

INTRODUCTION AUX PARASITES d'intérêt en MÉDECINE HUMAINE

jerome.clain@u-paris.fr



<https://umr-merit.ird.fr/>

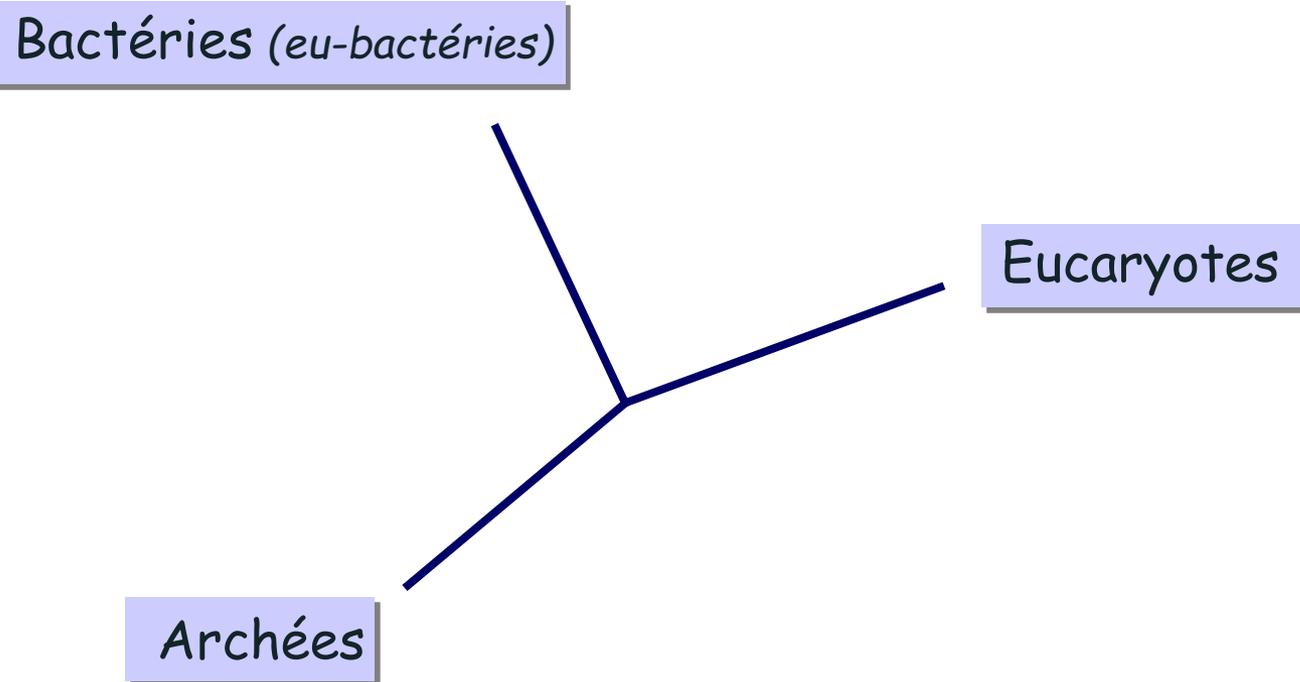
25 & 26 février 2025

M1 BMC - UE Origine, diversité et Biologie des Microorganismes Eucaryotes

Plan du cours

- Définitions et historique ; Maladies infectieuses et parasitaires
- Interactions biologiques
- Classification
- Localisation des parasites
- Notion d'hôte & cycle parasitaire
- Péril fécal et exemples (1 et 2)
- Transmission vectorielles de parasitoses et exemples (3 et 4)

Arbre du vivant



Agents infectieux dans l'arbre du vivant ??

Bactéries (eu-bactéries)

- absence de :
 - membrane nucléaire
 - organites (*qq exceptions*)
- 1 chromosome circulaire (*qq exceptions*)
- reproduction : asexuée (= clonale)

Eucaryotes

- ADN : chromosomes linéaires
- membrane nucléaire
- cytosquelette
- reproduction : sexuée & asexuée

Archées

- absence de : membrane nucléaire & organites
- 1 chromosome circulaire (*qq exceptions*)
- reproduction : asexuée (= clonale)
- voies métaboliques spécifiques
- présents dans : plancton, microbiomes, environnement

Agents infectieux dans l'arbre du vivant

Bactéries

Bactéries (*eu-bactéries*)

- absence de :
 - membrane nucléaire
 - organites (*qq exceptions*)
- 1 chromosome circulaire (*qq exceptions*)
- reproduction : asexuée (= clonale)

Archées

- absence de : membrane nucléaire & organites
- 1 chromosome circulaire (*exceptions*)
- reproduction : asexuée (= clonale)
- voies métaboliques spécifiques
- présents dans : plancton, microbiomes, environnement

Virus, Prions

Champignons, Parasites

Eucaryotes

- ADN : chromosomes linéaires
- membrane nucléaire
- cytosquelette
- reproduction : sexuée & asexuée

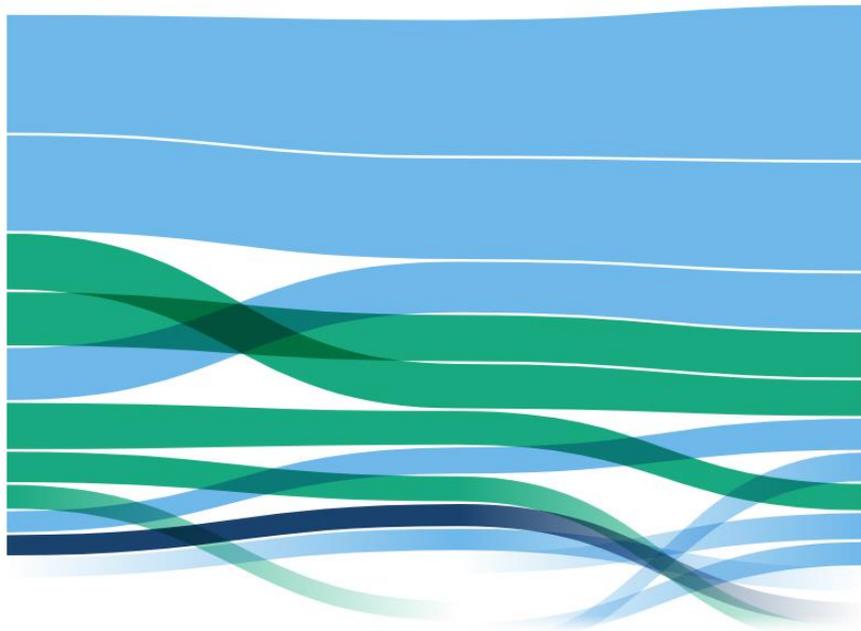
disability-adjusted life year (DALY) :

time-based measure that combines years of life lost due to premature mortality (YLLs) and years of life lost due to time lived in states of less than full health, or years of healthy life lost due to disability (YLDs)

One DALY = one lost year of "healthy" life

Leading causes of death globally

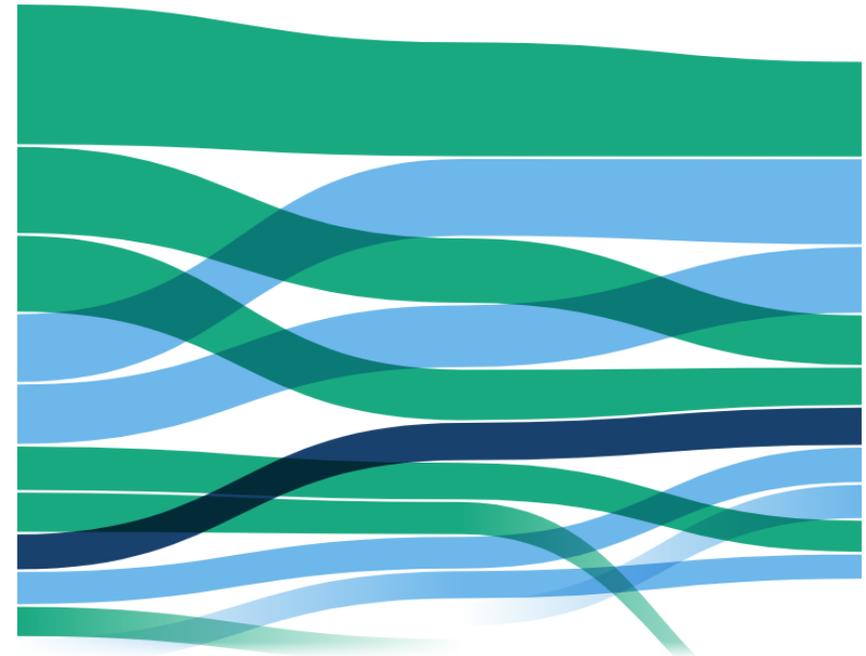
2000 2010 2019



■ Noncommunicable ■ Communicable ■ Injuries
■ Non transmissible ■ Transmissible ■ Accidents

Leading causes of DALYs globally

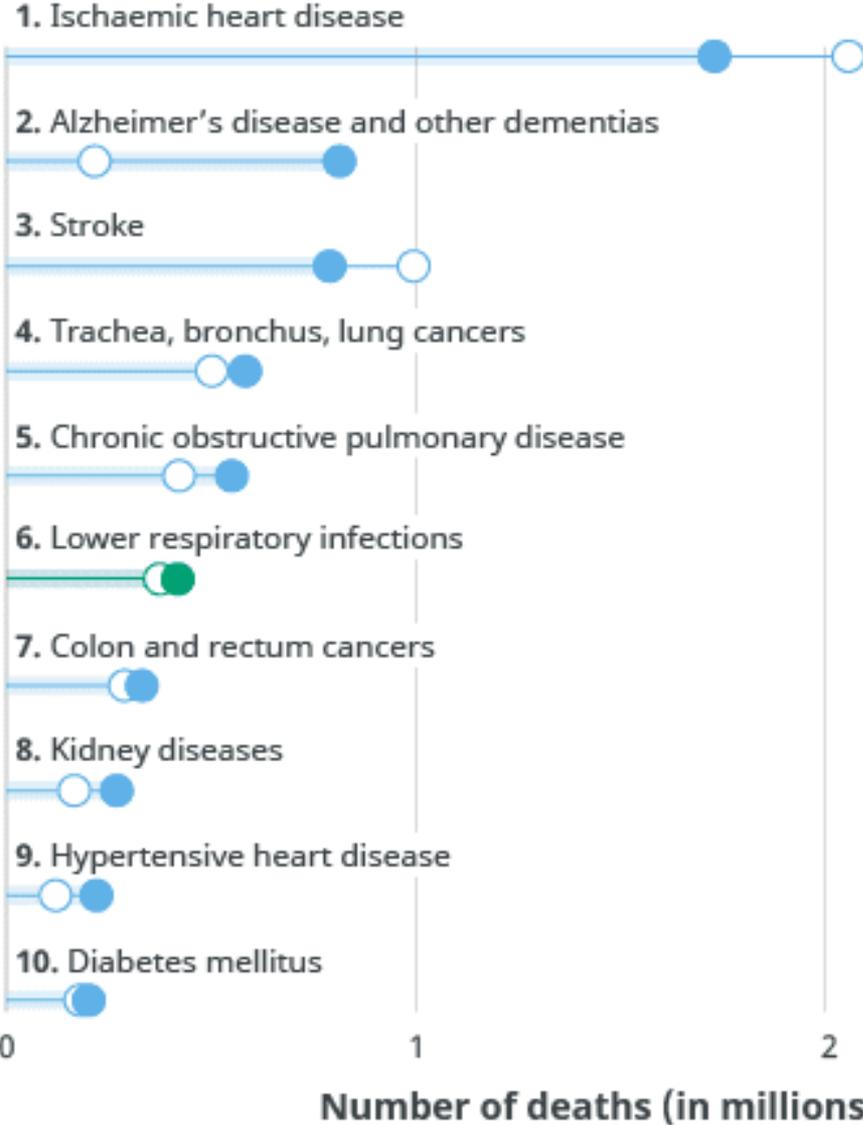
2000 2010 2019



■ Noncommunicable ■ Communicable ■ Injuries
■ Non transmissible ■ Transmissible ■ Accidents

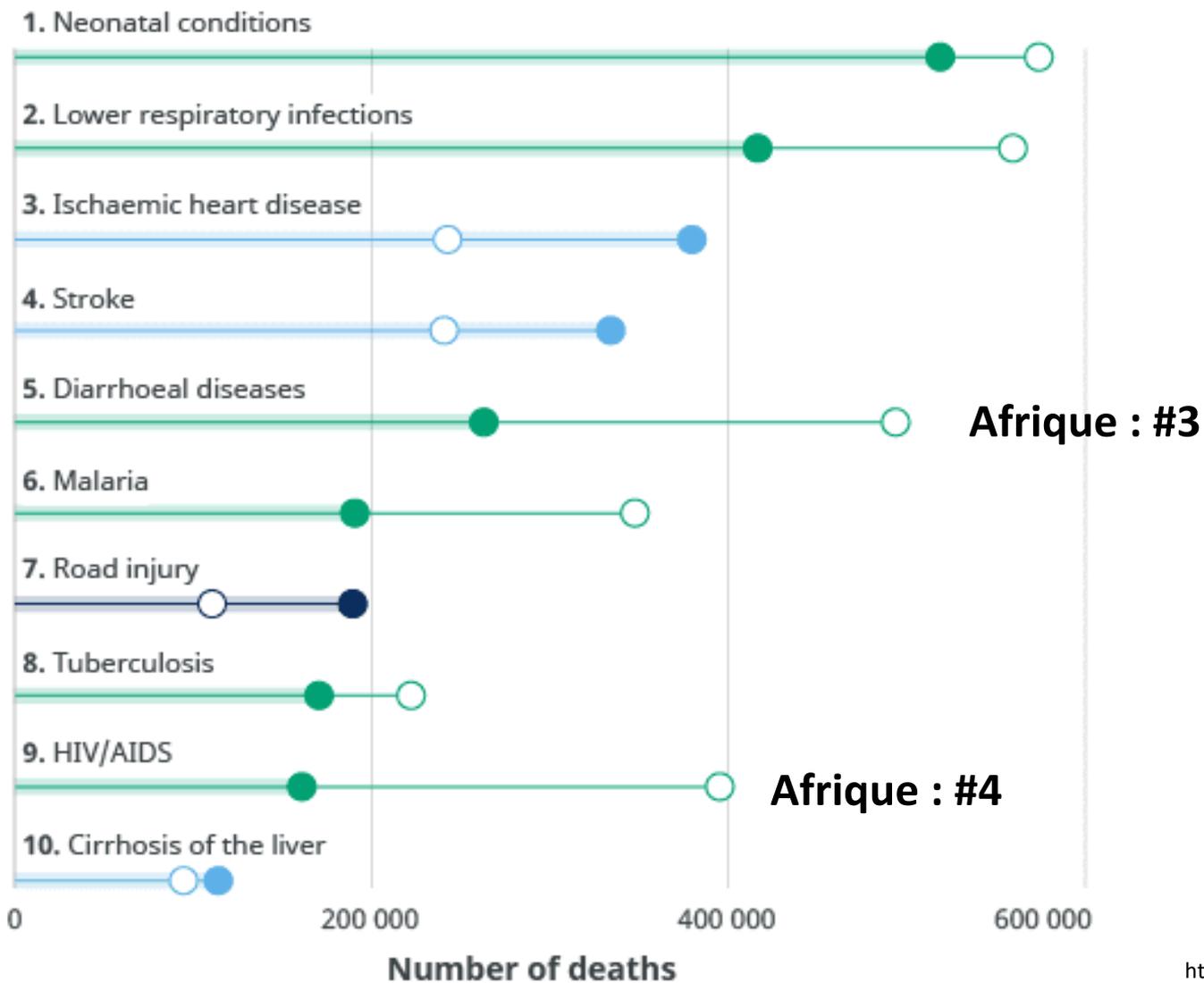
Leading causes of death in high-income countries

○ 2000 ● 2019



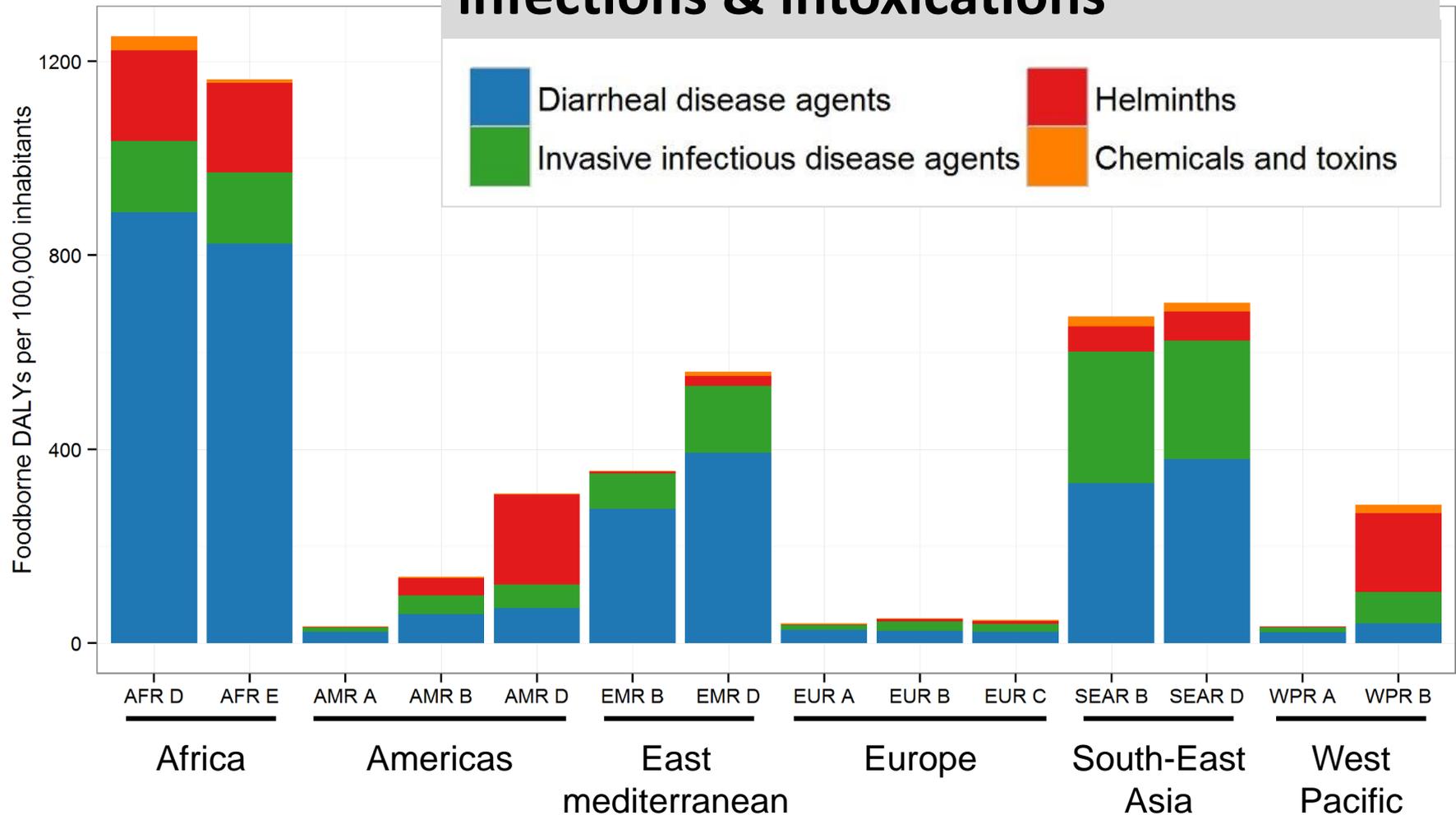
Leading causes of death in low-income countries

○ 2000 ● 2019



Maladies « liées à l'alimentation » (foodborne)

infections & intoxications



Maladies « liées à l'alimentation » (foodborne) - infections & intoxications -

Hazards	Outcomes
Diarrheal disease agents	
<u>Viruses</u>	
Norovirus	diarrheal disease
<u>Bacteria</u>	
<i>Campylobacter</i> spp.	diarrheal disease, Guillain-Barré syndrome
Enteropathogenic <i>Escherichia coli</i>	diarrheal disease
Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	diarrheal disease
Shiga toxin-producing <i>E. coli</i>	diarrheal disease, hemolytic uremic syndrome, end-stage renal disease
Non-typhoidal <i>Salmonella enterica</i>	diarrheal disease, invasive salmonellosis
<i>Shigella</i> spp.	diarrheal disease
<i>Vibrio cholerae</i>	diarrheal disease
<u>Protozoa</u>	
<i>Cryptosporidium</i> spp.	diarrheal disease
<i>Entamoeba histolytica</i>	diarrheal disease
<i>Giardia</i> spp.	diarrheal disease
Invasive infectious disease agents	
<u>Viruses</u>	
Hepatitis A virus	hepatitis
<u>Bacteria</u>	
<i>Brucella</i> spp.	acute brucellosis, chronic brucellosis, orchitis
<i>Listeria monocytogenes</i>	perinatal: sepsis, CNS ¹ infection, neurological sequelae acquired: sepsis, CNS infection, neurological sequelae
<i>Mycobacterium bovis</i>	tuberculosis
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	paratyphoid fever, liver abscesses and cysts
<i>Salmonella</i> Typhi	typhoid fever, liver abscesses and cysts
<u>Protozoa</u>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	congenital: intracranial calcification, hydrocephalus, CNS abnormalities, chorioretinitis early in life, chorioretinitis later in life acquired: chorioretinitis, acute illness, post-acute illness

Maladies « liées à l'alimentation » (foodborne) - infections & intoxications -

Hazards	Outcomes
Helminths	
<u>Cestodes</u>	
<i>Echinococcus granulosus</i>	pulmonary, hepatic, CNS cystic echinococcosis
<i>Echinococcus multilocularis</i>	abdominopelvic problems due to alveolar echinococcosis
<i>Taenia solium</i>	epilepsy
<u>Nematodes</u>	
<i>Ascaris</i> spp.	ascariasis, ascariasis-related mild abdominopelvic problems, ascariasis-related severe wasting
<i>Trichinella</i> spp.	acute clinical trichinellosis
<u>Trematodes</u>	
<i>Clonorchis sinensis</i>	abdominopelvic problems due to heavy clonorchiasis
<i>Fasciola</i> spp.	abdominopelvic problems due to heavy fascioliasis
Intestinal flukes ²	abdominopelvic problems due to heavy intestinal fluke infection
<i>Opisthorchis</i> spp.	abdominopelvic problems due to heavy opistorchiasis
<i>Paragonimus</i> spp.	pulmonary problems due to heavy paragonimiasis, cerebral paragonimiasis
Chemicals and toxins	
Aflatoxin	hepatocellular carcinoma
Cassava cyanide	konzo
Dioxins	infertility, hypothyroidy due to prenatal and postnatal exposure

¹ CNS: central nervous system

² Includes selected species of the families *Echinostomatidae*, *Fasciolidae*, *Gymnophallidae*, *Heterophyidae*, *Nanophyetidae*, *Neodiplostomidae* and *Plagiorchiidae* (depending on data availability)

Subregions ¹	WHO member states
AFR D	Algeria; Angola; Benin; Burkina Faso; Cameroon; Cape Verde; Chad; Comoros; Equatorial Guinea; Gabon; Gambia; Ghana; Guinea; Guinea-Bissau; Liberia; Madagascar; Mali; Mauritania; Mauritius; Niger; Nigeria; Sao Tome and Principe; Senegal; Seychelles; Sierra Leone; Togo.
AFR E	Botswana; Burundi; Central African Republic; Congo; Côte d'Ivoire; Democratic Republic of the Congo; Eritrea; Ethiopia; Kenya; Lesotho; Malawi; Mozambique; Namibia; Rwanda; South Africa; Swaziland; Uganda; United Republic of Tanzania; Zambia; Zimbabwe.
AMR A	Canada; Cuba; United States of America.
AMR B	Antigua and Barbuda; Argentina; Bahamas; Barbados; Belize; Brazil; Chile; Colombia; Costa Rica; Dominica; Dominican Republic; El Salvador; Grenada; Guyana; Honduras; Jamaica; Mexico; Panama; Paraguay; Saint Kitts and Nevis; Saint Lucia; Saint Vincent and the Grenadines; Suriname; Trinidad and Tobago; Uruguay; Venezuela (Bolivarian Republic of).
AMR D	Bolivia (Plurinational State of); Ecuador; Guatemala; Haiti; Nicaragua; Peru.
EMR B	Bahrain; Iran (Islamic Republic of); Jordan; Kuwait; Lebanon; Libyan Arab Jamahiriya; Oman; Qatar; Saudi Arabia; Syrian Arab Republic; Tunisia; United Arab Emirates.
EMR D	Afghanistan; Djibouti; Egypt; Iraq; Morocco; Pakistan; Somalia; South Sudan ² ; Sudan; Yemen.
EUR A	Andorra; Austria; Belgium; Croatia; Cyprus; Czech Republic; Denmark; Finland; France; Germany; Greece; Iceland; Ireland; Israel; Italy; Luxembourg; Malta; Monaco; Netherlands; Norway; Portugal; San Marino; Slovenia; Spain; Sweden; Switzerland; United Kingdom.
EUR B	Albania; Armenia; Azerbaijan; Bosnia and Herzegovina; Bulgaria; Georgia; Kyrgyzstan; Montenegro; Poland; Romania; Serbia; Slovakia; Tajikistan; The Former Yugoslav Republic of Macedonia; Turkey; Turkmenistan; Uzbekistan.
EUR C	Belarus; Estonia; Hungary; Kazakhstan; Latvia; Lithuania; Republic of Moldova; Russian Federation; Ukraine.
SEAR B	Indonesia; Sri Lanka; Thailand.
SEAR D	Bangladesh; Bhutan; Democratic People's Republic of Korea; India; Maldives; Myanmar; Nepal; Timor-Leste.
WPR A	Australia; Brunei Darussalam; Japan; New Zealand; Singapore.
WPR B	Cambodia; China; Cook Islands; Fiji; Kiribati; Lao People's Democratic Republic; Malaysia; Marshall Islands; Micronesia (Federated States of); Mongolia; Nauru; Niue; Palau; Papua New Guinea; Philippines; Republic of Korea; Samoa; Solomon Islands; Tonga; Tuvalu; Vanuatu; Viet Nam.

¹ The subregions are defined on the basis of child and adult mortality as described by Ezzati et al. [15]. Stratum A: very low child and adult mortality, Stratum B: low child mortality and very low adult mortality, Stratum C: low child mortality and high adult mortality, Stratum D: high child and adult mortality, and Stratum E: high child mortality and very high adult mortality. The use of the term 'subregion' here and throughout the text does not identify an official grouping of WHO Member States, and the "subregions" are not related to the six official regions. AFR = African Region; AMR = Region of the Americas; EMR = Eastern Mediterranean Region; EUR = European Region; SEAR = South-East Asia Region; WPR = Western Pacific Region.

² South Sudan was reassigned to the African Region in May 2013. As this study relates to time periods prior to this date, estimates for South Sudan were included in the Eastern Mediterranean Region.

Plan du cours

- Définitions et historique ; Maladies infectieuses et parasitaires

- **Interactions biologiques**

- Classification

- Localisation des parasites

- Notion d'hôte & cycle parasitaire

- ~~- Différents modes d'action des parasites ; Facteurs de virulence~~

- Péril fécal et exemples (1 et 2)

- Transmission vectorielles de parasitoses et exemples (3 et 4)

Principales interactions biologiques entre deux organismes vivants d'espèces différentes

- *Saprophytisme*

*interaction
instantanée*

- Prédateurs-proies

**Interactions
durables**



- Mutualisme

- Parasitisme



*2 formes de
symbiose*

- Commensalisme

- Coopération

• Saprophytisme

- *sapros* : pourri/décomposé *phuton* : végétal
- L'organisme se nourrit de matières organiques en décomposition dans le milieu extérieur

Exemple : les champignons



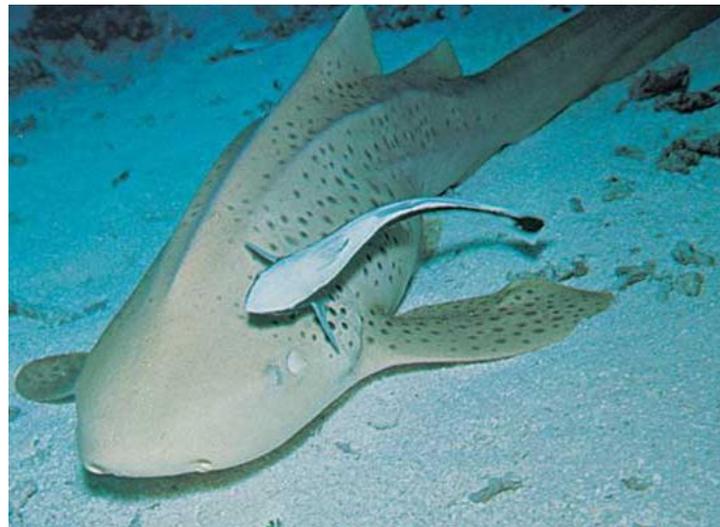
- **Mutualisme :**
 - « qui vit avec »
 - les êtres vivent en étroite collaboration
 - l'association est bénéfique aux deux parties

- Exemple : deux microorganismes bénéficiant chacun des métabolites sécrétés par l'autre

- Commensalisme :

- *cum mensa* : « qui mange avec »
- l'organisme se nourrit de matières organiques sur un être vivant (milieu buccal, intestinal) sans entraîner de troubles chez son hôte
- Bénéfique pour le commensal, neutre pour l'hôte

ex : rémoras



• Parasitisme :

- « qui mange à côté »
- Le parasite vit aux dépens d'un hôte, dont il tire un bénéfice
- Association préjudiciable pour l'hôte qui ne tire pas de bénéfice

- permanent/obligatoire : parasites dont toute l'existence se déroule dans 1 ou plusieurs hôtes
- temporaire : une partie de leur vie à l'état parasitaire mais possèdent des stades de développement libres dans l'environnement
- facultatif : mènent normalement une vie saprophyte pouvant à l'occasion envahir l'organisme hôte

• Parasitologie médicale : étude des parasites pathogènes de l'homme

Plan du cours

- Définitions et historique ; Maladies infectieuses et parasitaires
- Interactions biologiques
- **Classification**
- Localisation des parasites
- Notion d'hôte & cycle parasitaire
- Différents modes d'action des parasites ; Facteurs de virulence
- Péril fécal et exemples (1 et 2)
- Transmission vectorielles de parasitoses et exemples (3 et 4)

Classification des parasites de l'Homme (1)

- Grande diversité d'organismes
- Trois groupes différents :

(1) Parasites eucaryotes unicellulaires

*anciennement appelés :
Protozoaires ou Protistes
(= groupe paraphylétique)*

Métazoaires (= Animaux / eucaryotes pluricellulaires mobiles)

(2) **Helminthes** : vers intestinaux

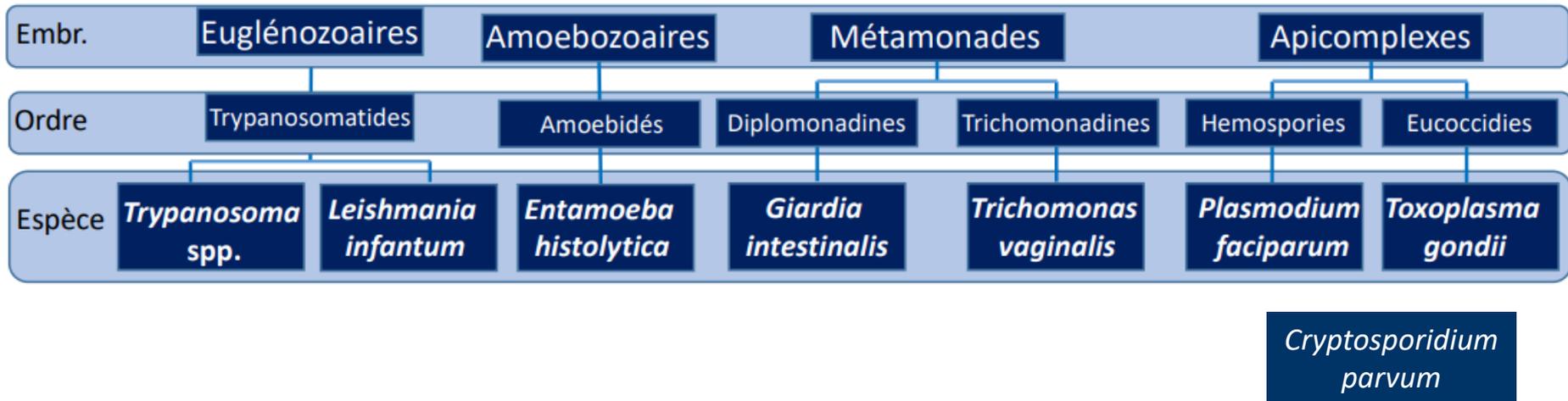
(3) **Arthropodes** : insectes & acariens

Classification - (1) Eucaryotes parasites unicellulaires

- **groupe paraphylétique**, très grande diversité
- organismes eucaryotes unicellulaires
- taille microscopique (μm)
- formes :
 - ✓ végétatives (= en croissance ; trophozoïte)
 - ✓ de résistances (= kystes) : certaines espèces et si conditions défavorables
 - ✓ sexuées : certaines espèces

Classification (1)

*Principaux eucaryotes parasites unicellulaires en parasitologie médicale humaine
(liste d'espèces non exhaustive)*



Classification - (1) Eucaryotes parasites unicellulaires

Amoebidés : *Entamoeba histolytica* (amibe dysentérique → **amibiase**)



Trophozoïte (20 à 40 μm)



Kyste (10 à 14 μm)

Classification - (1) Eucaryotes parasites unicellulaires

Trypanosomatides : *Trypanosoma brucei* (trypanosomose africaine)



Forme trypomastigote (25 x 3 μm)

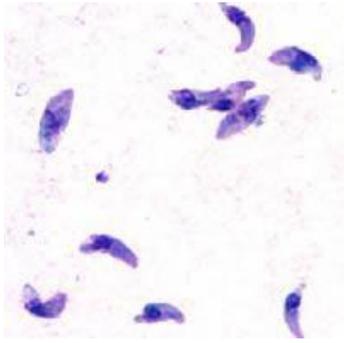
Trypanosomatides : *Leishmania donovani* (leishmaniose)



Forme promastigote (10-20 X 7-4 μm)

Classification - (1) Eucaryotes parasites unicellulaires

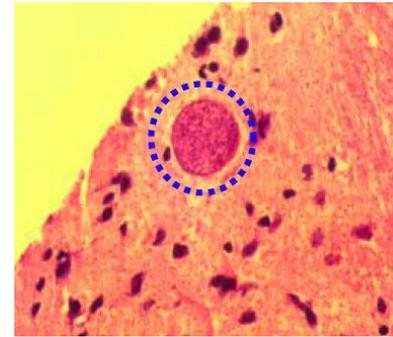
Apicomplexes : *Toxoplasma gondii*



Tachyzoïte
(5 à 10 μm)



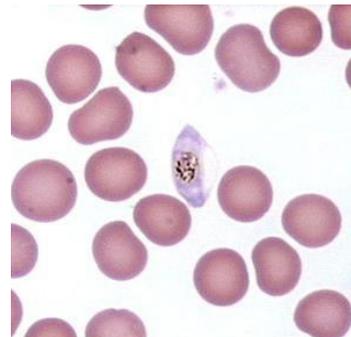
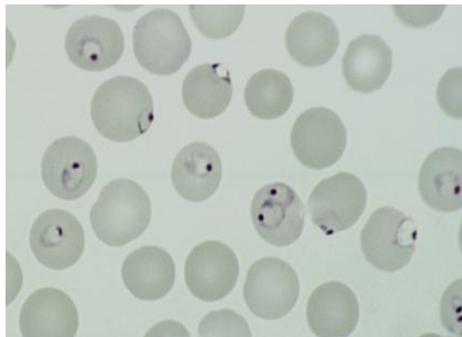
Oocyste
(10 à 15 μm)



Kyste
(10 à 100 μm)

Apicomplexes : *Plasmodium falciparum*

Trophozoïte
< 3 μm



Gamétocyte
< 8 μm

Classification : (2,3) eucaryotes parasites pluricellulaires

- Appartiennent aux métazoaires
- Mobiles
- Composés de tissus et organes

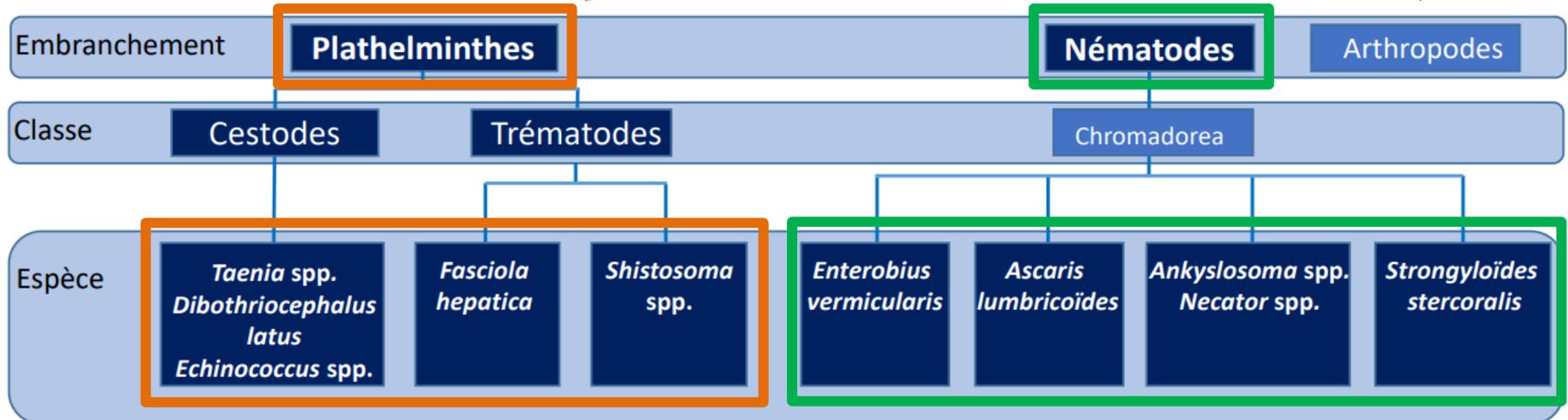
(3) Arthropodes

- Insectes
- Acariens

(2) Helminthes

vers plats

vers ronds



Classification : (2) Helminthes / Trématodes (vers plats)

vers plats, non segmentés, gonochoriques



Adulte, 15 à 30 mm

Fasciola hepatica
Grande Douve du foie



Œuf, 120 à 180 μm



♂ 0.6 à 1.4 x 0.11cm
♀ 1.2 à 1.6 x 0.016cm

Schistosoma mansoni
Bilharziose



Œuf, 140 x 60 μm

Classification : (2) Helminthes / Cestodes

Vers plats, annelés, hermaphrodites
organes de fixation = ventouses et crochets

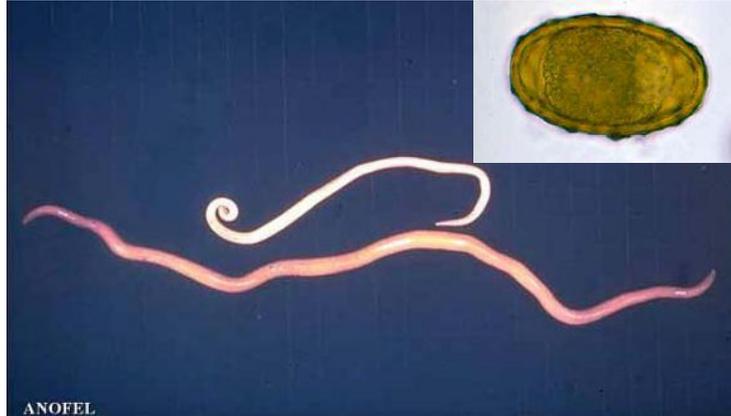


Taenia saginata (ver solitaire)
4 à 10 m de long



Œuf de *Taenia*
30-40 μM

Classification : (2) Helminthes / Nématodes (vers ronds)



œuf

adulte

Ascaris lumbricoides
15 à 25 cm

œuf



adulte

Enterobius vermicularis
(oxyure)
1 cm

Classification : (3) Arthropodes

Nuisants, vecteurs et ectoparasites *(vivent à l'extérieur du corps)*



Classe des Insectes

- O. des Siphonaptères
- O. des Anoploures
- O. des Hémiptères
- O. des Diptères



Ordre des Acariens

Rôles :

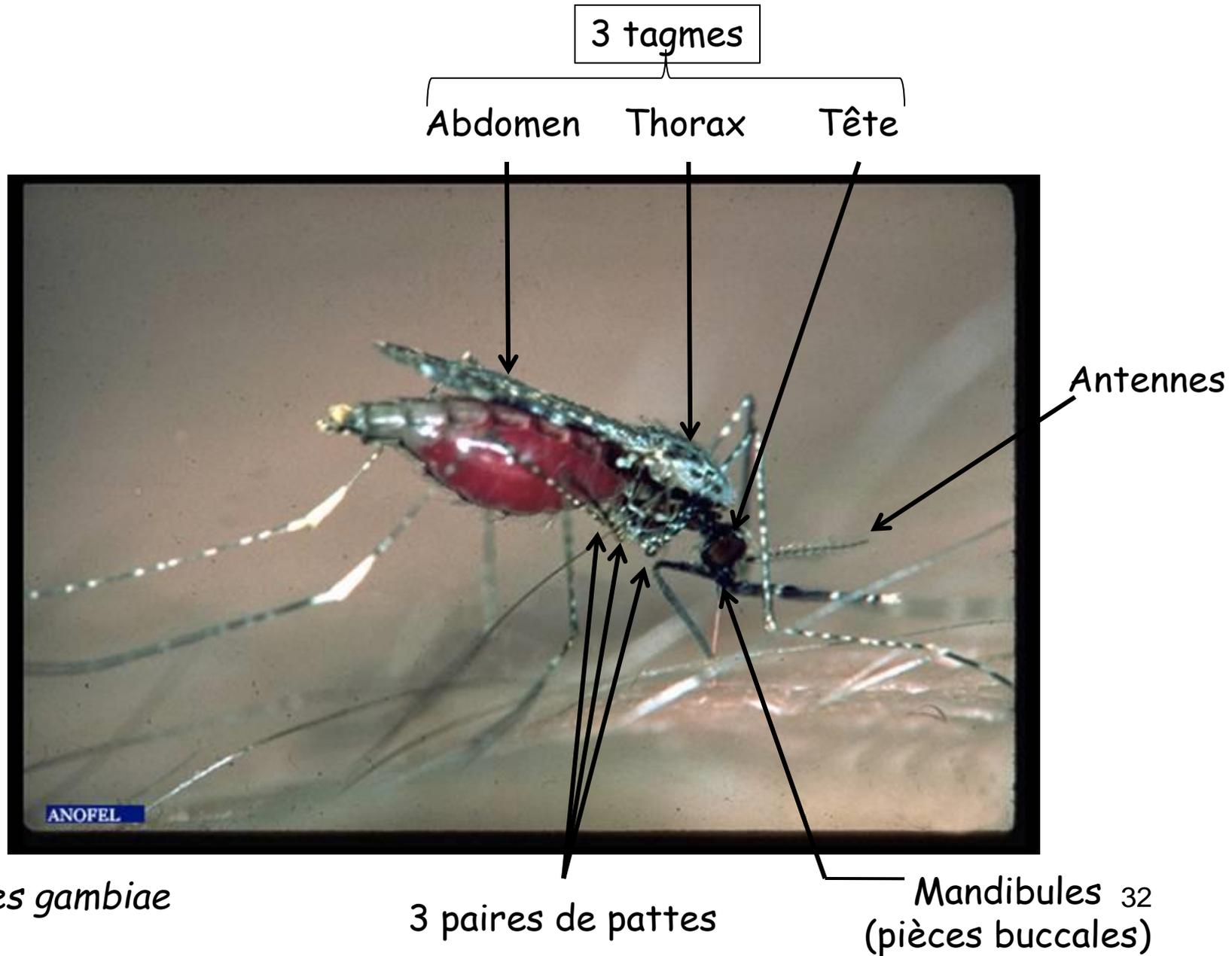
- ✓ Vecteurs d'agents infectieux (moustiques, puces, tiques)
- ✓ Nuisances (punaises de lit, poux)
- ✓ Agent de maladie (*Sarcoptes scabiei*)

Taille : qq μm à qq cm

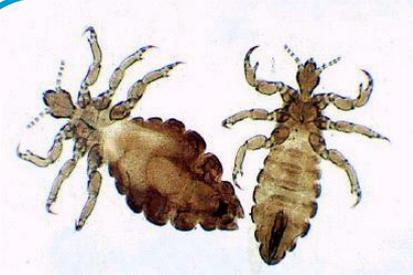
Stades parasitaires :

- ✓ Larves ou lentes
- ✓ Adultes

Classe des INSECTES

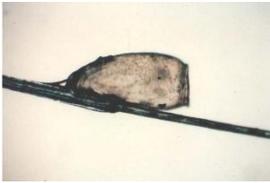


Arthropodes - Insectes



Adulte
1 à 3 mm

Pediculus humanus
Pou



œuf = « lente »
1 mm

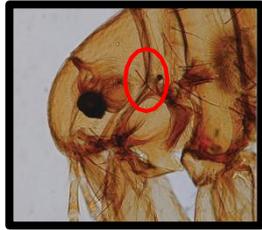
Arthropodes - Insectes



Adulte
1 à 3 cm

Triatoma sanguina
- Punaise hématophage
- Vecteur de la maladie de Chagas
(parasite = *Trypanosoma cruzi*)

Arthropodes - **Insectes** - Siphonaptères



♂ 2 à 2.5 mm
♀ 2.5 à 3.5 mm

Pulex irritans
Puce de l'homme

(Puce du rat, *Xenopsylla*,
est le vecteur de la **peste**)

Arthropodes - **Insectes** - Diptères

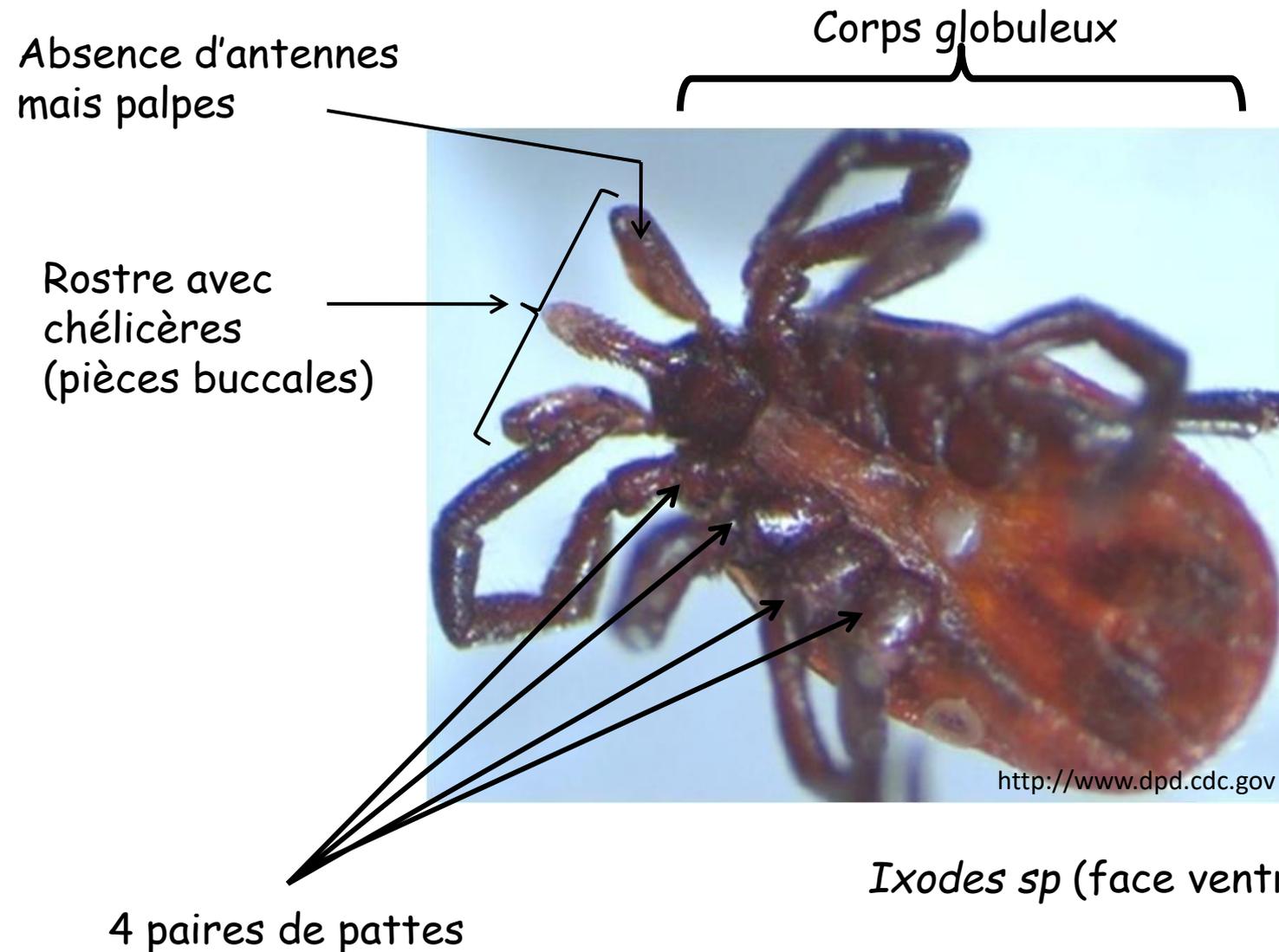


Anopheles gambiae
(vecteur du **paludisme**)



Glossina palpalis
Mouche tsé-tsé
(vecteur des **trypanosomoses** africaine)

Ordre des ACARIENS



Arthropodes - **Acariens** - Sarcoptidés



Sarcoptes scabiei

♂ 200 à 250 μm

♀ 300 à 500 μm



Agent de la gale (nom de la maladie)

Plan du cours

- Définitions et historique ; Maladies infectieuses et parasitaires
- Interactions biologiques
- Classification
- **Localisation des parasites**
- Notion d'hôte & cycle parasitaire
- Différents modes d'action des parasites ; Facteurs de virulence
- Péril fécal et exemples (1 et 2)
- Transmission vectorielles de parasitoses et exemples (3 et 4)

Localisation des parasites (1)

- Ectoparasite :

- localisé sur le corps de l'hôte, en contact direct avec le milieu extérieur (peau et cavités accessibles)

- exemples : Poux (*Pediculus humanus*)

- Gale (*Sarcoptes scabiei*)

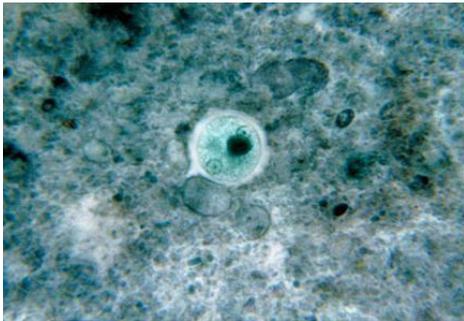
- Insectes vecteurs de maladie (*Ixodes*)

Localisation des parasites (2)

- Mésoparasite :

- occupe les cavités naturelles, reliées au milieu extérieur, de leur hôte (voies et cavités pulmonaires, tube digestif et ses dépendances....)

Amibe, Entamoeba histolytica



10-15 μm

Giardia intestinalis...



10-20 sur 6-10 μm

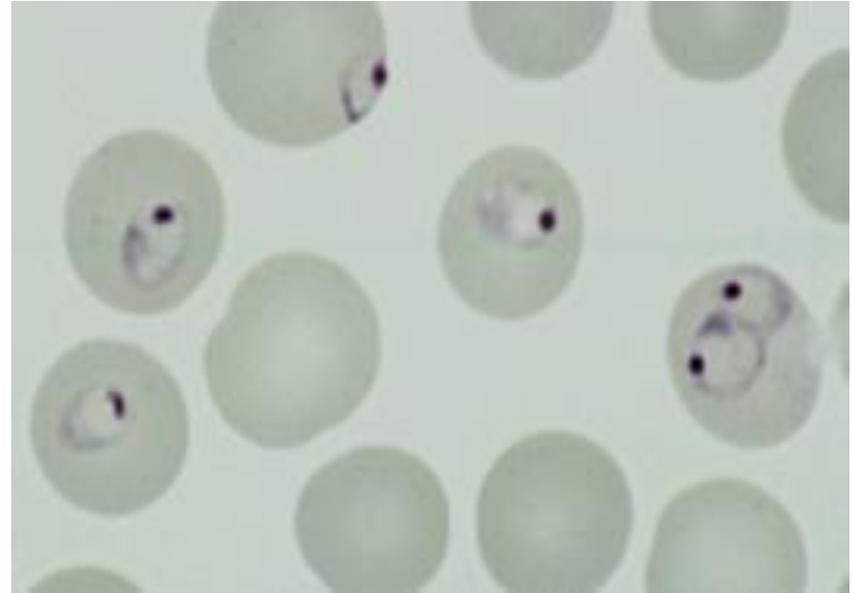
Localisation des parasites (3)

- Endoparasite

- cavités closes (système circulatoire, cellules ...)
- tissus de l'hôte (muscle...)



Trichinella
larves encapsulées dans
les muscles



Plasmodium

Plan du cours

- Définitions et historique ; Maladies infectieuses et parasitaires
- Interactions biologiques
- Classification
- Localisation des parasites
- **Notion d'hôte & cycle parasitaire**
- Différents modes d'action des parasites
- Péril fécal et exemples (1 et 2)
- Transmission vectorielles de parasitoses et exemples (3 et 4)

Notions d'hôte

- Hôte = milieu biologique pour le parasite
 - habitat protégé, nursery/couveuse
 - moyen de transport, source d'énergie
- Hôte définitif (HD) & Hôte intermédiaire (HI)

hôte définitif :

- Héberge la reproduction sexuée du parasite
- Héberge les adultes ou formes sexuées

exemple : *Schistosoma sp* (agent de la bilharziose)
hôte définitif = Homme



Vers adultes male et femelle

hôte intermédiaire (HI) :

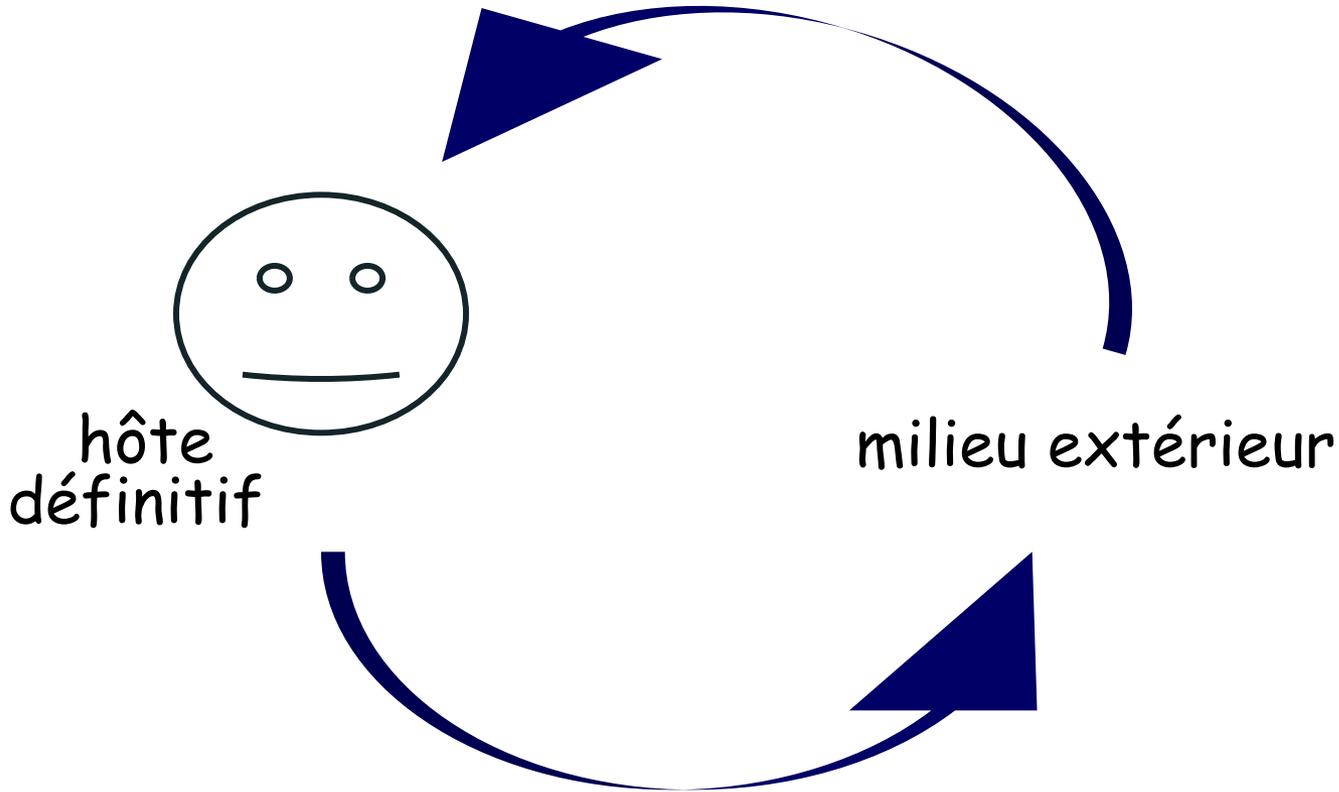
- héberge la reproduction asexuée du parasite
- héberge les formes immatures du parasite (larves)

Exemple : *Plasmodium sp.* (agent du paludisme)
Hôte intermédiaire = Homme

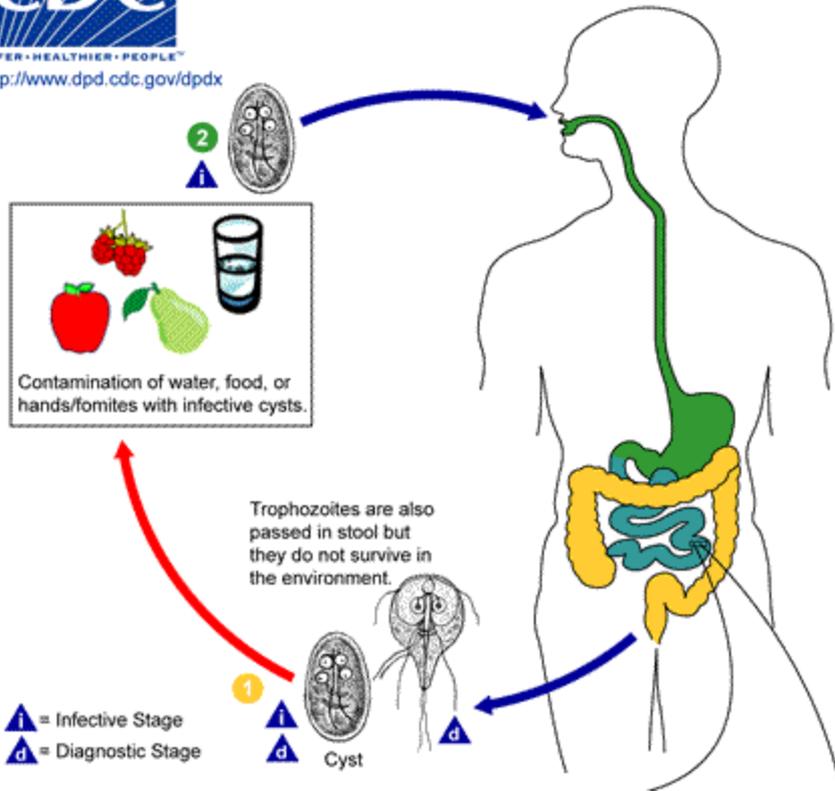
Cycle parasitaire

- suite de transformations obligatoire subies par un parasite se déroulant dans un ordre précis pour passer à la génération suivante
- nombreuses configurations possibles selon les parasites :
 - avec ou sans passage dans le milieu extérieur
 - avec ou sans changement d'hôte

cycle à un hôte : cycle monoxène (ou direct)

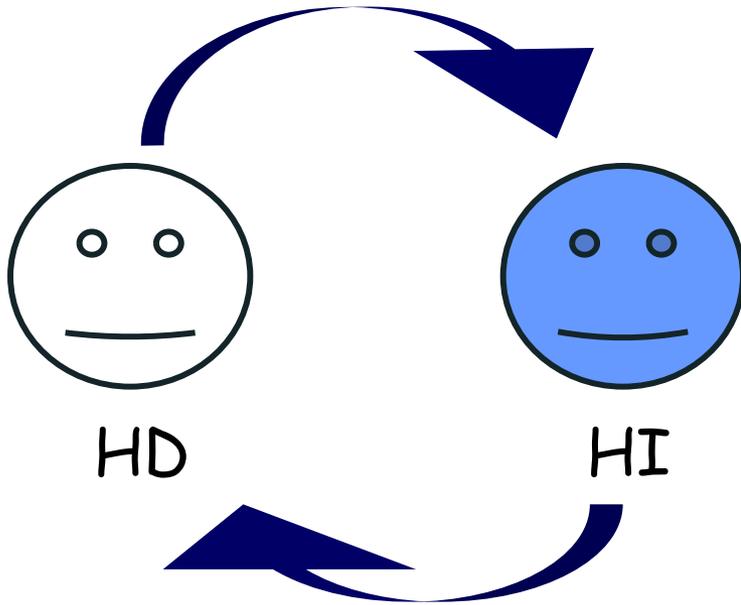


cycle direct court - exemple de *Giardia duodenalis* (giardiose)



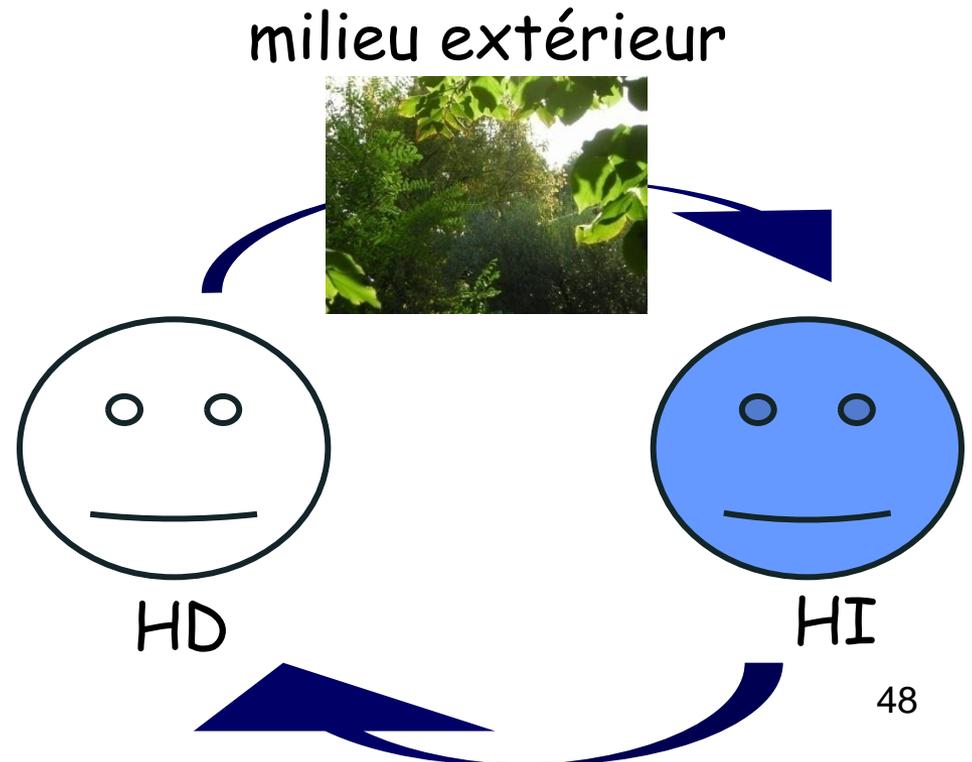
- homme = seul hôte
- cycle :
 - direct : un seul hôte
 - court : pas de passage obligatoire dans le milieu extérieur
- Reproduction : asexuée
- survie des kystes : jusqu'à 2 mois dans l'eau des rivières

cycle à plusieurs hôtes : cycle hétéroxène ou indirect



HD : hôte définitif
HI : hôte intermédiaire

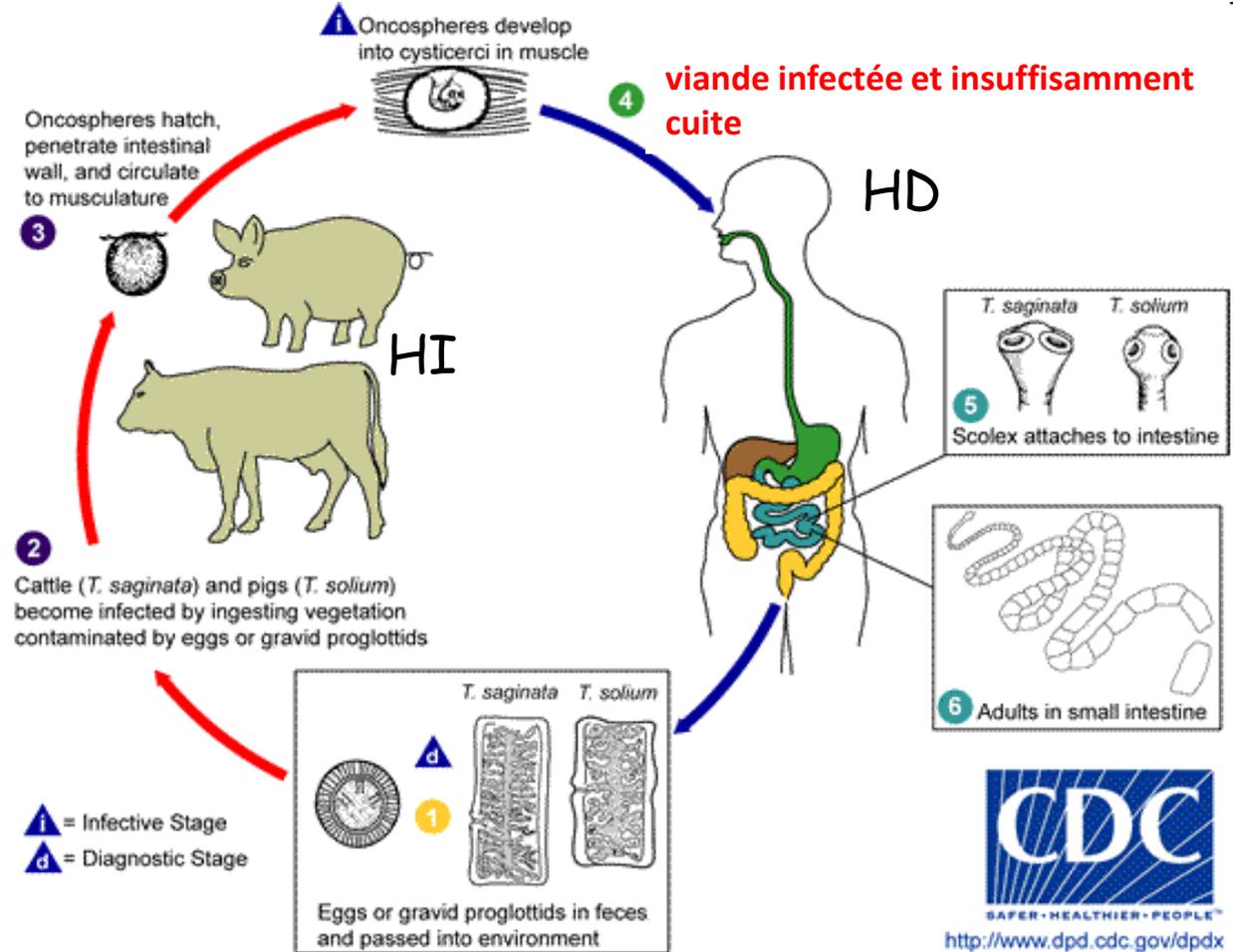
exemple : cycle dixène



cycle indirect, exemple des **Taeniasis**

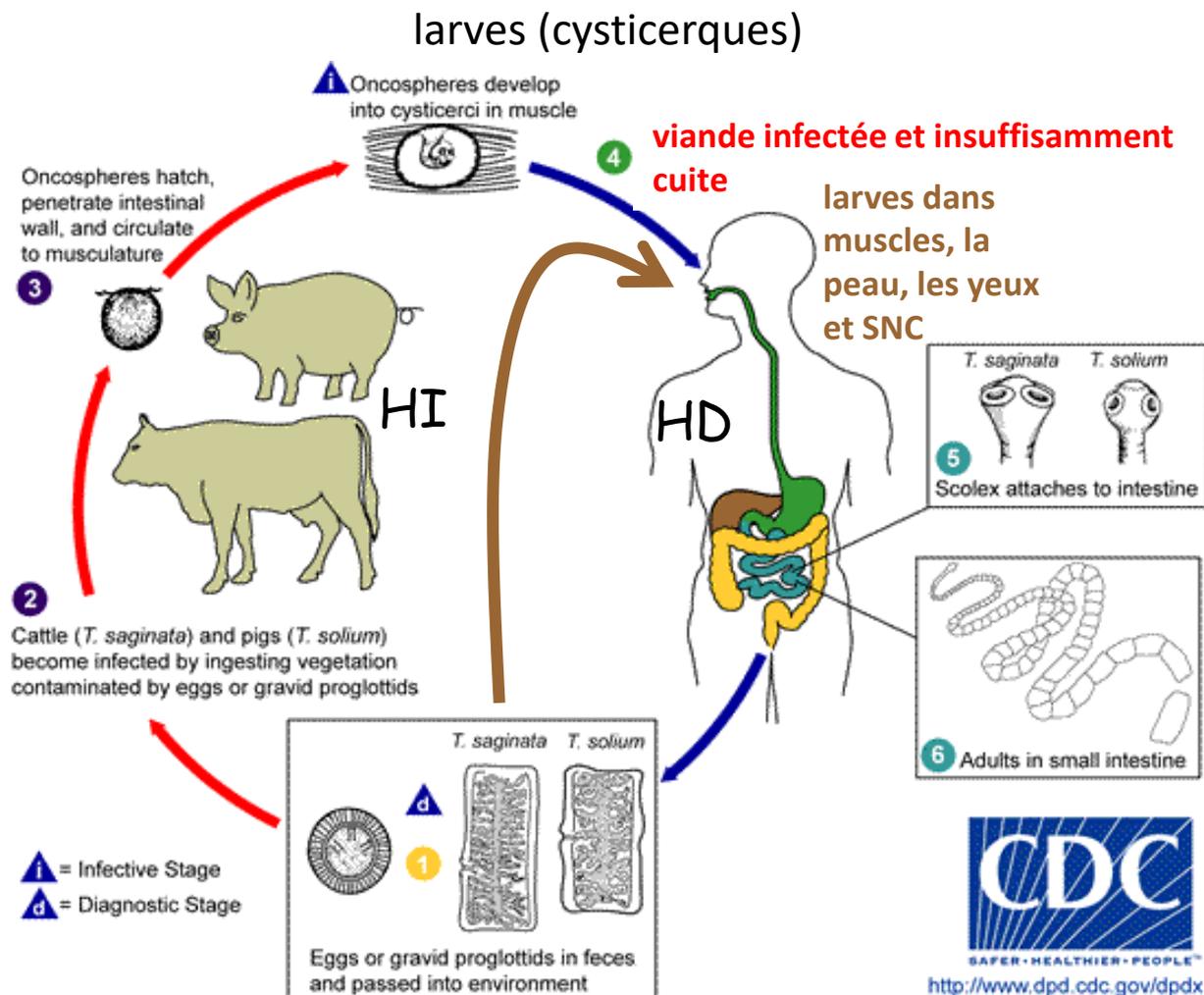
Maladie bénigne

larves (cysticerques)



cycle indirect/direct, Taeniasis/Cysticercose

Seul *Taenia solium* entraîne de graves problèmes de santé (neurocysticercose → épilepsie ; 2 à 8 millions de personnes touchées)



Les modes de transmission des parasites

conditionnés par le milieu et les voies d'entrée dans l'hôte

- la voie orale douve
- la voie transcutanée *Schistosoma* (bilharzies)
- la voie sexuelle *Trichomonas*
- les piqûres d'insectes paludisme (*P. falciparum*)
- les déjections d'insectes maladie de Chagas (*T. cruzi*)
- les sécrétions d'insectes hématophages *Theileria*
- la voie placentaire *Toxoplasma gondii*

Plan du cours

- Définitions et historique ; Maladies infectieuses et parasitaires
- Interactions biologiques
- Classification
- Localisation des parasites
- Notion d'hôte & cycle parasitaire
- Différents modes d'action des parasites
- **Péril fécal**
- Parasitoses à transmission vectorielle

Péris fécal

Définition : ensemble des maladies infectieuses dues à des agents pathogènes déposés dans le milieu extérieur par les excréments (contenant virus, bactéries et parasites - qui sont invisibles à l'œil nu)

Principaux modes de contamination :

- mains portées à la bouche,
- consommation d'eau non potable
- consommation d'aliments souillés,
- marche pieds nus près d'excréments (*larves d'Ancylostoma duodenale et Necator americanus = ankylostomose*)
- baignade dans eau souillée (*larves de Schistosoma mansoni, S. Haematobium = bilharziose*)

Exemples d'organismes pathogènes liés au péril fécal

Virus	Bactéries	Parasites
HAV (hépatite A) HEV (hépatite E) Poliovirus Rotavirus	<i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Escherichia coli</i> pathogènes <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i> Ankylostomidés Anguillule Trichocéphale <i>Taenia saginata</i> , <i>T. solium</i> <i>Taenia echinocoque</i> Schistosomes Douves (<i>Fasciola hepatica</i>) <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia duodenalis</i> <i>Isospora belli</i> <i>Toxoplasma gondii</i>

Lutte contre le péril fécal :

- mesures importantes et souvent coûteuses,
- pays développés : forte réduction de l'incidence des maladies d'origine fécale par des mesures simples d'hygiène

Exemples de mesures d'hygiène :

- installation de toilettes et de lavabos (savons), papier hygiénique.
- traitement des eaux usées (fosses septiques, égouts)
- hygiène alimentaire (se laver les mains, pasteurisation, réfrigération, maintien de la chaîne du froid ou du chaud)
- non utilisation des engrais humains en agriculture
- rendre l'eau potable
- élimination des parasites (traitements curatifs) → diminuer transmission
- autres :

<http://www.cdc.gov/parasites/giardia/prevent.html>

RESEARCH ARTICLE

Efficacy of Handwashing with Soap and Nail Clipping on Intestinal Parasitic Infections in School-Aged Children: A Factorial Cluster Randomized Controlled Trial

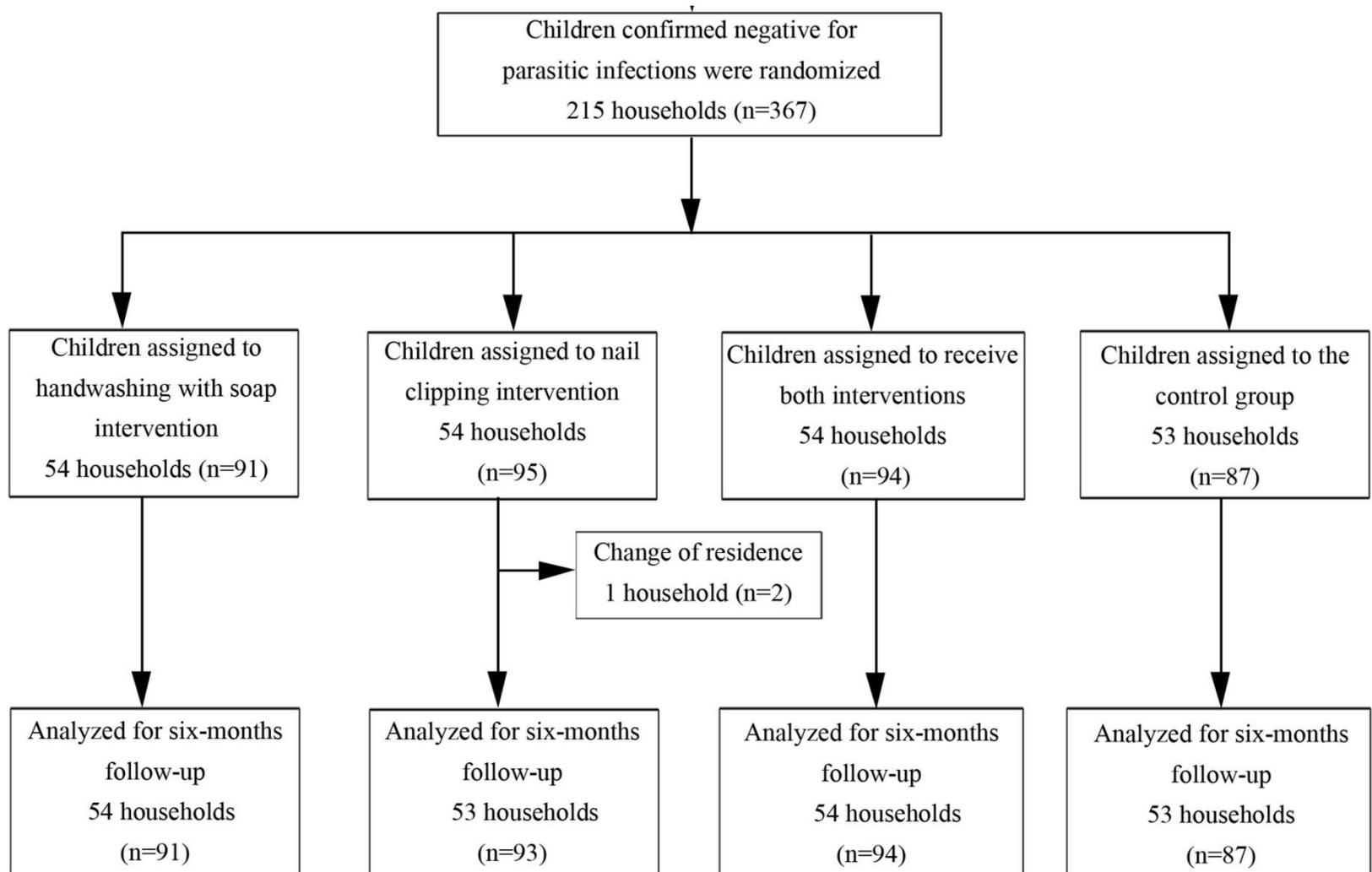
Mahmud Abdulkader Mahmud^{1*}, Mark Spigt², Afework Mulugeta Bezabih³, Ignacio Lopez Pavon⁴, Geert-Jan Dinant², Roman Blanco Velasco⁵

1 Department of Medical Microbiology and Immunology, College of Health Sciences, Mekelle University, Mekelle, Ethiopia, 2 Department of Family Medicine, CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht University, Maastricht, Netherlands, 3 Department of Public Health, College of Health Sciences, Mekelle University, Mekelle, Ethiopia, 4 Catalan Institute of Health, Santa Coloma de Gramenet, Spain, 5 Department of Surgery, School of Medicine, Alcala University, Madrid, Spain



” to wash their hands with water and soap before meals, after defecation, after playing on the ground, before preparing food, after cleaning an infant who had defecated, before feeding infants, and whenever their hands got unclean.”

Schéma / protocole de l'étude



Taux de ré-infection par des parasites intestinaux, après 6 mois de suivi

	Handwashing with Soap		Nail Clipping		Margin
	Yes	No	Yes	No	
Yes	14%	14%	14%	14%	14%
	13 out of 94 children	13 out of 91 children	13 out of 91 children	13 out of 91 children	26 out of 185 children
	OR 0.24 (CI 0.10 to 0.55)	OR 0.25 (CI 0.11 to 0.57)	OR 0.25 (CI 0.11 to 0.57)	OR 0.25 (CI 0.11 to 0.57)	OR 0.36 (CI 0.20 to 0.66)
	AOR 0.19 (CI 0.08 to 0.48)	AOR 0.19 (CI 0.08 to 0.47)	AOR 0.19 (CI 0.08 to 0.47)	AOR 0.19 (CI 0.08 to 0.47)	AOR 0.32 (CI 0.17 to 0.62)
No	21%	38%	21%	38%	29%
	20 out of 95 children	33 out of 87 children	20 out of 95 children	33 out of 87 children	53 out of 182 children
	OR 0.42 (CI 0.20 to 0.88)	OR 1 (Ref)	OR 0.42 (CI 0.20 to 0.88)	OR 1 (Ref)	OR 1 (Ref)
	AOR 0.32 (CI 0.14 to 0.73)	OR 1 (Ref)	AOR 0.32 (CI 0.14 to 0.73)	OR 1 (Ref)	OR 1 (Ref)
Margin	17%	26%	17%	26%	
	33 out of 189 children	46 out of 178 children	33 out of 189 children	46 out of 178 children	
	OR 0.59 (CI 0.33 to 1.03)	OR 1 (Ref)	OR 0.59 (CI 0.33 to 1.03)	OR 1 (Ref)	
	AOR 0.51 (CI 0.27 to 0.95)		AOR 0.51 (CI 0.27 to 0.95)		

Crude ORs and AORs are for comparisons of the intervention with the control. AORs are adjusted for sex, age, drinking water source, latrine use, pre-treatment parasites, handwashing with soap at baseline, nail clipping at baseline, and the other factor in the additive model. Interaction between the interventions in the adjusted model was not significant, $p = 0.069$. The ICC in the adjusted model was 0.14 without the interaction and 0.13 with the interaction.

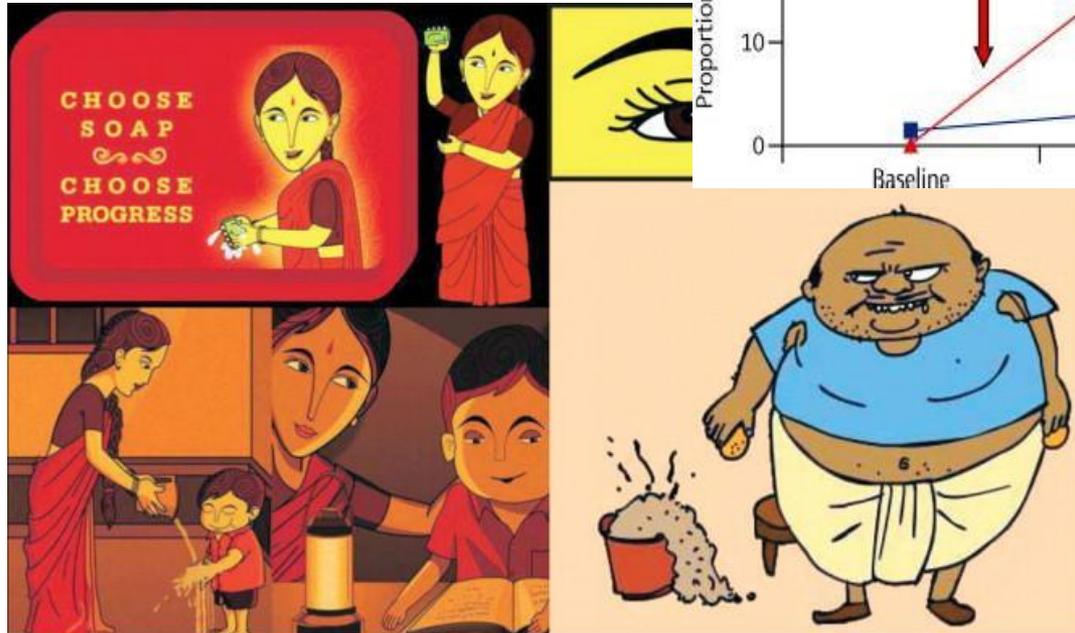
doi:10.1371/journal.pmed.1001837.t002

- **CONCLUSION ???**
- **PROCHAINE ETAPE (recherche) ???**

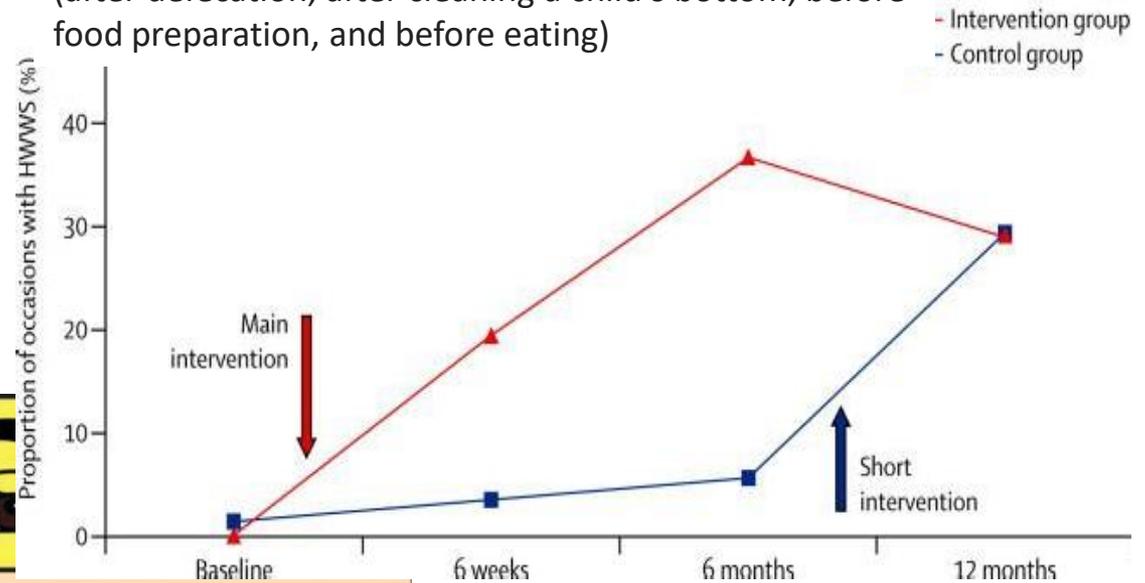
Effect of a behaviour-change intervention on handwashing with soap in India - a cluster-randomised trial

community and school-based events: animated film, skits, and public pledging ceremonies, etc

...



% handwashing with soap at key events
(after defecation, after cleaning a child's bottom, before food preparation, and before eating)



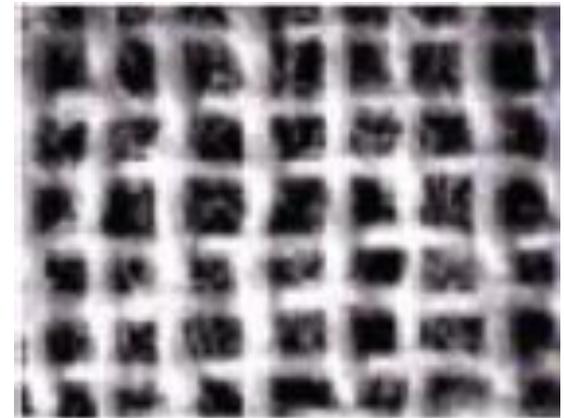
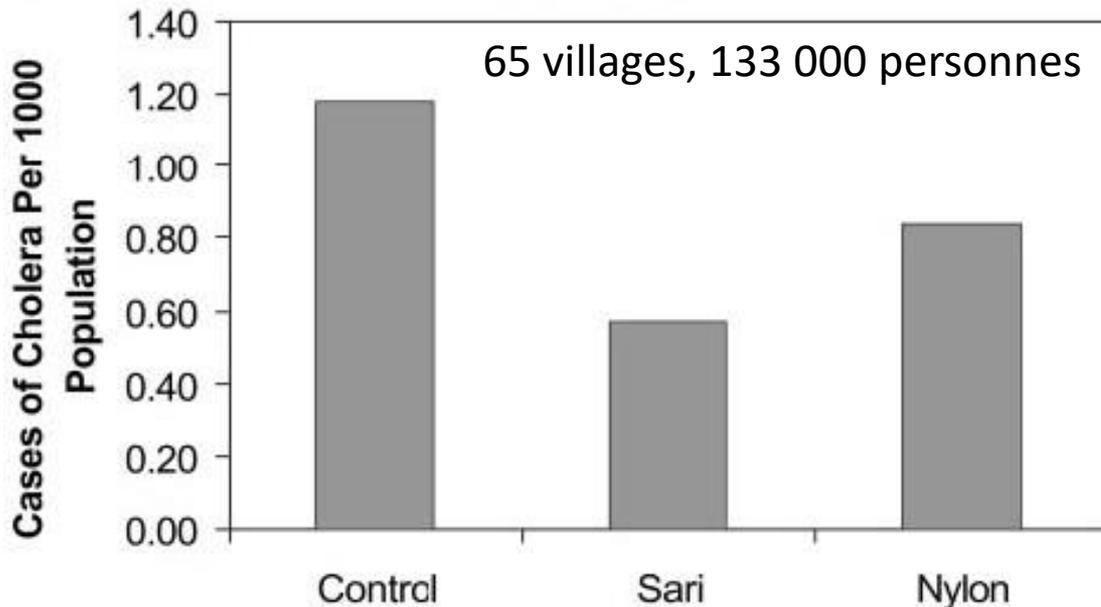
Reduction of cholera in Bangladeshi villages by simple filtration

Rational:

- the bacteria *Vibrio cholerae* is commensal to zooplankton, notably copepods
- a single copepod can carry up to 10^4 cells of *V. cholerae*



“sari cloth, folded four to eight times, provides a filter of $\approx 20\text{-}\mu\text{m}$ mesh size, small enough to remove all zooplankton, most phytoplankton, and all *Vibrio cholerae* attached to plankton and particulates $>20\ \mu\text{m}$ ”



Péril fécal - exemple 1 : la giardiose

Répartition géographique

Cycle parasitaire, transmission/contamination

Symptômes/physiopathologie

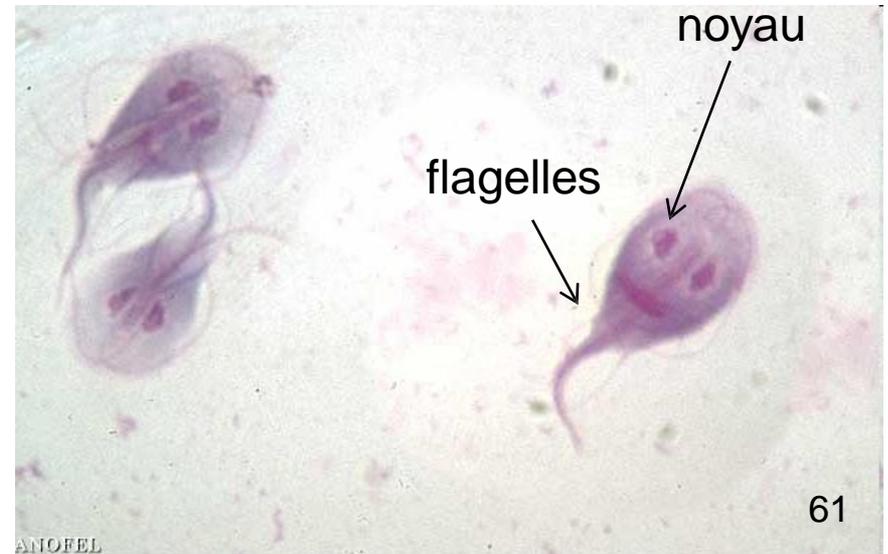
Traitement, Prévention

Répartition géographique :

- parasitose intestinale **très** répandue dans le monde, **cosmopolite** :
 - . pays tropicaux : prévalence de 20 - 30%
 - . pays tempérés : 2% chez adultes ; 6-8% chez enfants

Parasite :

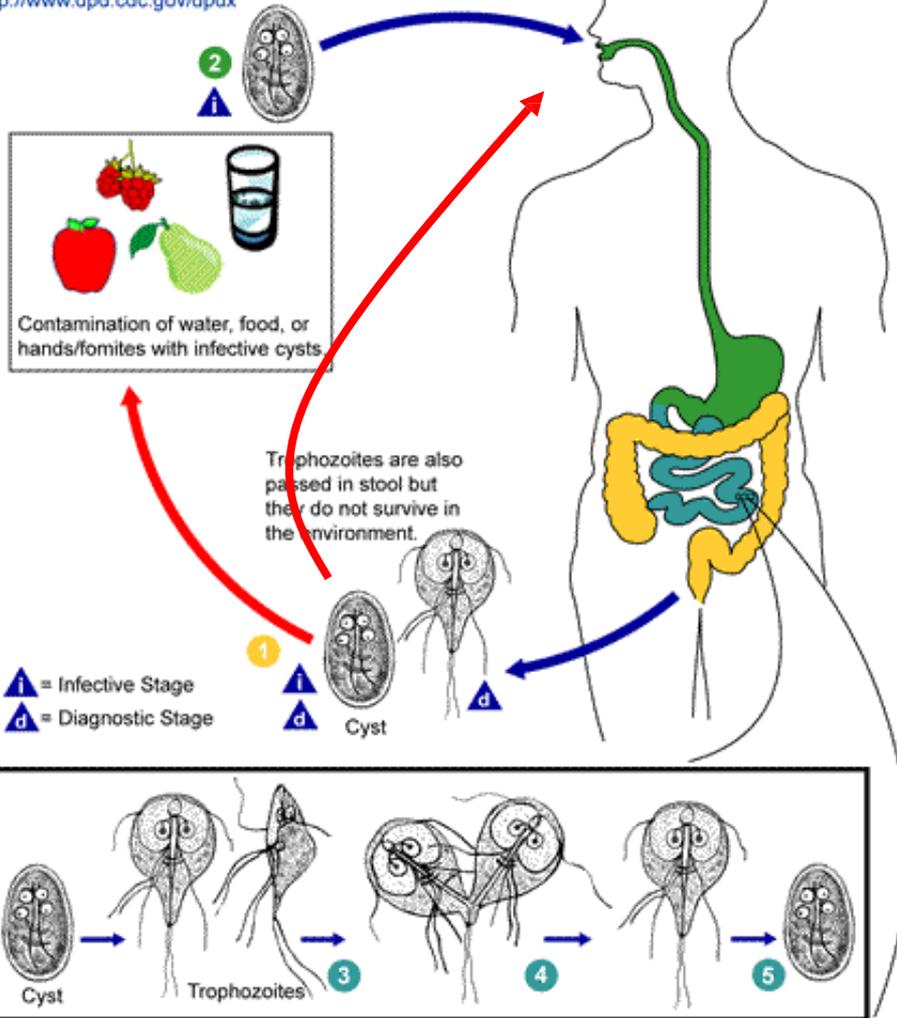
- *Giardia intestinalis*
- Eucaryote unicellulaire flagellé
(4 paires de flagelles)
- stade trophozoïte :
 - 10 à 20 μm
 - symétrie bilatérale, 2 noyaux



Cycle de *G. intestinalis*



<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>



Contamination : ingestion de kystes (10 à 100 kystes pour entraîner des troubles)

Kyste : 8-10 μm



→ se transforment en trophozoïtes dans le duodénum sous l'action des sucs digestifs et du pH.

Trophozoïtes :

- multiplication asexuée rapide
- mobiles (flagelles)
- fixation sur les entérocytes

Principaux mécanismes physiopathologiques :

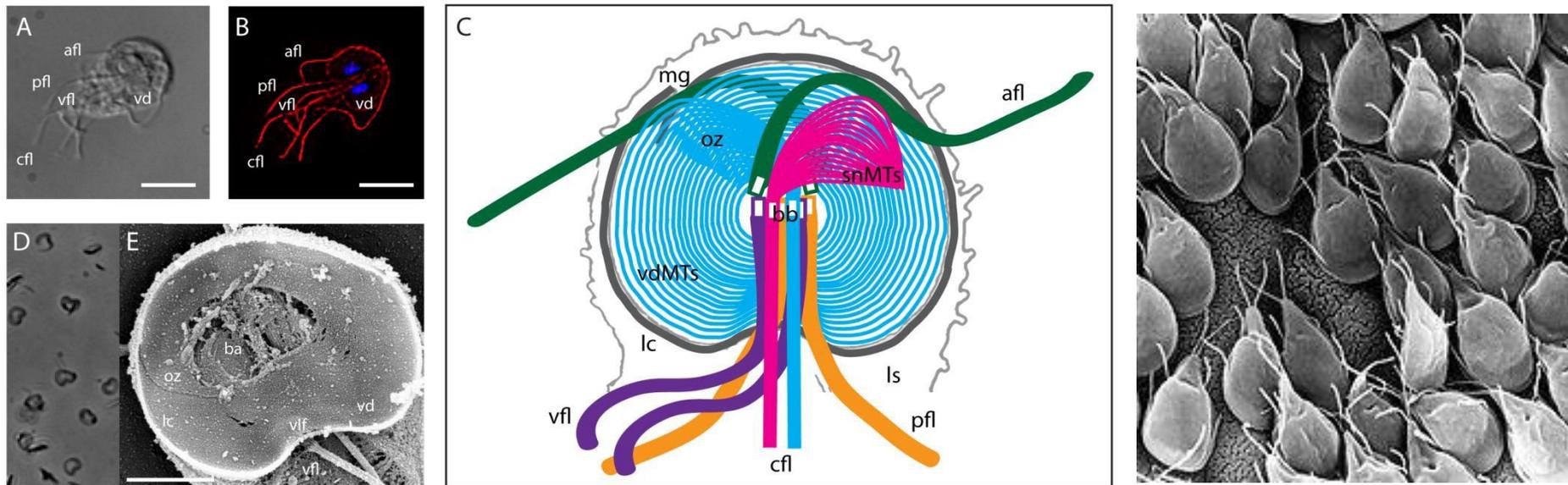


Figure 1. Structure of the cytoskeleton and ventral disc in Giardia. Panels A (DIC) and B (anti-alpha-tubulin immunostaining) illustrate the primary microtubule structures of interphase trophozoites including the ventral disc (vd), and the four pair of flagella: anterior (afl), ventral (vfl), posteriolateral (pfl) and caudal (cfl). Scale = 5 μ m. The structures of the ventral disc and flagellar basal bodies are illustrated in the schematic in panel C, including the ventral disc microtubule (MT) array (vdMTs) and the lateral crest (lc), the overlap zone of the ventral disc MT spiral (oz), the supernumerary MT array (snMTs), and the four pair of flagella and eight basal bodies (bb). Other areas of the ventral side of the giardial cell, including the lateral shield (ls) and the marginal groove (mg) are also shown. The detergent-extracted disc preparation used for proteomic analysis is shown in panel D (phase contrast), and a similarly extracted cytoskeletal preparation is shown in panel E. The ventral disc (vd), ventrolateral flange (vlf), lateral crest (lc) and overlap zone (oz) are shown, as well as the bare area (ba) and underlying flagellar basal bodies (SEM courtesy of Joel Mancuso). Scale = 2 μ m.

doi:10.1371/journal.pntd.0001442.g001

- organite de fixation du trophozoïte sur l'entérocyte : « disque » ventral
- compétition avec l'entérocyte pour l'absorption des aliments
- inhibition enzymatique de la bordure en brosse
- destruction de la bordure en brosse, atrophie villositaire

Giardiose : symptômes

- Spectre clinique : **asymptomatique (fréquent)** → formes graves (rare)
- incubation : 7 jours en moyenne
- principaux signes cliniques : **signes digestifs**
 - **diarrhées, douleurs abdominales, troubles digestifs, nausées**
 - **syndrome de malabsorption intestinale :**
 - > diarrhée chronique avec des selles pâteuses et grasses
 - > amaigrissement
 - > hypotrophie ou une cassure de la courbe de poids chez l'enfant
 - > malabsorption biologique le plus souvent partielle
 - > atrophie villositaire (totale ou partielle)

Péril fécal - exemple 2 : la toxoplasmose

Parasite :

- *Toxoplasma gondii*
- Eucaryote unicellulaire
- Embranchement des *Apicomplexa*

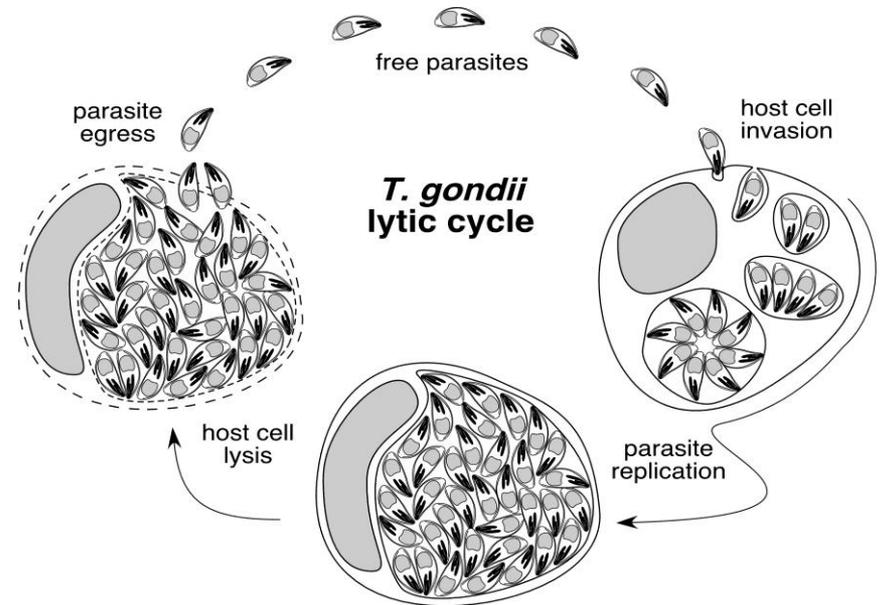
Répartition géographique :

- parasitose cosmopolite
- **prévalence variable selon habitudes alimentaires et climat**
 - . < 25% dans les pays où la viande est consommée bien cuite (USA, UK)
 - . 40% à 60% en France et Allemagne (viandes saignantes ou fumées)
(séroprévalence : ~ 55% chez femmes enceintes, France, 2005)
 - . < 10% au Japon et en Asie du Sud-Est
 - . Pays d'Afrique & Amérique de la zone tropicale : variable selon climat

Toxoplasma gondii existe sous trois formes cellulaires principales

1. Tachyzoïte (ou trophozoïte)

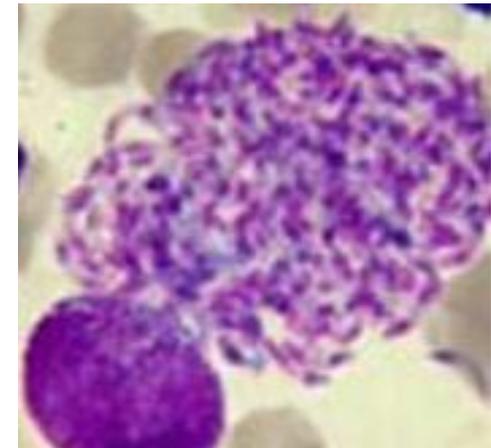
- forme végétative
- intracellulaire obligatoire
- peut parasiter n'importe quel type de cellule



<https://www2.bc.edu/~gubbelsj/Toxoplasma.html>

2. Bradyzoïte

- chez hôte intermédiaire (HI)
- métabolisme & reproduction lents
- regroupés au sein de kystes : inaccessibles aux défenses immunitaires et aux traitements
- tropisme : neurones, astrocytes, cellules musculaires et rétiniennes



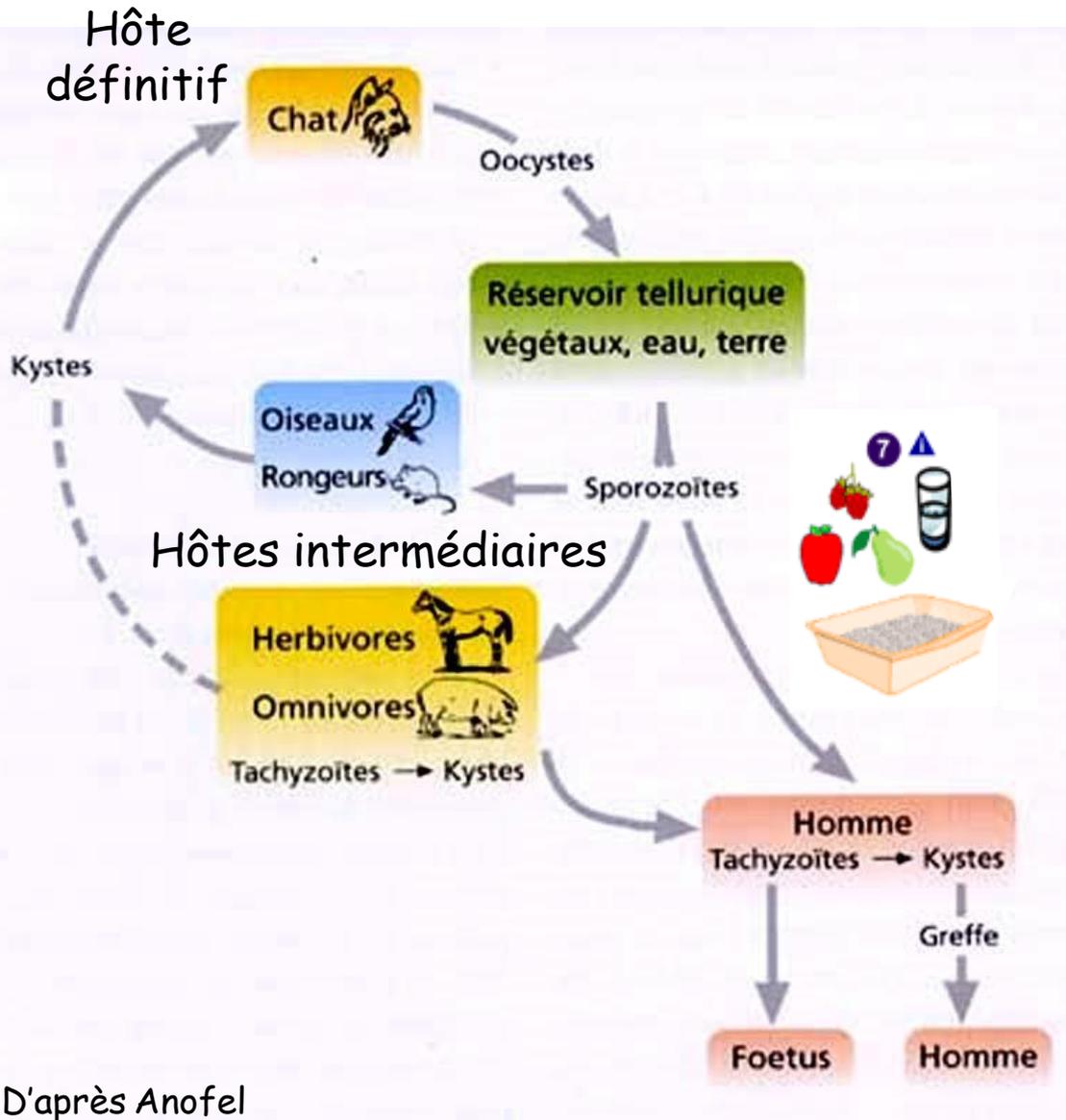
frottis de moelle

Toxoplasma gondii existe sous trois formes cellulaires principales

3. Sporozoïte :

- résultat de la reproduction sexuée qui a lieu dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif (HD)
- morphologiquement peu différent des autres stades infectieux
- contenu dans des oocystes sporulés qui peuvent survivre sur le sol plus d'un an dans un climat humide

Toxoplasmose : cycle parasitaire



Cycle complet :

- ingestion de kystes → formes végétatives
- multiplication dans l'intestin :
→ asexuée puis sexuée
- oocystes rejetés dans le milieu extérieur

Cycle incomplet :

- entre hôtes intermédiaires
- ingestion de kystes contenus dans la chair d'animaux carnivores ou herbivores

Toxoplasmose : modes de contamination

- Transmission par consommation des oocystes :
 - fruits et légumes contaminés, crus, mal lavés
 - eau de boisson contaminée
 - hygiène des mains insuffisante après contact sol/animaux
 - *mode principal : pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique*
- Transmission par consommation des kystes :
 - consommation de viandes fumées, saumurées ou insuffisamment cuites
 - *mode principal : pays développés*
 - **destruction des kystes :**
 - . cuisson > 67°C
 - . congélation 3 jours à -12°C
- Transmission par les tachyzoïtes (forme fragile) :
 - transplacentaire
 - transfusion

Toxoplasmose acquise post-natale de l'immunocompétent

Symptômes

- **asymptomatique dans plus de 80% des cas**
- formes **symptomatiques bénignes, guérison spontanée** :
fièvre, fatigue, adénopathies (inflammation des ganglions lymphatiques)
- formes **graves très rares** (consommation de viande de gibier sauvage ;
Guyane)
- guérison le plus souvent sans traitement

Toxoplasmose de l'immunodéprimé :

Réactivation du parasite latent (rarement primo-infection : greffe d'organes)

- patients : HIV positif, greffe de moelle, chimiothérapie

Maladie grave

- toujours mortelle sans traitement (sauf oculaire isolée)
- forme localisée à tropisme : cérébral > oculaire > pulmonaire
- localisations diverses : tachyzoïte de *T. gondii* peut pénétrer dans n'importe quel type de cellules

Toxoplasmose congénitale

Contamination du fœtus au cours de la grossesse

Contamination des femmes enceintes séronégatives :

- **facteur de risque principal** = prise quotidienne d'un **repas en dehors du domicile** = absence de contrôle soigneux du lavage des crudités ni de la cuisson des viandes.

- **présence d'un chat** dans l'entourage n'apparaît pas comme un facteur de risque :

- > *chats à risque = jeunes animaux qui chassent pour se nourrir → chat d'appartement urbain, nourri avec des aliments industriels, ne représente pas un « danger toxoplasmique » élevé*
- > *chats excrètent des oocystes pendant quelques semaines au cours de leur vie, lors de la primo-infection*
- > *la plupart des femmes enceintes, associant chat et toxoplasmose, prennent de grandes précautions à l'égard de cet animal.*

Toxoplasmose congénitale

Peut être responsable d'avortement

Suivi mensuel obligatoire pendant la grossesse si le dépistage est négatif

Si grossesse menée à terme : toxoplasmose congénitale

- grave : encéphalo-méningo-myélite
- bénigne : retard psychomoteur, hydrocéphalie, convulsions...
- latente (80% des cas en France ; nouveaux-nés cliniquement normaux, mais diagnostic biologique)

Plan du cours

- Définitions et historique ; Maladies infectieuses et parasitaires
- Interactions biologiques
- Classification
- Localisation des parasites
- Notion d'hôte & cycle parasitaire
- Différents modes d'action des parasites
- Péril fécal
- **Parasitoses à transmission vectorielle**

maladie du sommeil

ou

trypanosomose humaine
africaine

Le parasite : *Trypanosoma brucei*

Eucaryote parasite unicellulaire (protozoaire)



Hématie

T. brucei

3 sous-espèces :

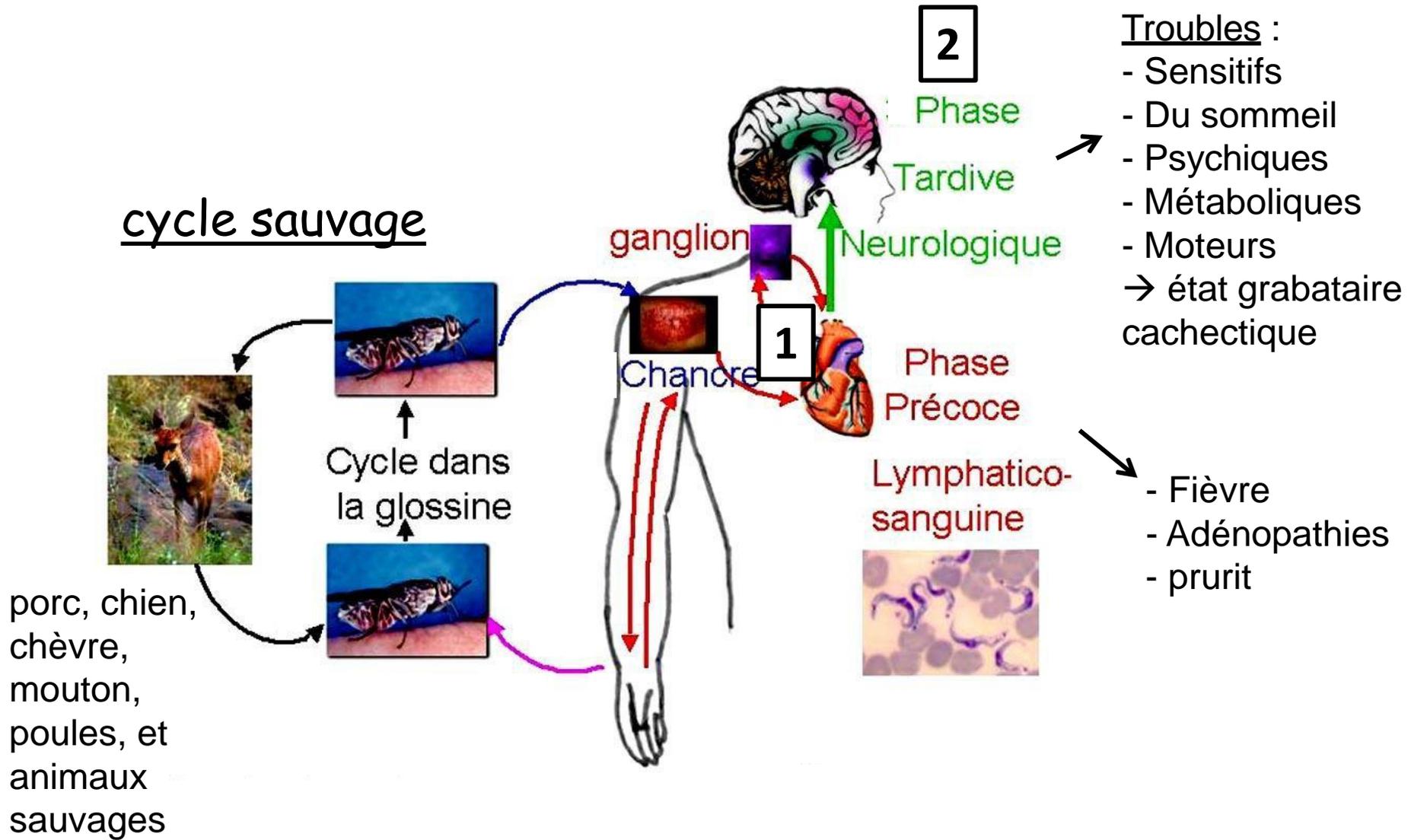
- *Trypanosoma brucei gambiense*
- 95% cas maladie humaine
- *Trypanosoma brucei rhodesiense*
- *Trypanosoma brucei brucei*
- non pathogène pour l'homme

Le vecteur : *Glossina* sp. ou mouche Tsé-Tsé



- insecte diptère hématophage
- nombreuses espèces et sous-espèces
- repas diurnes sur Hommes et bétail

Le cycle parasitaire



Première phase : lymphatico-sanguine



Chancre d'inoculation : trypanide

- Fièvre rebelle et anarchique
- Asthénie
- Malaise général
- Adénopathies ... puis plus rien pendant des années

Adénopathies cervicales très évocatrices en zone d'endémie



Mais parfois déjà des troubles du sommeil ...et passage en deuxième phase 79

Seconde phase, tardive : neurologique

- Troubles du sommeil : inversion du rythme, somnolence constante
- Troubles de la sensibilité
- Troubles moteurs → paralysie
- Troubles neuro-endocriniens → impuissance et stérilité
- Troubles psychiatriques aigus +++
- ... cachexie, coma et mort du patient



Source : OCEAC

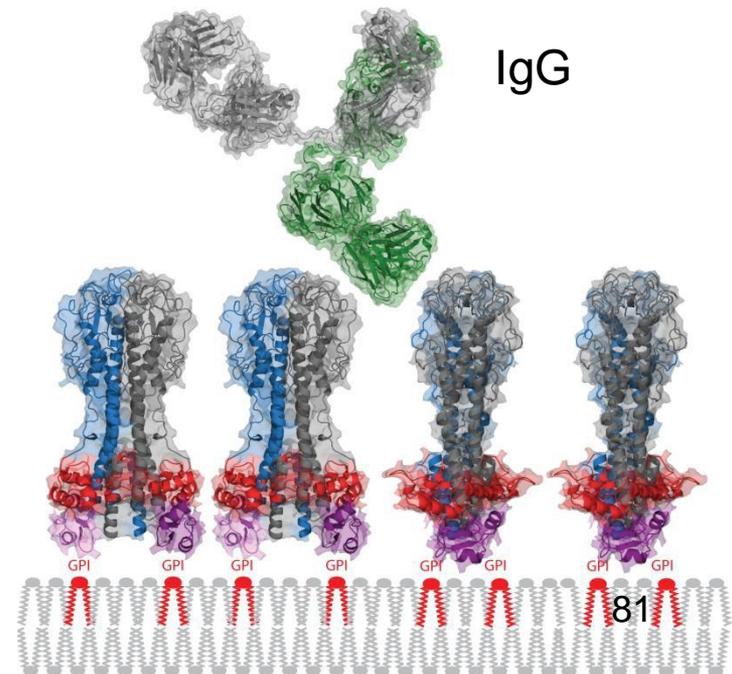
Interaction hôte-parasite

Phénomène de variation antigénique de *Trypanosoma brucei* et échappement immunitaire

- Rôle clé de glycoprotéines de surface
- *Variant Surface Glycoprotein* ou *VSG* = famille multigénique
- Expression exclusive d'un variant (= 1 gène de la famille) par parasite
- Forme un manteau protégeant l'accès à la membrane plasmique
- Vagues de parasitémies se succèdent, chacune composées de variants antigéniques différents

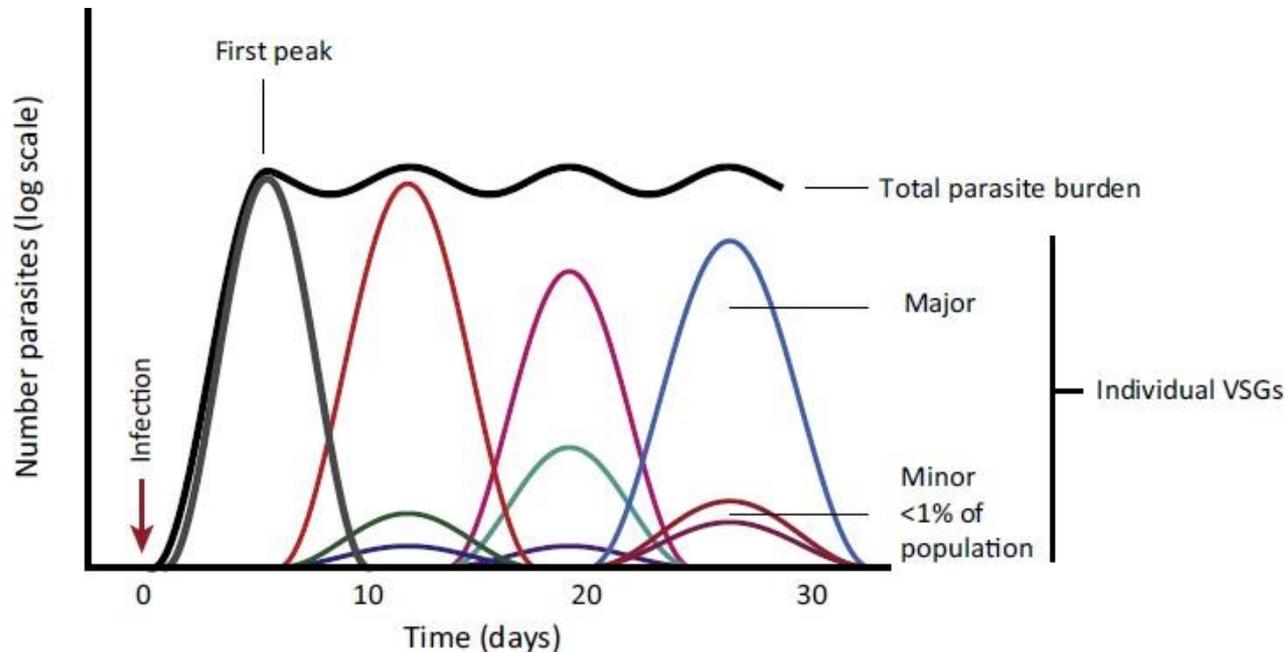
VSG

plasma
membrane



Phénomène de variation antigénique de *Trypanosoma brucei* et échappement immunitaire

- Vagues de parasitémies se succédant, chacune composées de variants antigéniques VSG différents



Mugnier (2015)
Science

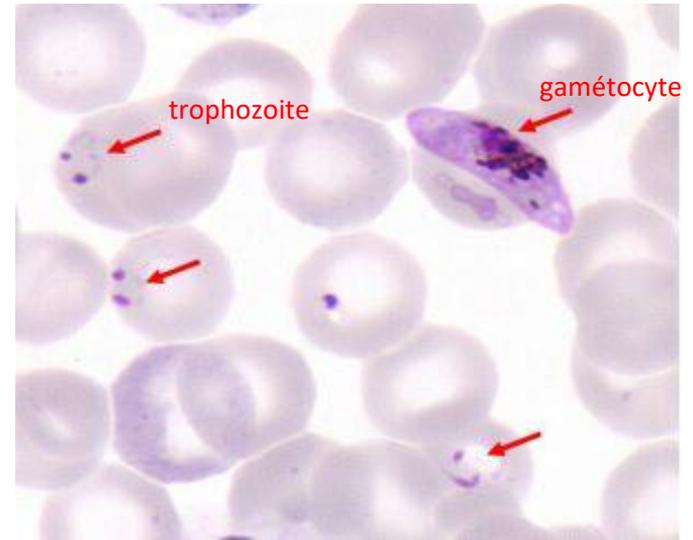
- sélection fréquence-dépendante = avantage du polymorphisme/variant « rare »

Exemple 4

maladie à transmission vectorielle : **le paludisme**

Le paludisme

maladie parasitaire



Agent causal :

- parasite eucaryote unicellulaire du genre *Plasmodium*
- 5 espèces de *Plasmodium* infectent l'homme
- *P. falciparum* principal responsable des formes sévères

• Vecteur / mode de transmission :

- transmis par piqûre d'une anophèle femelle

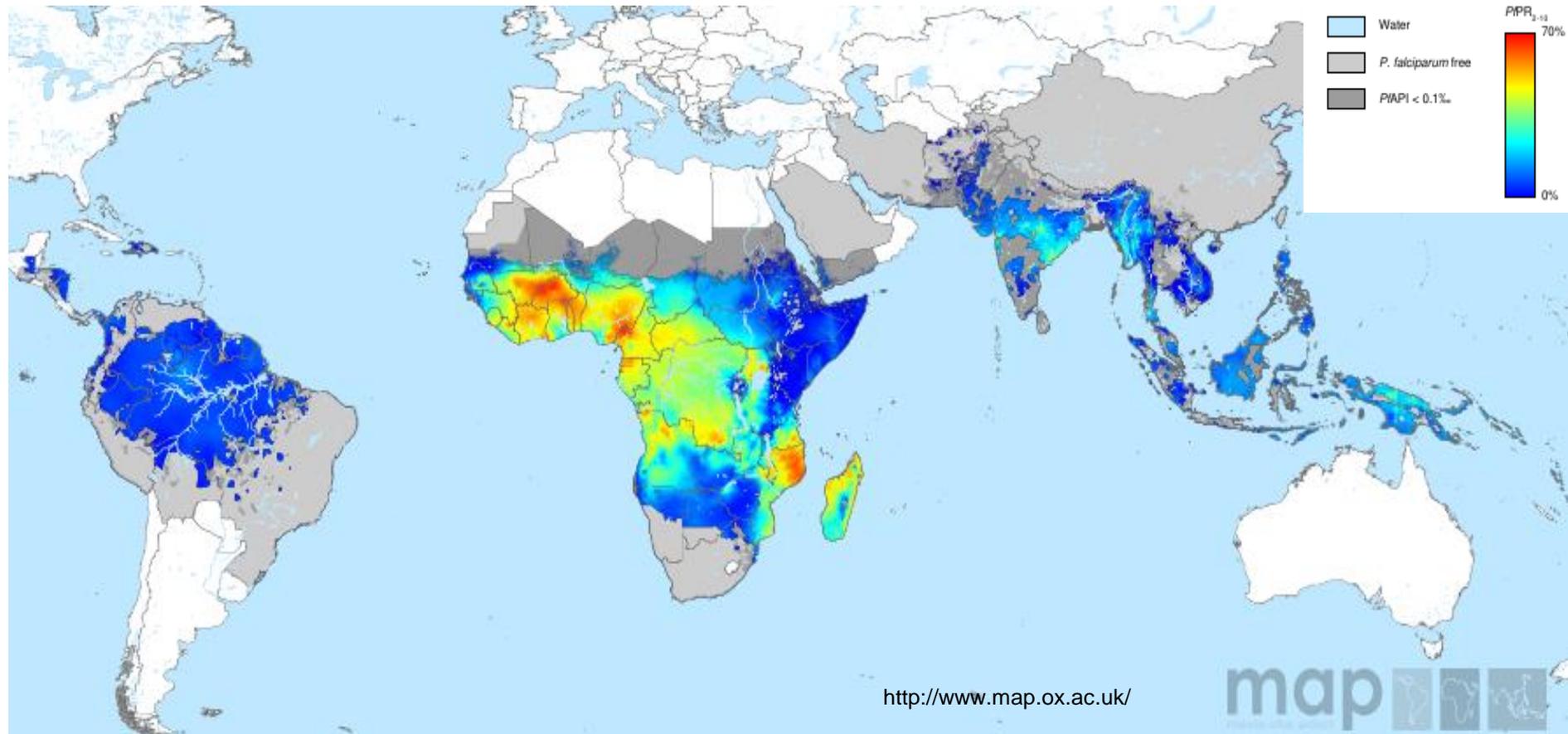


quelques chiffres

(rapport annuel OMS 2023, données 2022)

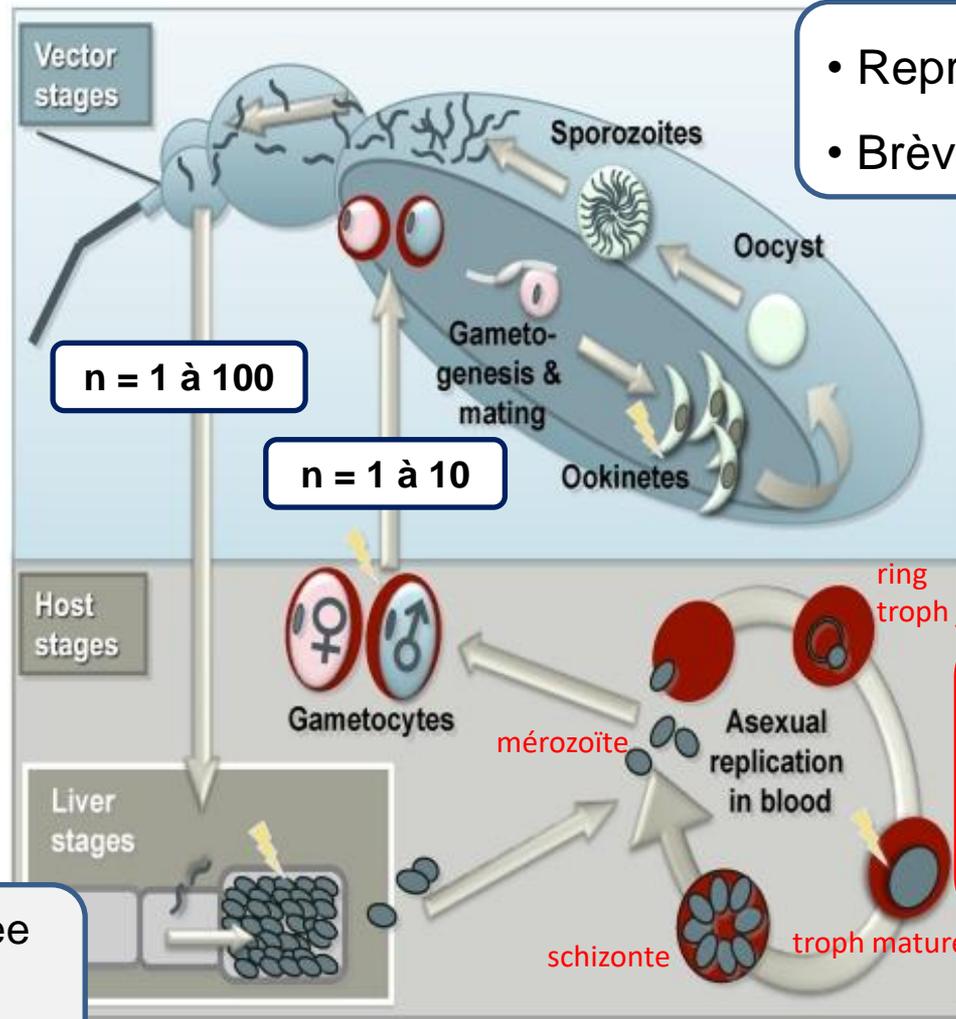
- La parasitose la plus dangereuse pour l'espèce humaine
- Très fréquente dans les régions tropicales
- 249 millions de malades
- 608 000 décès
- 95 % des cas enregistrés en Afrique
- 95 % des décès enregistrés en Afrique
- 80 % des décès en Afrique touchent des enfants < 5 ans

Estimation des niveaux d'endémicité à *P. falciparum*



≈ 300 000 à 600 000 décès par an (Afrique sub-saharienne, enfants < 5 ans)
≈ 200 millions cas de paludisme par an

Cycle du parasite *Plasmodium falciparum*



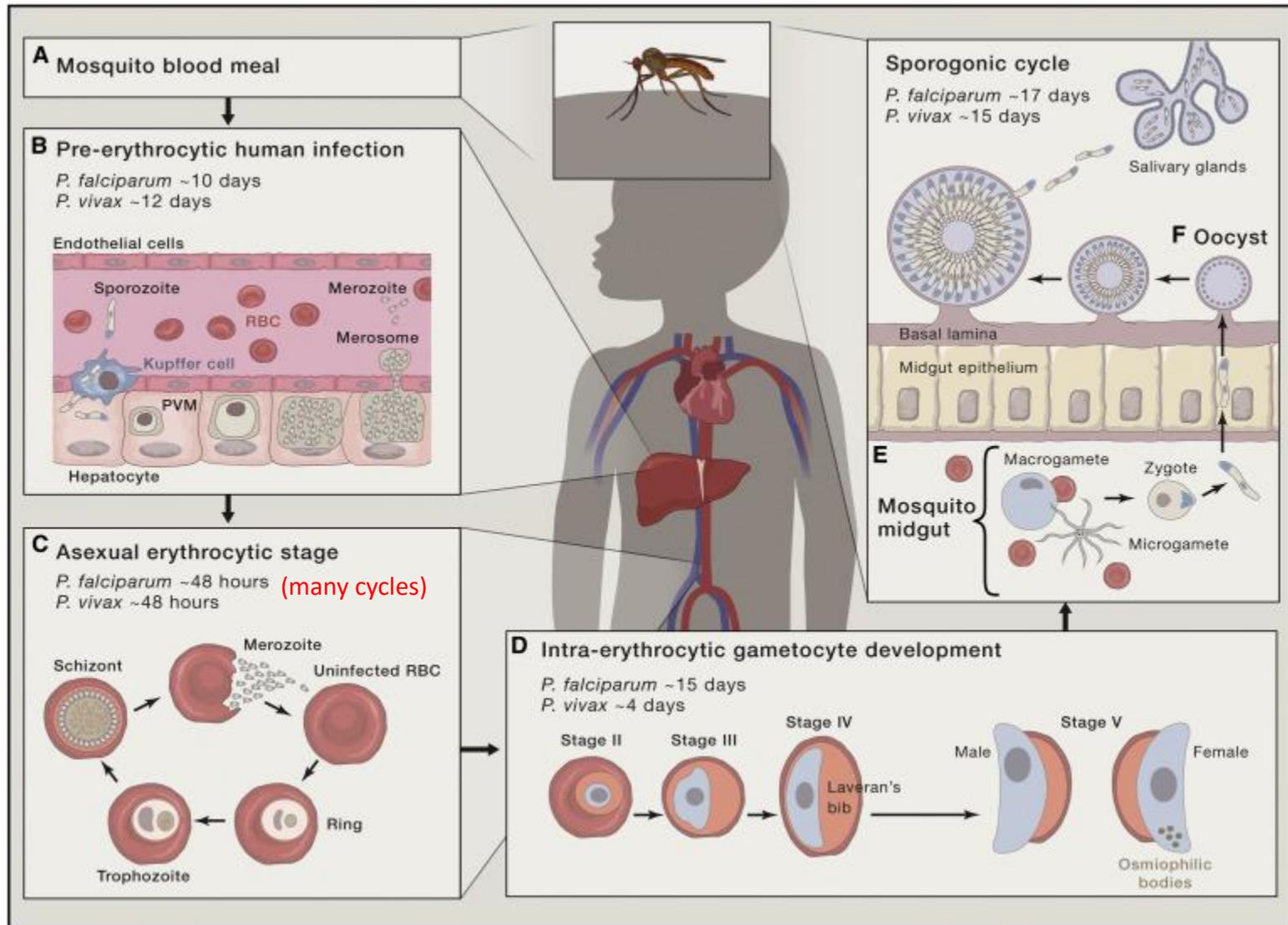
- Reproduction sexuée
- Brève diploïdie

Infections souvent polyclonales

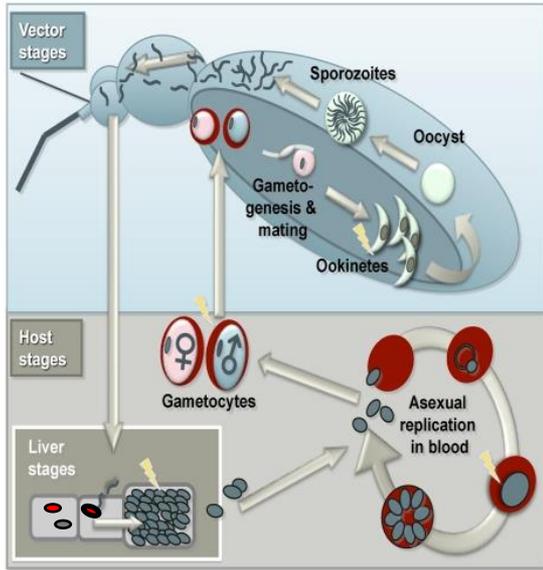
- x10 / 48h
- n = 10⁸ à 10¹²
- **Symptômes**

- Reproduction asexuée
- Incubation
- n = 10⁵

Cycle détaillé (DOI: 10.1016/j.cell.2016.07.055)



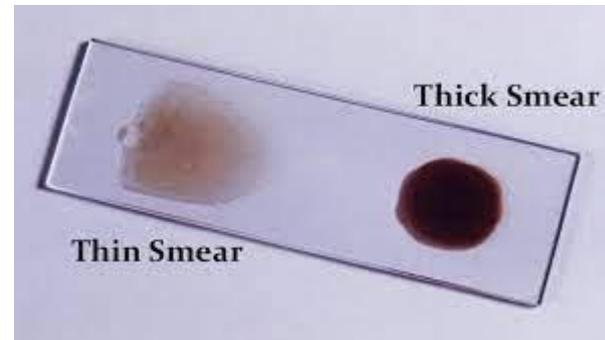
Diagnostic biologique du paludisme



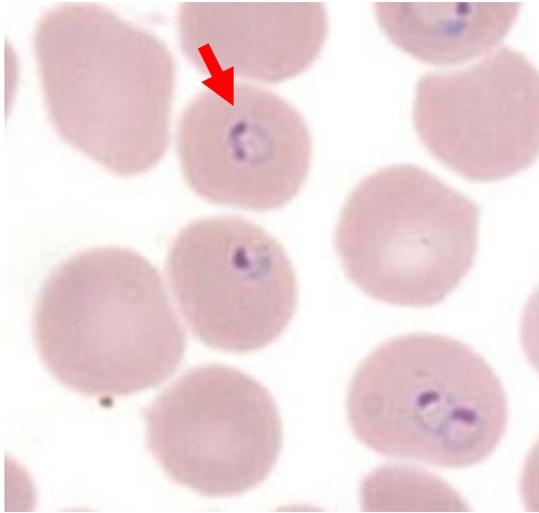
Test de diagnostic rapide



Frottis + goutte épaisse



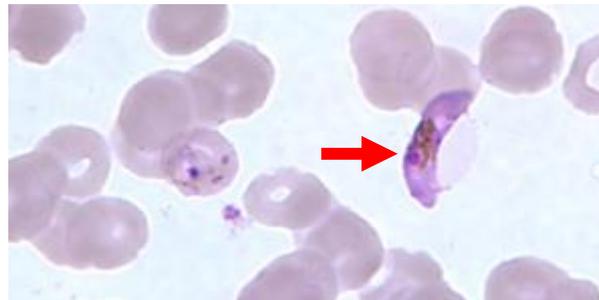
Exemples de formes intraérythrocytaires de *Plasmodium* sp.



trophozoïte jeune
Anneau ou *ring*

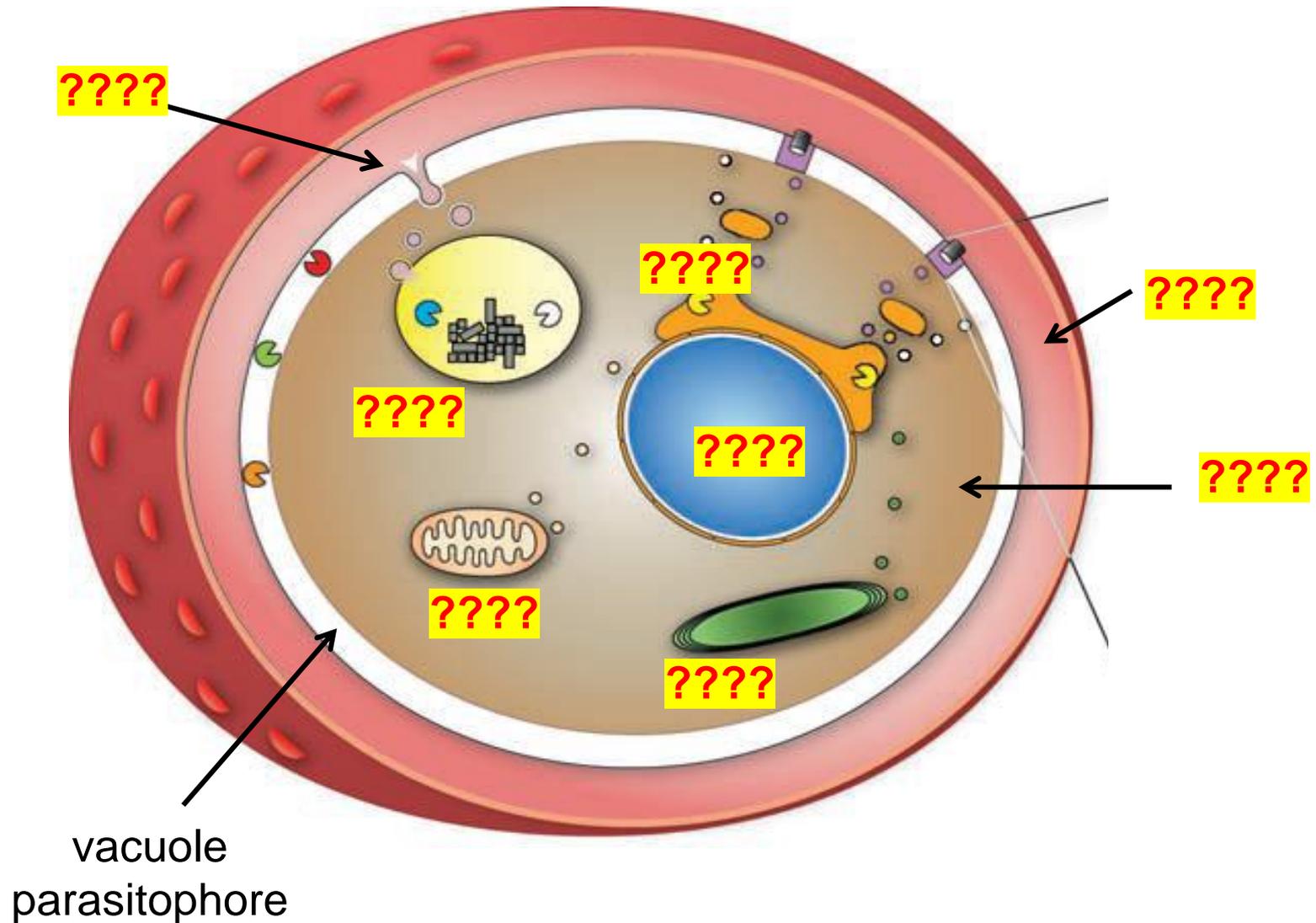


schizonte

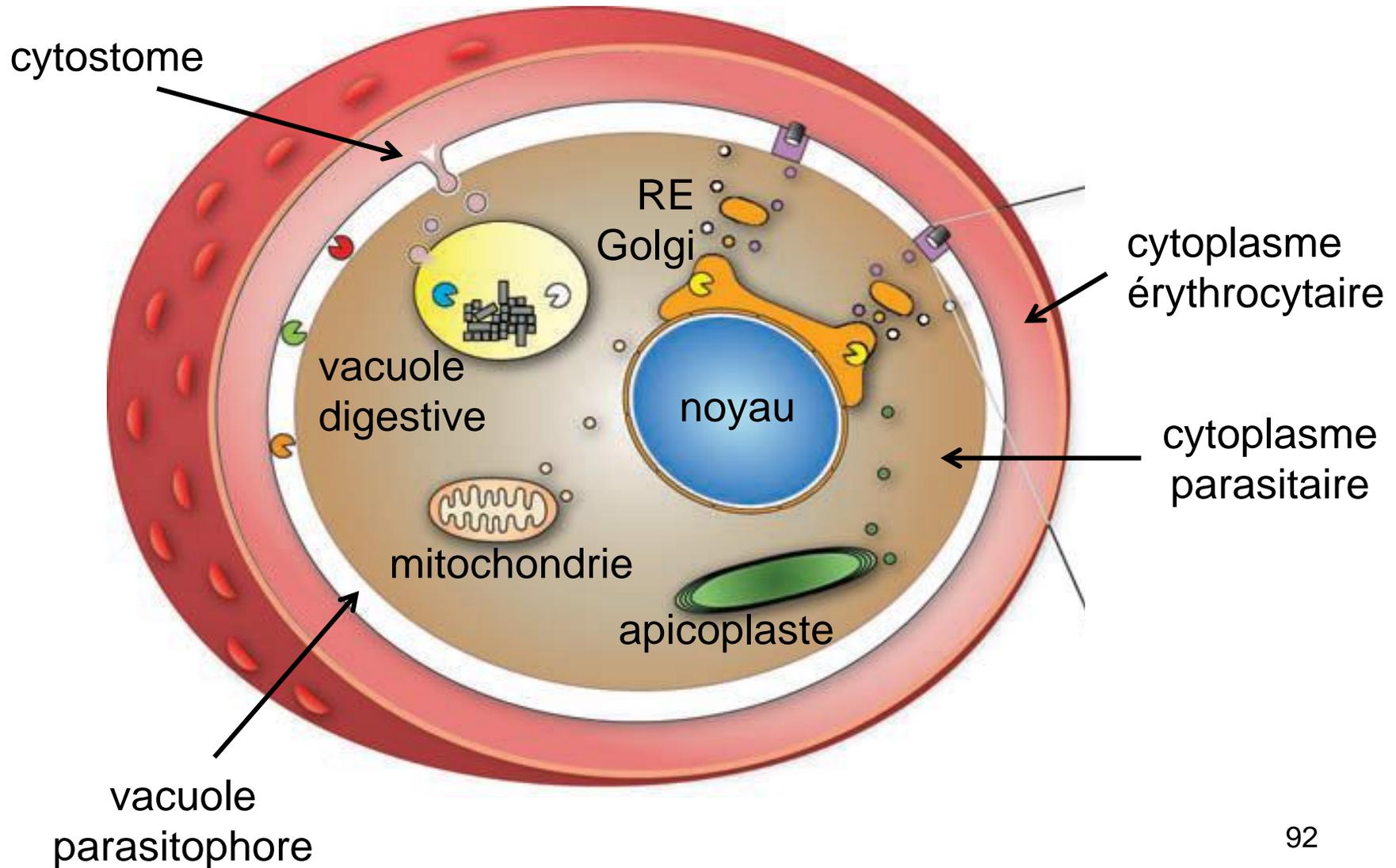


gamétocyte de *P. falciparum*

La cellule parasitaire dans l'érythrocyte



La cellule parasitaire dans l'érythrocyte



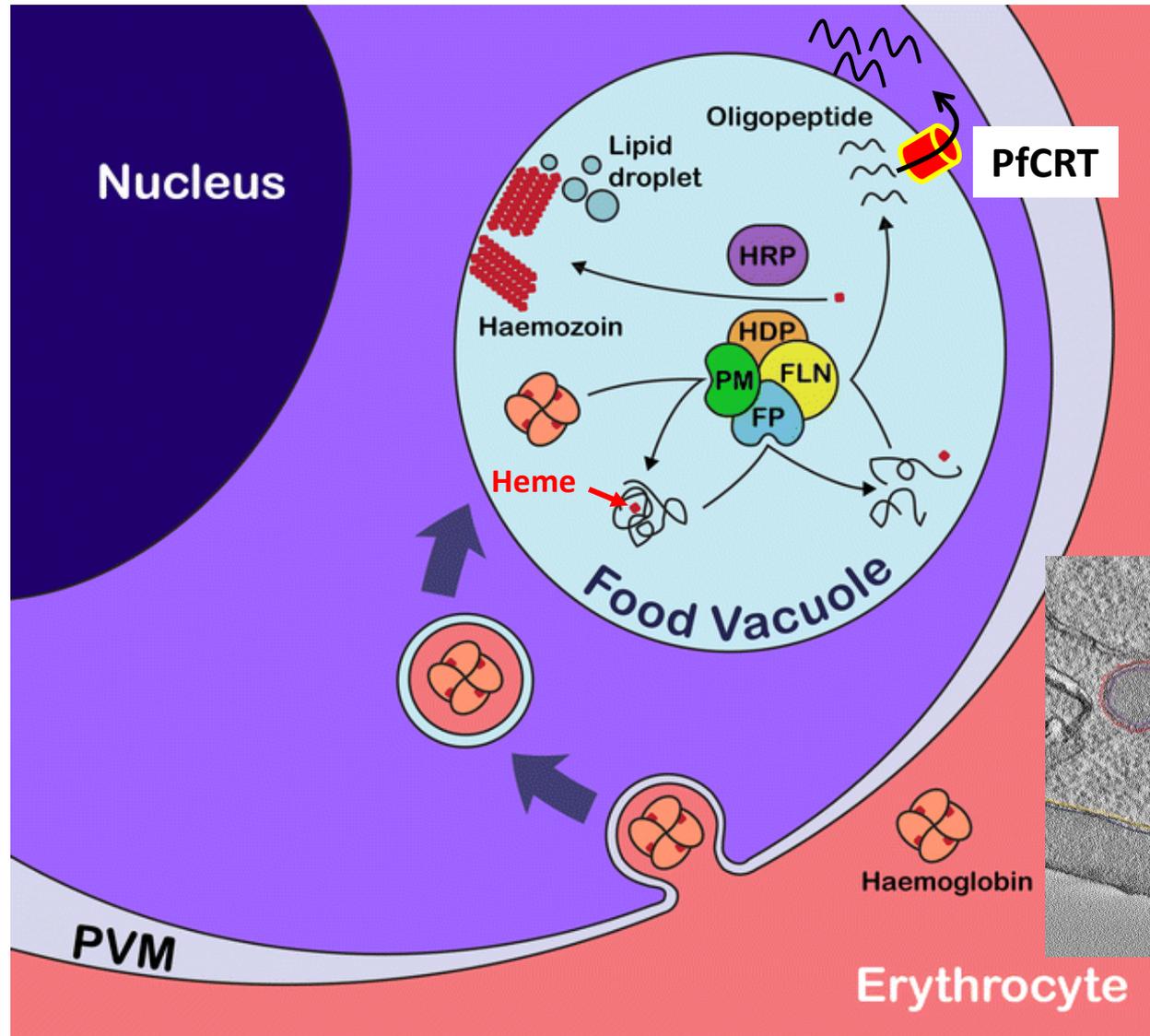
Quelques spécificités du parasite et de l'érythrocyte parasité

Liste non exhaustive, exemples spectaculaires

- Voies d'endocytose et de dégradation de l'hémoglobine chez *P. falciparum*
- Remodelage membranaire de l'érythrocyte parasité
- Nouvelles propriétés de l'érythrocyte parasité

Voies d'endocytose et dégradation de l'hémoglobine chez *P. falciparum*

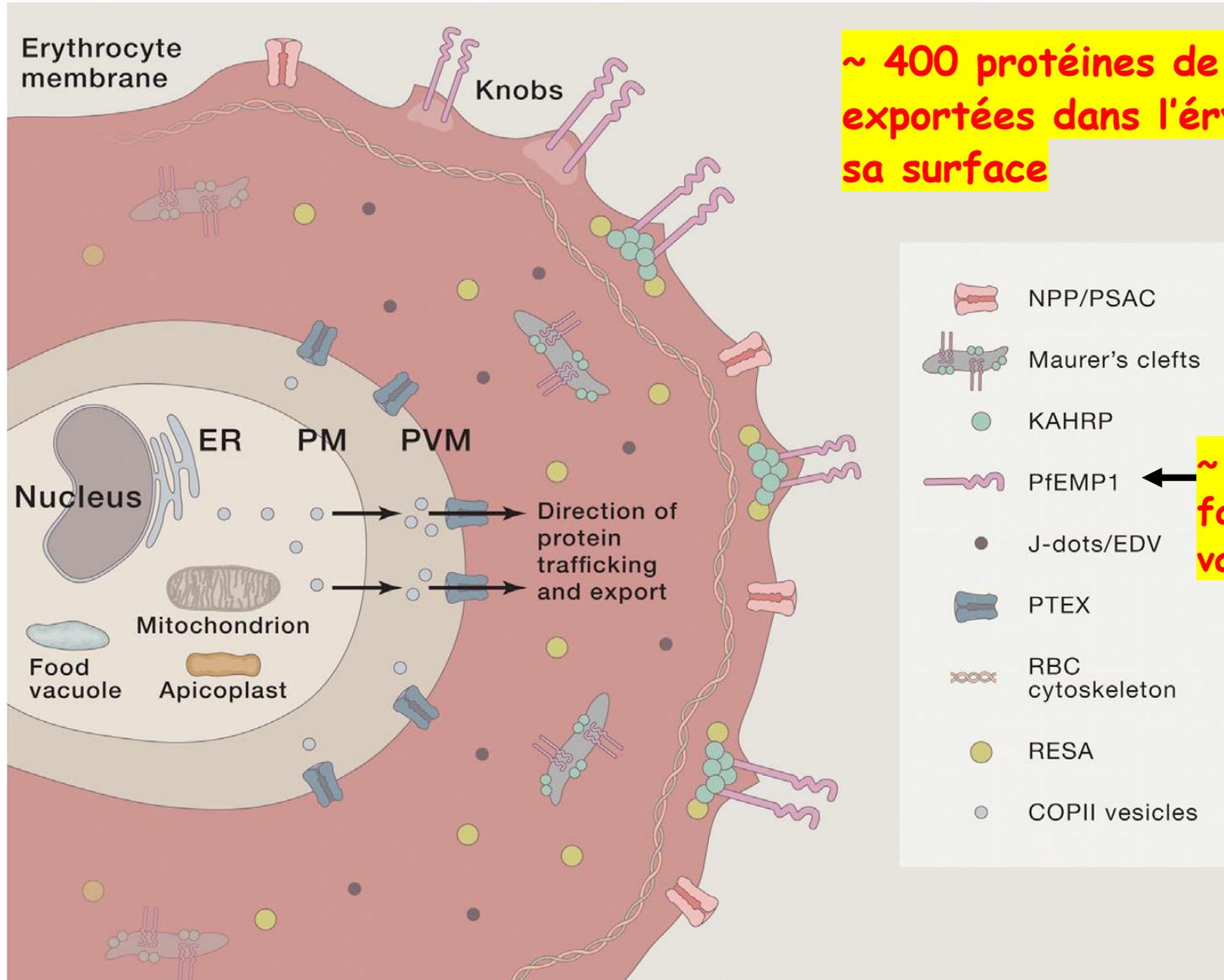
<https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1097-9#Sec6>



plasmepsin (PM)
falcipain (FP)
falcilysin (FLN)

haem detoxification protein (HDP), histidine-rich protein (HRP), parasitophorous vacuole membrane (PVM)

Remodelage membranaire de l'érythrocyte parasité → facteurs de virulence

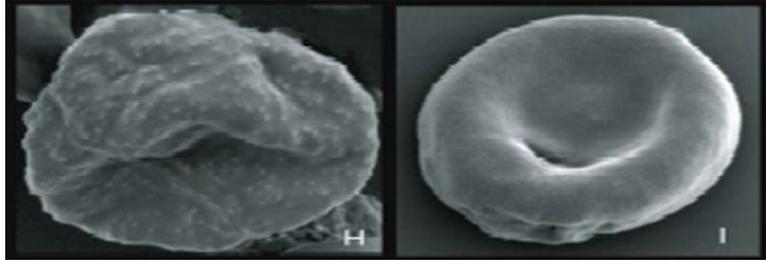


~ 400 protéines de *P. falciparum* exportées dans l'érythrocyte et à sa surface

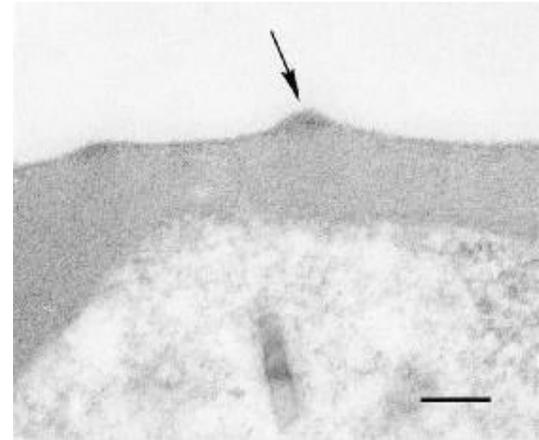
-  NPP/PSAC
-  Maurer's clefts
-  KAHRP
-  PfEMP1
-  J-dots/EDV
-  PTEX
-  RBC cytoskeleton
-  RESA
-  COPII vesicles

~ 50 gènes var famille multigénique variation antigénique

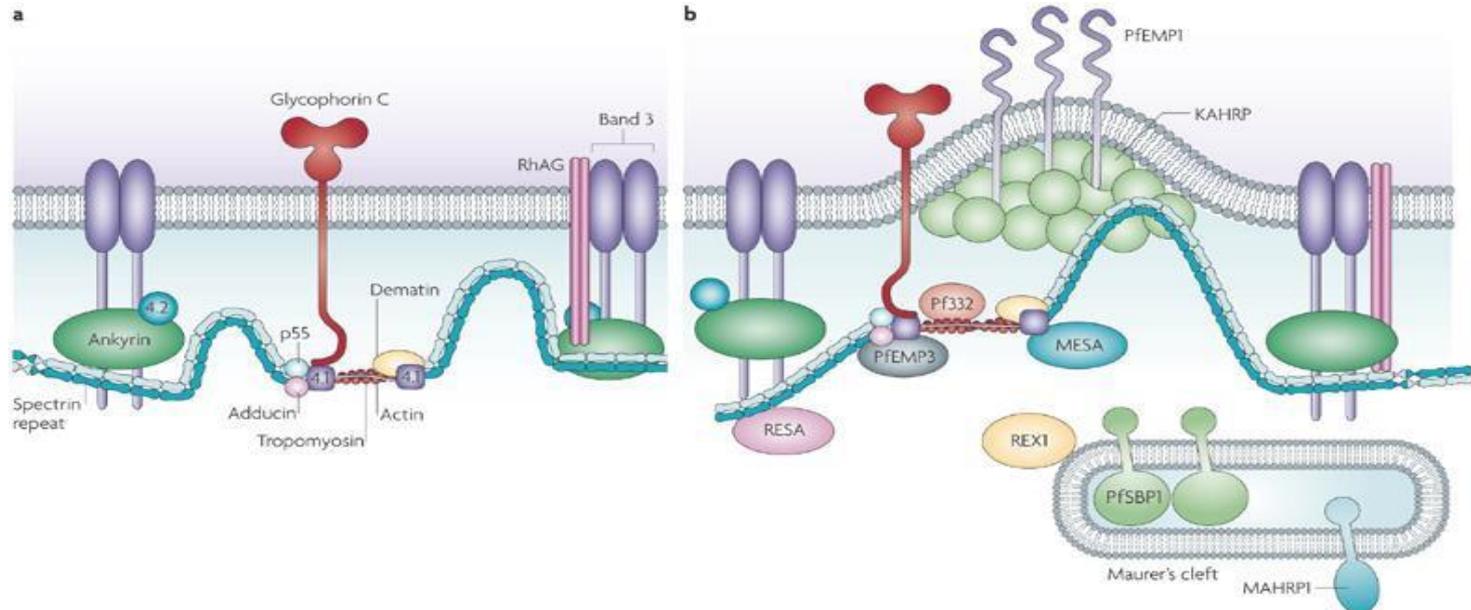
Knobs ou protrusions



Rug M et al. 2006



Aikawa *Exp Parasitol*, 1996

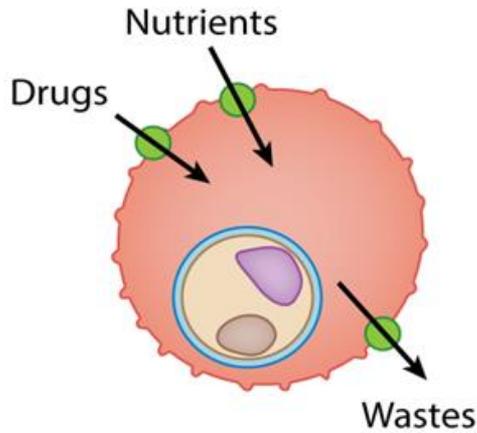


Maier AG et al., *Nature Reviews Microbiology* 2009

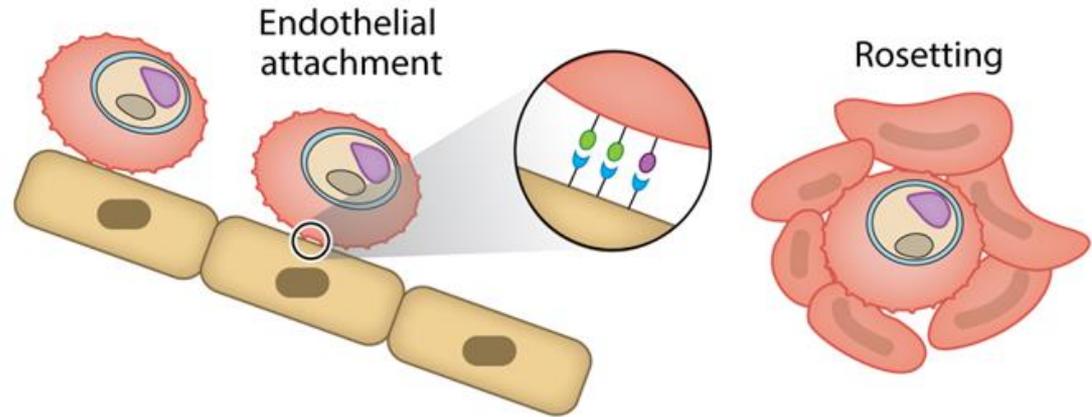
Nouvelles propriétés de l'érythrocyte parasité

→ séquestration des érythrocytes infectés dans la microvasculature (PfEMP1)

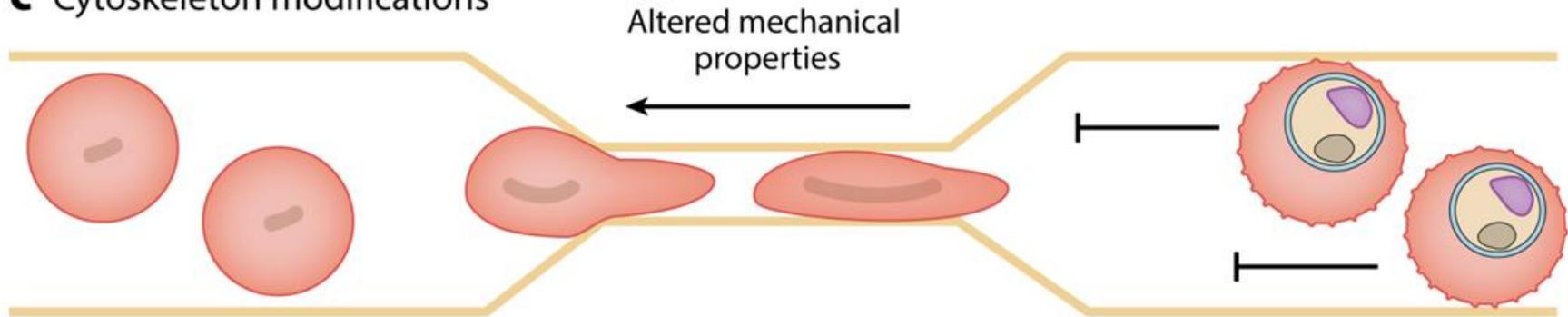
a New permeability pathways



b Cytoadherence

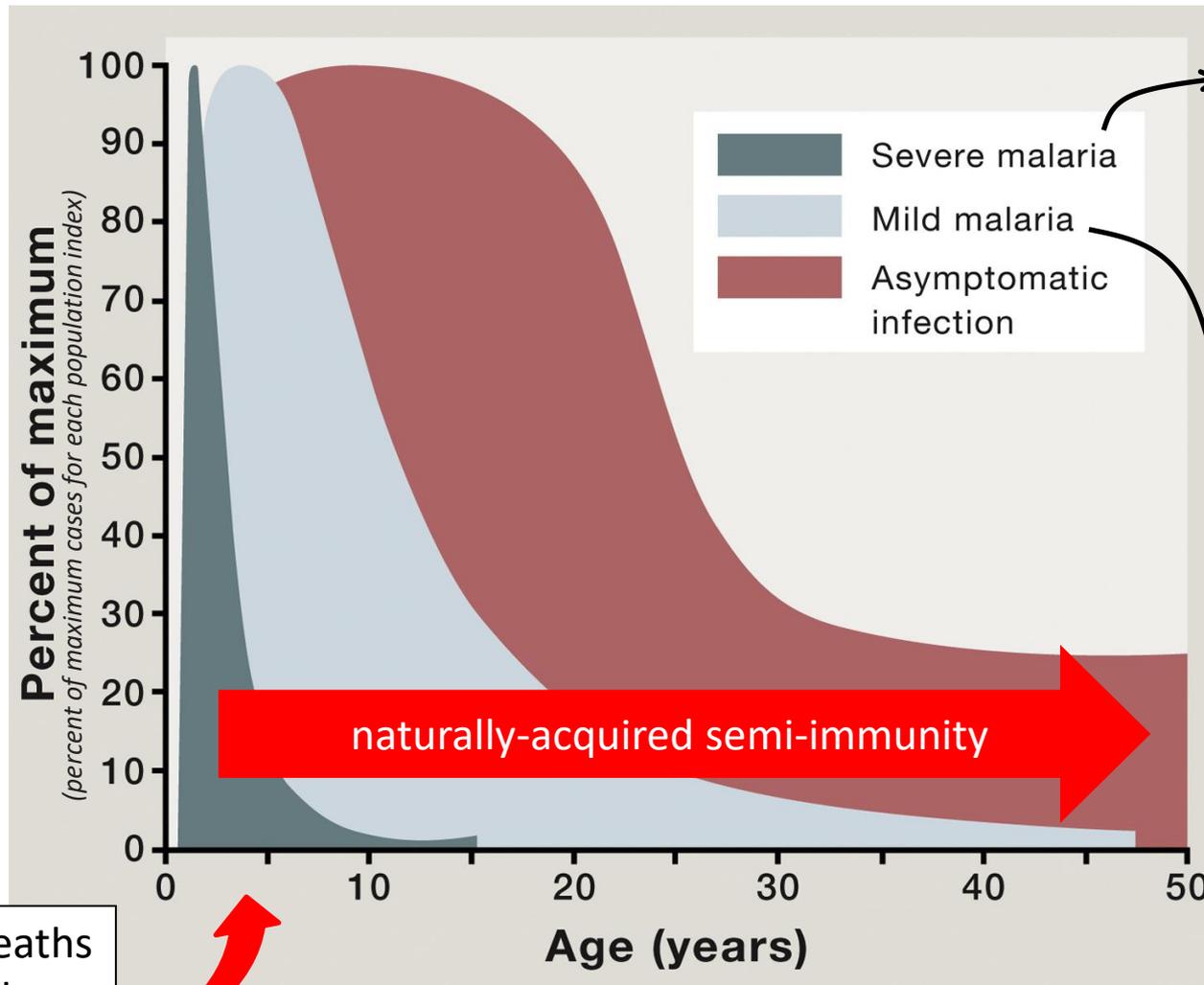


c Cytoskeleton modifications



Spillman *et al*, 2015

Les principales formes cliniques de paludisme

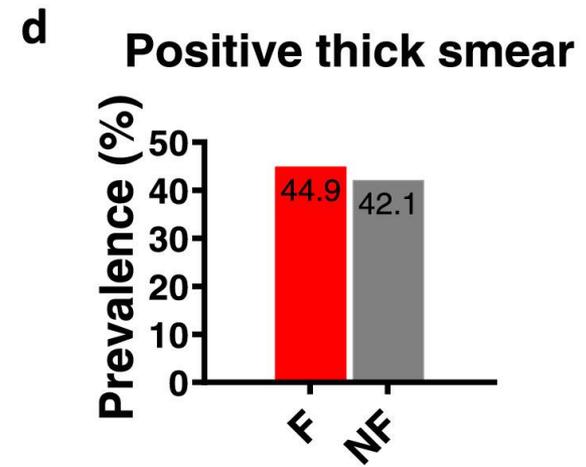
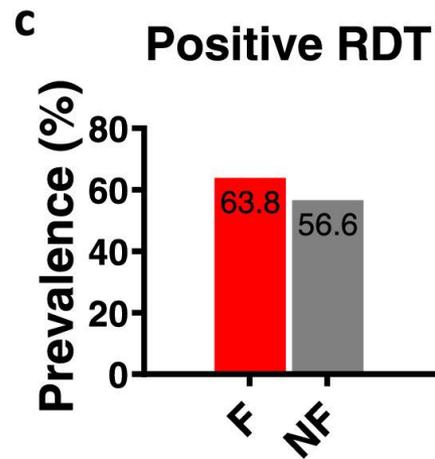
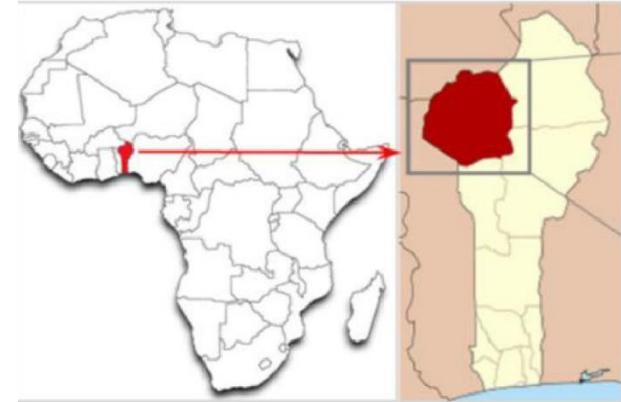
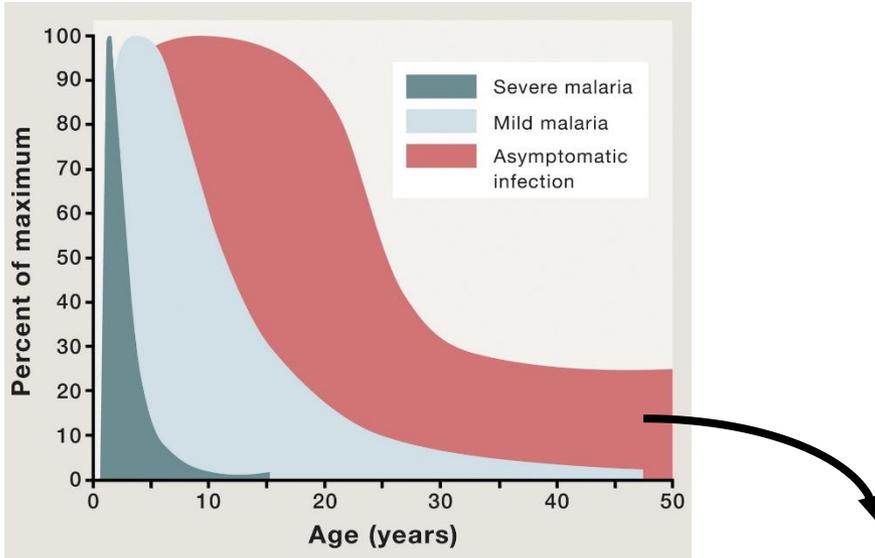


- *Atteintes d'organes, troubles conscience & comportement, coma, etc ...*
- *Anomalies paramètres biologiques (anémie, acidose, ..)*
- *Parasitémie*
- *fièvres, frissons, sueurs, nausées, maux tête, fatigue, etc ...*
- *parasitémie*

<https://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html#:~:text=The%20manifestations%20of%20severe%20malaria,the%20urine%20due%20to%20hemolysis>

Most deaths in children under 5

Porteurs asymptomatiques réservoir de parasites

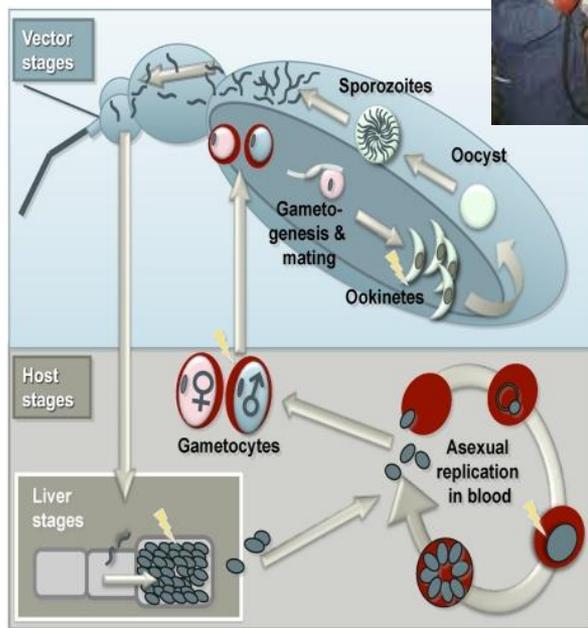


Principaux outils de contrôle de l'endémie (jusqu'en 2023)

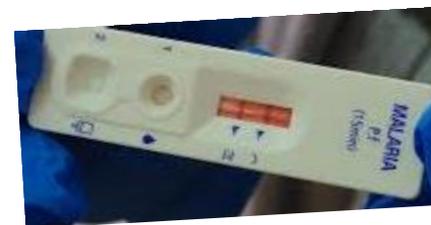
????



????



????



????

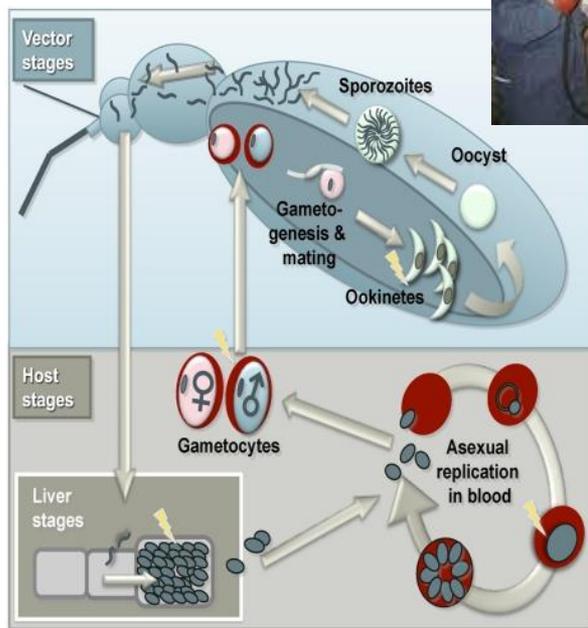


Principaux outils de contrôle de l'endémie (jusqu'en 2023)

Moustiquaire imprégnée d'insecticide



Indoor residual spraying (IRS)



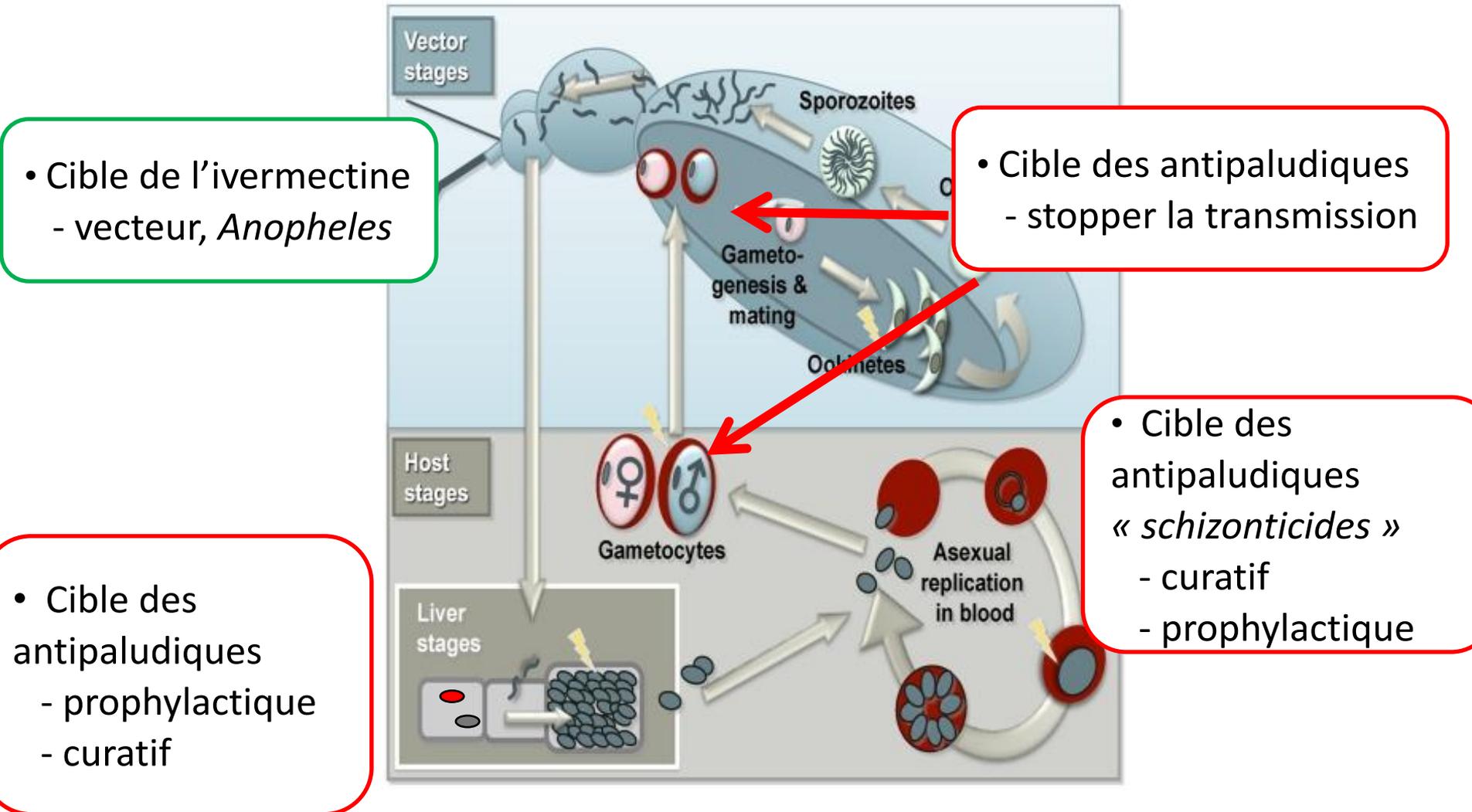
Test diagnostic rapide (RDT)



Traitements antipaludiques



Cycle de *Plasmodium* et contrôle médicamenteux

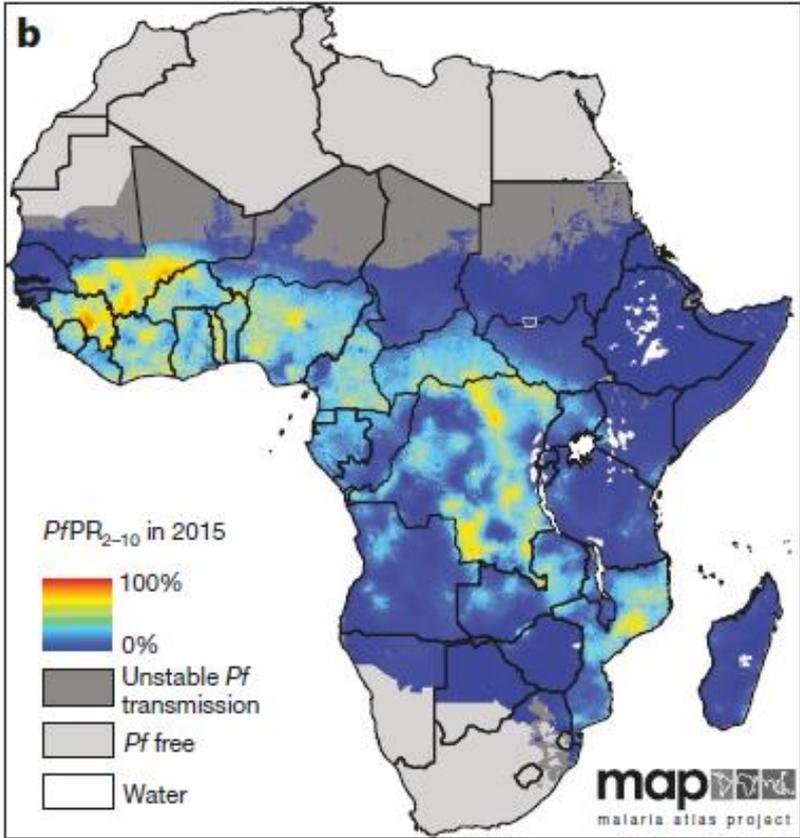
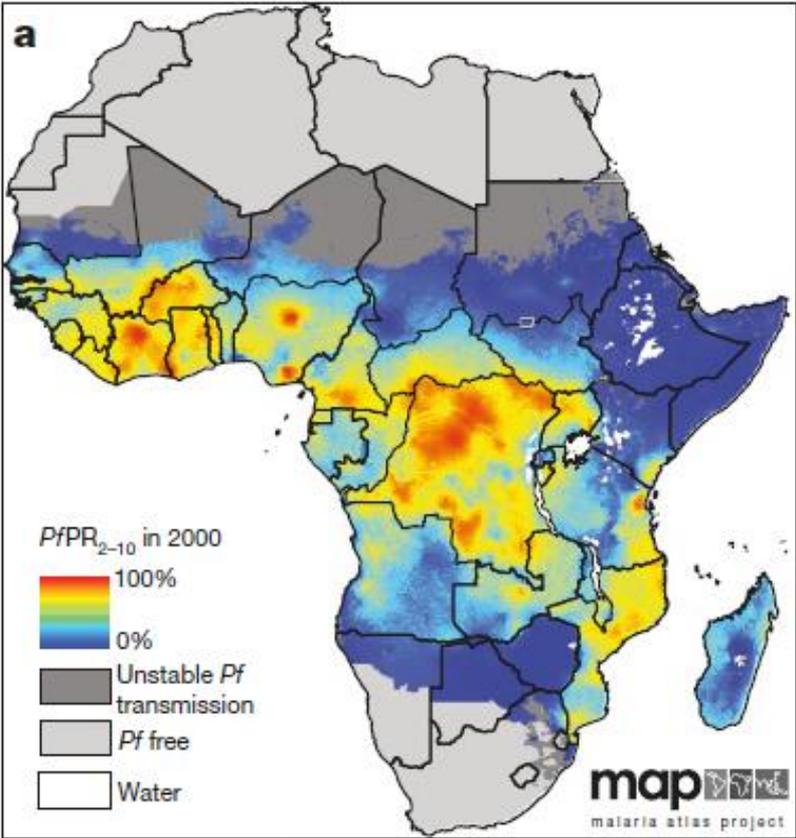


rechute à *P. vivax*, *P. ovale* / primaquine

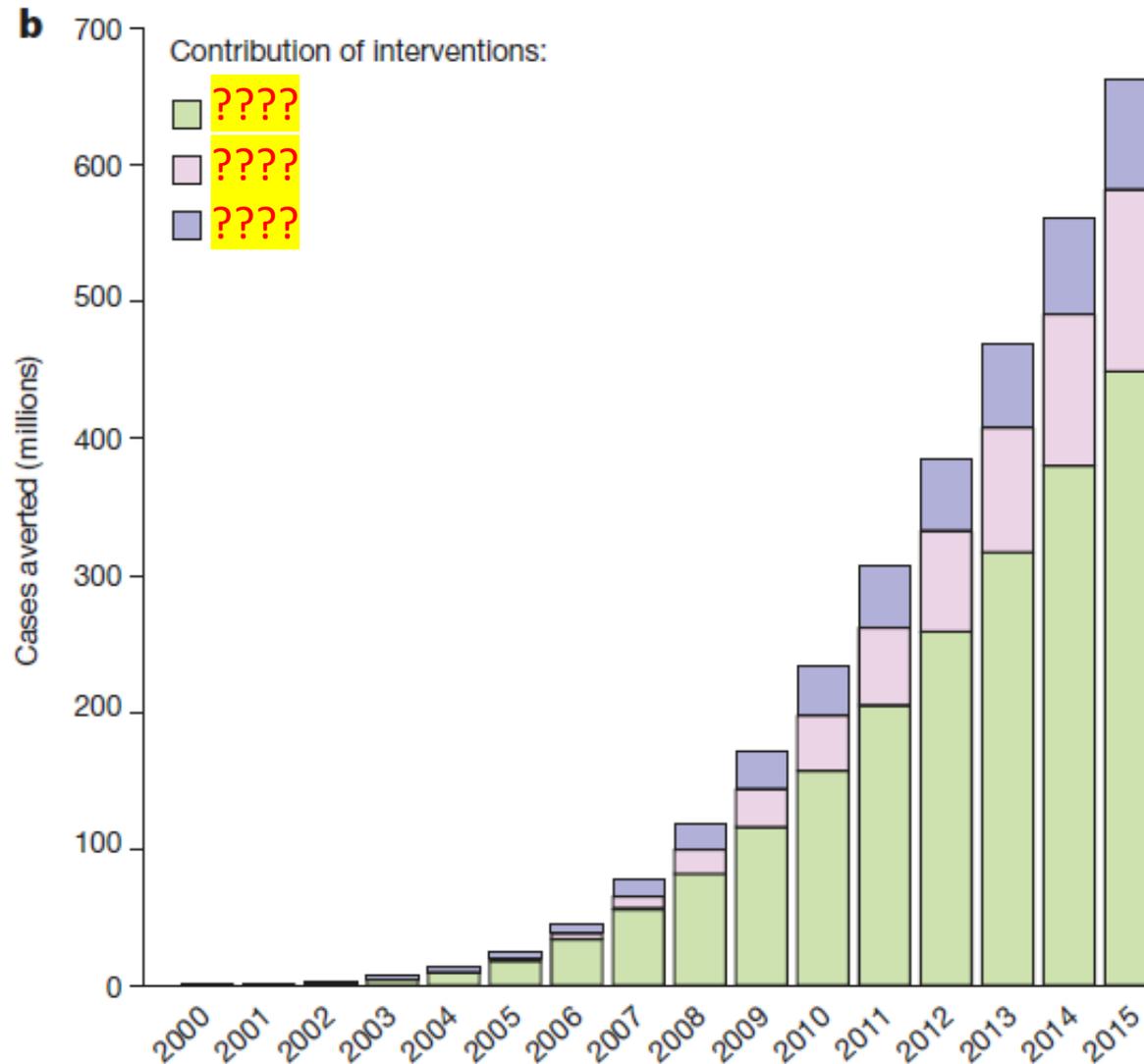
Evolution de la prévalence des infections chez les enfants de 2 à 10 ans

2000

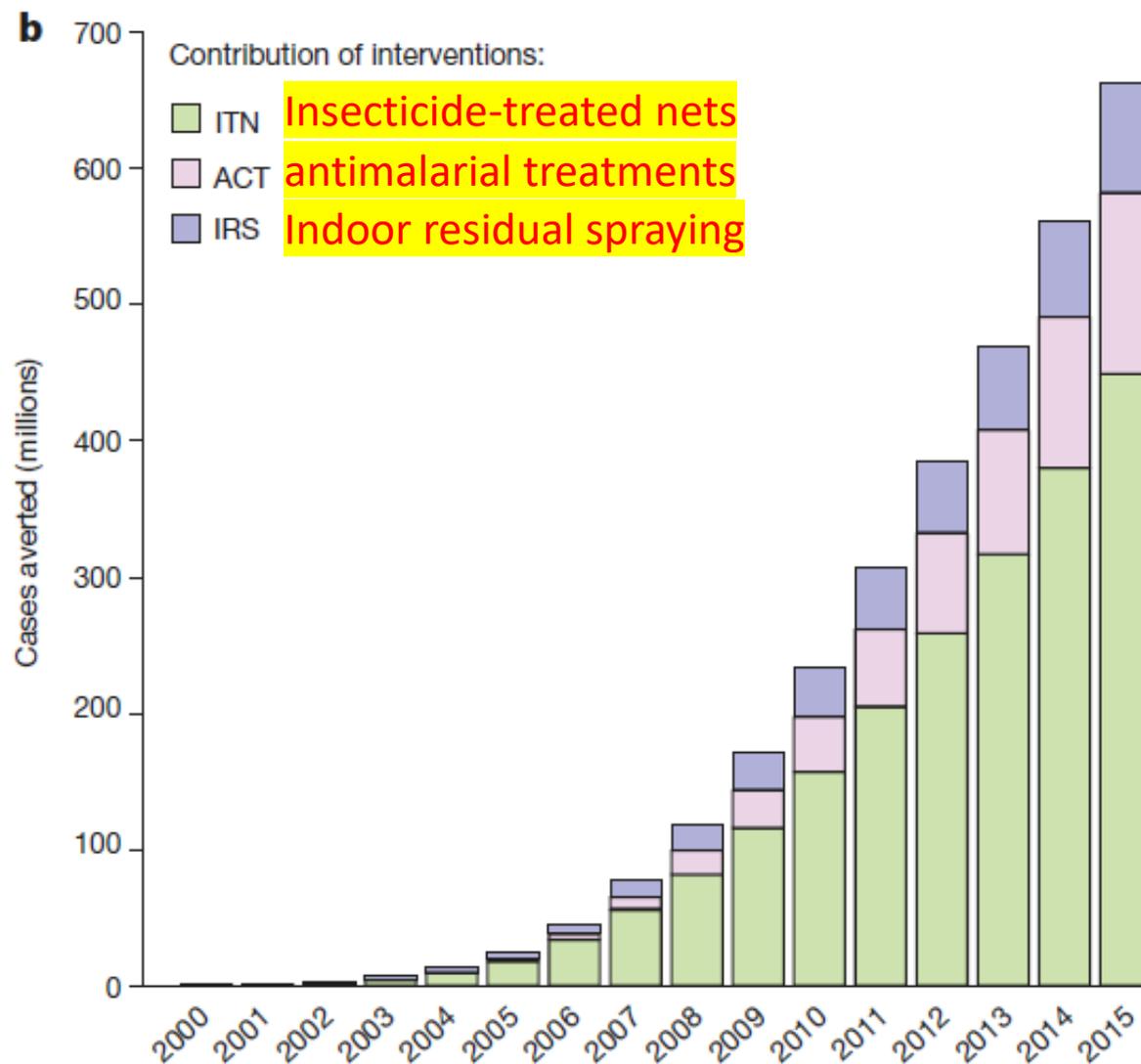
2015



Effet des principales interventions sur le nombre de cas de paludisme en Afrique chez les enfants de 2 à 10 ans



Effet des principales interventions sur le nombre de cas de paludisme en Afrique chez les enfants de 2 à 10 ans

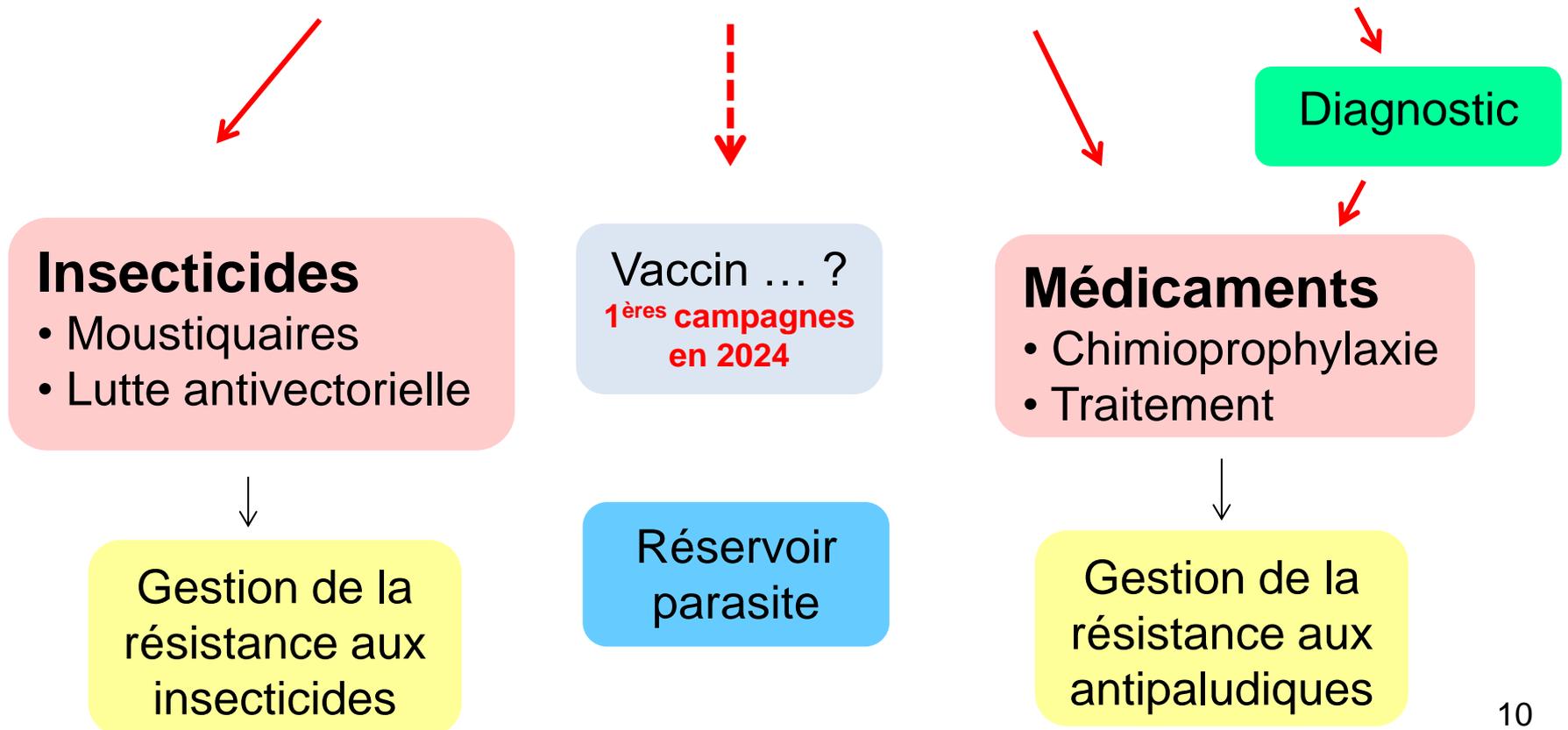


**249 millions de malades et 608 000 décès
(OMS, rapport 2023 sur données 2022)**

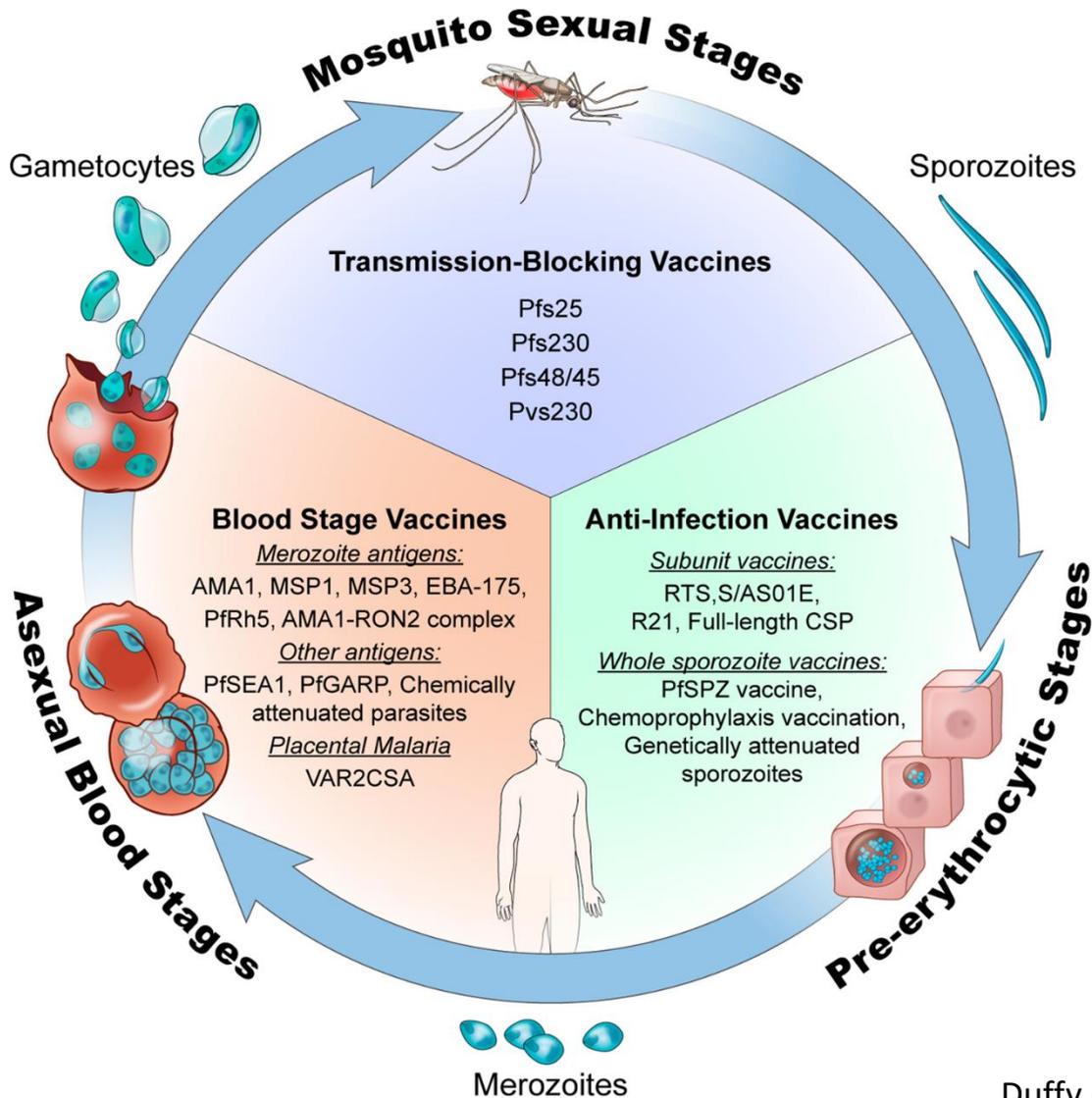
**Quels sont les obstacles
au contrôle du paludisme ?**

Contrôle biologique du paludisme

MISE EN PLACE COORDONNÉE A GRANDE ÉCHELLE

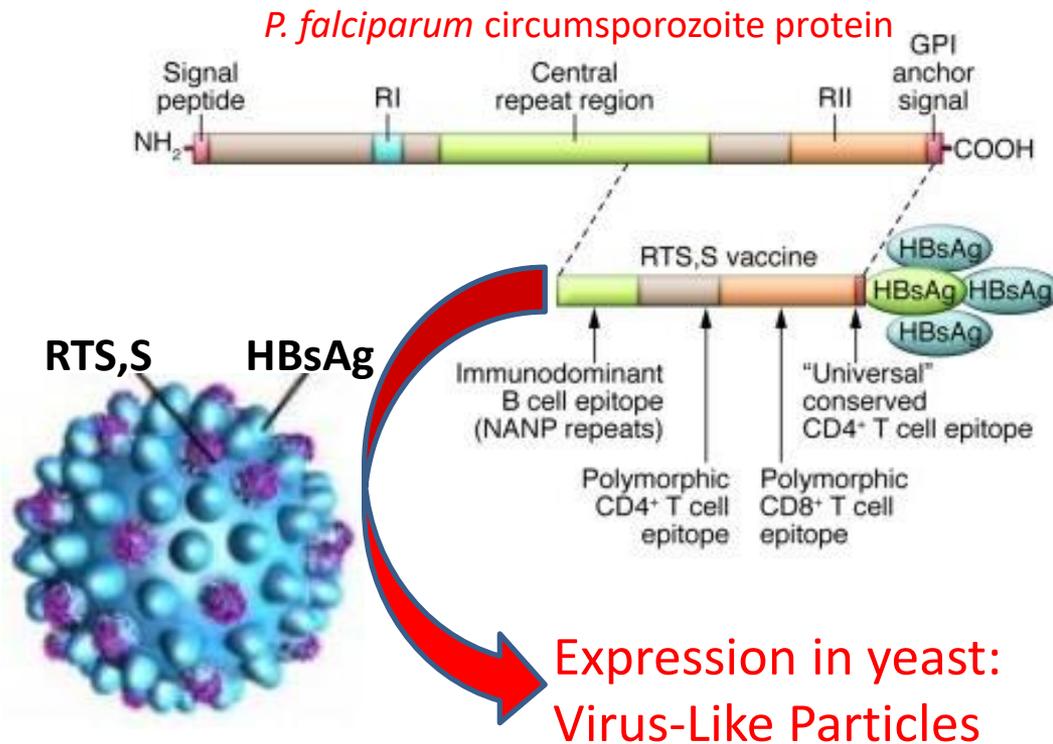


Vaccins antipaludiques - stades ciblés



The 'first' malaria vaccine: RTS,S/Mosquirix

Anti-infection approach



The 'first' malaria vaccine: RTS,S/Mosquirix



- **Phase III trial initiated in 2009**
- **RTS,S/AS01E (liposomal adjuvant)**
- Randomized double blinded protective efficacy trial
- 16 000 children, 11 sites, 7 countries

6 000 children (5 to 17 months) vaccinated and followed over 12 months:

Protection against clinical malaria: **50%**; severe malaria: **45%** N Engl J Med. 2011

6 500 infants (6 to 12 weeks) vaccinated concurrently with EPI and followed for 12 months:

Protection against clinical malaria: **30%**; severe malaria: **26%** N Engl J Med. 2012

4 years follow up (children, 5-17 months):

Efficacy over 4 years: **28%** (3-dose regimen) & **36%** (4th dose month 20) Lancet 2015

4 years follow up (infants, 6-12 weeks):

Efficacy over 4 years: **18%** (3-dose regimen) & **26%** (4th dose month 20) Lancet 2015

Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial

Mehreen S Dattoo, Alassane Dicko*, Halidou Tinto*, Jean-Bosco Ouédraogo, Mainga Hamaluba†, Ally Olotu‡, Emma Beaumont, Fernando Ramos Lopez, Hamtandi Magloire Natama, Sophie Weston, Mwajuma Chemba, Yves Daniel Compaore, Djibrilla Issiaka, Diallo Salou, Athanase M Some, Sharon Omenda, Alison Lawrie, Philip Bejon, Harish Rao, Daniel Chandramohan, Rachel Roberts, Sandesh Bharati, Lisa Stockdale, Sunil Gairola, Brian M Greenwood, Katie J Ewer‡, John Bradley, Prasad S Kulkarni, Umesh Shaligram, Adrian V S Hill, the R21/Matrix-M Phase 3 Trial Group§

THE LANCET

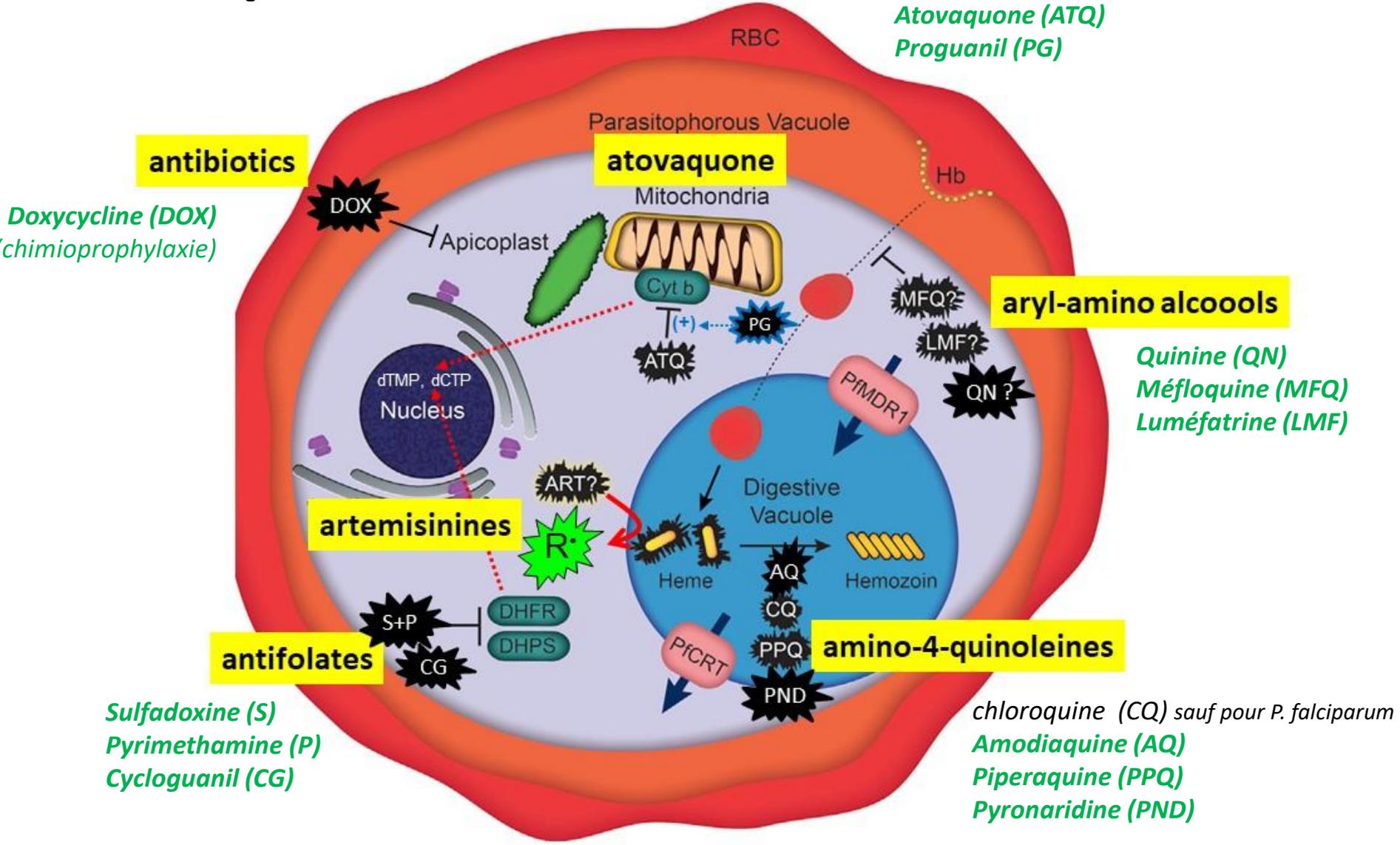


R21 is a virus-like particle comprising the central repeats of Asn-Ala-Asn-Pro (NANP) and C-terminal sequence of circumsporozoite protein fused to the hepatitis B surface antigen (HBsAg). R21 differs from RTS,S as all, rather than 20%, of HBsAg molecules are fused to the NANP repeat and C-terminus of circumsporozoite protein ([appendix p 12](#)). R21 is administered with a saponin adjuvant, Matrix-M, is used at a low dose of 5 µg, and was designed to maximise durable antibodies to the central NANP repeat sequence of the circumsporozoite protein antigen.^{6, 7, 8, 9} These NANP antibody responses correlate with vaccine efficacy in phase 2 trials.^{10, 11} We previously reported 24 month efficacy of 75% and 77% for time to first episode and multiple episodes of clinical malaria, respectively, with four doses of R21/Matrix-M in children aged 5–17 months at enrolment in Nanoro, Burkina Faso, in a phase 2b study.^{10, 11}

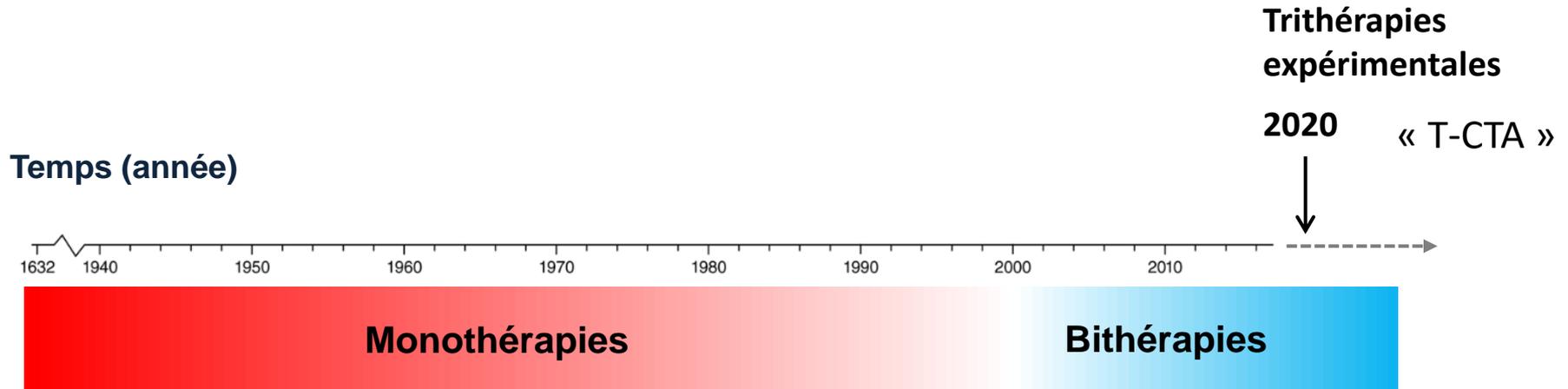
80% of malaria deaths in the WHO African region are in children younger than 5 years.¹ In this multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial, we aimed to assess the safety and efficacy of R21/Matrix-M vaccine in the extended age range of 5–36 months of age at the first dose, rather than from 5–17 months.



Modes d'action des antipaludiques utilisés en clinique humaine



Chronologie de l'utilisation des antipaludiques



Quinine (QN)

Chloroquine (CQ)

Sulfadoxine + Pyriméthamine (SP)

Méfloquine (MFQ)

Amodiaquine (AQ)

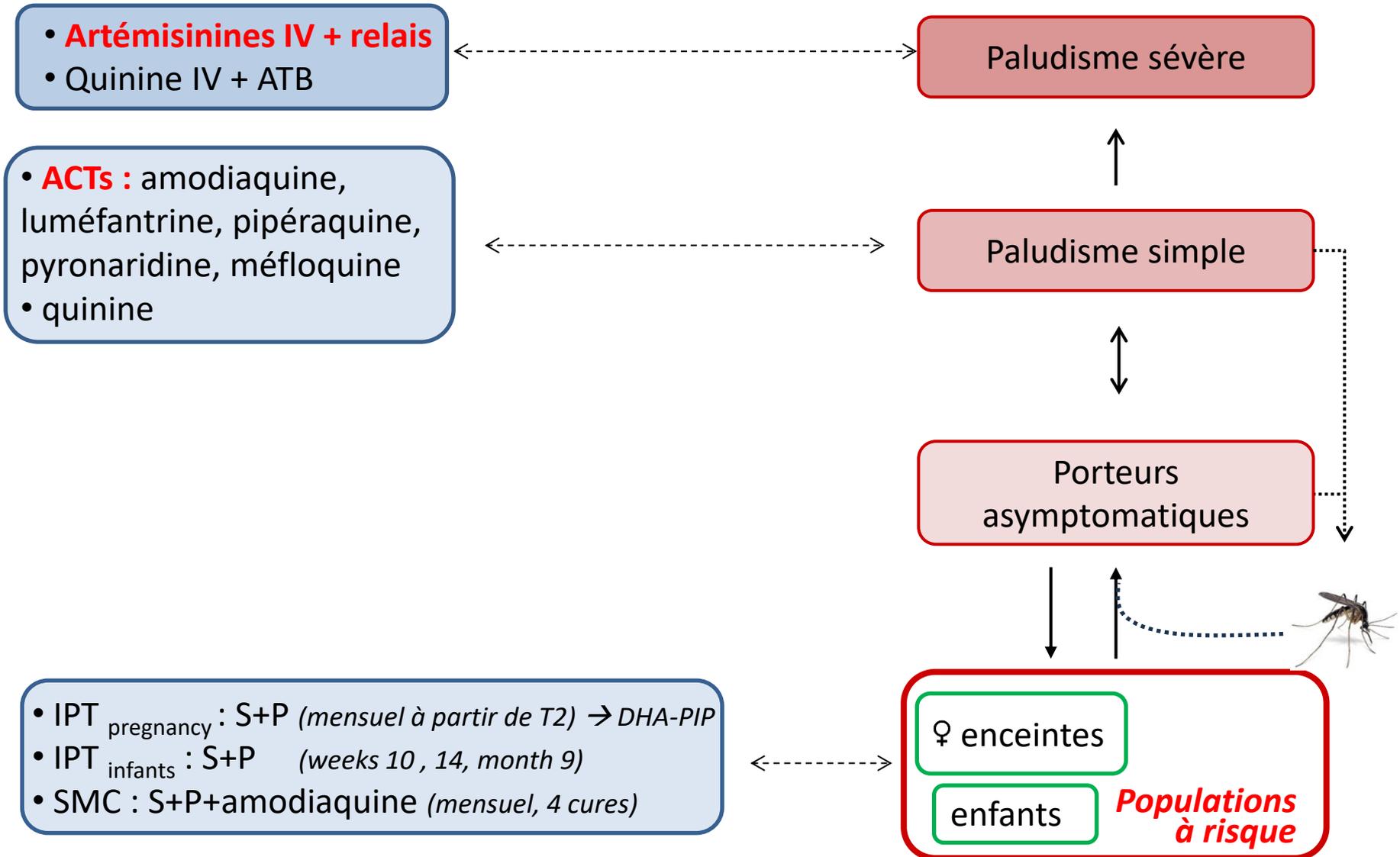
« CTA »

*Combinaisons Thérapeutiques
à base d'Artémisinine
(traitement paludisme simple)*

↘ **apparition résistance**

Stratégies thérapeutiques recommandées par l'OMS

Zones d'endémie



Fréquence et étendue géographique des mutations de résistance aux principaux antipaludiques

Pf7: an open dataset of *Plasmodium falciparum* genome variation in 20,000 worldwide samples

DOI: [10.12688/wellcomeopenres.18681.1](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.18681.1)

Resistance		America	Africa				Asia				Oceania
mutation	drug	South	West	Central	East	N-East	S-East	F-East	SEW	SEE	PNG
<i>crt</i> 76T	CQ	100%	29%	61%	24%	40%	31%	94%	99%	95%	96%
<i>dhfr</i> 108N	PYR	64%	87%	100%	96%	98%	64%	100%	100%	99%	99%
<i>dhfr</i> ^{3mut}	PYR	0%	77%	85%	80%	61%	1%	46%	86%	89%	0%
<i>dhps</i> 437G	SULF	60%	78%	97%	83%	82%	8%	89%	100%	83%	69%
<i>dhfr-dhps</i> ^{5m}	P+S	0%	0%	2%	9%	2%	0%	13%	79%	14%	0%
<i>mdr1</i> ^{CNV}	MQ	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	29%	5%	1%
<i>k13</i> WHO	ART	0%	0%	0%	0%	13%	0%	0%	36%	58%	1%
<i>pm2-3</i> ^{CNV}	PPQ	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	37%	0%
<i>K13+mdr1</i>	AS+ MQ	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	10%	4%	0%
<i>K13+pm2-3</i>	DHA + PPQ	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	35%	0%

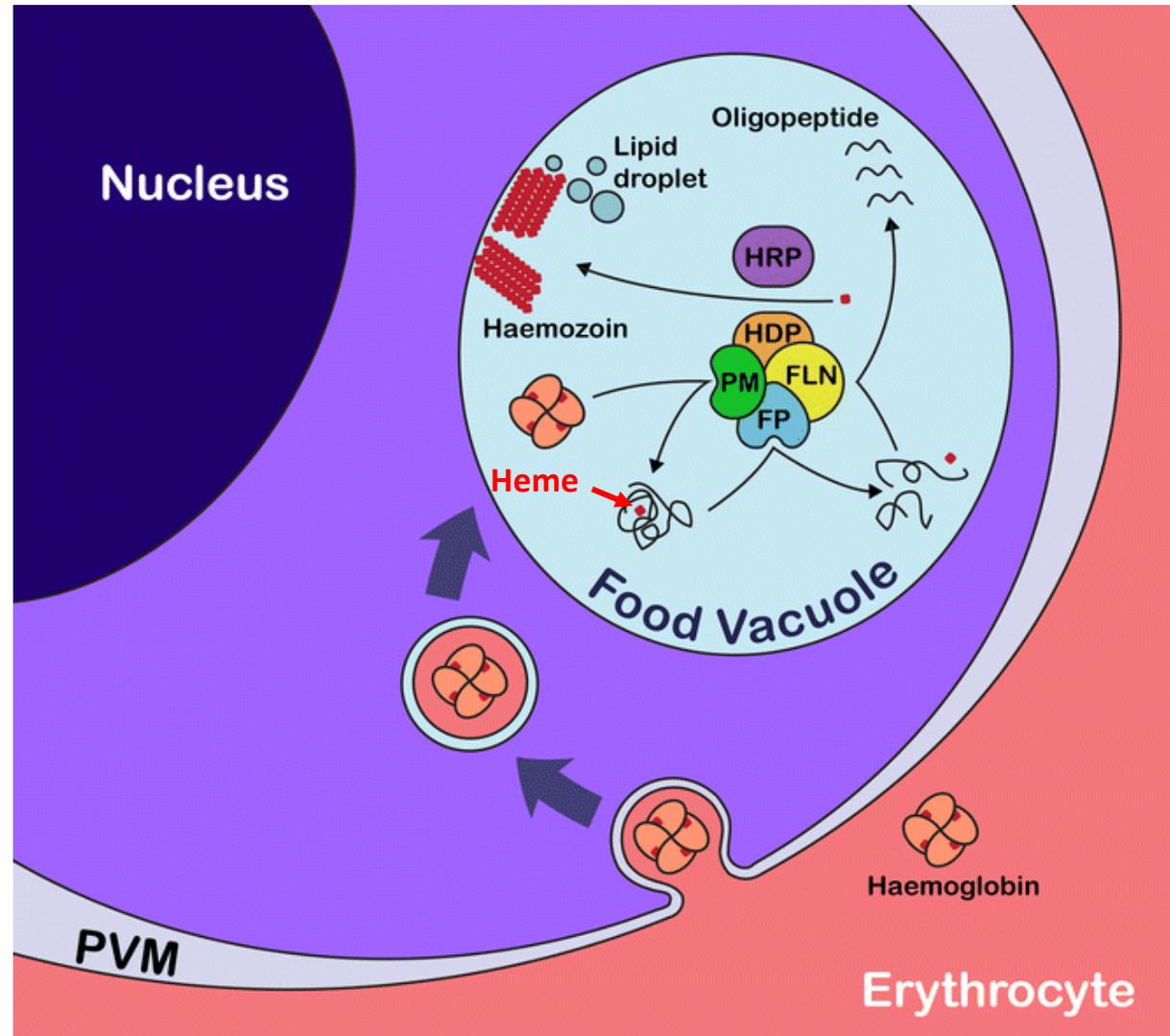
CQ chloroquine, PYR (P) pyrimethamine, SULF (S) sulfadoxine, MQ mefloquine, ART artemisinins, PPQ piperazine, AS artesunate, DHA dihydroartemisinin

Voies d'endocytose et dégradation de l'hémoglobine chez *P. falciparum*

<https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1097-9#Sec6>

**CIBLE DES
amino-4
QUINOLÉINES**

**BIO ACTIVATION
ARTEMISININES**



plasmepsin (PM), falcipain (FP), falcilysin (FLN), haem detoxification protein (HDP) and histidine-rich protein (HRP), parasitophorous vacuole membrane (PVM)

EXEMPLE # 1 – RÉSISTANCE À LA CHLOROQUINE

Gène *pfcr*

La chloroquine inhibe la détoxification de l'hème en hémotoïne

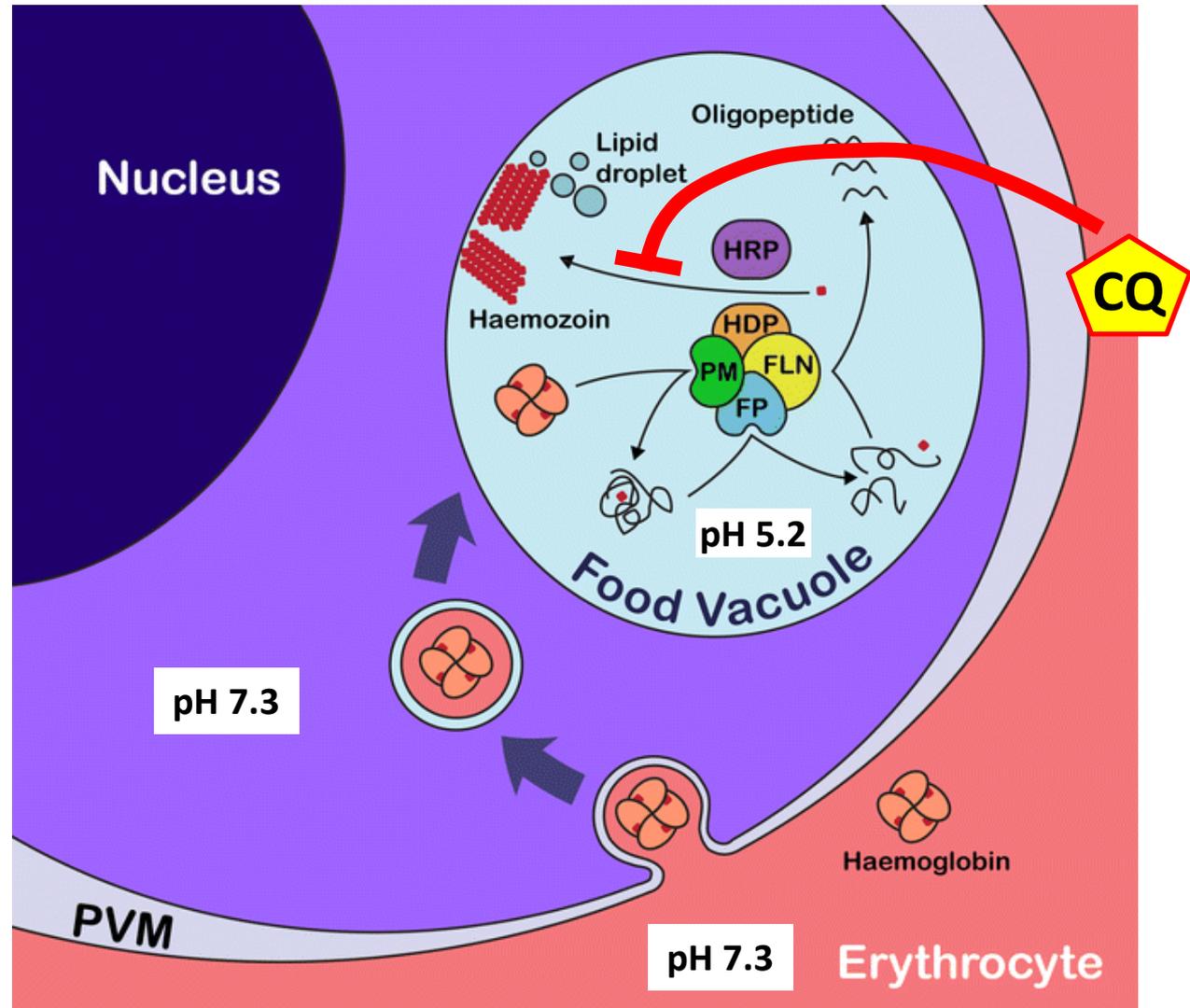
CIBLE DES amino-4 QUINOLÉINES

Chloroquine (CQ)



Base faible

- CQ
 - CQH⁺
 - CQH₂²⁺
- } lysosomotrope



plasmepsin (PM), falcipain (FP), falcilysin (FLN), haem detoxification protein (HDP) and histidine-rich protein (HRP), parasitophorous vacuole membrane (PVM)

P. falciparum Chloroquine Resistance Transporter (PfCRT)

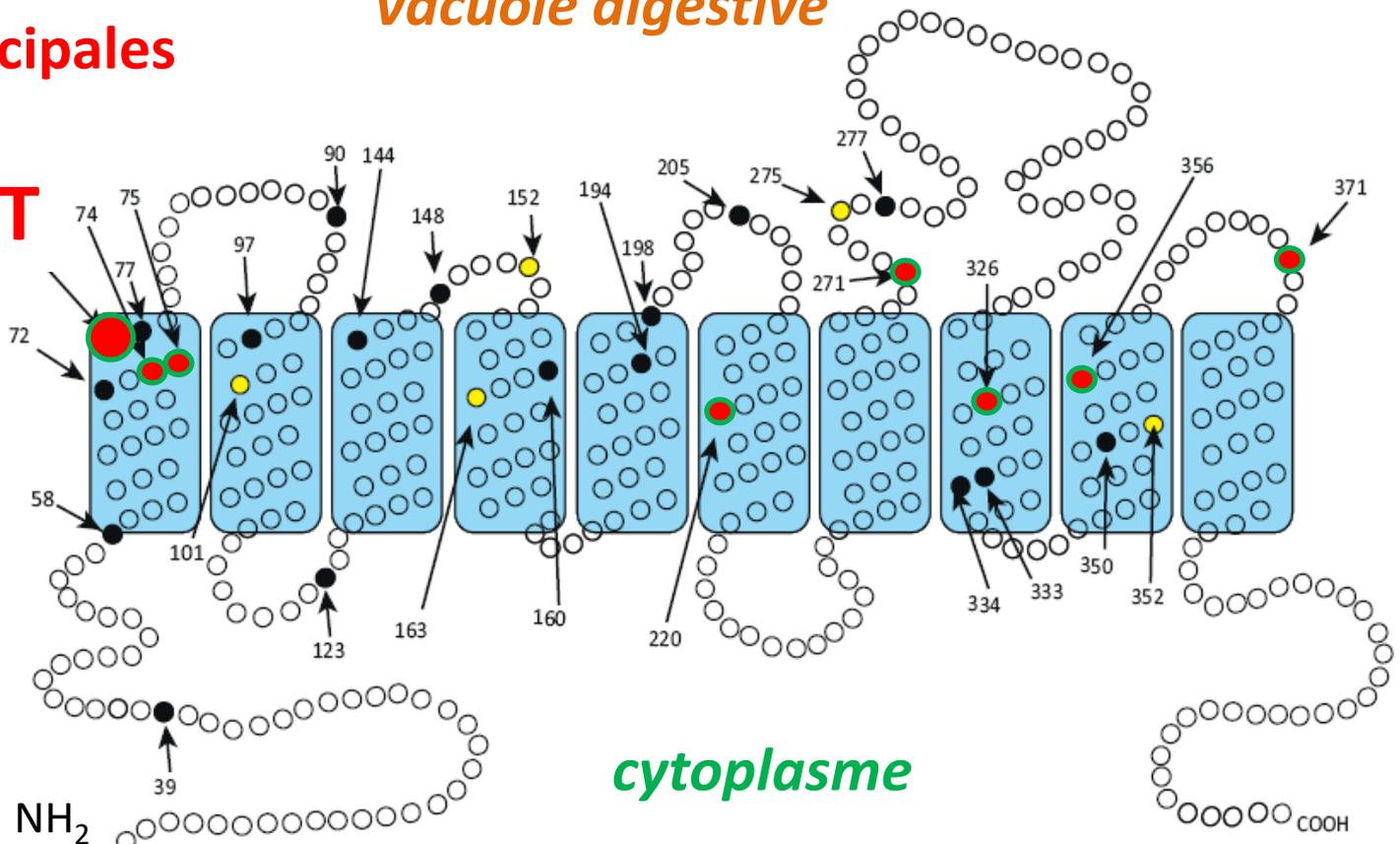
- Transporteur localisé à la membrane de la vacuole digestive
- Fonction essentielle : *knock-out* (KO) impossible ; transport d'oligopeptides
- Mutations de résistance = changements d'acides aminés

mutations principales

vacuole digestive

K76T

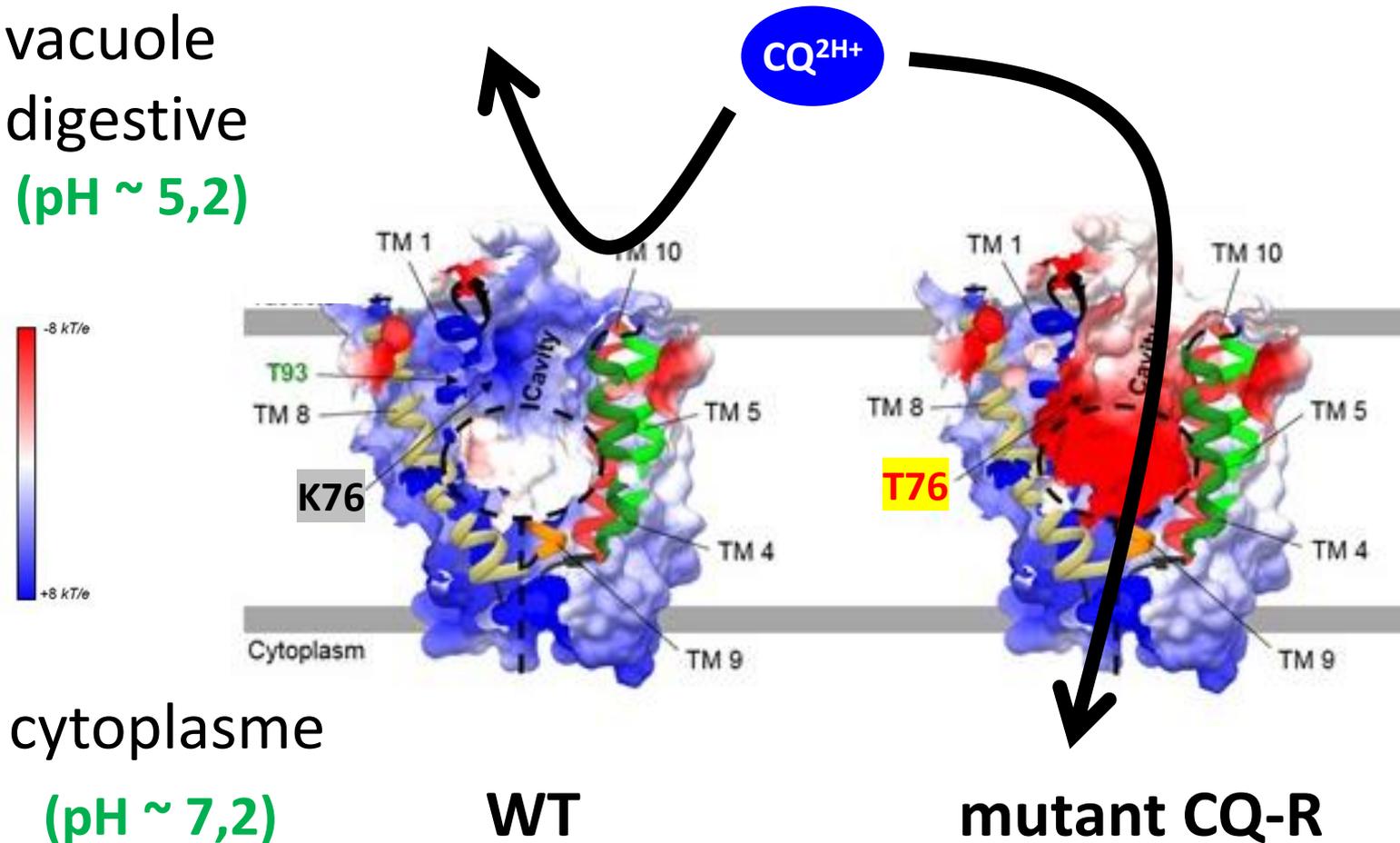
haplotype
« Dd2 »



cytoplasme

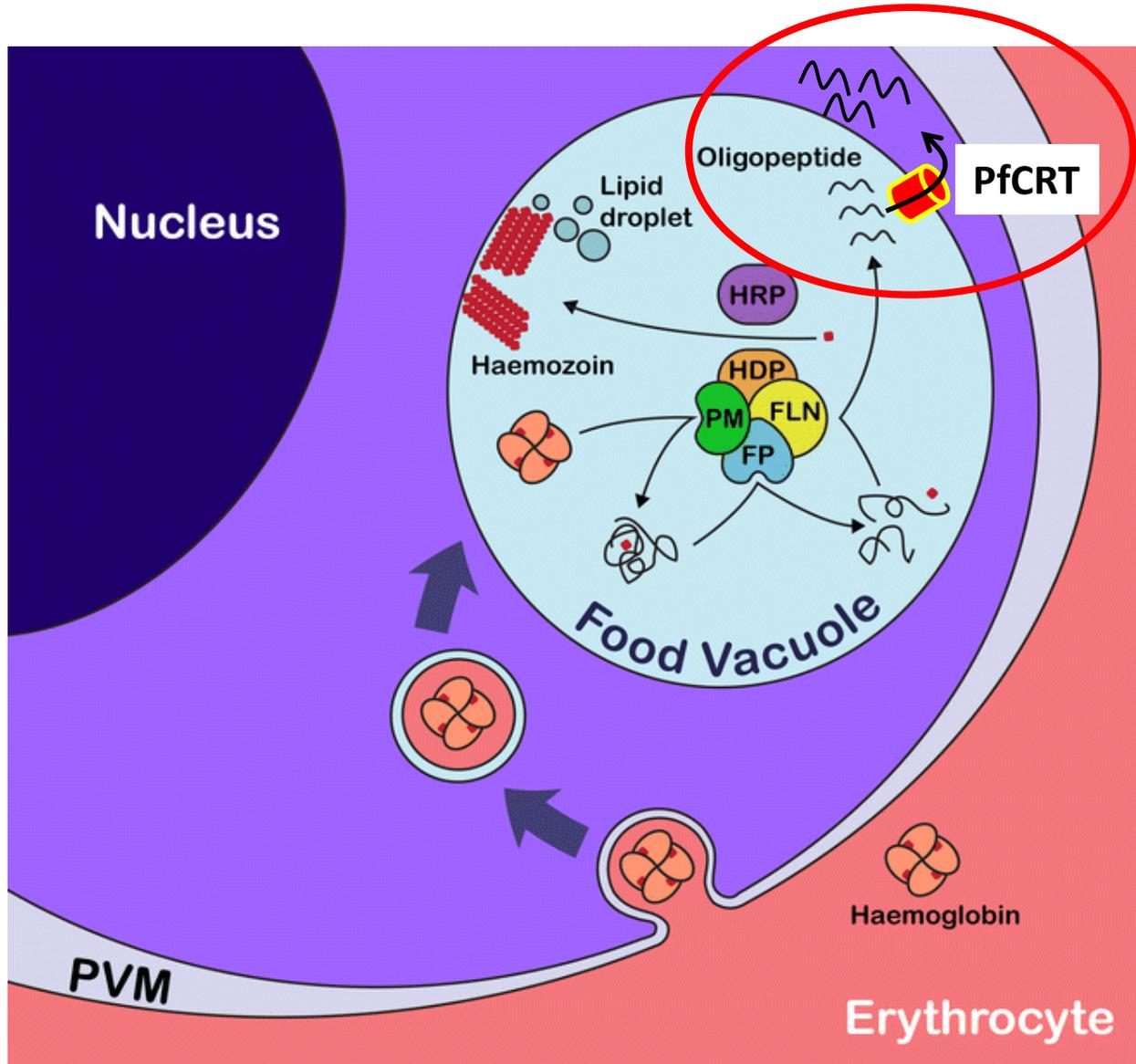
- Potentiel de l'entrée/cavité → électro-négatif/neutre chez les mutants résistants
- Explication simple à l'efflux de $CQ.H_2^{2+}$ (*CQ est une base faible, elle est di-protonée à pH acide*)
- Impacte aussi amodiaquine, pipéraquline !!!!

vacuole
digestive
(pH ~ 5,2)



La fonction naturelle de PfCRT

<https://www.nature.com/articles/s41467-020-17781-6>



- Export d'oligopeptides de la vacuole digestive vers le cytoplasme parasite
- Participe au recyclage des produits de dégradation de l'hémoglobine humaine érythrocytaire

EXEMPLE #2

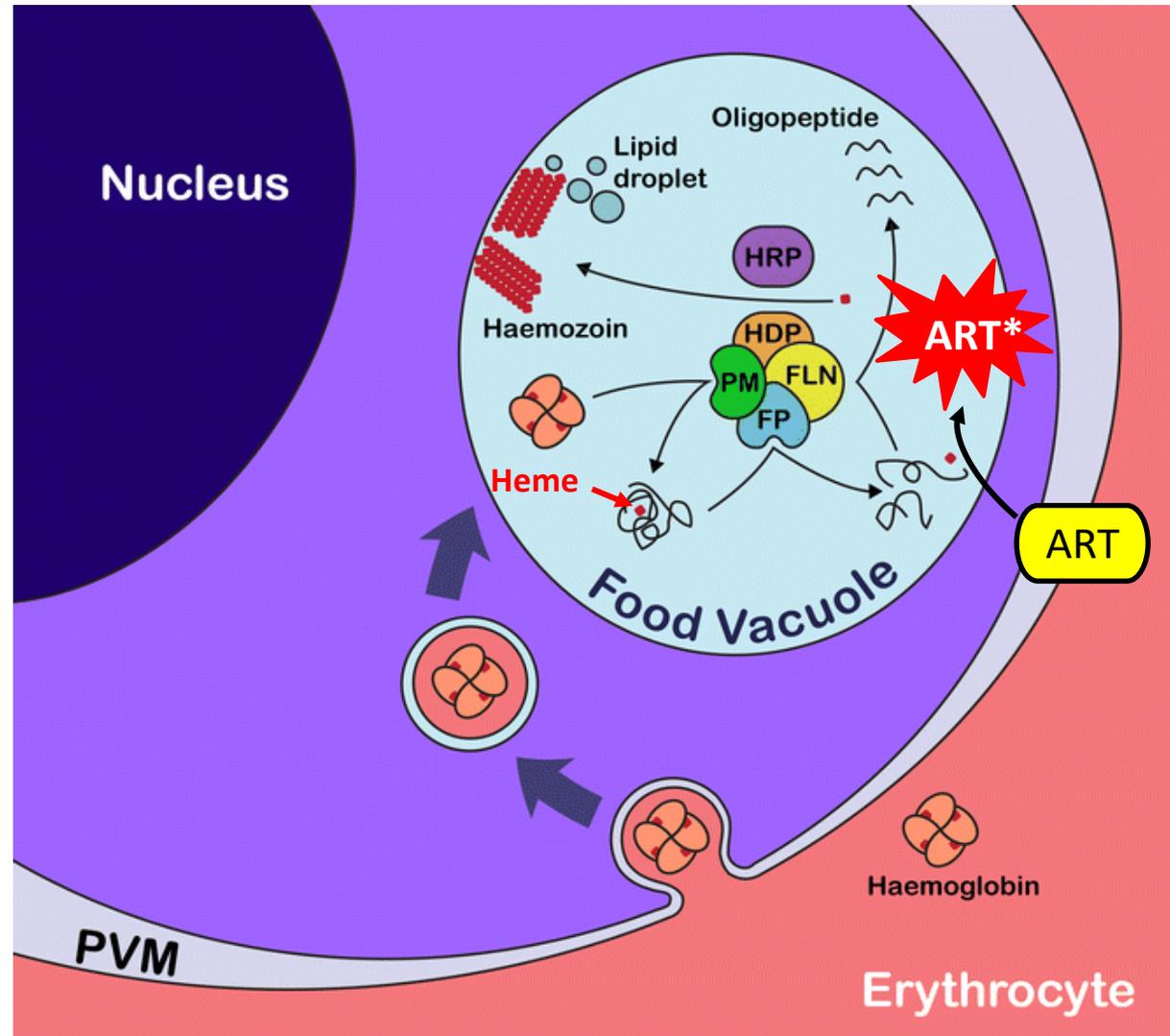
RÉSISTANCE À L'ARTÉMISININE

Mutation(s) du gène *k13*

Voie de dégradation de l'hémoglobine chez *P. falciparum*

BIO ACTIVATION ARTEMISININES

*par l'hème issu de la
dégradation de l'Hb*

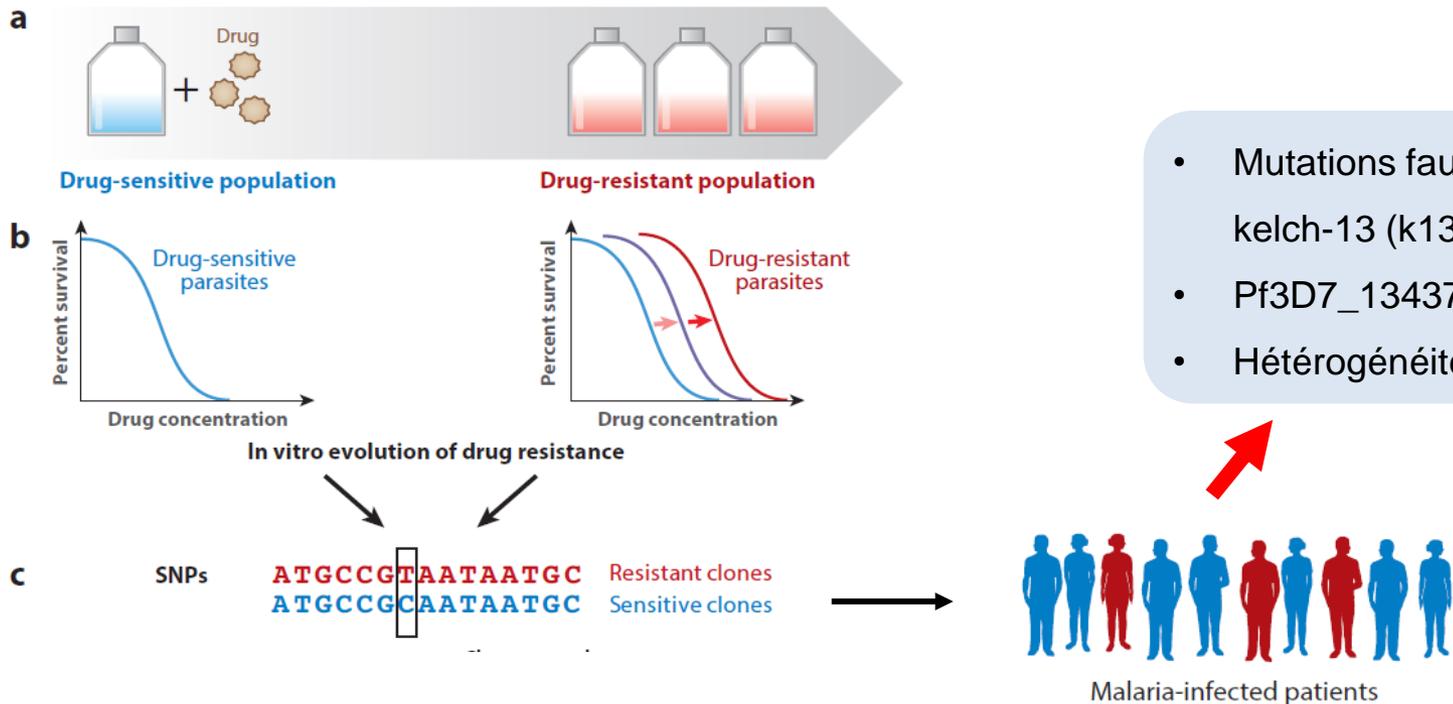


plasmepsin (PM), falcipain (FP), falcilysin (FLN), haem detoxification protein (HDP) and histidine-rich protein (HRP), parasitophorous vacuole membrane (PVM)

A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria

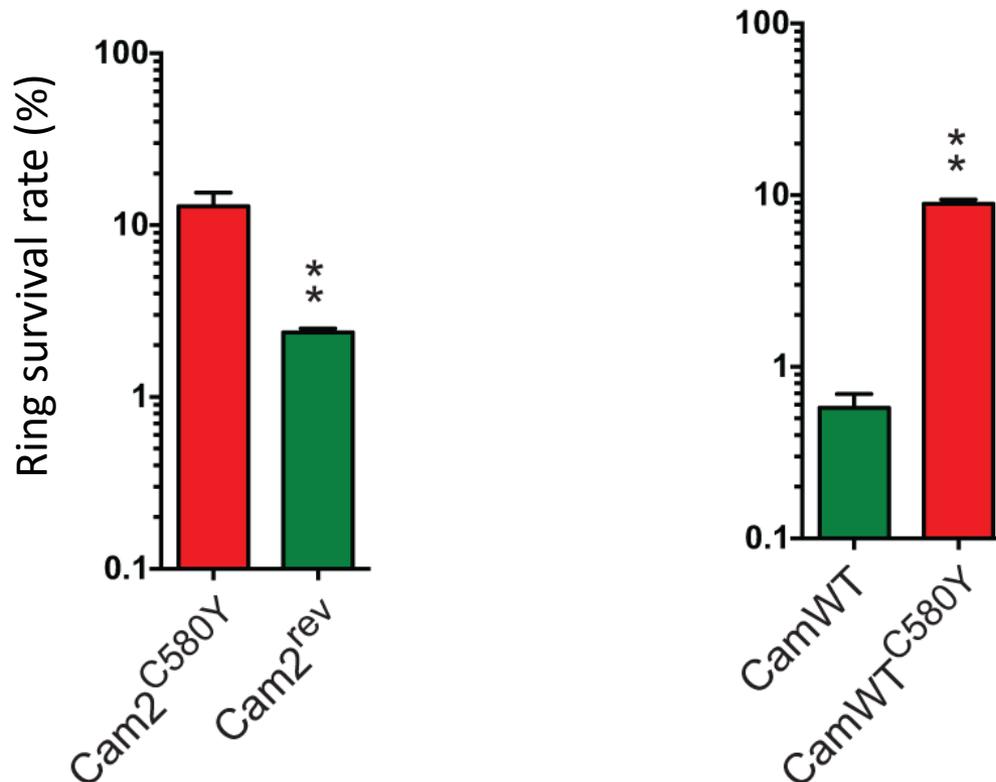
Frédéric Arjey^{1,2†}, Benoit Witkowski³, Chanaki Amaratunga⁴, Johann Beghain^{1,2†}, Anne-Claire Langlois^{1,2}, Nimol Khim³, Saorin Kim³, Valentine Duru³, Christiane Bouchier⁵, Laurence Ma⁵, Pharath Lim^{3,4,6}, Rithea Leang⁶, Socheat Duong⁶, Sokunthea Sreng⁶, Seila Suon⁶, Char Meng Chuor⁶, Denis Mey Bout⁷, Sandie Ménard^{8†}, William O. Rogers⁹, Blaise Genton¹⁰, Thierry Fandeur^{1,3}, Olivo Miotto^{11,12,13}, Pascal Ringwald¹⁴, Jacques Le Bras¹⁵, Antoine Berry^{8†}, Jean-Christophe Barale^{1,2†}, Rick M. Fairhurst^{4*}, Françoise Benoit-Vical^{16,17*}, Odile Mercereau-Puijalon^{1,2*} & Didier Ménard^{3*}

Evolution *in vitro* (5 ans)



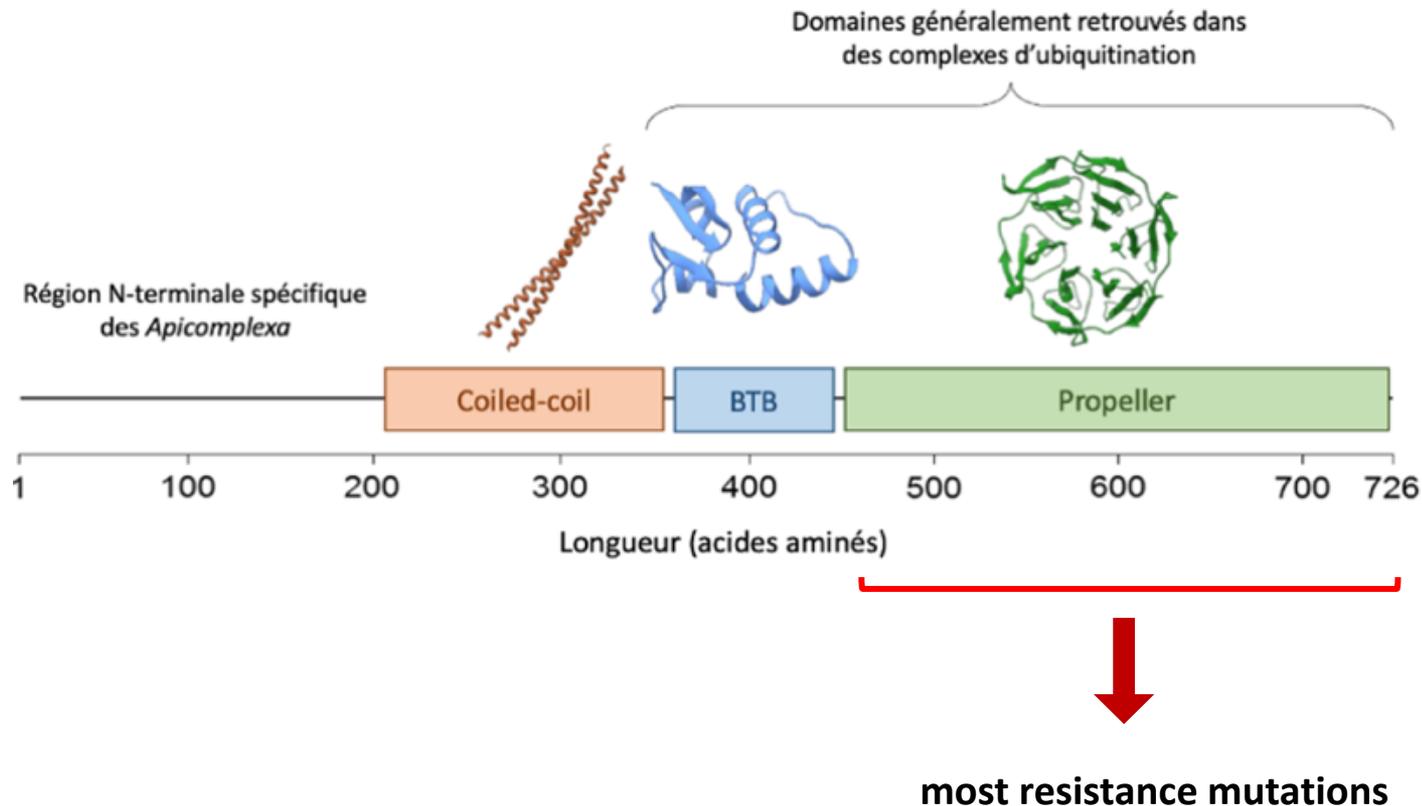
Démonstration formelle du rôle des mutations du gène *k13* dans la résistance à l'artémisinine

*mutagenèse dirigée par édition du génome
(transfection de parasites)*

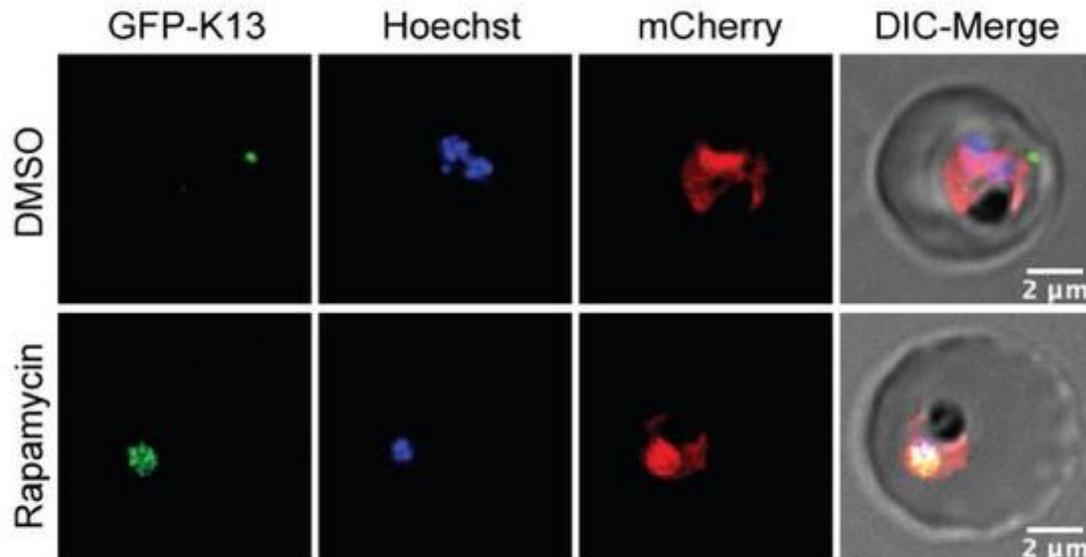
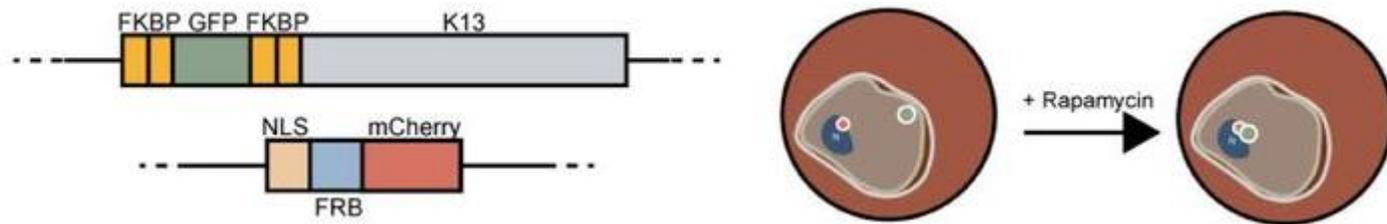


K13 protein: domains & mutations

- 3 annotated structural domains:

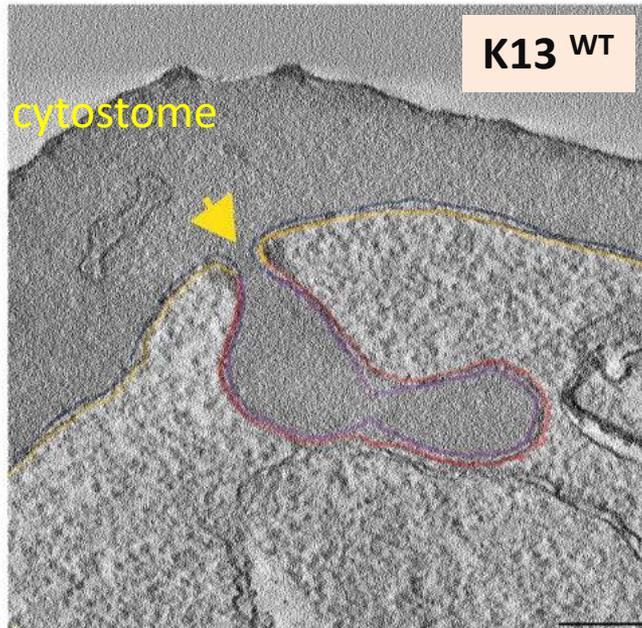


- K13 localised at the parasite periphery
- involved in hemoglobin endocytosis
- Knock-sideways experiments to study the role of K13 protein

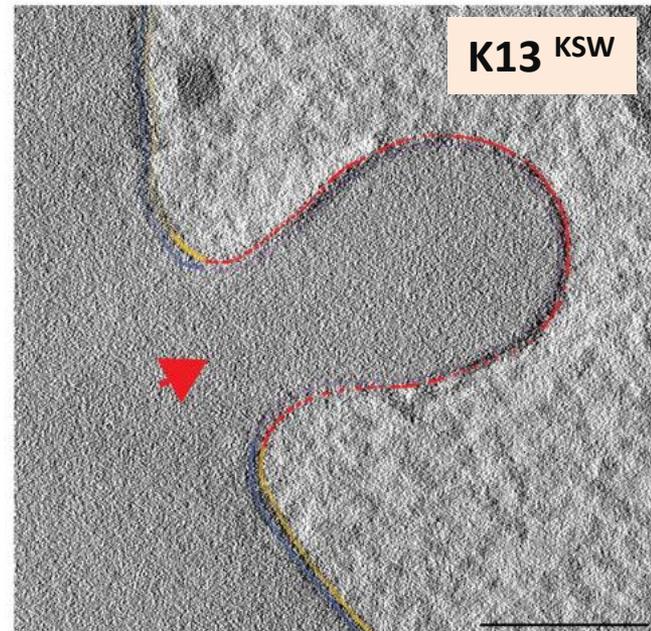


Endocytose altérée chez mutants K13

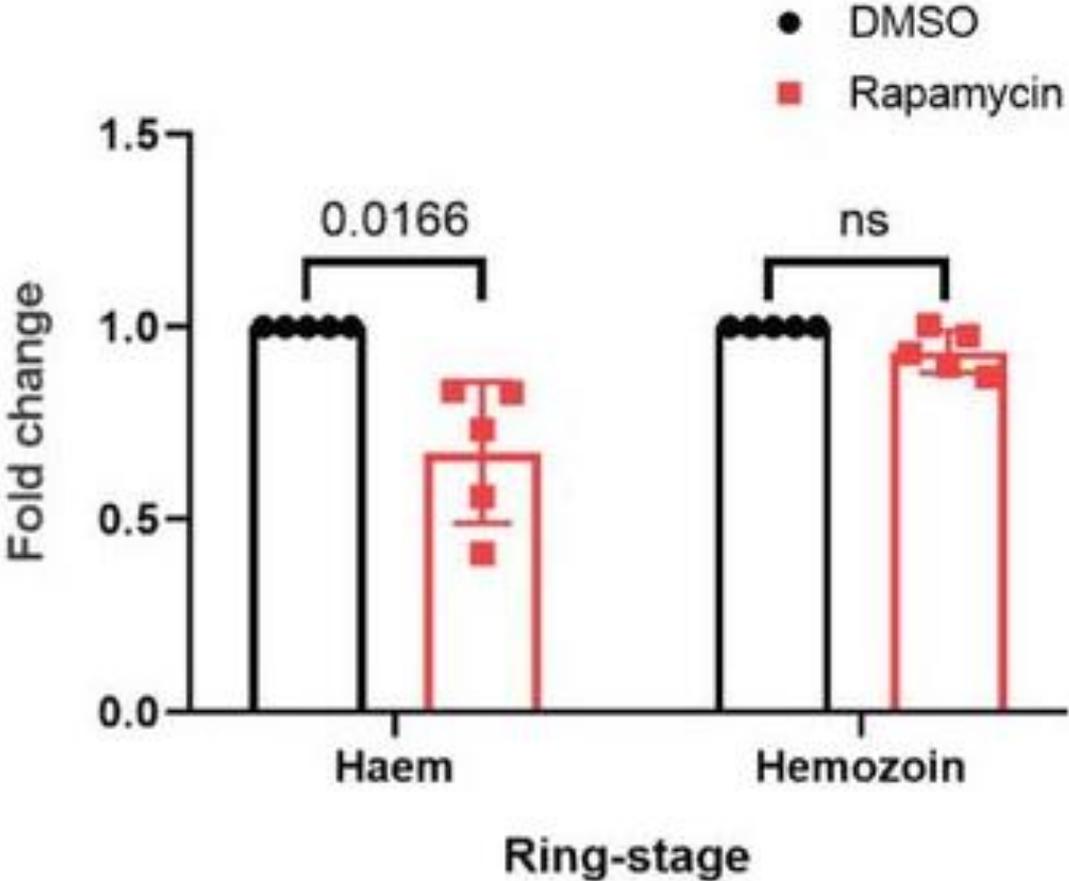
DMSO



Rapamycin



L'hème libre intra-parasitaire diminuée chez mutants K13



FIN DU COURS