



**HAL**  
open science

# Les mécanismes de défenses immunes dans le cas d'une co-infection à *P. falciparum* et *T. Gondii*

Inès Leleu

► **To cite this version:**

Inès Leleu. Les mécanismes de défenses immunes dans le cas d'une co-infection à *P. falciparum* et *T. Gondii*. Lemag' - La revue numérique de la Fondation de l'Université de Guyane Edition n°11 - Septembre 2023, 2023, pp.16-19. hal-04575371

**HAL Id: hal-04575371**

**<https://univ-guyane.hal.science/hal-04575371v1>**

Submitted on 14 May 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

# LES MÉCANISMES DE DÉFENSES IMMUNES DANS LE CAS D'UNE CO-INFECTATION À *P. FALCIPARUM* ET *T. GONDII*

par Inès Leleu

**Et si une maladie parasitaire conférait une protection contre les formes graves d'une autre ? A la vue de la forte transmission des parasitoses sur le territoire guyanais, de potentielles co-infections pourraient affecter la population guyanaise, suggérant le développement d'une immunité croisée\* atypique, mais qui reste à être étudiée. Les travaux de Inès Leleu suggèrent l'importance des mécanismes de la réponse immune innée dans une protection liée à des infections antécédentes ou concomitantes.**

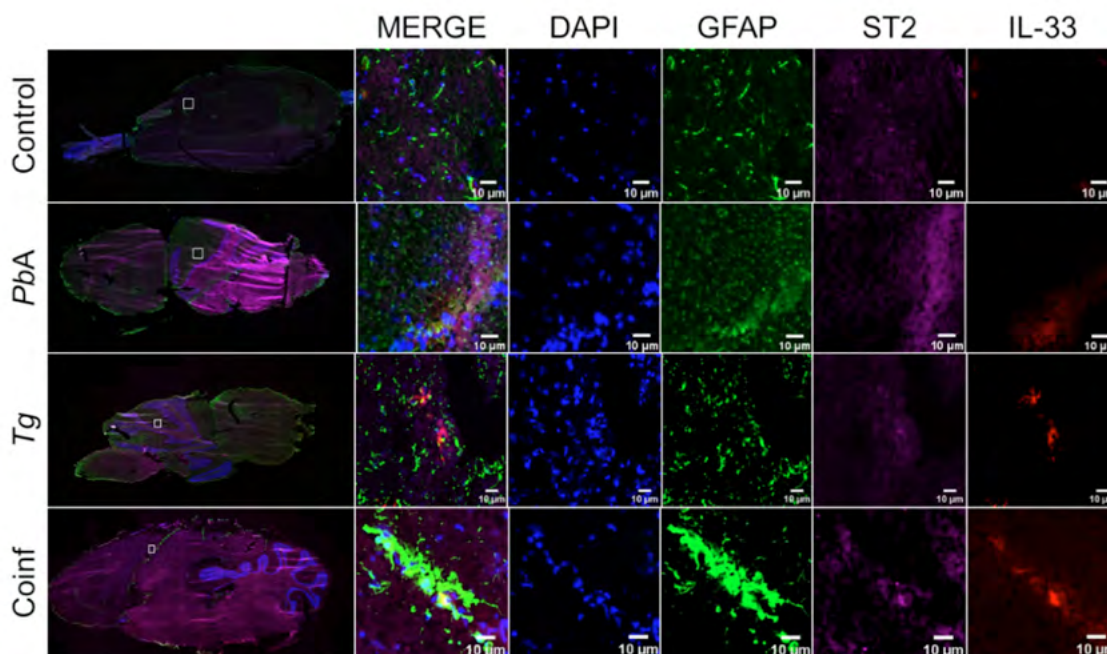
## Le rôle des astrocytes dans les co-infections *Plasmodium-Toxoplasma*

**L**e neuropaludisme est la complication cérébrale et mortelle de l'infection, chez l'Homme, à *Plasmodium falciparum* (étudié dans un modèle expérimental murin par l'infection à PbA), se traduisant par une séquestration d'hématies parasitées dans les micro-vaisseaux du cerveau et une neuroinflammation exacerbée, responsables du coma conduisant à la mort des patient [1](#) [2](#) [3](#).

A l'inverse, la *toxoplasmose* induite par l'infection à *Toxoplasma gondii*, est une maladie chronique, souvent asymptomatique, caractérisée par l'enkystement du parasite, notamment dans le cerveau des patients infectés [4](#) [5](#) [6](#). Dans notre étude sur la co-infection *Plasmodium-Toxoplasma* des souris, nous avons décrit que la protection conférée contre la forme sévère du paludisme était associée en partie à une activation des **cellules gliales du cerveau\***, les astrocyte et microglies ainsi

FIGURE 1 :

Coupes de cerveaux de souris mono- ou co-infectées par *Plasmodium berghei* ANKA et/ou *Toxoplasma gondii*. Les astrocytes activés (GFAP+, en vert ; ADN des cellules, en bleu) produisent de l'IL-33 (en rouge) et présentent à leur surface le récepteur à l'IL-33, le ST2 (en rose). Photo prise en microscopie confocale.



qu'à une modification de leur phénotype et de leur réponse inflammatoire.

Les astrocytes, qui composent majoritairement le cerveau, sont impliqués dans l'**homéostasie\*** du système nerveux central et dans l'immunité innée cérébrale (7, 8, 9). Chez les souris co-infectées par PbA et Tg, ces cellules produisent en grande quantité deux cytokines anti-inflammatoires ; le TGF-β qui permettrait de maintenir les kystes de Tg dans le cerveau et limiterait

l'inflammation et les dommages neuronaux (10, 11) ; et l'IL-33 (Figure 1) responsable de l'activation de cellules de l'immunité innée, les ILC de type 2, impliquée dans la réponse anti-parasitaire. De ce fait, notre étude montre l'intérêt fort d'étudier les astrocytes et leurs rôles clés, dans les infections parasitaires et de manière innovante, dans les co-infections telles qu'on les observe davantage sur le territoire de la Guyane.

### LEXIQUE

**Immunité croisée :**

L'immunité croisée est une immunité acquise contre un agent infectieux qui protège contre un autre pathogène

**Cellules gliales du cerveau :**

Cellules spécialisées dont la fonction est d'entourer, de soutenir et d'isoler les cellules nerveuses (neurones) du système nerveux central (SNC), y compris le cerveau et la moelle épinière. Les principaux types de cellules gliales sont les oligodendrocytes, les astrocytes, les cellules microgliales et les épendymocytes.

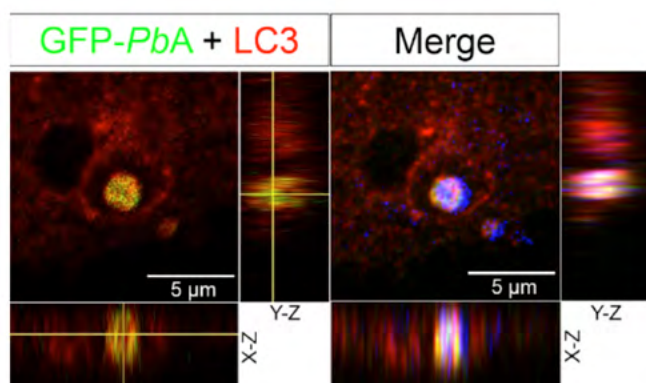
**Homéostasie :**

L'homéostasie est un phénomène par lequel un facteur, comme la température corporelle, est maintenu autour d'une valeur constante pour le corps humain grâce à divers processus de régulation

**Apoptose :** Processus physiologique de mort cellulaire programmée

FIGURE 2 :

Microvésicules dérivées de *Plasmodium* (en vert) transmises des hématies parasitées aux astrocytes et prise en charge par les cargos de recyclages (autophagosomes, LC3+ en rouge) dans l'astrocyte pour être dégradée définitivement dans la cellule.



## BIBLIOGRAPHIE

- 1 World Health Organization. 2020. ISBN: 978-92-4-001579-1.
- 2 Baptista FG, et al. Infect. Immun. 2010. doi: 10.1128/IAI.00079-10.
- 3 Medana IM, et al. Immun. Cell Biol. 2001. doi: 10.1046/j.1440-1711.2001.00995.x.
- 4 Griffiths EC, et al. J Infect 2011. doi: 10.1016/j.jinf.2011.06.005.
- 5 Israelski DM, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 1993. PMID: 8455146.
- 6 Landrith TA, et al. Semin Immunopathol. 2015. doi: 10.1007/s00281-015-0487-3.
- 7 Gimsa U, et al. J. Mol. Med. 2004. doi: 10.1007/s00109-004-0531-6.
- 8 Ransohoff RM, Brown MA. J.Clin. Invest. 2012. doi: 10.1172/JCI58644.
- 9 Dalko E, et al. Brain Behav. Immun. 2016. doi: 10.1016/j.bbi.2016.07.157.
- 10 Hidano S, et al. mBio. 2016. doi : 10.1128/mBio.01881-16.
- 11 Cekanaviciute E, et al. J Immunol. 2014. doi : 10.4049/jimmunol.1303284.
- 12 Shrivastava SK, et al. Glia. 2017. doi: 10.1002/glia.23075.
- 13 Leleu I, et al. Autophagy. 2021. doi: 10.1080/15548627.2021.1993704.
- 14 Leleu I, et al. Life. 2022. doi: 10.3390/life12030415.
- 15 Hernandez-Segura, et al. Trends Cell Biol. 2018. doi : 10.1016/j.tcb.2018.02.001.
- 16 Brondello, et al. Med Sci. 2012. doi : <https://doi.org/10.1051/medsci/2012283017>

Dans notre équipe, nous nous focalisons plus particulièrement sur l'étude des astrocytes dans la physiopathologie du neuropaludisme. Dans un premier temps, nous avons observé un transfert de microvésicules parasitaires des hématies parasitées dans les astrocytes <sup>12</sup>. Ces microvésicules sont ensuite prises en charge par un mécanisme de recyclage intracellulaire non conventionnel, appelé autophagie, conduisant à leur dégradation définitive au sein de l'astrocyte <sup>13</sup> <sup>14</sup> (Figure 2). Ce mécanisme stimule la réponse pro-inflammatoire de l'astrocyte, qui se caractérise par la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires comme le CXCL-10, biomarqueur prédictif d'un neuropaludisme chez l'Homme <sup>15</sup> <sup>16</sup> (Figure 3). Ceci participerait à la pathogénèse et à l'aggravation de la maladie <sup>13</sup> <sup>14</sup>. Par la suite, nous nous sommes intéressés au devenir de ces cellules, et plus spécifiquement, leur implication dans les déficits cognitifs et séquelles neurologiques observés chez les patients qui survivent au neuropaludisme. Nous avons montré que les astrocytes, au sein desquels sont dégradés les microvésicules parasitaires, entrent dans un phénomène de sénescence. La sénescence est un état où la cellule arrête son cycle cellulaire et résiste à l'apoptose\*<sup>15</sup>. Il en résulte ensuite une réponse inflammatoire de l'astrocyte par la mise en jeu de réseaux de molécules dont le P21 et une production de CXCL-10, comme nous observons dans le cerveau et le sérum de patients décédés d'un neuropaludisme.

ludisme. Comme dans les maladies dégénératives, ce mécanisme est aussi connu pour jouer un rôle dans le vieillissement prématuré du cerveau <sup>16</sup>.

## Mieux comprendre les réponses immunes associées aux infections parasitaires multiples, un enjeu en Guyane

En Guyane, l'environnement est propice aux infections multiples entre protozoaires comme *Plasmodium falciparum* ou *vivax*, *Toxoplasma gondii* et *Leishmania guyanensi* ou *braziliensis*... Les patients multi-porteurs de ces parasites présentent plus souvent des formes asymptomatiques chroniques de ces maladies, plutôt que des formes graves. Ces individus, qui constituent un véritable réservoir de parasites, semblent développer une immunité anti-maladie atypique, qui pourraient expliquer leur résistance aux formes sévères de la maladie. Néanmoins, les réponses immunes associées à ces co-infections restent mal connues. C'est pourquoi une application de nos études chez l'Homme et la recherche de biomarqueurs de gravité de maladies semblent nécessaires, afin d'améliorer à la fois la prise en charge des patients en milieu hospitalier, mais aussi pour une meilleure compréhension des mécanismes de défense immunitaire contre ces infections parasitaires multiples.

“

**Notre étude montre l'intérêt fort d'étudier les astrocytes et leurs rôles clefs, dans les infections parasitaires et de manière innovante, dans les co-infections telles qu'on les observe davantage sur le territoire de la Guyane.**

”

FIGURE 3:

Schéma du transfert de microvésicules parasitaires de *Plasmodium* dégradés dans l'astrocyte par une autophagie non-conventionnelle, appelé « LC3-associated phagocytosis », et de la réponse pro-inflammatoire induite.

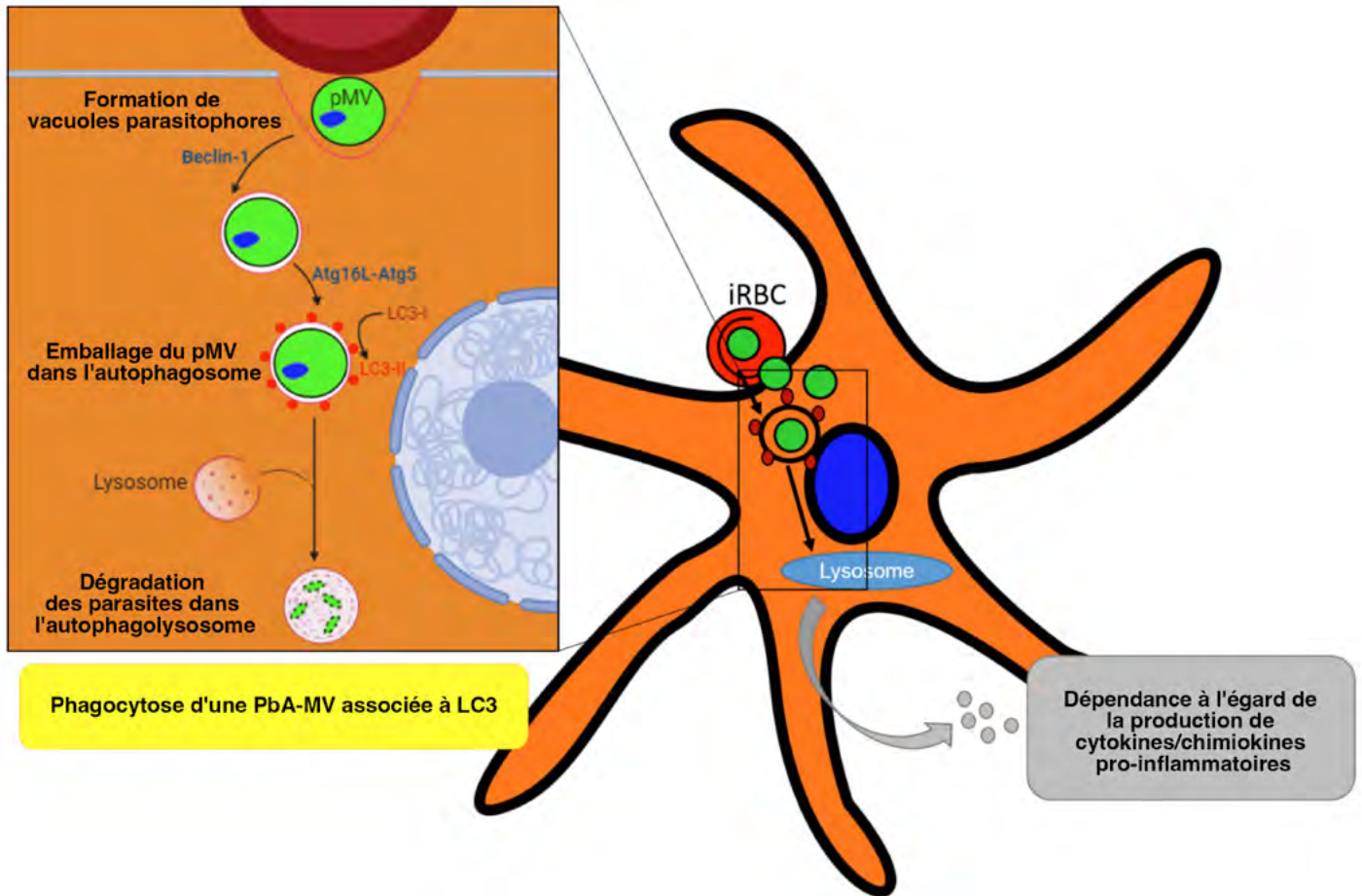


photo fournie par l'auteur



### BIOGRAPHIE d'Inès LELEU

Diplômée d'un double master Biologie-Santé de l'Université de Lille et Parasitologie-Mycologie de Paris Sorbonne, je suis ingénieur d'études CNRS dans l'équipe TBIP depuis 2018. En parallèle de mon travail, je suis étudiante en thèse Sciences de la vie et de la santé, à l'Université de Guyane, depuis début 2021, en co-direction entre Dr Sylviane Pied et Pr Magalie Pierre-Demar. Mes travaux de recherches de thèse portent sur le rôle des astrocytes dans le neuropaludisme et la co-infection *Plasmodium-Toxoplasma*.