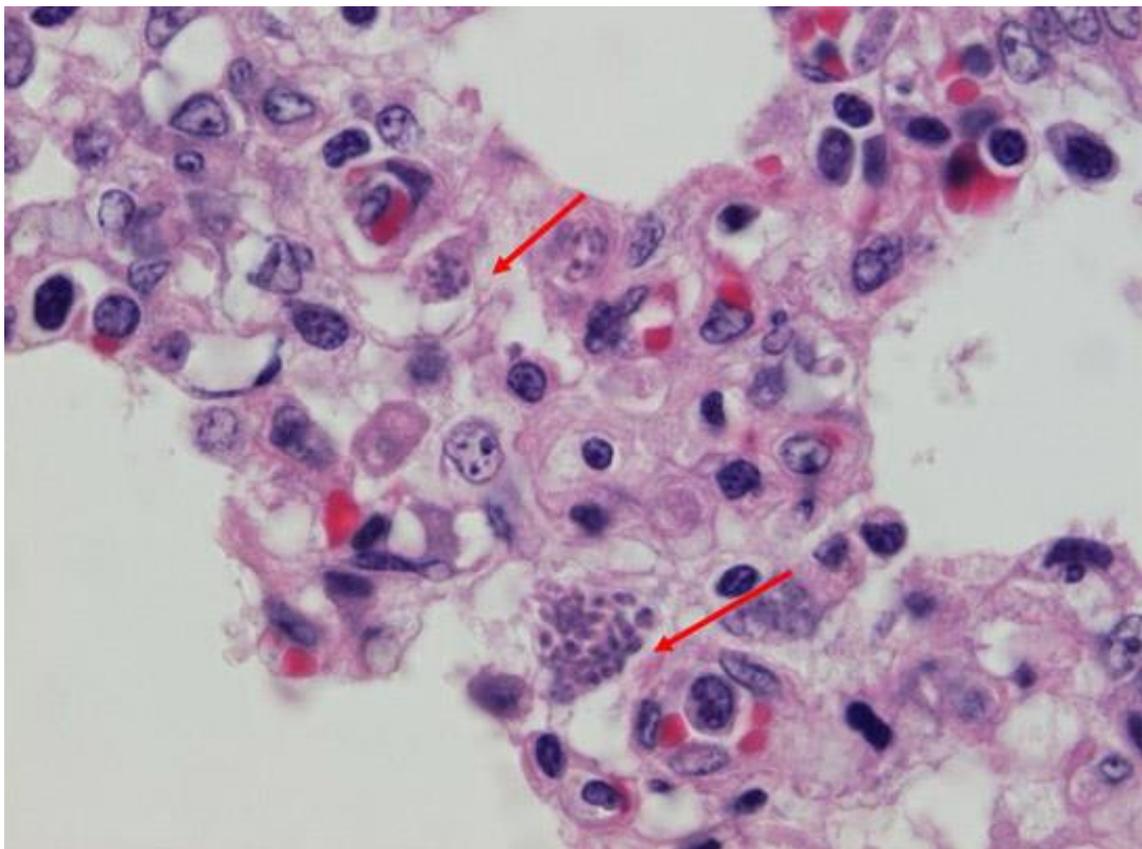


Figure 17 : Photographie au microscope électronique de cellules pulmonaires de porc infestées par *Toxoplasma gondii*

(Source : <http://scitechdaily.com/microscopic-parasite-toxoplasma-gondii-linked-to-personality-changes/>)

Le cycle de développement du parasite chez le chat commence par l'évacuation dans ses selles des oocystes sporulés qui vont constituer le stade infectant pour l'hôte intermédiaire herbivore. Ce sont les végétaux eux-mêmes qui peuvent être souillés par les

déjections (figure 18). Les enfants peuvent également se contaminer en ingérant du sable ou de la terre contaminée [33].

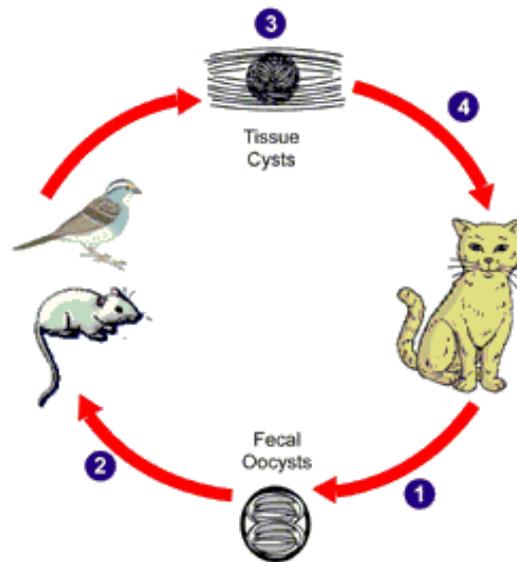


Figure 18 : Illustration cycle de développement chez le chat et un hôte intermédiaire de *Toxoplasma gondii*

(Source : <http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>)

Chez les hôtes intermédiaires herbivores se déroule un cycle où les oocystes s'ouvrent dans l'estomac pour laisser sortir de huit à seize sporozoïtes (figure 19). Chaque sporozoïte libéré traverse la muqueuse de l'intestin pour atteindre le sang. Ils subissent alors une multiplication intense et rapide pendant quelques jours afin de donner des tachyzoïtes qui par la suite vont envahir le système lymphatique et créer une réaction inflammatoire. En réaction à cette invasion de tachyzoïtes au niveau lymphatique, le système immunitaire produit des anticorps contre ces derniers, formant des amas et les empêchant de se déplacer dans les capillaires. Cette réaction immunitaire va provoquer l'enkystement des tachyzoïtes dans tous les muscles. L'enkystement est suivi d'une multiplication asexuée lente à l'intérieur même de ce kyste aboutissant à de petites cellules à développement lent nommés bradyzoïtes. Ce sont ces kystes qui sont à l'origine des anticorps anti-toxoplasme.

Le chat contribue à la finalisation du cycle de développement du toxoplasme en se nourrissant des animaux contenant ces kystes, tout en restant un porteur sain car la multiplication asexuée reste dans l'intestin sans se répandre dans tout l'organisme. Cependant, dans certaines de ces cellules intestinales va se réaliser une multiplication sexuée afin de former des gamétocytes qui éclatent avant de passer dans la cellule voisine et former un œuf qui s'enkyste. C'est cet oocyste sporulé qui se retrouve dans les déjections. Une multiplication asexuée a également lieu chez l'homme sous forme de bradyzoïtes [33].

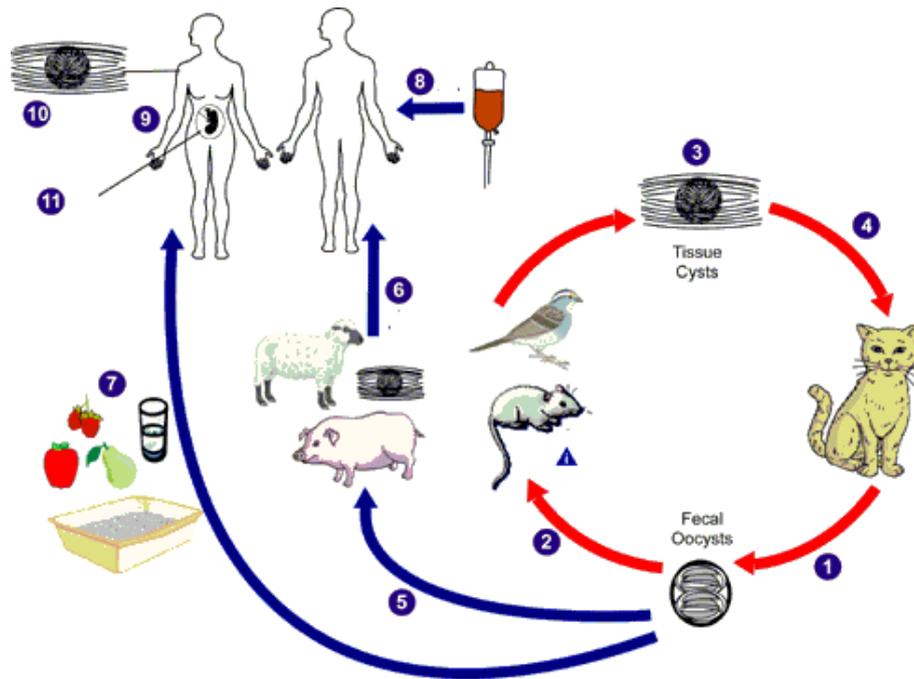


Figure 19 : Illustration cycle de développement complet de *Toxoplasma gondii*

(Source : <http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html>)

2.2.2.3. Épidémiologie

L'hôte définitif est donc le chat et selon le cycle vu précédemment les hôtes intermédiaires sont les herbivores qui consomment les oocystes contenus dans les selles du félin, y compris l'homme. Cependant l'homme se contamine plus régulièrement en ingérant les kystes tissulaires contenus dans les viandes qu'il consomme peu cuites, ces animaux se sont préalablement contaminés en ingérant les oocystes. Il est important de noter que ce parasite traverse la barrière placentaire ce qui le rend dangereux chez le fœtus.

La répartition géographique de ce parasite est mondiale, on retrouve environ la moitié des français séropositifs aux anticorps anti-toxoplasmose, ce qui montre que la moitié des français ont été exposés à *T. gondii* [33].

2.2.2.4. Physiopathologie

Lors de l'infection par *T. gondii* une multiplication rapide du parasite a lieu ce qui provoque une inflammation de l'organisme en général, se manifestant plus particulièrement

par des adénopathies. Les ganglions lymphatiques au niveau cervical sont bien gonflés pendant des dizaines de jours et à ce phénomène se rajoute une réaction inflammatoire due aux kystes tissulaires formés. Ces derniers sont bénins s'ils sont situés dans les muscles mais peuvent provoquer d'importantes céphalées s'ils sont situés au niveau du cerveau.

L'individu voit l'inflammation se calmer en quelques mois après avoir atteint un équilibre immunitaire et donc une disparition des symptômes [34].

2.2.2.5. Réponse immunitaire

La réponse immune est due à une association entre deux types d'anticorps. Les IgM qui apparaissent en grande quantité dès le 1^{er} mois et ne sont plus produits au bout de 3 mois et les IgG qui sont présents au même moment mais en bien plus faible quantité, mais dont le pic de production se situe six mois après contamination et disparaissent au bout de 3 ans. Ces derniers permettent une protection à plus long terme.

Cependant la toxoplasmose acquise est presque tout le temps asymptomatique, mise à part une légère fatigue et passe inaperçue. Les rares symptômes pouvant être observés sont un syndrome grippal sans fièvre et le gonflement des ganglions. Le risque se situe dans le cas d'une toxoplasmose dite congénitale, donc transmise au fœtus par la mère. La surveillance s'effectue sur les femmes enceintes qui sont toujours séronégatives. Si la séroconversion s'observe lors du premier trimestre de grossesse de graves malformations pouvant aller jusqu'à la mort du fœtus peuvent être observées. Cependant, une contamination aussi précoce est rare car le placenta n'est qu'en début de formation et le passage du parasite reste limité. C'est au cours du second trimestre de grossesse que le risque est le plus important car le passage placentaire est élevé et les organes ne sont pas totalement formés contrairement au troisième trimestre, cependant la gravité de l'infection varie d'un sujet à l'autre. En moyenne un fœtus sur dix mille est atteint lorsque l'on observe une séroconversion chez la mère.

La réactivation d'une toxoplasmose à partir de kystes viscéraux est également possible chez un sujet immunodéprimé, comme un patient sidéen, un patient atteint de mononucléose ou un patient sous immunosuppresseurs [34].

2.2.2.6. Diagnostic

Le diagnostic se réalise à partir de la sérologie, qui met en évidence la présence d'anticorps caractéristiques. Dans le cas d'une infection par *T. gondii*, la sérologie s'intéresse aux deux types d'anticorps qui sont produits lors de l'infection, les IgG et les IgM.

Concernant les IgG, qui persistent plus longtemps dans l'organisme, la sérologie est réalisable par la mise en évidence de deux antigènes différents. Pour les anticorps membranaires un test d'agglutination directe associé à une immuno-fluorescence indirecte permet la détection, mais pour les anticorps cytoplasmique la détection se fait par test ELISA.

Dans le cas des IgM, la recherche se fait donc sur une infection récente car ces anticorps ne persistent pas dans l'organisme. Plusieurs techniques sont utilisées, dont un marquage à la fluorescéine ou un test ELISA.

On peut alors déterminer la charge immunitaire, ce qui est particulièrement intéressant chez les fœtus contaminés [35].

2.2.2.7. Thérapeutique

2.2.2.7.1. Traitements

La majeure partie des traitements contre les toxoplasmes vont agir contre l'inflammation causée par la maladie car c'est la plus importante manifestation de cette parasitose, elle est due aux tachyzoïtes. Ils n'auront cependant aucun effet sur les kystes tissulaires qui eux confère l'immunité. Les traitements sont classés selon plusieurs catégories avec :

- des inhibiteurs de la synthèse des purines avec la pyréméthamine contenue dans Malocide®, comme vu dans la partie concernant le paludisme. Ce médicament est très efficace mais montre une toxicité hématologique menant même à une pancytopénie donc une surveillance importante est nécessaire. La pyréméthamine peut être associée à la sulfadoxine dans le Fansidar®,
- des sulfonamides avec la sulfadiazine contenue dans l'Adiazine®, ce médicament ne doit pas être donné chez la femme enceinte lors du troisième trimestre de grossesse. Le Bactrim® est la spécialité comportant l'association entre sulfaméthoxazole et triméthoprime et peut être également utilisée, mais ni chez l'enfant, ni chez la femme enceinte,
- des antibiotiques de la classe des macrolides avec la spiramycine contenue dans la Rovamycine®, la roxithromycine dans le Rulid® ou l'azithromycine dans le Zithromax® [35].

2.2.2.7.2. Schéma thérapeutique

Pour un traitement curatif le médicament de choix est la rovamycine, même chez la femme enceinte, dans le cas où le fœtus est atteint comme dans celui où il ne l'est pas.

Cependant si c'est un fœtus qui est contaminé, le traitement préféré est l'association sulfadiazine contenue dans l'Adiazine® et pyréméthamine contenue dans le Malocide® jusqu'à la fin de la grossesse. Si la contamination se réalise après la naissance, on utilise l'association précédente pendant trois semaines.

Dans le cas d'une toxoplasmose chez un patient immunodéprimé et notamment du sidéen ce sera à nouveau l'association Adiazine® et Malocide® mais en plusieurs prises par jours pendant plusieurs mois [35].

2.2.2.7.3. Prophylaxie

Comme pour le cas du paludisme, la prophylaxie commence sur un plan individuel mais ici seule la femme enceinte séronégative aura un intérêt à la suivre pour protéger son futur enfant. Ce sont des mesures assez simples à prendre, comme éviter d'avoir un jeune chat à la maison, laver les plans de travail à l'eau de Javel, nourrir le chat avec de la nourriture stérilisée ou éviter de manger de la viande rouge peu cuite.

La prophylaxie collective est assez simple dans le sens où le risque ne se situe que chez les femmes enceintes séronégatives à la toxoplasmose, donc un simple dépistage à chaque grossesse sera suffisant [35].

2.3. Trypanosomes

Les parasites de la famille des trypanosomes possèdent deux hôtes, un définitif qui est l'homme et un intermédiaire qui est un insecte. Ils passent par différents stades évolutifs durant leurs cycles parasitaires, le premier étant le stade amastigote. Ce stade a la particularité de ne pas présenter de flagelle, d'être de forme ovale en se situant dans les leucocytes, le noyau forme une petite partie colorable nommée kinétoplaste et possède la capacité de se diviser.

Le second est le stade promastigote, de manière analogue au précédent un noyau de type kinétoplaste est présent en plus d'un flagelle dans le cas présent. Cette forme libre et mobile se déplace dans le sang et chez l'insecte. Ce stade résulte de la maturation de l'amastigote dans l'appareil digestif de l'insecte et montre un cytoplasme allongé.

Le troisième stade est le stade épimastigote, où le flagelle s'allonge par rapport au stade précédent. Un voile perpendiculaire à la membrane cytoplasmique apparaît, formant une membrane ondulante. Ce stade n'est retrouvé que chez l'insecte et non chez l'homme.

Enfin le dernier stade est le trypomastigote et représente le stade infectant du parasite. Ils sont régurgités par l'insecte et pénètrent la peau. C'est grâce à ce stade que le diagnostic peut être établi, c'est également le stade pathogène [36].

2.3.1. Leishmaniose

2.3.1.1. Définition

Les leishmanioses sont des parasitoses régulièrement zoonotiques, faisant suite au développement de parasites tissulaires du genre *Leishmania* (figure 20) transmis par des phlébotomes. Le parasite se développe selon un certain tropisme lors de son infestation. S'il se multiplie au niveau des leucocytes sous-cutanés l'infection restera superficielle donnant des leishmanioses cutanées. Cependant si les parasites sont éparpillés dans les viscères par voie sanguine ils sont stoppés par les leucocytes à ce niveau et commence à se multiplier.



Figure 20 : Photographie électronique de *Leishmania tropica* en culture, multiplication binaire d'un des parasites (flèche)

(Source : <https://www.msu.edu/course/zol/316/lspscope.htm>)

Certaines espèces provoquent des leishmanioses dites métastatiques, causant des lésions cutanées qui guérissent avant de réapparaître des années plus tard [37].

2.3.1.2. Cycle de développement

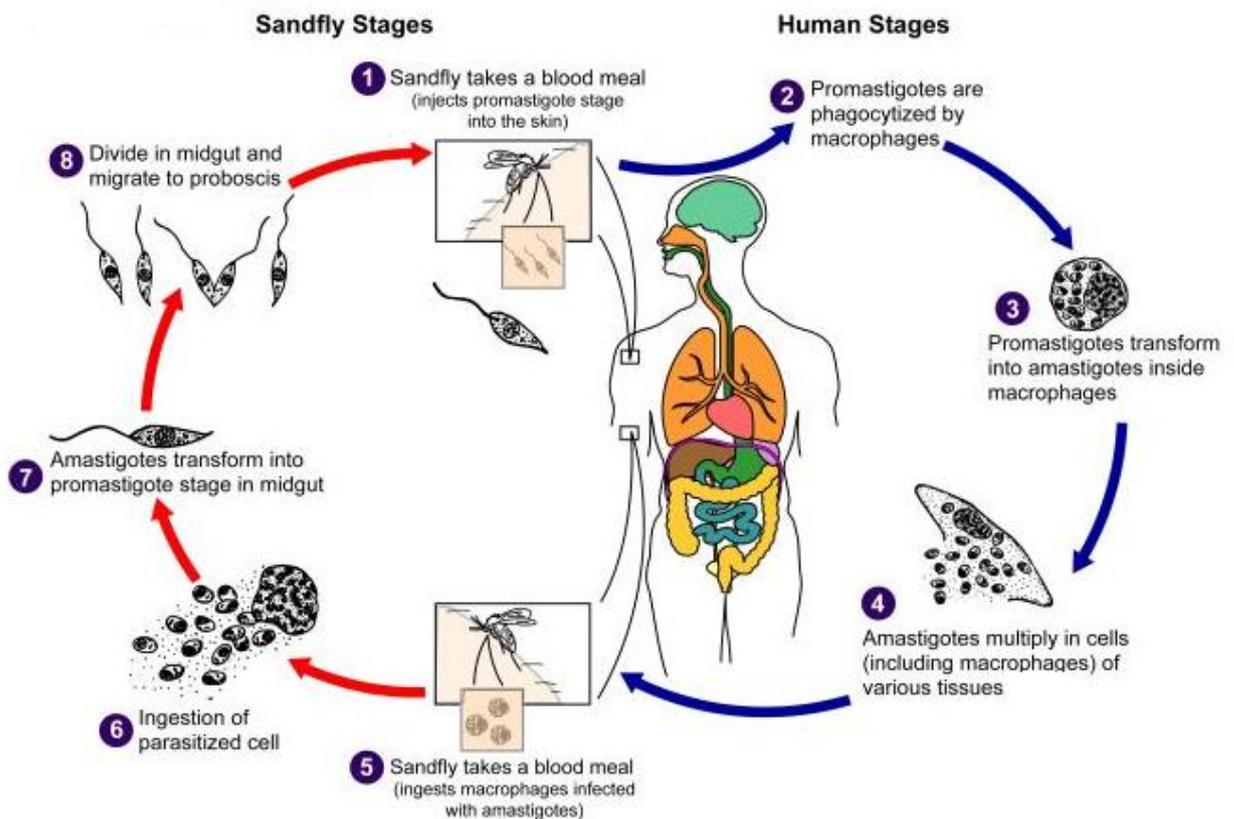


Figure 21 : Illustration du cycle de développement complet de *Leishmania* spp.

(Source : <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=3400>)

Le cycle débute par la piqûre d'un homme par un insecte infecté, où cet insecte injecte les promastigotes au niveau de la peau (figure 21). L'envahissement de la peau de l'homme est rapide. C'est alors que les macrophages de l'homme phagocytent ces derniers, mais les promastigotes passent au stade amastigote à l'intérieur même du macrophage.

Ces amastigotes se développent dans les cellules de divers tissus, avant d'être à nouveau absorbées par un phlébotome lors d'un repas sanguin sur l'homme infecté.

C'est à l'intérieur de l'estomac de l'insecte que les amastigotes repasseront au stade promastigotes en se multipliant dans l'estomac du phlébotome.

A noter que le parasite est encapsulé dans une sorte de vacuole qui l'isole des facteurs de reconnaissance immunologique de l'homme. Sans le contact entre le leucocyte et l'amastigote, les cellules immunocompétentes ne sont pas stimulées. C'est ce qu'on appelle un échappement parasitaire [38].

2.3.1.3. Epidémiologie et symptomatologie

2.3.1.3.1. Leishmanioses cutanées d'Europe du sud, d'Afrique et d'Inde

Cette forme est exclusivement sous-cutanée et la piqûre de l'insecte forme une papule qui s'étend puis le centre s'ulcère et forme une lésion importante. Les parties du corps les plus vulnérables sont naturellement les parties les moins recouvertes et les moins protégées contre les piqûres. La guérison est spontanée et les médicaments ne sont pas très efficaces. Cependant la lésion cutanée peut mettre plusieurs mois pour s'estomper en laissant une cicatrice permanente.

Trois espèces différentes de *Leishmania* sont mises en cause dans ces leishmanioses cutanées, la première est *L. tropica* qui est observé en Afrique du nord. C'est une espèce anthropophile, donc les hommes sont fréquemment piqués par les phlébotomes infectés et présentent une lésion nommée « bouton d'Orient ». Le chien peut être un réservoir parasitaire temporaire.

La seconde espèce est *L. aethiopica*, une forme zoonosique rare et donc moins adaptée à l'homme, retrouvée en Afrique occidentale.

La troisième et dernière espèce est *L. major* qui forme un bouton d'Orient plus inflammatoire, qui est plus immunostimulante et immunoprotectrice que la première espèce citée. Le parasite est zoophile et donc moins bien adapté à l'homme, les lésions sont plus profondes [38].

2.3.1.3.2. Leishmanioses cutanéomuqueuses américaines

Dans cette forme de leishmaniose, les lésions s'étendent en atteignant tout d'abord la peau puis se rependent aux muqueuses, cette expansion peut être immédiate ou retardée jusqu'à quelques années.

C'est une parasitose qui se développe particulièrement en milieu forestier car le parasite se plaît en milieu humide. La pathogénicité est plus importante que la forme précédente et ce sont les opossums ou de petits rongeurs qui font office de réservoir dans ce cas.

L. mexicana provoque des ulcères aux populations travaillant dans les forêts d'Amérique Centrale, ces lésions sont caractéristiques. Cette parasitose est une zoonose du cheval ou de rongeurs d'Amérique Centrale ne présentant pas de métastases donc pas d'effet à long terme. Les ulcères sont régulièrement situés au niveau du visage et même de l'oreille, détruisant les tissus de façon permanente. *L. amazonensis* est une parasitose similaire située dans les forêts amazoniennes.

L. brasiliensis provoque un ensemble de symptômes nommé la lèpre des montagnes atteignant les populations vivant dans les forêts d'Amérique Centrale et du Sud. Ce parasite forme des lésions des muqueuses similaires aux précédentes mais de façon étendue, suivies de métastases. Il y aura donc une réapparition des symptômes des années après. La gravité de cette parasitose va jusqu'au décès du patient à cause des surinfections des lésions, surtout au niveau du nez. Suite à cette infection peut même se produire une insuffisance respiratoire aigüe menant également à la mort du patient.

L. peruviana est un parasite non pathogène retrouvé dans les Andes, mais provoque cependant une immunité efficace face à la plupart des leishmanioses locales.

L. guyanensis provoque des lésions multiples, tout d'abord au point de piquûre, puis se disperse via la lymphe ce qui provoque des inflammations générales, menant elles-mêmes à des lésions. C'est un parasite retrouvé au Brésil et en Guyane.

L. panamensis forme une lésion unique ainsi que des adénopathies après infestation de la lymphe. La lésion est cratériforme mais la guérison est spontanée. Ce parasite se retrouve en Amérique Centrale, sur la côte pacifique notamment [38].

2.3.1.3.3. Leishmanioses tégumentaires diffuses

Ces parasitoses nécessitent que le sujet présente une déficience immunitaire afin de permettre aux parasites de se disperser dans le corps de l'individu sans que le système immunitaire ne freine cette expansion généralisée de la parasitose. Ainsi toutes les espèces peuvent donner des lésions tégumentaires diffuses, tant que le sujet est immunodéficient [38].

2.3.1.3.4. Leishmanioses viscérales

Cette parasitose se localise en milieu métropolitain dans tout le bassin méditerranéen et toute la zone proche de l'équateur. Elle se distingue par l'apparition d'un bouton se résorbant

lentement, même des mois après l'infection. Au bout de quelques mois apparaissent les premiers symptômes viscéraux.

L. donovani provoque une zoonose dont le chien est le principal réservoir mise à part en Inde ou c'est une anthroponose car le phlébotome pique d'un homme à l'autre. Dans ce dernier cas, ce ne sont plus quelques cas isolés que l'on constate mais une véritable épidémie.

L. infantum est un parasite que l'on trouve dans le bassin méditerranéen et donc en France. Tant que l'altitude n'est pas trop élevée, les phlébotomes ont un habitat qui leur convient dans cette région aux pierres sèches. On trouve également ces parasites en Amérique tropicale. Cette leishmaniose est aussi une zoonose dont le réservoir est le chien, le parasite peut ainsi être rapporté directement dans les habitats. Elle touche plutôt les enfants, les personnes âgées ou les personnes immunodéprimées.

La Leishmaniose canine est présente en Amérique centrale, au Maghreb mais aussi dans le centre de la France, cependant elles sont moins largement transmises en France ce qui les rend moins fréquemment observables. Ces leishmanioses viscérales sont caractérisées par le fait que l'homme, qui est l'hôte définitif, se voit le siège d'une multiplication cutanée du parasite et dans ce cas également on note un échappement parasitaire. Une multiplication des amastigotes a lieu à l'intérieur des leucocytes au niveau du foie, de la rate ou des poumons menant à des hémorragies potentiellement mortelles. De plus la moelle osseuse peut être atteinte, provoquant une pancytopenie. Ces hémorragies s'expliquent par l'inhibition par le parasite de la production de fibrinogène servant à la coagulation sanguine de l'homme. Le sujet atteint exprime un teint jaunâtre, une splénomégalie voire une hypertrophie de la plupart des organes et comme vu précédemment une pancytopenie [38].

2.3.1.4. Diagnostic

2.3.1.4.1. Leishmanioses viscérales

La recherche d'amastigotes à l'intérieur des leucocytes directement par ponctions médullaires, permet le diagnostic de ces leishmanioses. Une centrifugation en présence de carboxyméthylcellulose permet d'obtenir un gradient visualisant la séparation des différents leucocytes, puis un frottis ainsi qu'une coloration par le MGG mets en évidence les noyaux des parasites [39].

2.3.1.4.2. Leishmanioses tégumentaires

Comme cette parasitose est uniquement observable au niveau de la peau, le grattage de la peau permet de faire sortir l'exsudat de la lésion. Une autre méthode consiste à prélever un morceau de peau directement.

Le sérodiagnostic est la méthode la plus simple parmi les méthodes permettant de mettre en évidence une contamination concernant cette parasitose. Elle permet de découvrir directement l'espèce mise en cause et vérifie si des métastases sont à prévoir [39].

Une prise de sang est réalisée en cas de lésion suspecte, puis un western-blot est réalisé sur l'échantillon prélevé afin de détecter des protéines parasitaires. S'il se révèle positif un prélèvement cutané est à son tour réalisé puis mis en culture. A la microscopie, si les parasites ne sont pas observables on réalise en plus une PCR avant d'observer à nouveau l'échantillon [63].

2.3.1.5. Traitement

Les traitements sont moins variés que pour le paludisme mais plusieurs catégories de médicaments sont tout de même utilisés pendant plusieurs semaines. Sont utilisés :

- des dérivés de l'antimoine pentavalents, comme l'antimoniote de méglumine contenu dans le Glucantime® en injections, mais l'antimoine dans ce composé n'est pas très bien supporté. Il peut alors être associé à une cryothérapie superficielle pour les atteintes cutanées. Le stibogluconate de sodium contenu dans le Pentostam® est plus toléré et plus récent, toujours sous forme d'injection mais n'est plus commercialisé en France,
- des antifongiques avec l'amphotéricine B commercialisée dans la Fungizone® depuis des dizaines d'années pour traiter les mycoses profondes, en injections. Cependant ce traitement est agressif pour le rein et le foie,
- un traitement contre les crises de goutte comme l'allopurinol contenu dans la spécialité Zyloric® par voie orale fonctionne bien en parallèle avec Pentostam® [40].

2.3.1.6. Prophylaxie

La prophylaxie individuelle des leishmanioses consiste en tout et pour tout à se protéger des vecteurs que sont les phlébotomes. Donc l'utilisation de moustiquaires imprégnées est importante, tout comme les répulsifs chimiques.

Pour ce qui est de la prophylaxie à grande échelle c'est une chose très difficile à réaliser concernant les zoonoses, surtout quand les réservoirs sont vastes [40].

2.3.2. Maladie du sommeil

2.3.2.1. Définition

La maladie du sommeil est le nom commun d'une parasitose transmise par des trypanosomes nommés *Trypanosoma brucei gambiense* qui sont des parasites véhiculés par les diptères de la famille des glossines. Les espèces *T. b. gambiense* et *T. b. rhodesiense* sont à l'origine de trypanosomoses lorsqu'elles sont transmises à l'homme par les pièces buccales de la glossine.

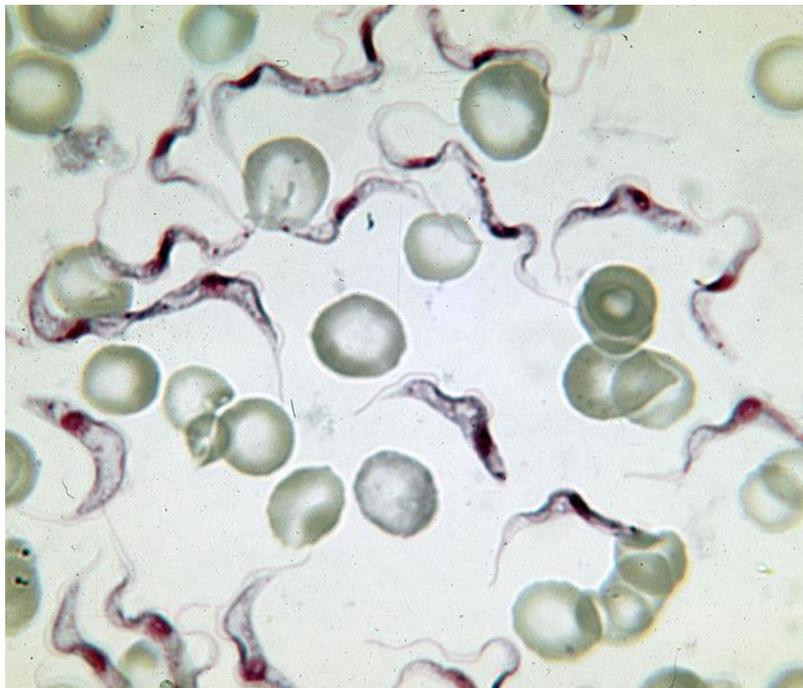


Figure 22 : Frotti sanguin illustrant un sang infecté par *Trypanosoma brucei*

(Source : <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp>)

2.3.2.2. Cycle de développement

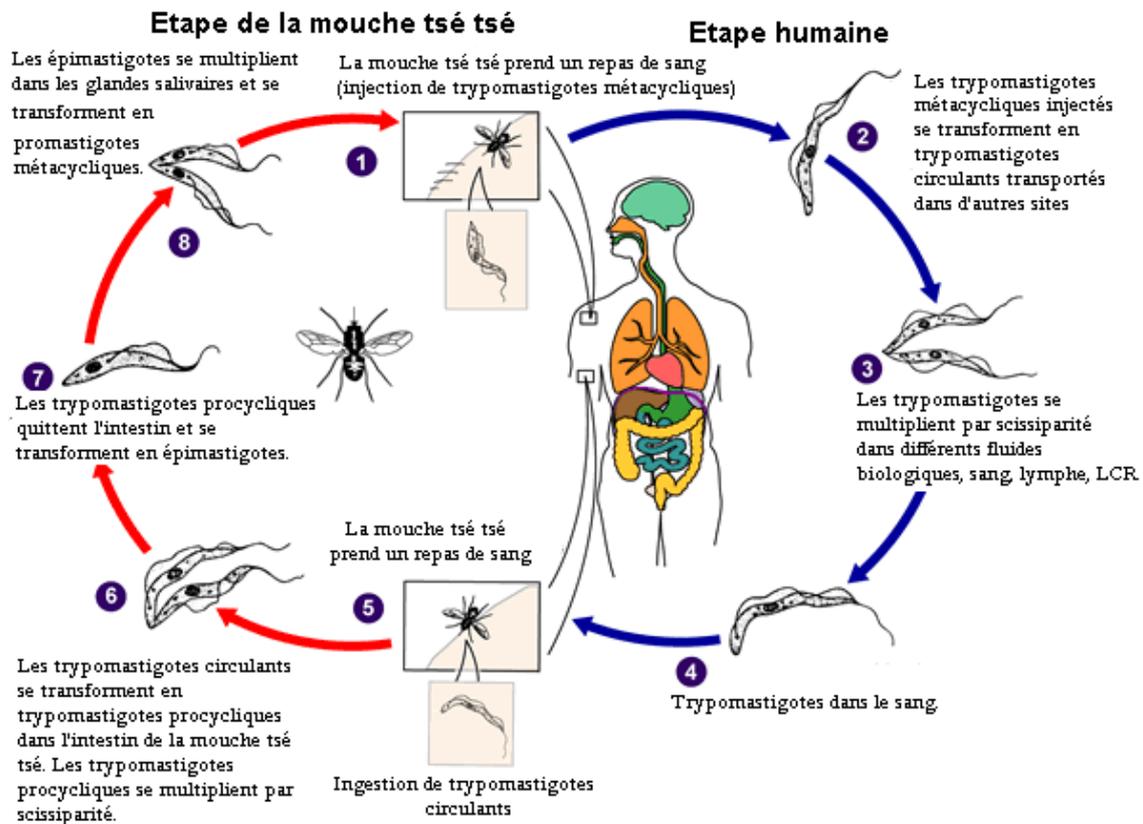


Figure 23 : Illustration du cycle de développement complet de *Trypanosoma brucei*

(Source : <http://phil.cdc.gov/>)

La première étape est la piqûre par la glossine, qui réalise son repas sanguin et infeste l'homme avec ses trypanosomes contenus dans ses glandes salivaires. Une fois dans le système sanguin de l'homme, les trypanosomes se transforment en trypanosomes circulants puis se multiplient dans la lymphe, le plasma ou encore le liquide-céphalo-rachidien (figure 22). Au début de la maladie, la multiplication reste localisée au point de piqûre, on peut donc observer un mélange de deux formes de trypanosomes dans le plasma, circulants ou non. Les parasites infestent rapidement tout l'organisme de l'hôte car cette forme trypanosome circulante est très mobile, pouvant même circuler dans le sang du sujet infesté le reste de sa vie.

Pour perpétuer le cycle de développement du trypanosome, un second repas sanguin par la glossine est nécessaire, se chargeant de trypanosomes circulants. Une fois dans l'intestin de la glossine le parasite se transforme trypanosomes procycliques puis en épimastigotes par division binaire à la sortie de l'intestin. Une nouvelle transformation a lieu dans les glandes salivaires pour donner des trypanosomes métacycliques qui ont un

pouvoir infectant. La glossine est ainsi infectée toute son existence et donc peut infecter à chaque repas sanguin suivant sa contamination (figure 23) [41].

2.3.2.3. Épidémiologie et symptomatologie

La parasitose transmise par *T. b. gambiense* est une zoonose exclusivement africaine (figure 24) dont le réservoir est le porc sauvage et le vecteur est un diptère des groupes *Glossina palpalis* et *G. morsitans*. Elle est plus connue sous le nom de maladie du sommeil, ses vecteurs sous le nom de « mouche tsé-tsé ». Cette maladie possède de nombreux porteurs sains qui ne savent même pas qu'ils sont infectés.

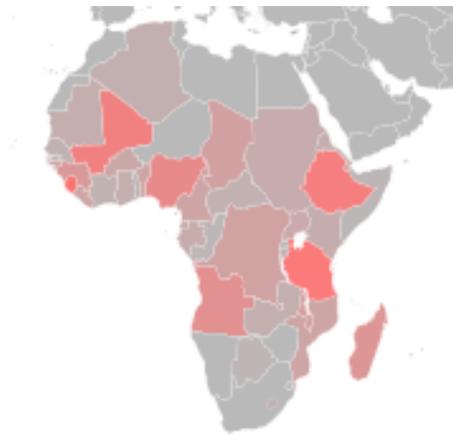


Figure 24 : Répartition des zones d'endémie des parasitoses à *Trypanosoma brucei*

(Source : *WHO mortality and health data and statistics*, 10 Feb 2009, Richard Wheeler)

T. b. rhodensiense transmet une zoonose qui n'est réellement pathogène que chez l'homme, le vecteur étant à nouveau une glossine, des groupes *G. morsitans* et *G. tachinoides*. Ces deux parasitoses sont retrouvées dans toute l'Afrique (figure 24).

Ce parasite est pathogène à cause de sa multiplication intense dans le système sanguin ce qui permet d'observer des pics importants de la parasitémie. Il y a une augmentation massive d'antigènes parasitaires ce qui provoque une forte réponse immunitaire. Malgré cette réponse, la variabilité des antigènes du parasite lui permet d'esquiver cette réponse. Le système immunitaire reconnaît les épitopes et stimule la production d'anticorps contre les épitopes communs entre ces formes parasitaires. Cependant la réponse immunitaire contre les épitopes spécifiques est inefficace car le temps de formation des anticorps est trop long par rapport au changement de forme du parasite. C'est la chronicité de cette maladie qui la rend difficile à traiter.

Le développement de la parasitose se fait selon plusieurs phases comprenant les phases d'incubation, lymphatico-sanguine et neuro-méningée. Les durées des phases d'incubation des trypanosomes sont variables selon l'espèce du parasite mis en cause, courte pour *T. b. rhodosiense* mais de plusieurs années pour *T. b. gambiense*. Quand l'incubation est courte le trypanosome reste au point de piqûre et la lésion forme une zone d'inflammation peu identifiable.

Dans la seconde phase, l'atteinte du système lymphatique provoque des symptômes caractéristiques comme des fièvres, des céphalées, un affaiblissement général dû à l'hyperactivité immunitaire et une explosion du taux d'anticorps spécifiques ainsi qu'un gonflement important des ganglions lymphatiques dû à l'invasion de parasites, les rendant faciles à prélever.

La dernière phase est dite neuro-méningée et intervient en même temps que la précédente. Elle consiste au passage précoce du parasite dans le système nerveux central, à noter en parallèle une diminution significative de la parasitémie. Les symptômes sont d'ordre cérébraux avec des crises épileptiformes, des troubles endocriniens surtout chez la femme et des troubles du comportement avec soit un effondrement soit, par opposition, de l'agressivité. Le fait que les parasites infestent le système nerveux plonge le patient dans un coma somnolent, ce n'est pas un vrai sommeil car le sujet ne présente pas les signaux électriques d'un sommeil naturel donc il n'y a pas de repos. Cette phase est mortelle à cause de l'accumulation du parasite dans les vaisseaux cérébraux ou cardiaques pouvant provoquer des accidents vasculaires ou l'arrêt cardiaque, ce phénomène peut prendre de quelques semaines à plusieurs années pour se réaliser [42].

2.3.2.4. Diagnostic

Le diagnostic a pour but de déterminer si la personne est porteuse du parasite, mais dans le cas d'une infection, c'est-à-dire une fois la mise en évidence de la présence du parasite, il faut déterminer le stade d'évolution de la maladie car les traitements doivent être adaptés selon le stade auquel se trouve le malade.

Dans un premier temps, la détermination de la contamination de l'individu testé peut se faire via plusieurs méthodes :

- La mAECT : cette technique consiste à remplir d'un peu de cellulose une seringue dont la partie inférieure contient une partie absorbante. Cette cellulose a la propriété de retenir les globules rouges. Un liquide nutritif est ajouté puis, en dernier lieu, le sang de la personne à analyser. Les hématies et les leucocytes sont retenus par la cellulose

le reste va s'écouler, y compris les parasites. Une fois ce liquide passé à la centrifugeuse, le culot peut être observé au microscope afin de noter la présence de trypanosomes [43].

- CATT : cette méthode met en œuvre un support portant un antigène d'une variété de trypanosome fréquemment rencontré dans la région dans laquelle l'échantillon a été prélevé. Le sang, ou seulement le sérum, est apposé sur le support puis après agitation une réaction d'agglutination peut être observée dans le cas où le sujet possède des anticorps contre l'antigène mis en place sur le support. Cette agglutination signifie donc que la personne a été infectée par le parasite [44].

- Ponction ganglionnaire : comme son nom le suggère, cette méthode consiste simplement à piquer directement dans le ganglion à la recherche de parasites. Puis on observe le prélèvement entre lame et lamelle au microscope à la recherche de parasites mobiles.

Dans un second temps, pour déterminer le stade d'évolution de la parasitose il faut procéder à une ponction lombaire, qui est une opération délicate. Puis une fois le liquide céphalo-rachidien (= LCR) centrifugé, on observe la présence de parasites dans le culot du tube. Les parasites étant en faible quantité, le fait de dénombrer les lymphocytes dans l'échantillon de LCR va permettre de déterminer le stade d'évolution de la maladie, même si ce décompte est compliqué à réaliser et si la valeur seuil (5) est assez aléatoire.

Si l'échantillon contient des parasites et plus de 5 lymphocytes par microlitre de LCR, la maladie est au stade neurologique.

Une recherche de la présence d'IgM contre l'antigène des trypanosomes dans LCR analysé est également possible mais uniquement en laboratoire [44].

2.3.2.5. Traitement

Le traitement a une action limitée et sera fonction de la phase de la maladie dans laquelle sera le patient. Les médicaments sont actifs majoritairement sur les formes sanguines et peu d'entre eux atteignent le LCR. Le médicament utilisé uniquement lors de la phase lymphatique et sanguine de *T. b. gambiense* est le PENTACARINAT® (= pentamidine) à administrer par voie parentérale car il ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Dans le cas de *T. b. rhodesiense*, le médicament de choix est le MORANYL® (= suramine sodique).

Plusieurs médicaments agissent sur les phases neurologiques de la parasitose, on retrouve :

- des dérivés arsenicaux comme le mélarsoprol en intraveineuse lente, mais il peut être toxique et sa marge thérapeutique est extrêmement étroite donc il n'est plus utilisé de nos jours,

- l'association entre le nifurtimox contenu dans le Lampit® et l'eflornitine contenu dans l'Ornidyl® est la plus utilisée à l'heure actuelle même s'ils ne sont plus commercialisés en France, ces médicaments sont mis à disposition par la communauté internationale [45].

2.3.2.6. Prophylaxie

Seuls les moyens collectifs seront utiles contre ces parasites. Des pièges contre les glossines sont la seule mesure efficace et dont le coût est abordable pour les populations atteintes. Ils sont placés aux lieux humides proches des habitations. En effet, la chimioprophylaxie est inefficace donc une prophylaxie individuelle est impossible, surtout dans les zones les plus rurales [45].

2.3.3. Maladie de Chagas

2.3.3.1. Définition

La maladie de Chagas est une parasitose transmise par *Trypanosoma cruzi*, un parasite sanguicole (figure 25), persistant chez son hôte définitif sous forme trypomastigote dans les organes profonds, ou sous forme intracellulaire sous forme amastigote. Cette zoonose atteint les animaux sauvages comme les animaux domestiques ce qui rend son contrôle complexe. Elle est cependant transmise par un seul type d'insecte nommée « Réduve », une sorte de punaise hématophage vivant cachée dans les interstices du sol et des murs.

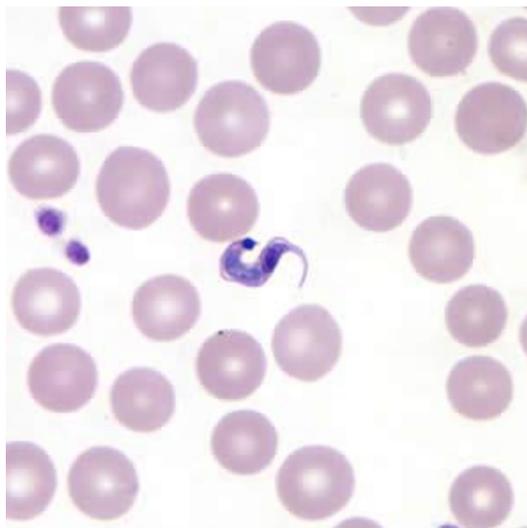


Figure 25 : Frotti sanguin illustrant un sang infecté par *Trypanosoma cruzi*

(Source : <http://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisAmerican/gallery.html#tcruzithin2>)

2.3.3.2. Cycle de développement

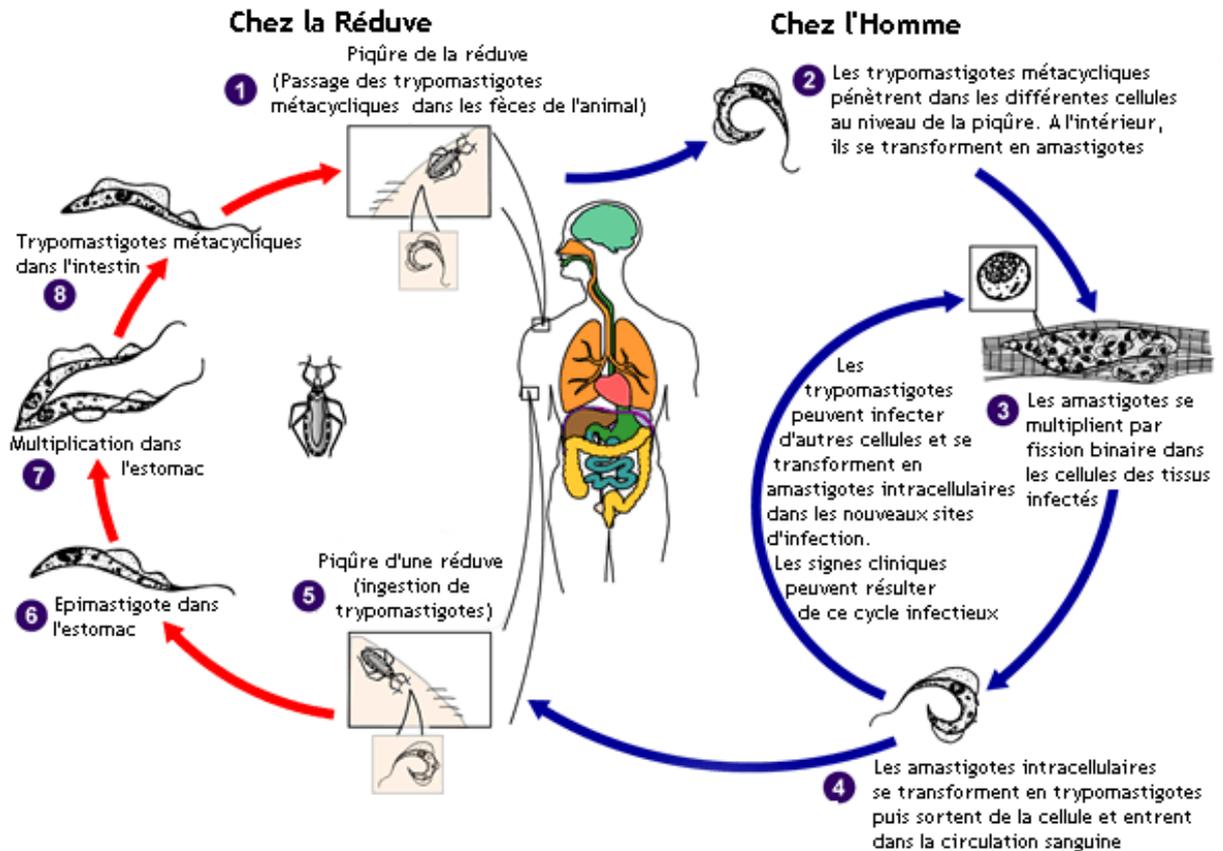


Figure 26 : Illustration du cycle de développement complet de *Trypanosoma cruzi*

(Source : <http://phil.cdc.gov/>)

A l'instar des autres cycles impliquant une piqûre d'insecte infecté, ce dernier transmet le parasite à son hôte définitif mais ici sous forme de trypanostigotes métacycliques possédant une membrane ondulante. Ses déjections pénètrent l'organisme lorsque l'homme gratte le point d'injection et cette forme parasitaire mobile infecte les différentes cellules au site de piqûre puis au niveau des viscères et c'est à l'intérieur de ces cellules que les parasites évoluent en amastigotes.

Ces amastigotes investissent les tissus, se multiplient, modifiant la morphologie et même le mode de fonctionnement des tissus parasités, ce qui rend la pathogénicité de ce parasite importante.

Les amastigotes se transforment à nouveau en trypanostigotes puis sortent des cellules tissulaires pour atteindre le sang de l'homme où certains de ces trypanostigotes néoformés

réinfestent de nouveaux tissus, les autres sont réingurgités par une réduve lors d'un nouveau repas sanguin.

C'est dans l'estomac de cet insecte que les trypomastigotes vont subir une nouvelle transformation afin d'atteindre le stade d'épimastigote dans l'estomac de la réduve, avant de se multiplier et se transformer à nouveau en trypomastigotes métacycliques (figure 26) [46].

2.3.3.3. Épidémiologie et symptomatologie

La maladie de Chagas est l'appellation commune d'une trypanosomose humaine américaine. Le parasite ne se présente qu'en Amérique tropicale (figure 27), jusqu'à une altitude de quatre mille mètres.



Figure 27 : Répartition des zones d'endémie des parasitoses à *Trypanosoma cruzi*

(Source : *WHO mortality and health data and statistics*, 10 Feb 2009, Richard Wheeler)

C'est une maladie rurale car les réduves vivent dans les habitats pauvres constitués de maisons en bois, de terre séchée et de végétaux. Cependant cette parasitose devient de plus en plus péri-urbaine à cause de l'émergence des bidonvilles en matériaux de mauvaise qualité à proximité des grandes villes.

T. cruzi possède deux cycles en parallèle du cycle principal précédemment illustré. Concernant *T. cruzi* type 1, un cycle dit « sylvatique » dont le réservoir est fait d'une centaine d'espèces animales peut être observé ainsi qu'un cycle dit « domestique » dont le réservoir est constitué par une faune exclusivement proche de l'homme tels que des rongeurs, les

chiens, les chats, les porcs... Concernant *T. cruzi* type 2 le réservoir mis en cause est plus restreint donc le passage à l'homme fait suite à une sélection génétique des espèces parasites, donc la variabilité génétique est plus faible.

Les hôtes intermédiaires dans les cycles de développement du parasite sont des insectes de l'ordre des Reduviidae, comprenant trois genres différents que sont *Triatoma*, *Panstrongylus* et *Rhodnius*. La réduve pique la nuit et infeste ainsi l'homme lors de son repas sanguin, cependant d'autres modes de transmission peuvent être observés. Notamment en Guyane, les punaises défèquent sur les fruits et légumes qui sont ensuite ingérés par l'homme qui se contamine par la même occasion ou même par transfusion sanguine.

La pathologie de cette parasitose est liée à la destruction tissulaire par le trypanosome par une lyse des cellules dont le cytoplasme contient les amastigotes, ce qui provoque un dysfonctionnement de l'organe. Une fois que la cellule est détruite, ce processus ne peut être inversé pouvant parfois entraîner la mort. Si la multiplication a lieu au niveau des tissus du myocarde, la maladie est dite aigüe, ce développement est foudroyant en quelques semaines suivant l'infection mais heureusement assez rare. Sinon elle est dite chronique et peut durer des années et la destruction des tissus est difficilement identifiable, nécessitant la recherche sérologique d'anticorps pour confirmer un diagnostic. Cette dernière forme est caractérisée par la destruction des viscères et un phénomène d'auto-immunité car les épitopes antigéniques du trypanosome sont difficilement identifiables par le système immunitaire de l'homme.

Les symptômes ne débutent qu'après une phase d'incubation variable allant jusqu'à une trentaine de jours. S'en suit une phase aigüe le plus souvent muette, cependant si cette phase est symptomatique s'observe une lésion inflammatoire au point de piqûre nommée « chagome » dont la durée est courte et n'excède pas plusieurs semaines ainsi qu'un « signe de Romana » représentant un œdème aux paupières qui se développe lentement, le plus souvent chez l'enfant car ce dernier se frotte les yeux dû à la démangeaison. Cette phase peut être mortelle en quelques semaines le plus souvent à cause de l'atteinte viscérale, mais dans la majorité des cas, cette phase est suivie d'une phase indéterminée dans laquelle les symptômes finissent par disparaître en laissant par moment des lésions.

Une troisième et dernière phase apparaît dans environ un tiers des cas, marquant la chronicité de la maladie, caractérisée par la destruction et la provocation de l'usage des viscères par la multiplication intracellulaire des amastigotes. Si l'intestin grêle est atteint il s'hypertrophie, son diamètre augmente et sa motricité diminue provoquant la stase du transit intestinal ce qui est une source de surinfection. Si le cœur et plus particulièrement le

myocarde est atteint une insuffisance cardiaque s'exprime menant à l'infarctus du myocarde et donc une mort instantanée. Enfin, si le cerveau est atteint, les amastigotes se multiplient dans les neurones donc les symptômes dépendent de la région cérébrale atteinte et peuvent entraîner la mort du patient. Les patients immunodéprimés peuvent contracter des trypomastigotes jusque dans leur LCR, provoquant de graves méningoencéphalites chagassiques. De plus il est important de noter que toutes ces lyses cellulaires sont irréversibles une fois que le parasite a éclaté la cellule [46].

2.3.3.4. Diagnostic

Le diagnostic se fait selon plusieurs méthodes, la première consiste à mesurer la parasitémie, c'est-à-dire rechercher la quantité de trypomastigotes présents dans le sang circulant du sujet. Cependant cette parasitémie est faible étant donné que le parasite ne se divise que dans les tissus, elle n'est donc pas très utilisée.

La seconde méthode consiste à réaliser un xénodiagnostic, c'est-à-dire élever des punaises sans les nourrir puis les forcer à réaliser leur repas sanguin sur le sujet à tester. Puis après le temps d'un cycle parasitaire, une analyse des déjections de la punaise est réalisée, si le patient était infecté les déjections de la punaise comporteront des trypomastigotes métacycliques.

La troisième et dernière méthode est la plus prometteuse car elle est très précise, elle consiste à réaliser le sérodiagnostic anti-trypanosome chez le sujet suspecté d'être infecté lors d'un voyage, les résidents étant tous séropositifs cette méthode n'a pas d'intérêt pour eux. On peut éventuellement rechercher des antigènes circulants dus à la présence du parasite dans le sang [47].

2.3.3.5. Traitement

Peu de traitements sont utilisés mais de bons résultats sont observés avec certains :

- un dérivé du nitrofurane nommé Nifurtimox déjà utilisé contre *T. brucei* dans le Lampit®,
- un dérivé imidazolé par la molécule du benznidazole qui n'est plus commercialisé en France,
- une 8-aminoquinoléine a été mise à l'essai via la moxipraquine mais sa toxicité hépatique était trop importante,

- la miltéfosine a été utilisée bien que ce soit une molécule anti-cancéreuse au départ avant d'être retirée du marché français, montrant de bons résultats sur les populations parasitaires résistantes au benznidazole.

2.3.3.6. Prophylaxie

La prévention est principalement liée au type de construction des maisons en zones rurales ou péri-urbaines et aux méthodes dans lesquels l'homme vit autour du parasite.

Une désinsectisation ainsi qu'un contrôle des animaux domestiques est très important. Mais l'usage de traitements réguliers sur les habitations de campagnes permet de limiter la population d'insectes.

Enfin, la surveillance du sang lors de transfusions via sérodiagnostic permet d'éviter davantage de contaminations.

3. L'efficacité relative des vaccins sur les parasitoses

3.1. L'immunité humaine vis-à-vis des parasites

3.1.1. Généralités

Les infections d'origine parasitaire activent chez l'homme différents mécanismes immunitaires appartenant à la fois aux immunités humorales et cellulaires. Les défenses qui auront le plus d'impact ne seront pas les mêmes en fonction du type de parasite ainsi que du stade de l'infection. Les parasitoses peuvent s'exprimer de différentes façons selon les personnes qu'elles affectent mais le parasite se localise dans des parties précises de l'organisme. Pour citer quelques exemples concernant les protozoaires, les trypanosomes se retrouvent dans le sang, le *P. falciparum* dans les érythrocytes ou les agents de la leishmaniose dans le foie et la rate.

Comme les parasitoses sont très répandues et cela depuis une très longue période, les parasites ont évolués très étroitement avec leurs hôtes et ont développé une grande spécificité envers leurs hôtes. Les parasites sont de tailles très variables, allant de celle d'un protozoaire à celle d'un virus. La réponse immunitaire est très efficace contre les bactéries, qui sont des procaryotes, mais les parasites sont des eucaryotes. Comme la membrane plasmique et les parois bactériennes sont complètement différentes, les motifs moléculaires de surface associés aux pathogènes sont très différents. En plus de ces molécules différentes, la synthèse protéique se fait différemment chez les bactéries en comparaison des parasites. Certaines espèces parasitaires peuvent même modifier leurs antigènes de surface par un processus de variation antigénique. Comme certains parasites ont des cycles de développement complexes, ils ne peuvent exprimer des antigènes de surface qu'à certains moments des cycles. Pour illustrer cela on peut faire référence au paludisme et donc aux sporozoïtes qui sont le stade infectieux du parasite. Ces derniers provoquent la production d'anticorps qui ne réagiront pas avec le stade érythrocytaire du parasite par la suite. De plus le mérozoïte se fixe à des récepteurs de la membrane des érythrocytes puis pénètrent à l'intérieur de ceux-ci ce qui empêche leur reconnaissance. On peut cependant noter qu'un terrain génétique particulier pourrait contrarier le développement d'un parasite, sans pour autant que les gènes impliqués fassent partie du complexe majeur d'histocompatibilité, on retrouverait ainsi des familles d'individus plus résistant à certaines parasitoses que d'autres. La réponse immunitaire humorale est généralement impliquée pour éliminer les parasites extracellulaires mais pas seulement, car même si les anticorps peuvent les agglutiner, l'utilisation des macrophages et autres cellules immunitaires vont permettre de se débarrasser des parasites sous toutes ses formes, durant les différentes phases de son développement, même à l'intérieur de cellules parasitées [48].

3.1.2. Les différents acteurs de l'immunité anti-parasitaire

De la même façon que les parasites se sont développés en parallèle de leurs hôtes, les mammifères ont adapté leur système immunitaire au cours de leur évolution pour résister aux nombreux parasites qui les menacent. Ainsi le système immunitaire non-spécifique agit en premier en détectant l'infection, se reposant sur un grand nombre de reconnaissance de motifs afin de reconnaître les motifs moléculaires de ces parasites (les PAMP cités chapitre 1.2.1.3.2 Immunité innée). Une particularité de ces marqueurs est de ne pas varier pour une même classe parasitaire, donc certains mécanismes du système immunitaire peuvent alors se charger d'éliminer certains parasites, mais avec une efficacité limitée. Par exemple les parasites de la famille *Leishmania spp.* vont être spécifiquement attirés par les récepteurs CR1/CR3 du complément qui vont leur servir de porte d'entrée intracellulaire. Ces CR3 ont plusieurs fonctions dans cette réponse antiparasitaire innée car ils vont permettre l'adhérence aux phagocytes, la reconnaissance des marqueurs, la migration des complexes immuns et leur activation mais aussi l'élimination du parasite. Ces récepteurs n'en restent pas moins la cible du parasite car ils possèdent de nombreux sites de liaison, de plus la phagocytose induite par le récepteur CR3 seul n'induit pas de poussée oxydative et enfin la liaison du parasite au CR3 supprime la sécrétion d'interleukine-12, et donc réduit son pouvoir immunitaire par la diminution de la production de lymphocytes T. C'est pourquoi la réponse immunitaire doit se faire sur plusieurs fronts à la fois et non pas par la réponse innée seule, car dans cet exemple on voit comme le récepteur CR3 seul ne suffit pas à lutter contre *Leishmania spp* [48].

3.1.2.1. L'importance des lymphocytes T

L'importance des cellules de l'immunité acquise n'est plus à prouver et la protection d'animaux par l'inoculation de cellules spléniques, notamment de lymphocytes T, d'animaux immunisés est une méthode reconnue. De même une souris de laboratoire avec un faible taux de lymphocyte T ne peut plus éliminer des protozoaires tels que *T. cruzi*. Paradoxalement, certains parasites ont nécessairement besoin des cellules immunitaires de leur hôte afin de se développer correctement. Cependant, les différents stades infectant du *Plasmodium* sont combattus par les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T auxiliaires. En effet les lymphocytes T auxiliaires luttent sur la phase sanguine de *P. yoelii* alors que les lymphocytes T cytotoxiques luttent contre le stade hépatique de *P. berghei* en sécrétant des interférons et en éliminant directement les hépatocytes infectés. Pour ce qui concerne *T. cruzi* ou *T. gondii*, la réponse immunitaire a lieu au niveau des lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques mais aussi par les cellules NK et par la production d'anticorps. Ceci explique pourquoi les patients immunodéprimés, et notamment les patients sidéens, peuvent être plus fréquemment atteints par des maladies telles que la toxoplasmose.

Les cytokines sécrétées par les lymphocytes T auxiliaires sont importantes dans l'élimination parasitaire et suite aux observations faites sur la souris de laboratoire, deux catégories de lymphocytes T auxiliaires ont été caractérisées selon leur production de cytokines. Les lymphocytes « T_{H1} » permettant la destruction des pathogènes intracellulaires et les lymphocytes « T_{H2} » permettant l'élimination des pathogènes extracellulaires. En effet, l'inactivation de certains gènes permettant la production de cytokines spécifiques chez la souris montre l'impossibilité pour cette dernière à lutter contre des parasites dépendant de la cytokine inactivée. Comme ces cytokines augmentent le nombre de cellules immunitaires en plus d'augmenter leur capacité à lutter contre l'infection cela explique l'augmentation de la taille de certains organes en cas de parasitose, par exemple la splénomégalie observée dans les cas de paludisme. Cette augmentation brutale du nombre de cellules immunitaires peut être nocive et permettre la systématisation de la parasitose, ce phénomène s'observe sur des souris dans le cas d'infestation par *L. major*. Toutes ces données recueillies chez la souris doivent être extraites avec prudence car les réponses immunitaires peuvent différer d'un mammifère à l'autre, cependant elles restent un bon indicateur et un outil utile pour la compréhension de l'infection parasitaire chez les mammifères en général [48].

3.1.2.2. L'importance des lymphocytes B et des anticorps

Les infections parasitaires induisent généralement une hausse de la production d'anticorps du fait de la production massive de substances immunogènes par le parasite infestant l'hôte. Tout particulièrement, les IgM augmentent dans le cas d'une infection à trypanosome ou dans le paludisme et les IgG augmentent également dans le paludisme et dans le cas d'une leishmaniose viscérale.

Ces immunoglobulines vont agir sur le parasite soit :

- en activant le complément dans le cas des sporozoïtes de *Plasmodium spp*,
- en bloquant les sites de fixation parasitaire dans le cas des sporozoïtes et mérozoïtes de *Plasmodium spp*, de *T. cruzi* et de *T. gondii*,
- soit en renforçant la phagocytose des macrophages dans le cas de *Plasmodium spp*. et des trypanosomes,
- soit en renforçant la cytotoxicité des autres cellules immunitaires en se fixant sur les schistosomes et les larves de filaires.

Les IgE ont également un rôle dans cette défense antiparasitaire en provoquant une inflammation par liaison aux mastocytes et aux polynucléaires basophiles ce qui les rend

plus à même de se débarrasser des parasites. De plus cette inflammation peut opsoniser la réaction des éosinophiles envers les antigènes parasitaires [48].

3.1.2.3. Le rôle des macrophages, des neutrophiles, des éosinophiles et des plaquettes

Toutes ces réactions précédemment citées et associées à une réponse immune spécifique amplifient de nombreuses réactions immunitaires innées. Ces réactions dépendront de la zone où le parasite pénètre dans l'organisme de l'hôte. Expérimentalement, si on diminue la réaction des macrophages, des neutrophiles et des éosinophiles au niveau de la peau de la souris infectée, les chances d'infection de la souris par le parasite sont fortement augmentées.

Les macrophages ont pour mécanisme principal la phagocytose, et cette dernière joue un rôle prépondérant dans la défense contre les petits parasites mais en plus de cela les macrophages peuvent sécréter de nombreux facteurs cytotoxiques afin de se débarrasser des parasites qu'ils n'ont pas phagocyté. Ce mécanisme s'applique à de petits parasites tels que les stades érythrocytaires des *Plasmodium* mais même à des parasites d'une taille supérieure comme des larves de schistosomes. La poussée oxydative est également augmentée par les intermédiaires réactionnels de l'oxygène ou radicaux libres (= NO•) qui sont produits par les macrophages et les polynucléaires après la phagocytose de *T. gondii*, *Leishmania spp*, *P. falciparum*... Le facteur de nécrose tumorale α (tumor necrosis factor α = TNF α) est sécrété par plusieurs cellules, mais la plus grande partie est produite par des macrophages activés par le système immunitaire et ses cytokines. Ces TNF α activent l'ensemble des macrophages, des éosinophiles et des plaquettes qui vont alors se débarrasser des parasites présents dans le sang de l'hôte.

Les neutrophiles sont également des cellules qui peuvent réaliser la phagocytose et être cytotoxiques via le mécanisme impliquant ou non des radicaux libres. La poussée oxydative induite par les neutrophiles est plus puissante que celles des macrophages et leurs protéines sont extrêmement cytotoxiques. En plus de cela la réaction de ces neutrophiles est amplifiée par différentes cytokines. C'est le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) qui sera l'acteur principal de la lutte antiparasitaire, en plus des granules phagocytaires, lors des réactions inflammatoires issues de l'infection parasitaire.

Au cours de l'évolution, les éosinophiles se sont uniquement spécialisés dans une fonction de barrière immunitaire envers les stades tissulaires de parasites helminthiques, car

ces derniers ont une taille trop importante pour être phagocytés par les macrophages et les neutrophiles.

Les plaquettes ont également une activité cytotoxique amplifiée par les cytokines et dépendante des anticorps de type IgE, ce qui les rend efficaces contre plusieurs genres de parasites et plus particulièrement contre de multiples types de larves [48].

3.1.3. Les mécanismes d'échappement au système immunitaire

La prolifération d'une infection parasitaire nécessite obligatoirement que le développement du parasite ne soit pas entravé par les réactions immunitaires développées plus tôt. Pour cela les parasites ont à leurs dispositions des mécanismes pour échapper aux cellules immunitaires, allant même jusqu'à utiliser certaines cellules de leur hôte à leur avantage. Par exemple, les parasites de la famille des leishmanies infestent les macrophages en utilisant les cellules du complément sans même déclencher la poussée oxydative [48].

3.1.3.1. Les parasites résistant aux cellules du complément

Dans le cas des parasites de la famille des leishmanies cette résistance est bien visible car leur pouvoir parasitaire est proportionnel à leur résistance vis-à-vis de leur lyse par les protéines du complément. Ainsi, un parasite très sensible à celle-ci comme *L. tropica* se manifeste par une infection cutanée locale alors qu'un parasite bien plus résistant comme *L. donovani* se manifeste par une infection viscérale pouvant même être mortelle.

C'est le revêtement en lipophosphoglycan du parasite qui active le complément mais il est observable chez *L. major* que ce revêtement est immédiatement libéré lors de l'infection afin de ne pas subir cette lyse.

De manière analogue, les trypanosomes de *T. cruzi* possèdent une protéine de surface qui, elle, réduit le pouvoir de lyse du complément [48].

3.1.3.2. Les parasites intracellulaires

Ces parasites résidant à l'intérieur des macrophages peuvent éviter de se faire éliminer par la poussée oxydative ou les enzymes lysosomiales. Il faut garder à l'esprit que ces différents mécanismes d'échappement sont beaucoup moins efficaces chez une personne immunisée.

Par exemple, *T. gondii* entre dans le macrophage par un processus actif formant une vacuole de protection donc sans se faire phagocyter par ce dernier esquivant ainsi la poussée oxydative. La survie de ces parasites dans la vacuole peut alors dépendre du stade de leur cycle de développement, et pour *T. cruzi* on observe que les trypomastigotes évacuent la vacuole alors que les épimastigotes sont éliminés à l'intérieur même de celle-ci. La vacuole dans laquelle ces derniers survivent est bel et bien de type lysosomal mais la couche de lipophosphoglycan piège les métabolites de l'oxygène protégeant le parasite des enzymes protéolytiques. Pour ce qui est des parasites de la famille des leishmanies, ils se fixent aux récepteurs du complément afin d'entrer dans les cellules sans déclencher cette poussée oxydative [48].

3.1.3.3. Les parasites utilisant la variation antigénique

Ce mécanisme permet aux parasites de se camoufler vis-à-vis des anticorps spécifiques. C'est le cas de *T. brucei* qui modifie une protéine nommée VSG (= variable surface glycoprotein) sur leur revêtement superficiel protégeant ainsi sa membrane des agressions de l'hôte. Certains plasmodiums sont également capables de faire de même avec leur protéine de surface très polymorphe nommée PfEMP1 (= *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protéine-1), cette dernière étant exposée régulièrement aux défenses de l'hôte car elle se situe à la surface de la membrane de l'hématie.

Les schistosomes utilisent un mécanisme différent en se recouvrant d'antigènes similaires à ceux de l'hôte afin que ce dernier ne puisse pas le différencier de ses propres cellules [48].

3.1.3.4. Les parasites formant des kystes

Certains protozoaires ou helminthes forment des kystes afin de dissimuler leurs antigènes de surface et se cacher aux yeux du système immunitaire de l'hôte. Certains vers adultes vont même jusqu'à s'entourer de collagène formant des nodules dans la peau. Certains parasites, comme les ténias sont protégés de l'action immunitaire de l'hôte de par leur localisation intestinale [48].

3.1.3.5. Les parasites résistants aux processus immunitaires

Certains parasites ont simplement des mécanismes physiques qui leur sont propres.

Les nématodes ont une cuticule épaisse à leur surface ce qui leur offre une protection des agressions du système immunitaire, de même les schistosomes possèdent des téguments qui s'épaississent au cours de leur développement pour obtenir le même effet.

En plus de ce mécanisme simple, les nématodes possèdent en général une membrane de surface couverte d'antigènes dont ils peuvent se débarrasser au moment de la défense immunitaire. Certains parasites produisent des enzymes particulières pour réduire les défenses de l'hôte, comme les *Leishmania spp* qui agissent sur les lymphocytes T. Certains nématodes et trématodes vont même jusqu'à éliminer les immunoglobulines en sécrétant une enzyme qui lyse une partie de ces dernières ce qui les empêchent d'interagir avec les cellules de la phagocytose [48].

3.1.3.6. L'inhibition de la réponse immune

Les parasites peuvent produire des substances afin de se protéger de la réponse immunitaire de l'hôte (figure 28).

Les parasites produisent donc toutes sortes de substances, telles que des cytokines, afin de limiter la réponse immunitaire. Mais un mécanisme particulier permet de déjouer la défense de l'hôte. Ce mécanisme nommé distraction immunitaire consiste en la libération par le parasite de nombreux antigènes solubles leurrant les anticorps circulants, écartant ainsi de nombreux anticorps du passage d'un parasite tel que le *P. falciparum*.

L'infection par un parasite s'accompagne donc d'une baisse de l'action immunitaire de l'hôte. Des études montrent que la réponse à une infection simultanée par plusieurs parasites ou une vaccination est plus faible qu'une réponse immunitaire classique à cause de ces mécanismes d'échappement. Les recherches actuelles se penchent donc sur l'observation d'études démontrant qu'une hygiène appropriée réduit la résistance des parasites et sur la compréhension du fonctionnement des cellules T régulatrices qui inhibe la réaction immunitaire. Il semblerait que ce soit les cellules dendritiques qui guident la cellule T vers un phénotype régulateur après le contact avec le parasite [48].

| Parasite | Milieu | Mécanisme effecteur de l'hôte | Protection par le parasite |
|---------------------------|-------------------------------------|---|---|
| <i>Trypanosoma brucei</i> | Circulation sanguine | Anticorps et complément | Variation antigénique |
| <i>Plasmodium spp.</i> | Hépatocytes et circulation sanguine | Cellules T et anticorps | Variation antigénique et séquestration |
| <i>Toxoplasma gondii</i> | Macrophage | NO [•] et enzymes lysosomiales | Suppression de l'IL12 et inhibition de la fusion des lysosomes |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> | Diverses cellules | NO [•] et enzymes lysosomiales | Echappement dans le cytoplasme afin d'éviter la lyse |
| <i>Leishmania spp</i> | Macrophage | NO [•] et enzymes lysosomiales | Induction de lymphocytes T régulateurs et résistance à la digestion dans les phagolysosomes |

Figure 28 : Tableau résumant les différents mécanismes d'échappement acquis par les parasites

3.1.4. L'effet pathogène de la réponse immunitaire

Sans tenir compte des effets néfastes des parasites sur l'organisme, la réaction immunologique de l'hôte peut elle aussi avoir un effet pathogène direct sur l'organisme.

Ainsi la multiplication massive des macrophages et des lymphocytes mène à une hépatomégalie et une splénomégalie dans le paludisme, la maladie du sommeil et la leishmaniose viscérale.

Des complexes d'anticorps s'agglutinent dans de nombreuses parasitoses et peuvent alors se déposer dans les reins, comme dans le cas du syndrome néphrotique de la fièvre quarte du paludisme. Les IgE libérées lors d'infections helminthiques induisent la libération

massive de facteurs mastocytaires pouvant mener à un choc anaphylactique lors de la rupture d'un kyste hydatique.

La production d'autoanticorps est possible dans certains cas et les anticorps antiparasitaires peuvent réagir de manière croisée avec les antigènes de l'hôte. C'est parfois le cas dans la maladie de Chagas provoquant des cardiomyopathies chroniques, des mégacœsophages et des mégacôlons par la détérioration de ganglions nerveux par des anticorps initialement destinés à lutter contre *T. cruzi*.

La plupart de ces procédés immunopathologiques peuvent intervenir de manière concomitante, ce qui est le cas dans l'anémie caractéristique du paludisme. Et c'est probablement l'immunosuppression non-spécifique par le parasite qui explique que les individus parasités deviennent sensibles aux infections virales et bactériennes à la suite d'une parasitose [48].

3.2. La vaccination antiparasitaire

3.2.1. Les vaccins contre les parasites humains n'ont pas vu le jour

Pour ce qui est de la médecine vétérinaire, des vaccins contenant des parasites vivants atténués ont été développés et possèdent même une certaine efficacité. Mais à l'heure actuelle il n'existe pas de vaccins contre les parasites humains, même si les recherches s'intéressent de près au développement de vaccins comprenant des sous-unités parasitaires, notamment contre les parasites du paludisme [49].

3.2.2. La recherche

3.2.2.1. Paludisme

Quelques essais cliniques pour la vaccination antipaludéenne sont en cours. Ce sont les plus prometteurs, ces vaccins se servent de peptides à priori protecteurs. En effet le séquençage du génome des parasites permet de s'intéresser à de nouvelles cibles pour les vaccins et les médicaments antiparasitaires. Aucun vaccin n'est encore disponible pour lutter contre le paludisme cependant plusieurs équipes travaillent à la mise au point d'une vaccination contre le paludisme et plusieurs vaccins potentiels sont à l'étude.

La complication principale dans la recherche d'un vaccin contre *Plasmodium spp.* est due au fait que le parasite enchaîne plusieurs stades d'évolution au cours de son cycle parasitaire. Ces stades comprennent des périodes d'intense multiplication asexuée chez l'homme, notamment dans les cellules du foie, on nomme alors cette phase la phase

hépatique. Mais une autre période de multiplication existe, celle-ci se produit dans les globules rouges, on la nomme phase érythrocytaire. Chaque stade d'évolution du parasite se termine par la prolifération d'un parasite d'une forme différente et donc d'antigènes différents.

3.2.2.1.1. PfCelTOS

La recherche actuelle est tournée vers la recherche d'antigènes présents sur la forme sporozoïte du parasite et dans le stade de développement hépatique précoce. Ainsi il serait possible de combiner et d'obtenir une synergie dans la réponse immune concernant ces deux stades du cycle du parasite. La PfCelTOS (= *P. falciparum* Cell Traversal protein of Ookinetes and Sporozoites) est un antigène impliqué chez le parasite dans ces deux stades. Les études initiales sur des souris montrent que les anticorps reconnaissent les sporozoïtes de *P. falciparum* inhibant l'invasion des hépatocytes *in-vitro*.

Cependant, lorsque cette formulation a été testée dans un premier essai clinique chez l'humain, bien qu'elle soit sûre et immunogène, aucune efficacité protectrice n'a été observée contre l'infection humaine par le paludisme. Un nouvel essai de Phase Ia avec la protéine antigénique PfCelTOS dans l'adjuvant AS01B du vaccin GSK est actuellement en cours. Bien que les indications précoces dans les études précliniques sur les animaux soient encourageantes, l'efficacité induite par un vaccin à base de PfCelTOS chez l'homme n'est pas encore déterminée [50].

3.2.2.1.2. PfAMA1

L'AMA1 (= Apical Membrane Antigen 1) est une protéine qui est sécrétée à la surface des mérozoïtes et des sporozoïtes. Le PfAMA1 a été l'antigène principal concernant la recherche d'un vaccin contre le paludisme. Des anticorps contre AMA1 de plusieurs espèces de *Plasmodium* bloquent l'invasion de mérozoïtes et l'invasion de sporozoïtes des hépatocytes. Cependant, le nombre élevé de polymorphismes et les données *in-vitro* montrant une inhibition prédominante de l'allèle spécifique des anticorps anti-PfAMA1 ont atténué les attentes.

Malgré les données prometteuses des études, la vraie donnée est de savoir si un vaccin à base de PfAMA1 peut protéger les humains. Ceci a été évalué par une infection humaine par le paludisme de manière contrôlée (=Controlled Human Malaria Infection = CHMI) avec des parasites dans des études de Phase I / IIa utilisant des stratégies de vaccination à base de vecteur viral ou protéique. Malheureusement, aucune de ces études, ainsi que deux essais récents sur le terrain de la phase IIb, n'ont démontré une efficacité

globale lors de l'utilisation de vaccins basés sur PfAMA1 seul. Les réponses immunitaires cellulaires contre PfAMA1 montraient plutôt un effet protecteur. De plus, dans l'un des essais sur le terrain d'un vaccin à base de protéine PfAMA1 formulé dans un adjuvant AS02A, on a également observé une efficacité de 64% contre les parasites. Cette efficacité n'a pas été observée lorsque la même population a été suivie au cours de la saison suivante de paludisme malgré des titres d'anticorps restés élevés [50].

Si les taux d'anticorps insuffisants sont la raison pour laquelle les vaccins PfAMA1 ne se sont pas efficaces, développer des moyens cliniquement pertinents d'améliorer l'amplitude de l'anticorps anti-PfAMA1 est un défi de taille. Cependant, une autre raison possible de la mauvaise efficacité chez l'homme d'un tel vaccin pourrait être que ce type de vaccin n'induit pas une concentration seuil d'anticorps fonctionnels, en dépit des titres élevés anti-PfAMA1. Des recherches récentes ont visé à renforcer les anticorps en incorporant de multiples allèles PfAMA1 pour rediriger la réponse immunitaire vers des régions non-immunisées. Cette approche vient d'entrer en phase la en Europe. Ces mécanismes augmentent le nombre d'anticorps contre de multiples allèles PfAMA1, mais ne semblent pas augmenter l'inhibition des parasites.

Des recherches sont actuellement en cours pour évaluer si cette approche fournit une protection chez l'homme et si la combinaison dans un vaccin d'un multi-allèle PfAMA1 peut protéger contre les parasites. Il est intéressant d'imaginer que les réponses immunitaires à de tels vaccins de la prochaine génération PfAMA1 puissent être stimulée par des infections naturelles dans les populations endémiques de paludisme où PfAMA1 est l'un des antigènes les plus immunogènes [50].

3.2.2.1.3. PfMSP1

La protéine de surface du merozoïte de *P. falciparum* 1 (= PfMSP1) est le principal antigène de revêtement de surface sur les mérozoïtes. Il a fait l'objet d'études approfondies pour le vaccin contre le stade sanguin du parasite, principalement après des observations selon lesquels les anticorps anti-PfMSP1 sont associés à un risque diminué de paludisme clinique.

De nombreux essais de vaccins à base de PfMSP1 ont été achevés, tous les vaccins candidats étant considérés comme sûrs et immunogènes, mais aucun vaccin candidat comprenant une partie de PfMSP1 n'a montré d'efficacité ou de réduction des taux de multiplication des parasites suite à une infection naturelle dans des essais de phase IIb sur terrain. Contrairement au vaccin de la protéine PfAMA1, l'analyse des données d'essai sur le terrain de PfMSP1 n'a pas encore été rapportée et pourrait fournir des informations

précieuses dans l'avenir. De telles analyses lors d'essais de terrain sont importantes pour documenter la valeur potentielle d'un antigène.

Les stratégies cliniques les plus récentes ont ajouté des systèmes de stimulation par l'intermédiaire de vecteurs viraux pour élargir l'immunité vis-à-vis de l'induction fonctionnelle des lymphocytes T CD4 + / CD8 +. Pour évaluer davantage la fonctionnalité de l'anticorps anti-PfMSP1, des dosages *in-vitro* de l'activité d'inhibition de la croissance et d'invasion du parasite (=Growth / Invasion activity = GIA) ont été effectués sur des sérums immuns ou des immunoglobulines. En général, des niveaux faibles d'activité d'inhibition ont été détectés à partir de sujets non vaccinés contre le paludisme.

Malgré les déconvenues importantes lors de leur développement et de leur évaluation, des améliorations limitées des fonctionnalités des vaccins concernant les anticorps spécifiques de PfMSP1 ont été rapportées à partir d'études sur des animaux. Bien que ces résultats puissent être prometteurs, il reste à voir s'ils sont suffisants pour dépasser les limites de la fonctionnalité des anticorps observées jusqu'à présent chez l'homme [50].

3.2.2.1.4. PfRH5

Au cours des dernières années, l'homologue de la protéine de liaison aux réticulocytes de *P. falciparum* 5 (= PfRH5) est apparu comme antigène candidat pour produire un vaccin prometteur contre le mérozoïte de stade sanguin. Tout comme pour PfMSP1 et PfAMA1, cet antigène a été évalué en utilisant le test *in-vitro* standard des cellules GIA. On a montré que les anticorps induits par la vaccination par PfRH5 dans des études précliniques *in-vitro* surmontent deux difficultés associées habituellement à d'autres antigènes de mérozoïte. En effet, ils peuvent d'une part bloquer l'invasion érythrocytaire à un rendement élevé et d'autre part, les anticorps induits par les vaccins monovalents inhibent de façon croisée toutes les lignées de *P. falciparum* testés à ce jour [50].

Par ailleurs, les anticorps induits par la vaccination ont été améliorés en utilisant des immunogènes PfRH5 entiers, plutôt que des fragments de l'antigène obtenus dans *E. coli* lors des travaux antérieurs ce qui n'avait pas permis d'induire d'anticorps fonctionnels. La production de la protéine PfRH5 entière s'est révélée particulièrement problématique, et ainsi les premiers résultats prometteurs ont été obtenus en utilisant une immunisation à vecteur viral, par laquelle l'antigène est exprimé *in-situ* à partir de cellules musculaires infectées par le virus.

La production de l'antigène PfRH5 dans les cellules de mammifères a conduit à l'identification de la basigine, qui représente son récepteur de surface, avec laquelle il forme une interaction lors de l'invasion par l'antigène. Le gène PfRH5 est également réfractaire à la

délétion génétique confirmant la nature primordiale de sa fonction pour le parasite. Cependant, dans le contexte d'une infection naturelle, PfRH5 ne semble pas être une cible dominante des réponses immunitaires naturellement acquises. Les substitutions minimales d'acides aminés dans PfRH5 suggèrent que l'antigène ne peut que difficilement échapper à la mise au point d'un vaccin.

Une efficacité *in-vivo* correcte a été rapportée pour la première fois contre une souche du stade sanguin chez le singe. Après vaccination avec une protéine PfRH5 produite à partir de cellules de mammifères. La protection était fortement corrélée avec la concentration d'anticorps IgG anti-PfRH5 sérique. D'importants efforts sont en cours pour faire progresser les vaccins à base de PfRH5 dans les essais cliniques. Avec des rapports récents de la structure cristalline de la PfRH5 liée à la basigine et à la neutralisation des anticorps monoclonaux de souris, les recherches à venir verront probablement des immunogènes protéiques de deuxième génération cherchant à focaliser l'induction d'anticorps sur des zones particulières de la molécule. Dans le futur, des immunogènes PfRH5 pourraient être développés pour maximiser l'induction d'anticorps. La découverte récente d'un complexe protéique contenant PfRH5 et deux partenaires de liaison (la protéine d'interaction avec la protéine PfRH5 et un antigène protecteur riche en cystéine) pointe d'autres possibilités d'améliorer la puissance du vaccin. Les deux antigènes induisent des anticorps fonctionnels et les productions d'IgG induites chez le rat par ces protéines et celles produites dans *E. coli* ont par ailleurs montré une synergie [50].

3.2.2.1.5. PfSERA5

Une famille de protéases associées à la surface du mérozoïte et connues pour être impliquées dans la sortie des mérozoïtes de *P. falciparum* à partir de schizontes de stades sanguins est la grande famille d'antigènes de répétition de serine (= SERA). Sur les 9 membres de cette famille, le PfSERA5 est fortement exprimé dans les schizontes. Il est également réfractaire à la délétion et essentiel à la croissance du parasite. Les personnes vaccinées par des vaccins contenant PfSERA5 ont montré qu'il induisait des anticorps qui présentaient une protection contre une infection à stade sanguin *in-vivo* ou tout du moins inhibaient la croissance parasitaire *in-vitro*. Des protéines recombinantes fabriquées à partir des domaines N-terminaux de PfSERA5 se sont révélés être des anticorps immunogènes qui inhibent l'invasion des érythrocytes et la réplication des parasites *in-vitro* et chez l'animal.

Dans les études séro-épidémiologiques en Ouganda et dans les Iles Salomon, on note une corrélation inverse entre la densité de parasite dans le sérum et le nombre de vaccinations par ce vaccin. Il est complexe de connaître le rôle exact de PfSERA5 pour le

moment mais des inhibiteurs sélectifs de subtilisine-like serine protease subtilase 1 (=PfSUB1), une enzyme impliquée dans le traitement de PfSERA5, inhibe la sortie des mérozoïtes et la maturation des parasites [50].

Le vaccin SE36 est une forme recombinante du domaine N-terminal de PfSERA5, sans les répétitions de polysérine exprimé dans *E. coli*. Il existe deux produits sous essais cliniques. Le BK-SE36 avec gel d'hydroxyde d'aluminium et plus récemment un produit contenant BK-SE36 en association avec l'agoniste TLR9 CpG. Le vaccin contre le paludisme BK-SE36 a montré un profil de sécurité favorable chez les hommes adultes japonais et dans une population exposée au paludisme en Ouganda âgés de 6 à 20 ans. Les effets indésirables locaux étaient comparables à ceux d'autres vaccins à base d'aluminium. Les analyses d'immunogénicité indiquent qu'une séroconversion élevée a été obtenue par vaccination de 1 ml de BK-SE36 chez des adultes japonais en bonne santé non atteints de paludisme et chez des individus avec peu d'anticorps anti-SE36 préexistant dans la population exposée au paludisme. Une faible séroconversion chez les adultes exposés au paludisme peut être interprétée comme une immunotolérance dans ce groupe d'âge, comme cela a été observé dans d'autres essais cliniques. Quant à l'immunogénicité, elle était remarquablement élevée chez les 6-10 ans en Ouganda. Dans une analyse annexe du suivi de l'étude de phase Ib, la vaccination avec BK-SE36 a montré plus de 70% de protection contre le paludisme pendant un an [50].

3.2.2.1.6. PfGLURP, PfMSP3 et Pfs48/45

D'autres recherches se sont concentrées sur les antigènes de merozoïte de *P. falciparum*, dont la protéine riche en glutamate (=PfGLURP) et la PfMSP3, plus récemment associées à l'antigène de gamétocyte Pfs48/45. La sélection de ces antigènes cibles a été guidée par des observations faites à partir d'études sur l'immunité acquise naturellement ainsi que les essais cliniques. La recherche de deux vaccins s'est appuyée sur l'utilisation de *Lactococcus lactis* (un organisme généralement reconnu comme sain). Ces derniers contiennent GMZ2 (une fusion de PfGLURP et PfMSP3) ciblant ainsi l'étape sanguine asexuée du parasite, visant à réduire la charge parasitaire afin de conférer une protection. Plus récemment, le vaccin contenant Pfs48/45 et visant à cibler le développement sexuel du parasite dans le moustique afin de réduire la transmission parasitaire a été développé.

GMZ2 est une protéine hybride constituée de domaines conservés des deux antigènes du stade sanguin asexués de *P. falciparum* - GLURP27-500 et MSP3212-380 imitant les composants pathogènes qui induisent la protection immunitaire. Les composantes de PfGLURP et de PfMSP3 du GMZ2 ont été choisies pour être combinées en tant que

protéine hybride sur la base d'une série d'études immuno-épidémiologiques provenant de contextes épidémiologiques géographiquement diversifiés avec une certaine synergie observée entre les anticorps naturels contre les deux antigènes, d'études fonctionnelles *in-vitro* et d'études génétiques des populations des enfants exposés au paludisme. Le développement clinique de GMZ2 a mis l'accent sur l'utilisation d'une formulation adsorbée par Alhydrogel (contenant de l'aluminium) qui s'est révélée sûre et bien tolérée dans les études de toxicologie précliniques. Cette formulation de GMZ2 sur aluminium a été testée dans trois études de Phase Ia / b chez des adultes allemands n'ayant jamais eu d'exposition à *P. falciparum*, des adultes gabonais partiellement immunisés, les enfants gabonais étant âgés de 1 à 5 ans. Tous ces essais ont montré que le vaccin basé sur GMZ2 sur aluminium était sûr, bien toléré et immunogène. Récemment, il a été démontré que la formulation GMZ2 sur aluminium provoque des titres d'anticorps chez l'homme qui sont équivalents à ceux obtenus après des années d'exposition naturelle. Il a donc été décidé de tester cette formulation dans un essai multicentrique de phase IIb chez des enfants africains afin d'évaluer la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité chez la population cible. Les résultats de cet essai sont attendus[50].

La protéine Pfs48/45 est exprimée lors de la différenciation sexuelle du parasite en gamétocytes et se compose de domaines riches en cystéine avec de multiples ponts disulfures. Au cours de leur développement chez l'homme, les gamétocytes restent intra-érythrocytaires et sont relativement à l'abri des effets du système immunitaire. Mais une fois à l'intérieur du système digestif du moustique, le parasite se développe en gamètes extra-érythrocytaires, exposant Pfs48/45 à leur surface, l'antigène peut alors être ciblé par le système immunitaire de l'hôte. Des anticorps anti-Pfs48/45 acquis naturellement sont présents dans les populations endémiques. Le fait de surmonter les défis liés à la reconstitution de Pfs48/45 a récemment conduit à la production du fragment 10C-carboxy-terminal de Pfs48/45. Cette partie contient trois épitopes connus sur les anticorps qui bloquent la transmission parasitaire. Ce fragment est produit sous forme de chimère avec la région N-terminale R0 de PfGLURP. Cette protéine chimère résultante a provoqué une forte inhibition de la phase asexuée et de la phase de transmission de *P. falciparum*. D'autres variantes avec une région 10C tronquée sont maintenant explorées et se révèlent prometteuses en termes de rendement amélioré et d'induction d'anticorps fonctionnels chez le rat. Un vaccin combiné avec des antigènes à la fois efficace sur la phase asexuée et de transmission peut fournir à la fois une protection directe contre la maladie clinique et un bénéfice indirect en réduisant la propagation du parasite dans la population. A l'avenir, l'évaluation des avantages de ces approches de sous-unités chez l'homme constitue l'un des principaux secteurs de la recherche [50].

3.2.2.1.7. Pfs25

Le Pfs25 est l'antigène de surface de la forme ookinète du parasite. Cet antigène est actuellement le composant du vaccin le plus développé contre la transmission du parasite et le seul qui ait été testé dans des essais cliniques humains. Les anticorps anti-Pfs25 induits chez l'homme après la vaccination avec la protéine Pfs25 soluble dans le montanide ISA51 sont fonctionnels dans les essais *ex-vivo* et bloquent significativement le développement de la souche de laboratoire.

A ce jour la protéine Pfs25 a été produite avec succès de diverses façons. L'une d'elle consiste à la produire au sein d'une protéine soluble contrairement aux cystéines du Pfs48/45 et Pfs230 région C qui se sont avérées plus difficiles à exprimer de cette façon. Afin d'obtenir des titres d'anticorps élevés chez l'homme, les vaccins nécessitent des adjuvants chimiques puissants ou des plateformes d'administration extrêmement immunogènes. Les adjuvants chimiques les plus puissants peuvent mener à de trop hauts niveaux de réactogénicité, comme observé dans l'essai clinique de phase la d'une formulation soluble de Pfs25-Montanide ISA51 [50]. Cependant des essais pour de futurs vaccins avec d'autres adjuvants tels que AS01B ou GLA-SE (=Glucopyranosyl Lipid Adjuvant formulated in a Stable Emulsion, un dérivé détoxifié du lipopolysaccharide de *Salmonella minnesota*) devraient montrer des profils de réactogénicité plutôt bons [50].

A l'heure actuelle, la recherche s'intéresse à des moyens d'améliorer la distribution de la protéine Pfs25, soit en conjuguant Pfs25 à des protéines porteuses, soit en affichant Pfs25 sur des VLP (= Virus-Liked Particle). Le Pfs25 soluble a été produit dans *E. coli* après l'harmonisation des codons, dans le système sans cellules du germe de blé, dans les cellules HEK293 de mammifères *Nikolaeva*, *Biswas* et *Chlamydomonas reinhardtii* et dans des levures (*P. pastoris* et *S. cerevisiae*). À ce jour, la protéine produite dans la levure est la mieux caractérisée et celle testée dans les essais cliniques chez l'humain [50].

La formule conjuguée de Pfs25 avec un adjuvant composé d'une suspension de gel d'hydroxyde d'aluminium (= alhydrogel) a été testée chez des volontaires adulte non-exposés au paludisme aux Etats-Unis, à la suite des essais de phase Ib en cours au Mali. Plus récemment, une étude clinique a commencé aux Etats-Unis pour évaluer une combinaison de ce vaccin avec un autre composé conjugué à une région de l'antigène Pfs230. L'Institut Fraunhofer a également mis au point une VLP par fusion de Pfs25 à la protéine d'enveloppe du virus de la mosaïque de la luzerne qui est actuellement testée chez l'homme. Les résultats de ces essais cliniques sont attendus avec impatience [50].

3.2.2.1.8. Bilan

Le développement d'un vaccin vraiment efficace contre les parasitoses à *Plasmodium* s'est révélé difficile, mais les sous-unités de protéines et d'adjuvants ont fourni jusqu'à présent des vaccins en partie efficace basé sur l'antigène PfCSP sous forme de RTS,S/AS01B. Les candidats aux vaccins protéiques contre d'autres cibles ont été décevants dans les essais d'efficacité de la phase IIa / b, mais le besoin continu d'innover a beaucoup avancé en termes de conception des antigènes et d'administration humaine. L'AMM d'un vaccin par GSK et l'étude de ce vaccin RTS,S/AS01, connu aussi sous le nom de MOSQUIRIX®, sont les plus avancées contre la parasitose à *P. falciparum*. Un recrutement pour un essai de phase III a débuté en mai 2009 et s'est achevé en 2011. Ce recrutement comprend la participation de 15 460 enfants dans 7 pays d'Afrique subsaharienne (Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambique et Tanzanie). Les participants ont alors été séparés en deux groupes différents, le premier comprenant les enfants âgés de 5 à 17 mois lors de la première injection et ne recevant que le vaccin MOSQUIRIX®. Le second groupe inclut les enfants âgés de 6 à 12 semaines lors de la première injection, recevant ce même vaccin administré simultanément avec des vaccins pentavalents du calendrier vaccinal. Tous les participants des deux groupes ont cependant été inoculés par trois injections du vaccin MOSQUIRIX® à un mois d'intervalle [51].

Selon les données connues à l'heure actuelle, le vaccin serait considéré comme un traitement supplémentaire et non comme remplaçant des mesures préventives, diagnostiques et thérapeutiques vues dans les chapitres précédents. MOSQUIRIX® est un vaccin recombinant qui contient un adjuvant. Il se compose d'une protéine de circumsporozoïte de *P.falciparum* fusionné avec l'antigène de surface de l'hépatite B, et combiné avec l'antigène de surface de l'hépatite B sous forme de particules non-infectieuses similaires au virus produites sur culture de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par ADN recombinant. Ainsi, le premier vaccin contre le paludisme assure également une protection contre l'hépatite B. Cependant, il ne doit pas être utilisé pour protéger contre l'hépatite B dans des milieux qui ne nécessitent pas la prévention du paludisme [51].

Les données de cette étude ont montré que MOSQUIRIX® fournit une protection modeste contre le paludisme à *P. falciparum* chez les enfants dans les 12 mois suivant la vaccination. Le vaccin a été efficace pour prévenir une primo-infection ou des épisodes uniquement cliniques du paludisme de 56% des enfants âgés de 5 à 17 mois et de 31% des enfants âgés de 6 à 12 semaines. L'efficacité du vaccin diminue au bout d'un an. Le profil d'innocuité du vaccin a été considéré acceptable selon les résultats de l'essai du CHMP (= Committee for Medicinal Products for Human use = comité de l'agence européenne des médicaments à usage humain). Ce dernier a conclu que, malgré son peu d'efficacité, les

avantages du MOSQUIRIX® l'emportent sur les risques dans les deux groupes d'âge étudiés. Le CHMP a estimé que les bénéfices de la vaccination peuvent être particulièrement important chez les enfants dans les zones de forte transmission dans lequel la mortalité est très élevé. Du fait que les études aient montré que MOSQUIRIX® n'offre pas une protection complète et que cette protection fournie diminue à long terme, il est important de continuer à appliquer les mesures de prévention usuelles en parallèle de la vaccination [49][51].

Le (CHMP) a adopté un avis scientifique positif pour Mosquirix pour un usage en dehors de l'Union européenne. Ce vaccin a été soumis à l'EMA (= European Medicines Agency = agence européenne du médicament) en vertu d'une procédure réglementaire qui permet à cet organisme d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament ou vaccin ainsi que de son rapport bénéfice-risque, même s'il ne sera pas commercialisé dans l'Union Européenne (= UE). Dans son évaluation, le CHMP a appliqué les mêmes normes rigoureuses que pour les médicaments pouvant être commercialisés dans l'UE. MOSQUIRIX® est destiné à être utilisé dans des zones où le paludisme est régulièrement constaté, pour l'immunisation active des enfants âgés de 6 semaines à 17 mois contre le paludisme induit par le *P. falciparum*, mais aussi contre l'hépatite B. Après des décennies de recherche sur les vaccins contre le paludisme, il est le premier vaccin pour une parasitose à être évalué par un organisme de réglementation. Le CHMP a souligné dans son avis que MOSQUIRIX® est destiné à être utilisé conformément aux recommandations officielles en prenant compte du risque de paludisme à *P. falciparum* dans différentes zones géographiques et des contrôles disponibles du paludisme. Ces recommandations seront définies par l'OMS et les autorités de régulation dans les pays hors de l'union européenne où le vaccin pourrait être utilisé [51].

Les résultats d'efficacité des essais GMZ2 et SE36 restent cependant très attendus. Des formulations améliorées de PfMSP1, PfAMA1, Pfs25 et PfCelTOS sont en cours de développement ou même en essais cliniques et de nouveaux antigènes tels que PfrH5, Pfs230 et Pfs48/45 entrent en essais cliniques de Phase Ia. Néanmoins, il est probable qu'un vaccin visant à prévenir la mort, la maladie ou même la transmission, tel que requis par la feuille de route technologique pour le vaccin antipaludique récemment mise à jour pour 2030, nécessitera de nouvelles stratégies.

3.2.2.2. Toxoplasmose

Le vaccin idéal pour la protection contre la toxoplasmose chez l'homme comprendrait des antigènes qui provoqueraient une réponse immunitaire de type I via des lymphocytes T et produiraient des cellules T CD8 + produisant de l'IFN- γ . Des épitopes de super-type HLA-

A02 potentiellement utilisables provenant de protéines de *T. gondii* ont été analysés et ce sont 13 peptides qui ont provoqué la production d'IFN- γ à partir de cellules mononucléées sanguines périphériques de personnes de super-type HLA-A02 séropositives pour l'infection par *T. gondii*. Ces peptides présentaient une liaison à haute affinité aux protéines HLA-A02. L'immunisation de souris transgéniques HLA-A * 0201 avec ces peptides groupés, avec un peptide d'épitope CD4 + universel appelé PADRE, formulé avec de l'adjuvant GLA-SE, a induit la production d'IFN- γ de cellules T CD8 + et protégé contre le parasite. Les peptides identifiés dans cette étude fournissent des candidats pour l'inclusion dans des vaccins [52].

Le cycle de vie complet de *T. gondii* englobe à la fois le stade sexué et le stade asexué. Le stade infectieux de *T. gondii*, se trouvant au stade sexué et donc par les sporozoïtes dans les oocystes, est résistant et ces derniers persistent dans l'environnement après l'excrétion par les chats. L'antigène de surface des sporozoïtes (= SPA) est la protéine dominante exprimée à la surface des sporozoïtes. Il apparaît que deux peptides dérivés de cette protéine, SPA12-20 et SPA82-90, ont la capacité de stimuler les lymphocytes T CD8 + humains pour produire de l'IFN- γ et de lier avec une affinité élevée tous les peptides d'allèle de super-type HLA-A02 testés. Le vaccin MIC1-3 a été considéré comme un bon candidat pour un vaccin contre l'avortement chez le mouton induit par *T. gondii*. Un vaccin MIC s'est révélé être immunogène chez la souris. Ici, deux peptides MIC19-17 et MICA2P11-19 qui ont une affinité de liaison pour le super-type HLA-A02 ont été identifiés comme des épitopes des lymphocytes T CD8 + qui sont induits par l'IFN- γ de personnes HLA-A02 séropositives à *T. gondii*. En choisissant ces épitopes, un élargissement de la réponse immunitaire est possible et la combinaison d'un maximum d'épitopes de différentes protéines a le potentiel de rendre la vaccination plus efficace et d'élargir sa couverture. L'utilisation d'épitopes dérivés de bradyzoïtes et de sporozoïtes peut contribuer à lutter contre les bradyzoïtes des kystes ou contre les sporozoïtes des oocystes en début d'infection. Les lymphocytes T efficaces contre les épitopes de bradyzoïte pourraient réduire le nombre de bradyzoïtes immédiatement après la rupture d'un kyste et par l'occasion améliorer l'efficacité chez différentes populations humaines [52].

Ces peptides se sont révélés immunogènes lors d'une formulation avec un peptide PADRE et des adjuvants pour l'immunisation de souris transgéniques HLA-A0201. Les études démontrent que les cellules spléniques de souris immunisées avec des peptides seuls ne peuvent pas activer les lymphocytes T pour sécréter de l'IFN- γ . Mais lorsque l'épitope de PADRE a été ajouté dans la substance immunogène la sécrétion d'IFN- γ spécifique a été provoquée. L'épitope PADRE est donc nécessaire pour une réponse spécifique à *T. gondii*. Cependant les antigènes peptidiques synthétiques de bas poids moléculaire ne sont pas hautement immunogènes par eux-mêmes. L'adjuvant GLA-SE est

un agoniste du récepteur CD284, retrouvé sur les macrophages, c'est donc un activateur puissant des réponses immunitaires. Une forte réponse a été observée lorsque GLA-SE a été inclus dans la substance utilisée pour immuniser les souris, avec des quantités élevées d'IFN- γ produites à partir de souris immunisées avec des peptides PADRE / GLA-SE [52].

Actuellement, seules quelques souches vivantes et atténuées de *T. gondii* ont pu obtenir une réponse immunitaire puissante pour une résistance efficace aux maladies, mais des vaccins vivants tels que OVILIS® ToxoVax (composé de tachyzoïtes de *T. gondii*) commercialisés pour la vaccination des moutons sont considérés comme dangereux pour l'homme. Leur utilisation est restreinte en raison de faibles données sur l'impact du vaccin sur la santé des animaux ainsi que d'une courte durée de vie. Un autre développement intéressant a été la vaccination avec un antigène recombinant produit par une plante. Alors qu'un antigène de toxoplasmose produit par une plante n'est pas nouveau en soi, ceci a récemment démontré la possibilité d'une immunisation orale de chaque souris testée avec des extraits de feuilles de tabac [64]. Comme les parasites de *T. gondii* infestent principalement l'hôte par la muqueuse intestinale, un vaccin oral qui peut être potentiellement produit à coût réduit dans les usines montre de bonnes perspectives [65].

3.2.2.3. Leishmaniose

Jusqu'à présent toutes les approches vaccinales concernant *Leishmania* se sont concentrées sur la stimulation des lymphocytes T CD4+, négligeant les cellules T CD8+. Cependant, les nouveaux progrès réalisés au cours de l'ère post-génomique amélioreront la conception de vaccins grâce à de multiples outils d'immuno-informatique en ligne pour explorer des génomes entiers pour les candidats potentiels avec des capacités de stimulation des lymphocytes T CD4+ et CD8+, en plus de nouvelles stratégies. Les différences innées au sein des espèces de *Leishmania* et une bonne compréhension des mécanismes immuno-pathologiques affichés par les lymphocytes T CD4+ et CD8+ doivent être gardées à l'esprit lors de la planification de nouvelles stratégies thérapeutiques et vaccinales dans la leishmaniose humaine.

Les exsudats provenant de lésions actives contenant des parasites infectieux vivants ont été inoculés directement chez des sujets non-atteints. Bien qu'elle puisse être potentiellement protectrice en induisant les réponses immunitaires Th1, cette pratique a été interrompue en raison de sérieuses préoccupations au sujet de sa sécurité. Depuis lors, différentes approches ont été examinées pour compenser la faible immunogénicité des parasites tués. Des résultats cliniques incohérents ont soulevé de sérieuses questions sur le potentiel de protection chez l'homme d'un vaccin contre la leishmaniose [53].

Malgré des niveaux de protection satisfaisants chez l'animal, aucun vaccin humain efficace n'est encore entré sur le marché. Les vaccins multi-sous-unités se sont révélés les plus prometteurs, la seule formulation vaccinale actuellement en essais cliniques chez l'humain est Leish-F®. Ce vaccin est une protéine tri-fusion composée de TSA, LmST11 et LeIF, qui sont trois protéines bien conservées de *Leishmania*. Ce vaccin a protégé avec succès les souris, les hamsters et les singes avec l'adjuvant MPL-SE. Plusieurs essais cliniques ont montré que le vaccin LEISH-F1 combiné à MPL-SE est sûr et immunogène chez les patients atteints. Le LEISH-F1 a été formulé avec GLA-SE, un nouvel adjuvant prometteur, et il a montré des réponses encore meilleures par rapport à celles de MPL-SE. D'autres formulations de vaccins poly-protéiques avec divers sous-groupes de candidats incluant CPA-CPB-A2 et A2-Kmp11-CPB-SMT ont également montré des résultats prometteurs dans des modèles expérimentaux et même chez le chien [53].

3.2.2.4. Maladie du sommeil

Une des caractéristiques les plus remarquables des trypanosomes est la variation antigénique. Comme précédemment mentionné dans les mécanismes d'échappement, ils ont la capacité de changer régulièrement leurs membranes de surface et donc d'échapper à la réponse immunitaire. L'identification de médiateurs immunitaires clés au cours des infections par *T. brucei* a été réalisée, telles que le TNF α , l'IFN γ , l'IL-10 ou l'oxyde nitrique. Leur importance relative selon l'espèce du trypanosome infectant a été déterminée également. De plus, les études sur les souris ont permis de découvrir un certain nombre d'aspects cruciaux liés à l'infection comme le mécanisme de la variation antigénique, le dysfonctionnement du compartiment des lymphocytes B, ainsi que l'impact de l'immunité innée sur les complications associées à l'infection [66].

Jusqu'à présent il n'existe pas un seul vaccin applicable sur le terrain et la chimiothérapie est la seule stratégie disponible pour traiter la maladie. Ces parasites strictement extracellulaires sont confrontés à différentes voies de la réponse immunitaire de l'hôte (aussi bien cellulaire qu'humorale) et par l'intermédiaire d'un vecteur ils ont développé des mécanismes d'échappement immunitaire efficaces. Ceci est important car ces parasites ont besoin de survivre suffisamment longtemps chez leur hôte mammifère ainsi que chez le vecteur pour achever leur cycle de vie et de transmission [54].

Compte tenu du succès très limité des vaccinations anti-trypanosomes, plusieurs groupes de recherche ont adopté une approche alternative et s'intéressent à la mise au point d'un vaccin ciblant les pathologies associées aux infections plutôt que le parasite lui-même. Une des principales cibles de cette approche est l'ancre glycosylphosphatidylinositol qui est

attachée aux glycoprotéines variantes à la surface de la membrane du parasite. Cette protéine a été associée à l'induction de l'activité du TNF α . La relation entre cette cytokine et l'initiation de l'immunopathologie associée à la maladie est reconnue depuis longtemps [66]. Une seconde idée concernant la vaccination anti-maladie pour la trypanosomiase implique la congopaine, une enzyme de type cystéine-proteinase, qui semble provoquer une réponse immunitaire à IgG élevée dans certains cas. Un premier essai de vaccination chez le bétail a été réalisé en 2001, les animaux ont été immunisés avec deux familles prédominantes de cystéine-protéases qui diffèrent par leurs caractéristiques fonctionnelles. Malgré des résultats prometteurs, il n'y a pas eu d'autres publications sur cette phase de tests [66].

La vaccination contre la maladie du sommeil devrait rester l'objectif principal dans la lutte contre cette maladie, étant donné qu'il est impossible d'éradiquer l'ensemble du réservoir parasitaire des zones endémiques, seule la vaccination offrirait une option économiquement viable et durable pour prévenir les pertes humaines. Le contrôle immunologique de l'infection semble réalisable dans le futur donc la vaccination pour prévenir l'issue mortelle de la maladie du sommeil devrait être un objectif à la portée des immunologistes.

3.2.2.5. Maladie de Chagas

Compte tenu du nombre de personnes touchées, de l'impact économique dans les zones endémiques, de la dispersion récente des personnes infectées, de l'inefficacité et du coût du traitement et de l'absence de méthodes efficaces de lutte contre la transmission, le développement d'un vaccin contre *T. cruzi* est revenu au premier plan.

Dans une étude récente, un modèle informatique a été généré pour simuler l'impact économique d'un vaccin prophylactique contre la maladie de Chagas en Amérique latine. Cette étude a démontré qu'un vaccin serait bénéfique même s'il avait une efficacité protectrice faible (soit environ 25%), même dans les endroits où le risque de devenir infecté est inférieur à 1% et même si le coût du vaccin est de 20 dollars américains. Sur la base de ces études, plusieurs groupes se sont concentrés sur le développement d'un vaccin contre la maladie de Chagas [55].

Compte tenu de l'activité antiparasitaire des lymphocytes T CD8+, plusieurs recherches ont tenté d'obtenir des lymphocytes T CD8+ spécifiques pour le développement de vaccins contre la maladie de Chagas. Pour cela, des vaccins sous-unitaires basés sur l'ADN plasmidique, ainsi que des vecteurs viraux et bactériens ont été utilisés. Les antigènes poursuivis pour les vaccins recombinants comprennent la transsialidase de *T. cruzi*, la cruzain (une cystéine-proteinase) et les protéines de surface amastigotes 2, 3, 4, TcG1,

TcG2, TcG4, TSA-1 et Tc24. En plus des vaccins sous-unitaires, d'autres groupes utilisent des parasites atténués. Les résultats des vaccinations chez la souris fournissent une forte évidence que l'induction de cellules T CD8+ spécifiques peut induire une immunité protectrice contre les symptômes de la phase aiguë. Et même dans certains cas, la vaccination a également réduit voire éliminé les symptômes chroniques dans ces modèles de souris [55].

Une question importante est de savoir si la vaccination peut éliminer complètement le parasite de l'hôte. Dans la plupart des protocoles de vaccination expérimentale, les parasites résiduels sont encore présents mais résident principalement dans les tissus plutôt que de circuler dans le sang. Par conséquent, la vaccination peut au moins entraîner une diminution ou une cessation de la transmission car même si les individus vaccinés portent des parasites tissulaires, ils seront asymptomatiques. Ce qui ramène aux personnes infestées par la *T. cruzi* qui gardent aussi des parasites résiduels pendant toute leur vie mais restent encore asymptomatiques. Ainsi, il serait possible de proposer qu'un objectif de vaccination satisfaisant soit de voir chuter le nombre d'individus symptomatiques même si cela signifie augmenter le nombre d'individus asymptomatiques.

Le schéma de vaccination utilisé est une primovaccination avec de l'ADN plasmidique suivi d'une injection de rappel avec un adénovirus humain de réplication défectueux de type 5 portant tous le gène ASP-2 de *T. cruzi*. Ce protocole d'immunisation induit des cellules T (CD11, CD44, CD127 et CD62L). Ces cellules forment une réserve stable de cellules T CD8+ fonctionnelles mais pour leur survie à long terme elles nécessitent une voie de signalisation IL-12 / IL-23 fonctionnelle. Le plus important pour le développement de vaccins est le fait que ces cellules soient résistantes à l'affaiblissement du système immunitaire et aient une forte immunité protectrice contre une infection systémique expérimentale par *T. cruzi*. Des études récentes sur l'animal ont rapporté que les cellules T CD8+ qui fournissent une immunité protectrice à long terme sont une sous-population de cellules T avec le même phénotype que nos cellules T (CD44 CD62 KLRG1 CD27 CD43 CD183 T-bet Eomes). Ces cellules ont une capacité proliférative limitée, sont circulantes et sont également très importantes dans la résistance à l'infection par *Listeria monocytogenes* et *vaccinia*. L'un des problèmes de l'infection par *T. cruzi* est l'absence d'informations sur l'emplacement précis où les lymphocytes T CD8+ éliminent les cellules infectées. Il est connu que *T. cruzi* peut infecter de nombreux types cellulaires et causer une infection systémique. Il sera donc important de déterminer où les lymphocytes T CD8+ rencontrent des cellules infectées.

Toutes ces études sur le rôle des cellules T CD8+ au cours de l'infection par *T. cruzi* ont permis de regrouper des informations extrêmement importantes concernant l'interface entre l'hôte et *T. Cruzii* ainsi que l'équilibre qu'ils atteignent pour établir une infection chronique.

Ainsi ces recherches ont ouvert des possibilités pour le développement d'un vaccin vétérinaire jusqu'ici inconcevable ou même un vaccin humain contre la maladie de Chagas à plus long terme [55].

4. Les perspectives concernant la vaccination anti-parasitaire : intérêts économiques et réalisabilité

Les maladies et bien entendu les parasites affectant les différentes populations concernent la totalité du globe et donc un nombre important de personnes. Mais il est important de souligner que les populations les plus touchées par les parasitoses sont les personnes dont l'hygiène est moins bonne que les autres, en termes de population il apparaît donc que les populations les plus touchées seront les populations les plus pauvres. Comme le climat tropical s'ajoute généralement aux conditions favorables de développement des parasites, les régions les plus touchées sont l'Amérique du Sud, le Sud de l'Asie et évidemment l'Afrique.

Comme le médicament officinal a laissé naturellement sa place aux spécialités préparées à l'avance par les industries pharmaceutiques et malgré la nécessité d'un caractère éthique et efficace évident dans le domaine du médicament, la recherche médicamenteuse est un sujet où l'aspect économique ainsi que la rentabilité est à prendre en compte. Les projecteurs se tournent alors sur les laboratoires pharmaceutiques, influençant grandement les recherches, à commencer par leur financement. En effet, le but de ces firmes est de vendre des médicaments à une quantité la plus importante possible de malades et d'avoir la meilleure part de marché afin de rentabiliser leur investissement. Les revenus annuels d'une firme pharmaceutique montrent en général une provenance massive des ventes de leurs produits les plus connus qui se trouvent souvent être les plus rentables. Souvent une firme pharmaceutique peut réaliser plus de la moitié de son chiffre d'affaires grâce à trois ou quatre médicaments, ces derniers n'ayant en moyenne qu'une dizaine d'années d'existence du fait de la durée de protection des molécules lors du dépôt du dossier d'autorisation de mise sur le marché (= AMM), moment où la molécule n'est encore qu'un projet et où aucun essai n'a encore été réalisé sur l'animal et encore moins sur l'homme. Il faut attendre encore plus d'une dizaine d'année, en moyenne, selon les résultats des différents essais cliniques, avant que ce projet ne puisse devenir un produit pourvu de son autorisation de mise sur le marché et être élevé au rang de médicament. Le financement de recherches sur d'aussi longues périodes est coûteux et provient en majorité des firmes pharmaceutiques elles-mêmes, les firmes pharmaceutiques fournissent plus de 90% du financement nécessaire à la recherche et au développement de leurs médicaments [56].

Sans aborder les sujets du lobbying et de différentes controverses dans les firmes pharmaceutiques, il paraît clair que les parasites cités dans les chapitres précédents ne concernent qu'une fraction de la population mondiale et, pour la grande majorité, des populations de pays en voie de développement. Ces 20 dernières années dans le monde, 13

médicaments qui ont vu leur commercialisation possible concernaient des maladies tropicales (tuberculose, paludisme...) pour un total de 1300 médicaments commercialisés. Ces chiffres ne collent pas du tout avec le fait que ces maladies touchent un nombre important de personnes et ont tué plus d'une dizaine de millions de personnes dans le monde chaque année dans les pays les plus pauvres du globe. Ceci illustre bien l'importance qu'attache l'industrie pharmaceutique à la rentabilité des médicaments, car les maladies chroniques des pays riches sont bien plus rentables et par conséquent bien mieux desservies en nouveautés pharmaceutiques [57].

Ainsi, outre les divers mécanismes de défenses des parasites face aux traitements rendant la recherche de médicaments antiparasitaires complexe, l'intérêt des laboratoires pour la recherche de tels médicaments est limité par la probable faible rentabilité de ces produits du fait que les populations concernées sont généralement pauvres. Ces populations se replient alors sur des moyens de lutte antiparasitaire plus archaïques et moins onéreux, mais tout aussi importants pour limiter l'influence des parasites, comme les protections mécaniques (moustiquaires, répulsifs...) ou comme la lutte directe contre le vecteur en utilisant des insecticides.

Conclusion

Les vaccins ne sont pas toujours vus d'un bon œil en France, ainsi en 2009 une polémique à propos du vaccin contre le virus de la grippe A H1N1 éclate et ce dernier est accusé par les médias de provoquer d'importants effets secondaires. Dès l'année suivante, l'AFSSPS (= l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) indique que les données et les résultats des études pharmaco-épidémiologiques européennes mises en œuvre à la suite de ces accusations ne montraient aucun signe particulier pouvant remettre en cause la tolérance du vaccin.

En 2013, c'est au tour du Gardasil®, le vaccin contre le papillomavirus humain de subir des accusations expliquant que des jeunes filles développeraient des maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques par exemple, après leur vaccination. L'Académie nationale de médecine se prononce la même année, suite à des recherches approfondies et indique qu'il n'a jamais été démontré de relation entre un vaccin et une maladie auto-immune, malgré toutes les études menées dans ce sens. En 2015, une étude complémentaire de l'ANSM (= l'agence nationale de sécurité des médicaments) associée à l'Assurance maladie explique la même absence de corrélation entre vaccin et maladie auto-immune.

Toujours en 2015, une pétition lancée par le Professeur Joyeux dénonce la présence de sels d'aluminium et de formaldéhydes dans l'InfanrixHexa®. Ces substances provoqueraient une myofasciite à macrophages, caractérisée par la présence dans le muscle deltoïde d'amas denses et persistants de macrophages accompagnés d'inclusions cristallines d'aluminium et d'une réaction inflammatoire. Cependant ces adjuvants sont présents dans la plupart des vaccins, dont personne ne semble souffrir d'effets secondaires similaires, donc le haut conseil de la santé publique a estimé que les données scientifiques ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium.

La polémique actuelle concerne à nouveau le vaccin antigrippal, qui lui ne contient ni aluminium ni adjuvant, mais c'est son efficacité qui est cette fois remise en cause. Entre la fin du mois de décembre 2016 et le début du mois de janvier 2017, 72 résidents sur les 110 d'un EHPAD lyonnais ont été infestés par le virus de la grippe. Treize personnes sont décédées, parmi ces personnes 6 avaient été vaccinées contre la grippe. En effet, le vaccin antigrippal 2016-2017 est adapté aux virus grippaux circulants et semble mieux adapté que celui des deux hivers précédents, car le virus majoritaire cette année est le A H3N2. Il est présent dans plus de 93 % des prélèvements, depuis le début de la surveillance. Or ce sous-

type de virus grippal entre bien dans la composition du vaccin 2016-2017. Il faut alors rappeler que la vaccination doit être correctement réalisée car il faut deux semaines après l'injection pour une protection optimale contre le virus de la grippe. Dans le cas de l'EHPAD lyonnais, la moitié des résidents avaient été vaccinés, mais la campagne de vaccination avait dû être interrompue quand les premiers cas de grippe avaient surgi dans l'établissement. La direction générale de la santé rappelle qu'une vaccination d'au moins 75% des résidents dans les collectivités de personnes âgées est recommandée, compte tenu de la moindre efficacité du système immunitaire et du cumul de maladies chroniques dans cette communauté. On peut estimer que le vaccin antigrippal permet de protéger une personne vaccinée sur deux, dans le cas où le sujet n'est pas complètement protégé, la grippe sera tout du moins atténuée. Pour finir, il est fortement conseillé que le personnel en contact régulier avec des personnes âgées, ou toutes autres personnes en contact avec des populations à risques se vaccinent également. Il faut se demander alors s'il est nécessaire revoir les vaccinations obligatoires pour le personnel hospitalier, les infirmiers ou les aides-soignants.

Les vaccins sont donc un moyen de protection sûr, mais ils n'ont à l'heure actuelle qu'une place très limitée dans la prophylaxie antiparasitaire, et leurs effets ne sont pour le moment pas vraiment convaincants. Seuls quelques laboratoires se sont risqués à réaliser des tests sur les vaccins antiparasitaires, notamment contre *P. falciparum* qui serait peut-être le premier d'une lignée de parasites à être traités par un vaccin. La complexité, la diversité et l'adaptabilité des défenses des nombreux parasites tout autour de la Terre en font des prédateurs contre qui il est difficile de trouver un vaccin efficace. De plus, comme les régions les plus impactées sont les régions les moins riches, les recherches concernant ces traitements ne s'en sont fait que plus lentement. Cependant, les progrès constants de notre médecine ainsi que l'intérêt récent de certains laboratoires pour les vaccins antiparasitaires et même le début des phases de tests, comme cité un peu plus haut, sont encourageants pour le futur proche de ces traitements. Tout ceci tend à montrer que les vaccins antiparasitaires feront leur apparition aux côtés des autres moyens de préventions existants, qu'ils soient mécaniques ou chimiques.

Si ces travaux montrent que les vaccins antiparasitaires n'en sont qu'à leurs prémices dans une prise en charge thérapeutique à l'heure actuelle, j'espère qu'ils aideront à faire la lumière sur des sujets trop peu abordés, que ce soit les vaccins antiparasitaires en eux-mêmes, ou le manque d'intérêt pour les médicaments touchant les populations les plus fortement atteintes par les parasitoses.

Références bibliographiques

- [1] DE LA HARPE Pierre, GABRIEL Jean-Pierre. *Histoire des Mathématiques : Daniel Bernouilli, pionnier des modèles mathématiques en médecine* - Le contexte et les résultats, 12 janvier 2010.
Disponible sur < <http://images.math.cnrs.fr/Daniel-Bernoulli-pionnier-des.html> > (consulté le 29.05.2015)
- [2] PLETT PC. Extrait traduit de l'allemand de l'article : *Peter Plett and other discoverers of cowpox vaccination before Edward Jenner*, archive PMC 2006;90(2):219-32.
Disponible sur < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peter%20Plett> > (consulté le 29.05.2015)
- [3] RIEDEL Stefan. *Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination* - Edward Jenner.
Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1200696/> > (consulté le 30.05.2015)
- [4] Ministère belge de la santé. *Histoire de la vaccination - XIXE SIECLE*, mis à jour le 20.04.2015.
Disponible sur < <http://www.vaccination-info.be/vaccination-bon-a-savoir/histoire-de-la-vaccination> > (consulté le 30.05.2015).
- [5] COOK – MORREAU Jeanne. *Cours d'immunologie de Pharmacie de deuxième année – IV Réponse immune normale* (Limoges, 2009).
- [6] COOK – MORREAU Jeanne. *Cours d'immunologie de Pharmacie de deuxième année – III Aspect fonctionnel* (Limoges, 2009).
- [7] U.S. department of health and human services national institutes of health. *Understanding the Immune System How It Works – Phagocytes and their relatives* - NIH Publication, septembre 2004 p.14.
- [8] U.S. department of health and human services national institutes of health. *Understanding the Immune System How It Works - The Structure of the Immune System*. NIH Publication, septembre 2004 p.14.
- [9] CAMIRAND Geoffrey, Université de Laval. *Développement d'un protocole d'induction de tolérance immunologique applicable à la transplantation de myoblastes comme traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne* - 3.2.1.1 Le complexe majeur d'histocompatibilité.
Disponible sur < <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21784/ch04.html> > (consulté le 17.10.2016)

[10] CAMIRAND Geoffrey, Université de Laval. *Développement d'un protocole d'induction de tolérance immunologique applicable à la transplantation de myoblastes comme traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne* - 3.2.2 La maturation lymphocytaire.

Disponible sur < <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21784/ch04.html> > (consulté le 17.10.2016)

[11] CAMIRAND Geoffrey, Université de Laval. *Développement d'un protocole d'induction de tolérance immunologique applicable à la transplantation de myoblastes comme traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne* - 3.2.1.2 Les récepteurs des cellules T.

Disponible sur < <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21784/ch04.html> > (consulté le 17.10.2016)

[12] CAMIRAND Geoffrey, Université de Laval. *Développement d'un protocole d'induction de tolérance immunologique applicable à la transplantation de myoblastes comme traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne* - 3.2.3.2 Activation des lymphocytes T CD8 +.

Disponible sur < <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21784/ch04.html> > (consulté le 17.10.2016)

[13] CAMIRAND Geoffrey, Université de Laval. *Développement d'un protocole d'induction de tolérance immunologique applicable à la transplantation de myoblastes comme traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne* - 3.2.3.1 Activation des lymphocytes T CD4 +.

Disponible sur < <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21784/ch04.html> > (consulté le 17.10.2016)

[14] CAMIRAND Geoffrey, Université de Laval. *Développement d'un protocole d'induction de tolérance immunologique applicable à la transplantation de myoblastes comme traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne* - 3.2.1.3 Le récepteur des lymphocytes B.

Disponible sur < <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21784/ch04.html> > (consulté le 17.10.2016)

[15] KOLOPP-SARDA Marie-Nathalie. *Les immunoglobulines et leurs fonctions* – Structure des IG, Laboratoire d'Immunologie, Centre de Biologie Lyon Sud, Octobre 2009, p.8-10.

Disponible sur < http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf > (consulté le 21.10.2016)

[16] KOLOPP-SARDA Marie-Nathalie. *Les immunoglobulines et leurs fonctions* – Les différentes classes d'immunoglobulines IGM, Laboratoire d'Immunologie, Centre de Biologie Lyon Sud, Octobre 2009, p.29-30.

Disponible sur < http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf > (consulté le 21.10.2016)

- [17] KOLOPP-SARDA Marie-Nathalie. *Les immunoglobulines et leurs fonctions* – Structure des IGA, Laboratoire d'Immunologie, Centre de Biologie Lyon Sud, Octobre 2009, p.25-28. Disponible sur < http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf > (consulté le 21.10.2016)
- [18] KOLOPP-SARDA Marie-Nathalie. *Les immunoglobulines et leurs fonctions* – Les différentes classes d'immunoglobulines, Laboratoire d'Immunologie, Centre de Biologie Lyon Sud, Octobre 2009, p.20-24. Disponible sur < http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf > (consulté le 21.10.2016)
- [19] KOLOPP-SARDA Marie-Nathalie. *Les immunoglobulines et leurs fonctions* – Structure des IGE, Laboratoire d'Immunologie, Centre de Biologie Lyon Sud, Octobre 2009, p.34-37. Disponible sur < http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf > (consulté le 21.10.2016)
- [20] KOLOPP-SARDA Marie-Nathalie. *Les immunoglobulines et leurs fonctions* – Niveau de diversité des IG, Laboratoire d'Immunologie, Centre de Biologie Lyon Sud, Octobre 2009, p.18. Disponible sur < http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf > (consulté le 21.10.2016)
- [21] PAUL Stéphane, AUTRAN Brigitte, JEANNIN Pascale, LELIEVRE Jean-Daniel. *Mécanisme d'action des vaccins, rôle des adjuvants* – IV Types de vaccins, p.3-4. Disponible sur < <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.10.vaccins.pdf> > (consulté le 23.10.2016)
- [22] Institut Pasteur, *Shigellose*, décembre 2015
Disponible sur < <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/shigellose> > (consulté le 26.06.2015)
- [23] Pr. DREYFUSS Gilles. *Cours de Parasitologie de Pharmacie de quatrième année* – Introduction. Limoges, 2011.
- [24] Pr. DREYFUSS Gilles. *Cours de Parasitologie de Pharmacie de quatrième année* – Groupe Apicomplexa. Limoges, 2011.
- [25] PRASAD KAR Narayani, KUMAR Ashwani, SINGH Om P, CARLTON Jane M, NANDA Nutan. *A review of malaria transmission dynamics in forest ecosystem* – Background. 9.06.2014. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057614/> > (consulté le 23.09.2015)
- [26] Pr. DREYFUSS Gilles. *Cours de Parasitologie de Pharmacie de quatrième année* – Cycles de développement de *Plasmodium falciparum*. Limoges, 2011.

- [27] PRASAD KAR Narayani, KUMAR Ashwani, SINGH Om P, CARLTON Jane M, NANDA Nutan. *A review of malaria transmission dynamics in forest ecosystem* – Review. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057614/> > (consulté le 23.09.2015)
- [28] Pr. DREYFUSS Gilles. *Cours de Parasitologie de Pharmacie de quatrième année – Physiopathologie de Plasmodium falciparum*. Limoges, 2011.
- [29] ABBA Katharine, KIRKHAM Amanda, OLLIARO Piero, GARNER Paul et TAKWOINGI Yemisi. *Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or Plasmodium vivax malaria in endemic countries* - Search methods. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453861/> > (consulté le 23.09.2015)
- [30] Dr D Filisetti et Pr L Monassier. *Les antipaludéens*, Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2011/2012, mis à jour janvier 2012
Disponible sur < http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap16-Antipaludeens_2012.pdf > (consulté le 26.10.2016)
- [31] Dr D Filisetti et Pr L Monassier. *Les antipaludéens*, Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2011/2012 mis à jour janvier 2012– C.1.4 Indications. Disponible sur < http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap16-Antipaludeens_2012.pdf > (consulté le 26.10.2016)
- [32] ROBERT-GAGNEUX Florence, DARDE Marie-Laure. *Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis* – Introduction. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346298/> > (consulté le 27.09.2015)
- [33] ROBERT-GAGNEUX Florence, DARDE Marie-Laure. *Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis* – Biology of the parasite – How do humans get infected. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346298/> > (consulté le 29.09.2015)
- [34] ROBERT-GAGNEUX Florence, DARDE Marie-Laure. *Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis* – Clinical features of Toxoplasmosis in humans. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346298/> > (consulté le 29.09.2015)
- [35] ROBERT-GAGNEUX Florence, DARDE Marie-Laure. *Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis* – Strategies for diagnosis of toxoplasmosis in humans according to the immune background of the patient and the clinical setting. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346298/> > (consulté le 30.09.2015)
- [36] Pr. DREYFUSS Gilles. *Cours de Parasitologie de Pharmacie de quatrième année – Groupe Trypanosoma*. Limoges, 2011.

- [37] ALVAR Jorge, VELEZ Ivan, BERN Caryn, HERRERO Mercé, DESJEUX Philippe, CANO Jorge, JANNIN Jean et DEN BOER Margriet. *Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence* - Introduction. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365071/> > (consulté le 30.09.2015)
- [38] ROUGERON Virginie, DE MEEUS Thierry, KAKO OURAGA Sandrine, HIDE Mallorie et BAÑULS Anne-Laure. "Everything You Always Wanted to Know about Sex (but Were Afraid to Ask)" in *Leishmania after Two Decades of Laboratory and Field Analyses* – Mode of reproduction in the *Leishmania* genus. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2924324/> > (consulté le 30.09.2015)
- [39] MONGE-MAILLO Begoña, NORMAN Francesca, CRUZ Israel, ALVAR Jorge et LOPEZ-VELEZ Rogelio. *Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region* - Diagnostic Methods for Visceral Leishmaniasis in HIV-Coinfected Patients. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140663/> > (consulté le 12.10.2015)
- [40] MONGE-MAILLO Begoña, NORMAN Francesca, CRUZ Israel, ALVAR Jorge et LOPEZ-VELEZ Rogelio. *Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region* - Therapeutic and prophylactic strategies for visceral leishmaniasis in HIV-coinfected patients. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140663/> > (consulté le 12.10.2015)
- [41] Pr. DREYFUSS Gilles. *Cours de Parasitologie de Pharmacie de quatrième année* – Cycle de développement de *T. b. gambiense*. Limoges, 2011.
- [42] Pr. DREYFUSS Gilles. *Cours de Parasitologie de Pharmacie de quatrième année* – Epidemiologie et symptomatologie de *T. b. gambiense*. Limoges, 2011.
- [43] BUSCHER Philippe, MUMBA NGOYI Dieudonné, KABORE Jacques, LEJON Veerle, ROBAYS Jo, JAMONNEAU Vincent, BEBRONNE Nicolas, VAN DER VEKEN Wim et BIELER Sylvain. *Improved Models of Mini Anion Exchange Centrifugation Technique (mAECT) and Modified Single Centrifugation (MSC) for Sleeping Sickness Diagnosis and Staging*. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775158/> > (consulté le 03.11.2016)
- [44] BISSER Sylviee, LUMBALA Crispin, KANDE Victor, VATUNGA Geddeo, BUSHER Philippe, BESSELL Paul, NDUNG'U Joseph. *Sensitivity and Specificity of a Prototype Rapid Diagnostic Test for the Detection of Trypanosoma brucei gambiense Infection: A Multi-centric Prospective Study*. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825971/> > (consulté le 04.11.2016)

- [45] Pr. DREYFUSS Gilles. *Cours de Parasitologie de Pharmacie de quatrième année – Traitement et prophylaxie de la maladie du sommeil*. Limoges, 2011.
- [46] MESSENGER Louisa, MILES Michael et BERN Caryn. *Between a bug and a hard place: Trypanosoma cruzi genetic diversity and the clinical outcomes of Chagas disease*. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784490/> > (consulté le 19.10.2015)
- [47] HERNANDEZ Carolina, FLOREZ Carolina, VALENCIA Carlos et LEON Cielo. *Molecular Diagnosis of Chagas Disease in Colombia: Parasitic Loads and Discrete Typing Units in Patients from Acute and Chronic Phases – Discussion*. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5029947/> > (consulté le 30.09.2016)
- [48] MALE David, BROSTOFF Jonathan, ROTH David B., ROITT Ivan. *Immunologie*, Traduction de la 7^{ième} édition anglaise par Pr MASSON Pierre L., 2007, p. 307-329
- [49] OMS, *Développement du vaccin antipaludique*, mis à jour le 27.05.2016. Disponible sur < <http://www.who.int/malaria/areas/vaccine/fr/> > (consulté en 06.2016)
- [50] DRAPER Simon, ANGOV Evelina, MILLER Louis, THEISEN Michael et BISWAS Sumi. *Recent advances in recombinant protein-based malaria vaccines – Antigen candidates*. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687528/> > (consulté le 10.11.2016)
- [51] Agence européenne du médicament (EMA), *First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA*, 24.07.2015. Disponible sur < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/07/WC500190447.pdf > (consulté en 06.2016)
- [52] CONG Hua, WITOLA William, SIDNEY John, ALEXANDER Jeff, McLEOD Rima. *Towards an immunosense vaccine to prevent toxoplasmosis: Protective Toxoplasma gondii epitopes restricted by HLA-A**. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3014376/#R35> > (consulté le 10.11.2016)
- [53] SEYED Negar, TAHERI Tahereh et RAFAT Sima. *Post-Genomics and Vaccine Improvement for Leishmania – Immune correlates of the disease CD4+ and CD8+ T cells and regulation*. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822237/> > (consulté le 11.11.2016)
- [54] STIJLEMANS B, CALJON G, VAN DEN ABBEELE J, VAN GINDERACHTER JA, MAGEZ S et DE TREZ C. Extrait de *Immune Evasion Strategies of Trypanosoma brucei within the Mammalian Host: Progression to Pathogenicity*. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27446070> > (consulté le 12.11.2016)

- [55] DOS SANTOS VIRGILIO Fernando, PONTES Camilia, ERSCHING Jonatan et VASCONCELOS José Ronnie. *CD8+ T Cell-Mediated Immunity during Trypanosoma cruzi Infection: A Path for Vaccine Development? – Role of CD8+ T cells during T. cruzi infection*. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102079/> > (consulté le 10.11.2016)
- [56] Ministère de l'éducation nationale, *Recherche & développement en France, Résultats 1997, estimations 1998, Les dossiers, n° 114, MEN-Direction de la programmation et du développement*, mars 2000. Disponible sur < <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/reperes/telechar/ni/ni0047.pdf> > (consulté le 24.03.2016)
- [57] BALLEST J. Cours d'éthique économique - M1 « métiers de l'enseignement et de la formation en SES » *L'influence des laboratoires pharmaceutiques : Médicaments, intérêts financiers et controverses* p.10, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, le 02.06.2012. Disponible sur < <http://www.ethique-economique.fr/uploaded/adas-3-1.pdf> > (consulté le 04.04.2016)
- [58] BULLETTIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2016 – 2.2.2. Schémas prophylactiques* p21 à 23.
- [59] BULLETTIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2016 – 2.2.3 Cas particuliers* p23.
- [60] BULLETTIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2016 – 2.2.1. Principes* p20.
- [61] BULLETTIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2016 – 2.2.6. Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables chez l'adulte* p24.
- [62] BULLETTIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2016 – Tableau 6 : Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables chez l'adulte* p36.
- [63] MARTY Pierre. *Quelle procédure diagnostique pour quelle leishmaniose*, Société de Pathologie Exotique, INSERM, le 19.11.2008 p14. Disponible sur < <http://www.pathexo.fr/documents/agenda/SPE-Leish2-Marty.pdf> > (consulté le 08.01.2017)
- [64] DEL L YACONO M. *A chloroplast-derived Toxoplasma gondii GRA4 antigen used as an oral vaccine protects against toxoplasmosis in mice*, dec 2012. Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020088> > (consulté le 20.01.2017)

[65] KOREAN JOURNAL OF PARASITOLOGY. *Recent Advances in Toxoplasma gondii Immunotherapeutics*, dec 2014. Disponible sur <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277020/> > (consulté le 20.01.2017)

[66] LA GRECA F, MAGEZ S. *Vaccination against trypanosomiasis. Can it be done or is the trypanosome truly the ultimate immune destroyer and escape artist?*, 01 nov 2011.
Disponible sur < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323498/> > (consulté le 21.01.2017)

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Peinture illustrant la vaccination par Edward Jenner en 1796..... | 10 |
| Figure 2 : Peinture illustrant Louis Pasteur dans son laboratoire en 1885..... | 11 |
| Figure 3 : Vue d'ensemble du système immunitaire..... | 13 |
| Figure 4 : Diagramme récapitulatif de la réponse immunitaire..... | 14 |
| Figure 5 : Photographie d'un macrophage..... | 15 |
| Figure 6 : Photographie d'un mastocyte..... | 16 |
| Figure 7 : Illustration d'un granulocyte..... | 17 |
| Figure 8 : Photographie d'une cellule NK..... | 19 |
| Figure 9 : Illustration d'un anticorps..... | 24 |
| Figure 10 : Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants en 2015..... | 27 |
| Figure 11 : Tableau des vaccinations recommandées chez les adultes en 2015..... | 27 |
| Figure 12 : Photographie au microscope électronique d'hématies infestées par <i>Plasmodium falciparum</i> | 33 |
| Figure 13 : Illustration de la phase hépatique d'un <i>Plasmodium</i> | 35 |
| Figure 14 : Illustration de la phase érythrocytaire d'un <i>Plasmodium</i> | 36 |
| Figure 15 : Illustration du cycle complet d'un <i>Plasmodium</i> | 37 |
| Figure 16 : Répartition mondiale des infections paludiques..... | 38 |
| Figure 17 : Photographie de cellules infestées par <i>Toxoplasma gondii</i> | 44 |
| Figure 18 : Illustration cycle de développement de <i>Toxoplasma gondii</i> | 44 |
| Figure 19 : Illustration cycle de développement complet de <i>Toxoplasma gondii</i> | 45 |
| Figure 20 : Photographie de <i>Leishmania tropica</i> en culture..... | 49 |
| Figure 21 : Illustration du cycle de développement complet de <i>Leishmania spp</i> | 50 |
| Figure 22 : Frotti sanguin illustrant un sang infecté par <i>Trypanosoma brucei</i> | 55 |
| Figure 23 : Illustration du cycle de développement complet de <i>Trypanosoma brucei</i> | 55 |
| Figure 24 : Répartition des zones d'endémie des parasitoses à <i>Trypanosoma brucei</i> | 57 |
| Figure 25 : Frotti sanguin illustrant un sang infecté par <i>Trypanosoma cruzi</i> | 60 |
| Figure 26 : Illustration du cycle de développement complet de <i>Trypanosoma cruzi</i> | 61 |

Figure 27 : Répartition des zones d'endémie des parasitoses à *Trypanosoma cruzi*.....62

Figure 28 : Tableau des différents mécanismes d'échappement des parasites.....73

Guillaume PACAUD

La place des vaccins dans la prise en charge des infections d'origine parasitaire

Résumé :

Cette thèse a pour but d'analyser et de replacer le rôle de possibles vaccins antiparasitaires. Pour cela l'histoire de la vaccination, puis les bases et les concepts de l'immunologie sont abordés avant d'énumérer les différents types de vaccins.

Des généralités sur *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma*, *Leishmania*, *Trypanosoma brucei* et *Trypanosoma cruzi* seront ensuite survolées car ce sont ces parasites qui intéressent le plus nos recherches, avant d'effectivement traiter des vaccins antiparasitaires et de leur possible développement dans les pays concernés.

Les substances potentiellement intéressantes et les recherches concernant le paludisme, la toxoplasmose, la leishmaniose, la maladie du sommeil et la maladie de Chagas seront successivement abordés afin de découvrir quelles perspectives attendent ces vaccins. Enfin, une dernière partie nous mène à réfléchir sur les conditions de développement et de recherches concernant des pathologies moins attirantes pour certains laboratoires.

Mots-clés : parasitose, parasite, immunologie, vaccination, vaccin

Abstract :

This thesis has for purpose to analyze and replace the role of vaccines working against parasites. In order to do that, an historical summary of immunization and concepts of immunology are approached before listing the different types of vaccines.

The next step is about general informations on *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma*, *Leishmania*, *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma cruzi*. These parasites are the ones we will put our interest on, before actually dealing with vaccines that are in development and their possible evolution in the next years.

Finally, the last part is a reflection on the conditions of development and research concerning this kind of medicine that is less attractive for laboratories looking for profit.

Keywords : parasitosis, parasite, immunology, vaccination, vaccine