

BA-TH 385
DK 20963

CIRAD-EMVT
Campus de Baillarguet
B.P. 5035
34032 MONTPELLIER Cedex 1

Ecole Nationale Vétérinaire
d'Alfort
7, avenue du Général de Gaulle
94704 MAISONS-ALFORT Cedex

Institut National Agronomique
Paris-Grignon
16, rue Claude Bernard
75005 PARIS

Muséum National d'Histoire Naturelle
57, rue Cuvier
75005 PARIS

**DIPLOME D'ETUDES SUPERIEURES SPECIALISEES
PRODUCTIONS ANIMALES EN REGIONS CHAUDES**

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

**TRYPANOSOMES ET IMMUNOSUPPRESSION :
CONSEQUENCES PRATIQUES**

par

Laurence MICOUT

CIRAD-Dist
UNITÉ BIBLIOTHÈQUE
Baillarguet

année universitaire 1998-1999



* 0 0 0 0 0 1 6 0 0 *

Trypanosomes et immunosuppression : conséquences pratiques

Sommaire
Résumé (avec mots-clés)
Introduction

1. Immunosuppression et trypanosomose

- Mécanismes immunitaires généraux
- Les réponses en anticorps spécifique aux trypanosomes
- Chez la souris : prolifération lymphocytaire et activation macrophagique
- Chez les bovins : prolifération lymphocytaire et activation macrophagique
- En résumé

2. Conséquences sur les infections secondaires

- Facteurs renforçant la sensibilité de l'animal aux autres pathologies
- Pathologies liées au dérèglement du système immunitaire
- Maladies intercurrentes liées à des protozoaires parasites
- Maladies intercurrentes liées à des parasites métazoaires
- Maladies intercurrentes liées à des virus ou des bactéries

3. Quelle attitude adopter concernant la vaccination des animaux trypanosomés ?

- Des vaccinations peu efficaces...
- ...avec des variations...
- ...et peut-être des solutions
- En résumé

Conclusion
Bibliographie

Résumé

Les trypanosomoses sont des maladies parasitaires dues à des protozoaires flagellés du genre *Trypanosoma*. Ce sont des parasites du sang, dont la transmission à l'hôte définitif est réalisée en général par un insecte hématophage, à la suite d'un cycle plus ou moins complexe. Une grande variété d'espèces de mammifères est touchée par cette maladie, des rongeurs à de nombreux ruminants, sans oublier l'homme avec des symptômes plus ou moins différents.

Mais dans tous les cas, lors de trypanosomose, il a été observé des phénomènes de déficience du système immunitaire des malades.

Les mécanismes de cette immunosuppression induite par les trypanosomes ne sont pas encore parfaitement connus. Plusieurs composants seraient impliqués, dont une réduction des constituants du complément, des réponses humorales inadaptées avec des défauts de switch isotypiques, des productions d'anticorps polyspécifiques, et une mauvaise mémoire de la réponse lymphocytaire.

L'intensité de l'immunosuppression varie suivant les espèces et même les races des hôtes parasités, ainsi que suivant la souche de trypanosome impliquée.

Cette défaillance du système immunitaire n'est pas sans conséquence sur la sensibilité des malades vis-à-vis de maladies intercurrentes. Des interactions existent, et très souvent la trypanosomose favorise ou est favorisée par la présence simultanée d'un autre agent pathogène.

Le problème se pose aussi concernant l'efficacité des vaccinations dans les zones d'endémie de la maladie. Tous les cas de figure sont rencontrés selon les vaccins et les protocoles utilisés. Il semble néanmoins, à défaut de pouvoir doser la réponse immune à chaque fois sur un petit échantillon d'individus, qu'il est préférable d'intervenir sur des malades en phase chronique. Ceux-ci seraient généralement immunodéprimés de manière moins significative que ceux en phase aiguë. De plus, l'immunosuppression semble liée directement à la présence du parasite. L'usage de médicaments trypanocides doit être envisagé lors de campagne de vaccination de population soumis au risque trypanosomien.

Il n'existe pas de schéma unique décrivant l'immunosuppression et ses conséquences chez les malades atteints de trypanosomose. Les espèces d'hôtes concernées et celles des trypanosomes sont trop variées. La meilleure solution serait bien sûr d'arriver à contrôler cette parasitose, surtout devant l'accroissement rapide des résistances médicamenteuses aux trypanocides, et les difficultés à limiter les vecteurs. Des recherches dans le domaine de la trypanotolérance et pour la mise au point d'un vaccin sont en cours. Jusqu'à présent, les résultats obtenus sont encourageants.

Mots-clés : trypanosome, immunosuppression, hypocomplémentémie, maladie intercurrente, vaccination

Introduction

De grandes potentialités fourragères existent sur de vastes espaces de l'Afrique tropicale humide où les savanes et les zones de végétation forestière ont une très haute capacité de production. Paradoxalement ces excellents pâturages couvrant près de sept à huit millions de kilomètres carrés sont des régions infestées de glossines vectrices de trypanosomes qui en interdisent la mise en valeur pastorale [19].

Glossines et trypanosomes constituent dans ces zones un facteur limitant important pour l'élevage. On estime que la charge à l'hectare pourrait y être augmentée considérablement en l'absence de cette pathologie : 33 millions de bovins supplémentaires y trouveraient de quoi s'alimenter ! Et il ne faut pas négliger non plus l'impact de la trypanosomose sur la santé humaine. Selon l'OMS, 55 millions de personnes sont soumis à ce risque répartis sur 26 pays. Depuis 1995, une recrudescence de la maladie est signalée, et on estime qu'il y a entre 250 000 et 500 000 nouveaux cas de trypanosomoses humaines tous les ans [7].

Les trypanosomoses des mammifères sont des maladies parasitaires dues à des protozoaires flagellés du genre *Trypanosoma*. Ceux-ci sont des parasites du sang, dont la transmission à l'hôte définitif est réalisée en général par un insecte hématophage. Les trypanosomes sont caractérisés par une grande diversité génétique, qui affecte l'infectivité, la virulence, la pathogénicité, la transmissibilité, et la sensibilité aux produits trypanocides [7]. En Afrique l'hôte intermédiaire est représenté essentiellement par la mouche tsé-tsé (*Glossina* spp), vecteur biologique chez lequel le parasite accomplit une évolution plus ou moins complexe avant d'être retransmis à un mammifère.

La trypanosomose animale se traduit alors par un syndrome de gravité variable suivant les individus. Tous les modes d'évolution sont possibles, de l'infection aiguë mortelle en trois à quatre semaines, à l'infection chronique durant des mois. Néanmoins, chez les bovins africains, l'évolution chronique, caractérisée par des parasitémies intermittentes, est la plus fréquente [53, 54, 55]. La maladie commence alors par une phase d'hyperthermie correspondant au premier pic de parasitémie. Deux à trois semaines après la piqûre infectante, le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite chutent. Ces signes d'anémie représentent le symptôme majeur de la maladie. Les animaux parasités depuis longtemps s'alimentent peu, leur croissance est freinée, et ils deviennent progressivement cachectiques [7, 28, 37, 38]. Les trypanosomes sont responsables aussi de phénomènes immunosuppresseurs importants, mettant en jeu de nombreux facteurs.

Les mécanismes de cette immunosuppression font l'objet de multiples études, ainsi que l'impact que cela peut avoir sur la santé des individus, leur susceptibilité pour des maladies opportunistes, et leur sensibilité aux stimulations antigéniques.

1. Immunosuppression et trypanosomose

La réponse d'un organisme infecté par les trypanosomes se traduit à la fois par l'apparition d'anticorps sériques (réponse humorale) et par la mobilisation de cellules immunocompétentes (réponse cellulaire).

Au cours de l'évolution, les parasites ont adopté divers mécanismes pour échapper à la réponse immune de l'hôte [27]. Pour se défendre contre les agressions, les trypanosomes ont adopté une stratégie de confrontation. L'infection est caractérisée par une succession de populations cellulaires croissantes puis décroissantes, avec des poussées tous les 7 à 10 jours. Les populations successives diffèrent par leurs antigènes de surface : cela constitue le phénomène de variation antigénique. Les antigènes somatiques des trypanosomes sont stables au cours des infections, ce qui les différencie de ces antigènes de surface. Leur nombre est assez élevé et varie avec les méthodes d'analyse employées. Il existerait 25 systèmes précipitants dans les antigènes solubles de *Trypanosoma brucei* en culture, et l'homologie serait quasi totale entre *Trypanosoma brucei* et *Trypanosoma rhodesiense* [19].

La propriété la plus curieuse de l'antigène de surface est donc sa variabilité. Une souche de trypanosome est capable de modifier continuellement la structure de son antigène de surface, aussi longtemps que dure la maladie chez les mammifères. La première confrontation parasite-hôte a lieu au site dermique d'inoculation des trypanosomes. C'est au niveau du chancre que commence la variation antigénique. Au contraire, le passage par la glossine semble avoir un effet stabilisateur avec retour au type sérologique de base ou "parental" [7, 19]. La microscopie électronique montre que le corps cellulaire des formes sanguines et métacycliques des parasites est recouvert en totalité par un manteau antigénique très dense de 12 à 15 nm d'épaisseur. Ce manteau, constitué presque exclusivement d'une glycoprotéine, appelée VSG (Variant Surface Glycoprotein), représente l'antigène majeur dans la protection immunologique contre les trypanosomes. Approximativement dix millions de molécules glycoprotéiques, chacune d'un poids moléculaire d'environ 60 000 daltons recouvrent le protozoaire [29]. Ces VSG, qui contiennent 7 à 17 % d'hydrate de carbone, sont reliées à la membrane cytoplasmique par des liaisons covalentes solides. Elles forment une barrière physique entre le parasite et l'hôte. La structure en trois dimensions montrerait que seule une petite partie de la protéine est exposée à la surface du parasite, la portion amine terminale [7]. Les deux tiers de cette portion N-terminal sont très variants, contrairement au tiers de la zone C-terminal, qui, enchâssé dans la membrane cytoplasmique, représente la zone constante. Le rôle de ce manteau pourrait donc être en partie de masquer les antigènes membranaires non variables du trypanosome en présentant des motifs immunodominants aux défenses immunitaires de l'hôte. Celui-ci produit alors des anticorps dirigés contre cette glycoprotéine [57]. Ce manteau protégerait aussi les formes sanguines de la lyse par activation de la voie alterne du complément.

Dans le sang du mammifère, les trypanosomes peuvent, grâce au phénomène de variation antigénique, modifier constamment cette glycoprotéine de

surface. Le temps que le système immunitaire de l'hôte produise des anticorps contre les premiers antigènes rencontrés, de nouveaux variants sont apparus qui échappent à la lyse [23]. En conséquence, la parasitémie de l'animal infecté est constituée de successions de vagues ou de pics, séparées par des rémissions où la détection du parasite est difficile. Cette variation antigénique est phénotypique, c'est-à-dire que le génome est stable mais différents antigènes sont exprimés les uns à la suite des autres, entraînant des modifications permanentes, suivant un ordre plus ou moins préétabli, de la structure protéique des VSG. Tous les trypanosomes ne suivent pas la même séquence pour ces variations, d'où leur séparation en différents sérodèmes (parasites exprimant les mêmes gènes). Les mécanismes impliqués sont des plus complexes et encore que partiellement connus. Un millier de gènes coderaient la structure des VSG, la variation antigénique serait due à l'expression d'un nouveau gène codant pour une VSG antigéniquement différente de celle exprimée jusqu'alors [28].

L'idée habituelle selon laquelle les trypanosomes survivent chez l'hôte grâce au phénomène de variation antigénique de leurs glycoprotéines de surface (VSG) est incomplète, bien que cela participe grandement à la persistance de la parasitémie. L'immunosuppression est un événement bien connu lors de trypanosomose, même si les mécanismes mis en jeu sont eux encore du domaine de la recherche [91]. Mais l'existence d'un réseau complexe d'interactions cellulaires impliquant à la fois des facteurs parasitaires et des cytokines de l'hôte a été souvent mis en évidence [2].

Mécanismes immunitaires généraux

L'immunodépression lors de trypanosomose existe chez de nombreux hôtes, comme les bovins, l'homme et la souris. La diminution de la réponse immunitaire des lymphocytes B et T face aux antigènes, parasitaires ou non, a été observée dans la plupart des espèces concernées, à l'exception de la faune trypanotolérante.

L'infection par les trypanosomes se traduit par une faible capacité de la réponse humorale primaire à s'accroître en présence d'antigènes non parasitaires. Chez les animaux infectés, la production de cytokines est diminuée, ainsi que les réponses cellulaires B et T vis-à-vis des mitogènes et des antigènes [62]. Dans les stades précoces de la maladie, aucune corrélation n'a pu être établie entre la gravité de la maladie et cette baisse des réponses cellulaires. Cependant, dans les stades tardifs, les réponses en anticorps des lymphocytes T sont restaurées chez les souris trypanotolérantes, associées à une réduction de la parasitémie. Contrairement aux réponses en anticorps pour les antigènes non trypanosomiens, les réponses en anticorps spécifiques au parasite des souris ou bovins diffèrent selon que ce sont des individus trypanotolérants ou pas [87].

Les réponses en anticorps spécifiques aux trypanosomes

En début de maladie, on relève une augmentation du taux des immunoglobulines M (IgM) sériques, et leur persistance à un taux élevé, simultanément à l'apparition de la parasitémie [7, 11]. Chez des zébus infectés par *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma vivax*, ce taux s'élève dans les 14 jours qui

suivent l'infestation et coïncide avec la première détection de parasites circulants [48]. Une grande partie de ces IgM est dirigée contre les VSG des différents variants parasitaires. Les bovins trypanosensibles produisent moins d'IgG et souvent plus tardivement, que ceux trypanotolérants contre les antigènes parasitaires. Ces IgG sont principalement dirigées contre les antigènes internes du trypanosome, et un peu contre les VSG (surtout les IgG1). Les lignées de souris particulièrement sensibles aux trypanosomes ne produisent aucun anticorps anti-glycoprotéine de surface variante, alors qu'elles sont génétiquement capables de le faire. Chez les bovins infectés, on observe aussi une sévère dépression des IgA et IgE totales [58]. Le contrôle partiel de la parasitémie se fait d'abord par les anticorps dirigés contre les variants du répertoire métacyclique, au niveau du chancre puis de la lymphe et du sérum. Ensuite, la neutralisation se poursuit grâce aux anticorps dirigés contre les variants du répertoire des formes sanguines [57]. La réponse anticorps dirigée contre les antigènes invariants est concomitante à la réponse anti VSG. Les complexes immuns formés à l'issue des vagues trypanolytiques peuvent, dans la circulation ou dans les tissus où ils se déposent, fixer le complément et activer les cascades de réactions associées à l'inflammation [7]. Ces observations suggèrent que, chez la souris comme chez les bovins, la réponse humorale aux antigènes spécifiquement trypanosomiens est inhibée ou altérée chez les animaux sensibles pendant l'infection [86, 87].

Mais, dans le cadre des phénomènes immunosuppresseifs de la trypanosomose intervient aussi la déplétion ou la déficience du complément et de ses récepteurs.

Le complément est un complexe de près de 30 protéines sériques constituant une première ligne de défense contre les agents infectieux [24]. Le composant C3, une des protéines sériques la plus abondante, est le pivot du système complémentaire. On distingue deux voies d'activation du complément, la voie classique (VC) et la voie alterne (VA). Elles convergent vers la production de C3 convertases, complexes protéolytiques clivant le facteur C3 en C3a et C3b. L'activation du composant C1 par des anticorps fixés sur un antigène particulaire ou intégrés dans des complexes immuns constitue la phase initiale de la VC. La VA est généralement activée en l'absence d'anticorps et débute par le clivage de C3. Le fragment C3b possède une liaison thioester hautement réactive lui permettant de se fixer sur des surfaces cellulaires ou sur des complexes antigène-anticorps. La séquence terminale d'activation est commune aux deux voies. Elle conduit à la formation d'un complexe (C5b-9) qui s'insère dans les membranes cellulaires et détermine la cytolyse. En dehors de ce rôle cytotoxique, le complément est responsable de nombreux effets biologiques, provoqués par l'interaction de ces fragments de dégradation avec des récepteurs cellulaires spécifiques. Le complément joue un rôle déterminant dans la phagocytose et la lyse des microorganismes, dans l'inflammation, et dans la régulation de la réponse immunitaire [7, 12, 81, 91].

En général, les formes infectieuses de trypanosomes sont résistantes à la lyse par le complément ; le parasite met en jeu des mécanismes d'échappement à la lyse. Une stratégie commune consiste à produire des facteurs empêchant la formation des C3-convertases ou qui accélèrent leur dissociation [7]. Les VSG semblent se protéger de la lyse en bloquant l'activation mais pas la fixation de C3 à leur surface. Le composant C3 ne serait pas indispensable mais il contribuerait à

l'efficacité de la phagocytose par opsonisation et en facilitant l'adhérence des trypanosomes aux phagocytes.

On observe en plus souvent une hypocomplémentémie chez les animaux infectés. Elle est concomitante à la chute de l'hématocrite, et peut peut-être s'expliquer par un phénomène de surconsommation lié à la production massive de complexes immuns [72, 73, 58].

Une activité anticomplémentaire indépendante des anticorps (avec activation du complément) a aussi été démontrée. Le sérum de bovins infectés par *Trypanosoma brucei* est réputé contenir des facteurs ayant une activité anticomplémentaire. Des extraits solubles de *Trypanosoma brucei* et de *Trypanosoma congolense* peuvent activer directement le complément de leurs hôtes par la voie alterne. Au moins deux types d'agents anticomplémentaires seraient en cause. Des protéases parasitaires peuvent dégrader les facteurs du complément, conduisant à une "activation" du système par consommation. Des lipoprotéines solubles thermostables pourraient aussi activer la voie classique au niveau de C1 [58]. Les VSG activeraient directement le complément par la voie classique. La fixation et l'inactivation de C3b à la surface des formes sanguines de certains trypanosomes peuvent rendre compte d'une consommation du complément au cours de l'infection. De plus, l'acide sialique des hématies empêche normalement l'activation de la voie alterne à leur surface. Pendant l'infection, les globules rouges pourraient devenir activateurs de la voie alterne en raison du clivage de l'acide sialique par des sialidases, des neuraminidases sécrétées par le parasite. Enfin, il est possible que les facteurs du complément soient consommés par endocytose au niveau de la poche flagellaire [7].

Deux types de pathologie sont associés aux déficits en complément : pathologie infectieuse, par défaut d'opsonisation, et maladies à complexes immuns. (Le complément peut solubiliser les complexes immuns circulants et favoriser leur élimination).

Les fragments de clivage C5a, C3a et C4a, produits au cours de l'activation du complément, constituent des médiateurs solubles, des anaphylatoxines, qui peuvent interagir avec des récepteurs cellulaires et déclencher des phénomènes physiopathologiques. Il a été montré [6] que la déplétion du complément induite par le CVF (Cobra Venom Factor) déprime la réponse immune des souris vis-à-vis des antigènes T-dépendants [58]. Il a été confirmé par la suite la nécessité de C3 pour le développement d'une réponse immunitaire normale, et pour la génération de la mémoire immunitaire. Les cobayes et les chiens déficitaires en C3 présentent un défaut du switch isotypique IgM/IgG et une réduction des réponses en IgG vis-à-vis des antigènes T-dépendants. Ce composant C3 intervient pendant la phase inductrice de la réponse immune, dans la présentation des antigènes aux lymphocytes, et dans la production de clones lymphocytaires B mémoire [7].

Le défaut d'opsonisation dû au déficit en C3 pourrait expliquer la sensibilité accrue des animaux trypanosomés aux infections bactériennes. Mais des bovins trypanosomés peuvent développer une réponse anticorps normale vis-à-vis de divers antigènes, et après un traitement trypanocide, la réponse immunitaire se restaure plus rapidement que le taux de complément [72,74]. La relation complément et immunosuppression n'est pas nette. Le mode d'action du complément est loin

d'être élucidé. Le rôle respectif joué dans l'altération de la réponse en anticorps par le déficit en C3 et par ses produits de clivage reste controversé [6, 7]

Des lymphocytes T helper défectueux ou une fréquence très basse de cellules T helper antigène spécifique dans les centres germinatifs, pourraient aussi entraîner des switch isotypiques inefficaces, avec en résultat un échec à développer une réponse immunitaire en lymphocyte T spécifique au trypanosome [49]. On ne sait pas si cette hypothèse est vérifiée, mais elle permettrait de comprendre pourquoi les anomalies ne se produisent que pour des antigènes particuliers. Certains antigènes pourraient activer un groupe de cellules T_H qui n'enverraient pas le signal approprié pour le développement d'une immunité par les lymphocytes T. La présence de cellules sécrétant des IgG spécifiques dans la rate de bovins trypanosomés impliquerait que les lymphocytes Th y sont présents. Malgré cela, on ne détecte pas de prolifération d'antigènes spécifiques dans des suspensions de cellules spléniques. Cela confirmerait l'hypothèse précédente [86, 87].

La sécrétion d'interféron gamma (IFN γ) par les cellules des nœuds lymphatiques interviendrait aussi dans les phénomènes d'immunosuppression. Il a été démontré que chez des bovins trypanosensibles comme ceux de race Boran, la production d'IFN γ était plus élevée que chez ceux de race N'Dama, bovins trypanotolérants lors de trypanosomose. L'IFN γ pourrait jouer un rôle dans les mécanismes de switch isotypiques [86, 87]. Chez l'homme atteint de la maladie du sommeil, on observe aussi une augmentation de la synthèse d'IFN γ , sous l'effet d'une protéine parasitaire récemment identifiée, Le Trypanosome Lymphocyte Triggering Factor (TLTF), qui se lie aux molécules CD8 à la surface des lymphocytes T et stimule la production d'IFN γ par ces mêmes cellules [47, 59, 93]. L'IFN γ stimulerait la multiplication parasitaire et est probablement un médiateur important de l'immunosuppression. L'IFN γ déprime la prolifération des lymphocytes T en diminuant l'expression par ces cellules du récepteur à l'interleukine 2 (IL2) [22, 51, 83] ou en agissant sur la fonction de présentation antigénique des macrophages. C'est aussi un facteur important de la stimulation macrophagique, entraînant la libération de monokines pro-inflammatoires, interleukine 1 (IL1) et facteur de nécrose des tumeurs (TNF α) et d'oxyde nitrique. Ce dernier (NO) à son tour serait impliqué dans l'apparition des phénomènes douloureux et dans les mécanismes de l'immunosuppression [82]. NO est produit au cours de la première vague de parasitémie, par des macrophages co-activés par l'IFN γ et des facteurs parasitaires non identifiés. Il semble être impliqué dans la suppression des fonctions lymphocytaires spléniques, ainsi que dans le déclenchement de l'anémie en phase aiguë [50]. En fait, l'IFN γ serait plutôt associé à la pathologie qu'à la protection ! [86, 87, 2] Pourtant, il a été aussi montré que les souris trypanotolérantes produisent plus d'IFN γ que les souris sensibles au cours de l'infection. Le rôle précis de cette cytokine, en particulier dans cette espèce reste donc flou. Surtout que de récentes études ont suggéré que le TNF α et l'IFN γ jouent des rôles opposés dans la régulation de la croissance du parasite au moins chez la souris [85, 86, 89].

Chez la souris : prolifération lymphocytaire et activation macrophagique

La réponse lymphoproliférative est déprimée pendant la trypanosomose murine, humaine et bovine [92]. Chez la souris, la réponse immunitaire protectrice est essentiellement B-dépendante, médiée par les anticorps. Cela est prouvé par le fait que des souris athymiques ne sont pas plus sensibles aux trypanosomes que les autres. Les réponses lymphocytaires T, en particulier vis-à-vis des antigènes invariants et hétérologues ont été associées aux phénomènes immunopathologiques [7, 45, 46]. La prolifération des lymphocytes T face aux mitogènes et aux antigènes parasitaires est soit bloquée soit réduite et cela en association avec une faible production d'interleukine-2 ou de l'expression de ses récepteurs [78]. Malgré cela, les cellules gardent leur capacité à sécréter d'autres cytokines et en particulier l'IFN γ [59]. *Trypanosoma brucei* libère des facteurs qui agissent au niveau des lymphocytes CD8 en stimulant la sécrétion d'IFN γ , qui est un facteur de croissance parasite [7,86,87]. Dans le même temps, *Trypanosoma brucei* induit la production de TNF α , qui au contraire a une action trypanolytique. Cependant, on ne connaît pas encore vraiment comment ces cytokines interagissent *in vivo* pour réguler le nombre de parasites [24, 86, 87].

Pour simplifier, les macrophages des souris infectées par des trypanosomes produisent des facteurs immunosuppresseurs comme les prostaglandines, l'oxyde nitrique et le TNF α . De plus, on observe souvent un accroissement de la production d'IFN γ par les lymphocytes T [86]. Les points de vue divergent ensuite quant à savoir si les molécules effectrices dérivées des macrophages sont induites directement par certains composants du parasite, indirectement par les cytokines IFN γ et /ou TNF α , ou par un mécanisme combinant les deux voies [20, 21, 59, 82].

Chez les bovins : prolifération lymphocytaire et activation macrophagique

L'importance de l'immunosuppression chez le bétail semble être moindre que ce qui est observé chez la souris [86]. Les bovins trypanosomés développent une pancytopenie (anémie, thrombocytopénie et leucopénie). La leucopénie résulte d'une lymphopénie et d'une neutropénie. La prolifération des mononucléaires face aux mitogènes dans les nœuds lymphatiques drainant le chancre d'inoculation est bien déprimée durant le premier mois qui suit l'infection, mais redevient normal ensuite [7]. Par contre, la réponse proliférative spécifique en antigènes trypanosomiens, qui peut être détectée dans le nœud drainant pendant la deuxième semaine d'infection, est presque totalement absente après un mois, et n'est pas en relation avec une sécrétion significative d'IL-2 [86]. Il a été rapporté des phénomènes de diminution de l'expression des récepteurs à l'IL-2, ainsi que des diminutions du niveau de stimulation de la sécrétion d'IL-2 par des mitogènes chez des bovins infectés, en relation avec une population cellulaire aux propriétés semblables aux macrophages [35,36].

Il semble, d'après différentes études, que la trypanosomose bovine entraîne des réponses immunes très compartimentalisées, un peu comme chez la souris [25]. Par contre, les monocytes des bovins et la fonction macrophagique ne semblent pas activés pendant l'infection. Le taux d'oxyde nitrique n'augmente pas, et n'est donc pas responsable de la diminution de la prolifération lymphocytaire T.

De même, les prostaglandines ne semblent pas impliquées dans l'immunosuppression [86, 78].

Tous ces phénomènes seraient plutôt liés à une hypersécrétion d'IL-10, une cytokine désactivant les macrophages. Chez des zébus Boran infectés par *Trypanosoma congolense*, on a relevé un taux important de transcription d'ARN messagers de cette interleukine. Celle-ci supprime aussi l'activation de la protéine inductible à l'origine de la synthèse de l'oxyde nitrique, d'IL-1 α , IL-6, TNF α et peut être IL-12. Les monocytes des bovins trypanosomés deviennent insensibles à l'action de l'IFN γ pour la sécrétion d'oxyde nitrique, et cela coïncide avec l'observation d'une augmentation d'IL-10 [86].

L'IL-10 agirait aussi en diminuant la régulation de l'expression de la molécule B7, qui est nécessaire lors de l'activation des cellules T_H par les cellules présentatrices d'antigènes. Ces lymphocytes quiescents ne se multiplient ni ne produisent d'IL-2, mais gardent la capacité de produire d'autres cytokines comme l'IFN γ [87].

Une augmentation significative du nombre de lymphocytes B CD5+ circulants se produit simultanément à celle de la transcription de l'IL-10 [86]. Ces lymphocytes sont les sources principales d'IL-10 chez la plupart des espèces animales, mais cette cytokine peut aussi être sécrétée par des monocytes, des macrophages et des lymphocytes T. Tout ceci contribue à l'accroissement de sa transcription.

En résumé,

La sensibilité des animaux à la trypanosomose est liée à une incapacité à contrôler la parasitémie et la pathogénie, représentée principalement par de l'anémie. Ces caractéristiques sont associées à une réduction des composants du complément, une réponse humorale inadaptée avec un défaut de switch isotypique, une production d'anticorps polyspécifiques et une mauvaise mémoire dans la réponse lymphocytaire B [7, 86, 87, 96]. A cause de cela, les animaux atteints de trypanosomose sont immunodéprimés. Des variations raciales liées à la sensibilité à la maladie modifient aussi l'importance de l'immunosuppression. Les souris les plus sensibles à la trypanosomose montrent une immunosuppression plus profonde que les souris résistantes [54, 55]. Il pourrait exister une relation directe entre immunosuppression et sensibilité. De plus, il semble exister une corrélation entre la virulence de la souche de trypanosome pour une lignée donnée de souris et l'intensité de l'immunosuppression qu'elle induit dans cette lignée [75].

De par la fréquence de la trypanosomose dans les pays tropicaux, il est important d'évaluer l'impact de cette immunosuppression, les conséquences de ces défaillances du système immunitaire de l'animal, sur sa capacité à faire face à d'autres pathologies [89], cet état pouvant conférer aux animaux infectés une sensibilité accrue à d'autres agents infectieux.

2. Conséquences sur les infections secondaires

Les trypanosomoses africaines s'accompagnent donc d'une immunosuppression qui affecte tout le système immunitaire avec un dysfonctionnement sévère [4, 5]. Cette immunosuppression peut jouer un rôle non négligeable sur le développement d'autres pathologies concomitantes, en affectant la réponse immune à de nombreux antigènes [89]. La sensibilité des humains trypanosomés aux infections secondaires est un fait connu de longue date [78].

L'infection de souris par des trypanosomes pathogènes comme *Trypanosoma brucei* a des conséquences sur la réponse immunitaire de ces souris face à l'injection d'une protéine soluble antigénique (la Human Serum Albumin). Chez les souris parasitées, la réponse humorale est très difficilement détectable tellement elle est faible, mais seulement si la stimulation antigénique est postérieure à l'infection [67].

Chez des jeunes bovins infectés par *Trypanosoma congolense* puis à qui différents antigènes ont été injectés (de l'ovalbumine, ou un bactériophage, ou encore le virus bovin parainfluenza 3) pendant les cinq premières semaines de la maladie, les effets de l'immunosuppression sur la réponse humorale ont été moins nets. Le pic d'anticorps n'a été que légèrement inférieur à celui d'animaux non infectés, et lors des rappels les pics ont été plus longs à apparaître. Un taux d'anticorps représentant 75 % de celui des animaux sains a quand même été obtenu [80].

L'impact de l'immunosuppression sur le développement d'autres pathologies est difficile à évaluer, d'autant que cela semble fonction du moment de la stimulation antigénique par rapport au stade d'avancement de la maladie. Peu après l'infection, la réponse en anticorps à des antigènes comme les globules rouges de mouton est plutôt augmentée chez des souris trypanosomées que chez des souris saines, c'est l'inverse seulement en phase chronique [17].

La déplétion des macrophages intervient aussi dans la capacité des animaux infectés à avoir une réponse humorale correcte, en relation avec des anomalies lors de la présentation antigénique [8].

Associé à un dérèglement de l'organisme lui-même, lié à la maladie, cela peut déboucher sur une sensibilité accrue de l'animal à des microorganismes pathogènes variés. Il est d'ailleurs bien connu que les animaux trypanosomés succombent très souvent à des infections secondaires [89].

Facteurs renforçant la sensibilité de l'animal aux autres pathologies

De part sa pathogénie, la trypanosomose affaiblit rapidement les malades, ce qui les rend plus vulnérables face à d'autres agents pathogènes.

On observe des problèmes d'épuisement de la moelle épinière avec surconsommation des facteurs plaquettaires, pouvant déboucher sur des problèmes d'hémorragie. L'hémolyse intense des globules rouges par la rate et le foie entraîne une fatigue de ces organes avec au niveau hépatique surtout une baisse de la fonction de détoxification et de synthèse de métabolites. Des carences alimentaires

primaires ou consécutives à un défaut d'absorption intestinale ou de synthèse hépatique peuvent aggraver l'état de l'animal. Il est prouvé que des carences en zinc par exemple dépriment la réponse immunitaire, de même qu'un excès de zinc, suite à une mauvaise utilisation de cet oligo-élément ou un problème d'élimination interfère avec la présentation antigénique [7].

Le dérèglement de l'organisme peut aussi être d'origine hormonale. *Trypanosoma congolense* pourrait être responsable d'une hypothyroïdie chez des zébus de race Boran infectés, avec une baisse significative de la concentration plasmatique de la thyroxine chez ces animaux [1]. Cette hypothyroïdie secondaire peut se traduire par des perturbations du métabolisme énergétique, des troubles digestifs, cutanés ou du squelette, et des problèmes de reproduction. Les retours de chaleurs sont d'ailleurs beaucoup plus fréquents chez des brebis infectées par *Trypanosoma congolense* que chez des brebis témoins et ce, indépendamment du niveau d'alimentation [63].

Pathologies liées au dérèglement du système immunitaire

La réponse immunitaire peut s'avérer plus mauvaise qu'autre chose, lorsqu'elle est à l'origine de la synthèse de nombreux complexes immuns, ou de nécrose auto-immune ou encore de phénomènes d'hypersensibilité [24]. Ces trois pathologies principales sont directement liées aux phénomènes immunosuppresseurs eux-mêmes.

Les premières sont les maladies liées à la formation de grande quantité de complexes immuns. Ces complexes sont difficilement éliminés à cause du déficit en complément, et peuvent se déposer au sein de différents tissus et organes, ou sur les endothéliums vasculaires ou de cellules. Outre les problèmes de thrombus, ils peuvent être à l'origine de processus inflammatoires et dégénératifs de divers organes (rein, cœur, gonades) [7].

Les deuxièmes sont les maladies liées à la synthèse d'auto-anticorps, souvent observée lors de trypanosomose, et en relation avec l'activation polyclonale des lymphocytes B [89]. Ce sont des maladies auto-immunes avec les conséquences qui en résultent suivant l'antigène concerné. Lors de trypanosomose humaine, des auto-anticorps anti-galactocérobrosides ont été mis en évidence. Le galactocérobroside représente le constituant quantitativement majeur de la myéline. Ces anticorps pourraient être au moins en partie responsable de l'atteinte neurologique de la maladie chez l'homme ; d'ailleurs leur taux sanguin est augmenté significativement chez les patients en phase nerveuse [41]. D'autres auto-anticorps ont été détectés chez les hommes, comme des anticorps dirigés contre les hématies, des facteurs rhumatoïdes, des anticorps anti-muscle lisse, des anticorps anti-cardiolipide ou des anticorps spécifiques des acides nucléiques [44]. Le phénomène existe aussi chez les rongeurs et les bovins trypanosomés [7]. Chez la souris, il a été montré que les auto-anticorps naturellement présents dans l'organisme sont significativement modifiés lors d'infection par *Trypanosoma cruzi*, tant du point de vue de leur quantité (qui est augmentée) que de leur spécificité et leur affinité [88].

Les troisièmes types de pathologies rencontrées sont liées aux fragments de clivage du complément qui sont des anaphylatoxines. Les effets biologiques des anaphylatoxines comprennent le recrutement et l'activation des cellules phagocytaires, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, et la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles, autant de phénomènes impliqués dans la réaction inflammatoire.

Maladies intercurrentes liées à des protozoaires parasites

Et parmi les protozoaires parasites, il est tout d'abord intéressant de voir les conséquences de l'immunosuppression sur des infections trypanosomiennes mixtes. En effet, ce stade induit de déficience immunitaire peut s'étendre aux réponses humorales face aux parasites homologues, comme pour des antigènes quelconques.

L'état d'immunosuppression lié à l'infection par une souche de trypanosome limite déjà la synthèse d'anticorps vis-à-vis de cette souche elle-même, facilitant ainsi la chronicité de la maladie [89]. Chez les bovins, dans les conditions naturelles, *Trypanosoma brucei* peut être associé à *Trypanosoma congolense* et/ou *Trypanosoma vivax* [57]. La capacité de ces animaux trypanosomés à développer une réponse immunitaire à une surinfection par une autre espèce de trypanosome a été étudiée en utilisant différents clones de *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma brucei*. Des bovins infectés simultanément par un nombre égal de protozoaire de deux souches de trypanosomes ont vu leur réponse immunitaire très déprimée pour une des espèces de parasite, alors que pour l'autre tout se passait comme en cas de mono-infection [57].

Des différences existent pourtant suivant les associations de trypanosomes. Chez la chèvre, des phénomènes d'interférence dans le développement d'une surinfection par une deuxième espèce de trypanosome ont été mis en évidence. Un net retard à la formation du chancre d'inoculation, ainsi qu'à la synthèse d'anticorps spécifiques survient lors d'infection de caprins par *Trypanosoma brucei* déjà infectés par *Trypanosoma congolense*, comparativement à des chèvres témoins. Ce phénomène ne se produit pas avec *Trypanosoma vivax* surinfectant des animaux parasités par *Trypanosoma congolense* [30]. Chez des lapins infectés par *Trypanosoma evansi*, une protection partielle a été observée lors de surinfection par d'autres souches de ce même trypanosome ou par *Trypanosoma brucei*. Par contre les animaux ne montrent ni résistance ni sensibilité particulières vis-à-vis de *Trypanosoma vivax* ou *Trypanosoma congolense* [90].

Toutes ces expériences montrent bien la complexité des phénomènes mis en jeu. L'incidence de ces infections mixtes semble néanmoins avoir été largement sous estimée [57].

Une autre pathologie à protozoaire semble fréquemment associée à la trypanosomose, il s'agit de la leishmaniose.

En Argentine et plus généralement dans toute l'Amérique du Sud, ces deux maladies sont très fréquemment observées de manière simultanée chez les individus [14,15]. Il est intéressant de savoir si cette association est en relation avec des phénomènes immunosuppresseurs, ou simplement liée à la forte incidence des deux parasites en un même lieu. Cette deuxième hypothèse semble plus probable. Des études effectuées au Paraguay ont montré que des populations

humaines atteintes de leishmaniose à *Leishmania braziliensis panamensis* présentaient un taux d'infection concomitante à *Trypanosoma cruzi* similaire aux populations indemnes de leishmaniose [16]. En plus, ces deux parasites appartiennent à la même famille des *Trypanosomatidae*, et possèdent des antigènes communs. Il ne semble pourtant pas que ces réactions croisées soient capables de diminuer l'apparition de l'autre pathologie [14, 15].

Maladies intercurrentes liées à des parasites métazoaires

Le polyparasitisme digestif est fréquent en Afrique, et certaines interactions entre le développement de strongles, tænia ou coccidies et l'infection trypanosomienne ont été relevées.

Des études sur les effets d'infestations simultanées par le ver parasite *Heligmosomoides polygurus* et *Trypanosoma congolense* chez la souris ont été effectuées. On relève tout d'abord une mortalité plus importante des souris doublement parasitées que pour les souris indemnes de trypanosomes. De plus les vers ont une croissance diminuée, sans répercussion sur leur fécondité [33]. Enfin, normalement, les souris qui ont été parasitées par des nématodes présentent ensuite une immunisation partielle contre des infestations secondaires. Cette protection relative disparaît chez les individus trypanosomés, leur réponse humorale aurait même tendance à être déprimée lors de ces réinfestations [34].

Dans ce cas on observe plutôt un antagonisme entre les deux parasitoses, mais ce n'est pas le cas le plus général.

Des souris infectées à la fois par *Trypanosoma musculi* et *Trichinella spiralis* ont des parasitémies deux à quatre fois supérieures à celles des souris uniquement parasitées par des trypanosomes, ce taux étant proportionnel au nombre de *Trichinella spiralis* [10]. Des rats infectés par *Trypanosoma brucei* ont des réponses immunitaires systémique et locale déprimées vis-à-vis d'une infestation par *Nippostrongylus brasiliensis*. Le nombre de vers dans l'intestin grêle est doublé ou triplé par rapport aux rats non trypanosomés [97].

De même le cycle du tænia *Hymenolepis diminuta* est prolongé, et surtout l'expulsion des vers est retardée chez les souris infestées par *Trypanosoma brucei* [31]. L'état immunosuppresseur des rongeurs permet ainsi aux vers d'accomplir un cycle complet et de produire des oncosphères infectantes, contrairement à ce qui se passe normalement. Les vers sont aussi plus gros, avec une augmentation du nombre de leurs proglottis [31,32].

Ce type de synergie parasitaire existe aussi dans la race bovine. Chez des bovins de race N'Dama, il a été mis en évidence une réduction de la période prépatente et une pathogénicité nettement accrue de l'infestation par *Haemonchus contortus*, quand elle survenait de manière simultanée à une infection par *Trypanosoma congolense*. Le taux de mortalité est beaucoup plus élevé que dans les cas de mono-infection et cela jusqu'à dix semaines après un traitement trypanocide. Si la parasitose digestive a lieu une semaine après la trypanosomose, les effets des deux pathologies sont amplifiés de manière catastrophique. Les bovins présentent une anémie sévère rapide, avec une hypoalbuminémie, ils perdent beaucoup de poids très rapidement, et le taux de mortalité est très élevé. D'autant plus que dans ce cas, la chimiothérapie s'avère généralement peu efficace et ne permet pas aux individus de guérir [43].

Ces interactions concernent également les coccidioses. Des infections à *Trypanosoma lewisi* chez les rats sont à l'origine d'une augmentation de la multiplication de toxoplasmes après ingestion d'oocystes par voie orale [3, 39].

Il semble donc que la trypanosomose dans la majorité des cas favorise le développement de parasites métazoaires. La maladie pourrait même prendre des formes beaucoup plus sévère lors d'infection mixte.

Maladies intercurrentes liées à des virus ou des bactéries

Le défaut d'opsonisation lié au déficit en facteur C3 du complément pourrait expliquer la susceptibilité accrue des animaux trypanosomés aux infections bactériennes. Des rats infectés par *Trypanosoma lewisi* sont extrêmement sensibles à la salmonellose, ainsi que des rats décomplémentés par des injections de facteurs de venin de Cobra. Les rats trypanosomés ont même développé des taux de parasitémie sanguine particulièrement élevés [58]. A moins que ce ne soit l'altération de la fonction macrophagique qui, chez la souris infectée par *Trypanosoma brucei rhodesiense*, se traduit par un défaut de bactéricidie, rendant ces rongeurs beaucoup plus réceptifs à l'infection par *Salmonella typhimurium*. En effet, dans ce cas la réponse en anticorps spécifiques et la capacité de phagocytose ne sont pas diminuées [7].

Les différentes espèces de trypanosomes n'interagissent pas toujours de manière équivalente avec les infections bactériennes. Des zébus infectés par *Trypanosoma congolense* ou par *Trypanosoma vivax* voient leur réponse humorale vis-à-vis d'injection intraveineuse de *Leptospira biflexa* et d'injection sous cutanée de souches atténuées de *Brucella abortus* très diminuée. Cependant, les infections par *Trypanosoma congolense* sont plus immunosuppressives que celles à *Trypanosoma vivax*, car dans le premier cas, un traitement trypanocide ne rétablit pas la réponse immunitaire des bovins pour *Brucella abortus*, contrairement à ce qui se passe dans le deuxième cas [71].

Le phénomène se reproduit pour les mycobactéries. Il a été montré que des bovins infectés par *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma vivax* ont une réponse en anticorps vis-à-vis de *Mycoplasma mycoides* très déprimée [70].

De manière similaire, chez l'homme, la réponse immunitaire pour des antigènes de mycobactéries usuelles est détériorée chez des individus atteints de la maladie de Chagas [13].

Concernant les maladies virales, les effets immunosuppressifs de la trypanosomose se font aussi ressentir.

Chez la souris, il a été démontré que l'immunosuppression consécutive à une infection chronique par *Trypanosoma brucei* augmente de manière marquée la sensibilité des animaux aux virus de la maladie de Louping ill, avec des titres de virus dans le cerveau très élevés et des conséquences pathologiques, des encéphalites, beaucoup plus sévères que chez les rongeurs indemnes de trypanosomes [68, 69].

Toujours chez la souris, des individus parasités par *Trypanosoma equiperdum* ont été soumis à une infection expérimentale par un virus influenza. Un petit nombre d'animaux ont succombé très rapidement à une pneumonie, ce qui ne s'est pas produit dans le groupe témoin. Chez les survivants, la trypanosomose a

entraîné une diminution de la réplication virale, accompagné par la suite d'une persistance du virus dans les poumons des rongeurs. De faibles titres en anticorps viraux neutralisants, tant au niveau du sérum que des poumons ont aussi été relevés, confirmant l'impact de la trypanosomose sur la maladie virale [64].

Toutes les souris préalablement parasitées par *Trypanosoma cruzi* ont succombé à une surinfection par des coronavirus pourtant administrés à la dose létale 50. Des autopsies ont mis en évidence chez les rongeurs doublement infectés des altérations profondes des organes lymphoïdes et des taux de parasitémie significativement plus importants que chez les animaux n'ayant pas reçu de dose virale [95]. De la même façon, l'étude d'une infection concomitante de *Trypanosoma cruzi* et du virus hépatique murin de type 3 chez des rongeurs, a révélé une nette amplification de la pathogénicité liée aux trypanosomes pouvant aller jusqu'à la mort des animaux avec des lésions graves du système lymphoïde [94].

Ces interactions apparemment très conséquentes entre trypanosome et virus sont inquiétantes en Afrique dans le cadre de la santé humaine, surtout en relation avec l'alarmante épidémie de SIDA qui y sévit.

Ces dernières années, de nouveaux aspects de la maladie de Chagas ont été décrits, comme des lésions fatales au niveau du système nerveux central, en relation avec une réactivation du parasite. De récents travaux ont montré que ce phénomène pourrait être lié à une co-infection avec le virus HIV [65]. Plusieurs cas de méningo-encéphalite à *Trypanosoma cruzi* ont depuis été relevés chez des malades du SIDA [79]. Un patient infecté par le HIV a même développé une pathologie opportuniste liée à un trypanosomatidé de la puce du chien, en principe inoffensif chez l'homme [66].

Dans tous ces cas, rien n'indique pour l'instant que la trypanosomose affecte l'évolution de l'infection virale, mais elle se re-développe sous des formes beaucoup plus graves lors d'infection double.

En résumé, il apparaît que des interactions positives existent entre les infections trypanosomiennes et des pathologies diverses. Les trypanosomoses favorisent ou sont favorisées par des maladies intercurrentes. Chez l'homme, ce phénomène est très inquiétant car les populations à risque vis-à-vis des trypanosomes résident très souvent dans des pays en voie de développement où sévissent encore de nombreuses maladies graves. L'immunosuppression lors de la maladie de Chagas peut intervenir dans la sensibilité des individus pour des pathologies comme la tuberculose, la lèpre ou le SIDA [13].

Il faut maintenant envisager l'impact de la défaillance du système immunitaire lors de trypanosomose sur l'immunisation vis-à-vis d'autres maladies.

3. Quelle attitude adopter concernant la vaccination des animaux trypanosomés ?

Il a été vu précédemment que les bovins atteints de trypanosomose répondent mal aux stimulations antigéniques, suite à une déplétion de leur lignée blanche [8]. Les réponses en anticorps de ces animaux vis-à-vis d'antigènes non trypanosomiens, qu'il s'agisse d'agents infectieux ou d'antigènes vaccinaux, sont généralement diminuées [52, 56]. Cela pose le problème de l'efficacité des vaccinations chez ces animaux. Au premier abord, les campagnes de vaccination dans les zones où sévissent les mouches tsé-tsé semblent compromises.

Des vaccinations peu efficaces...

Des études au niveau des réactions cellulaires ont été effectuées sur des moutons infectés par *Trypanosoma evansi*, puis vaccinés contre la pasteurellose à *Pasteurella hemolytica*. Au niveau du point d'injection, les réactions locales ont été beaucoup moins importantes chez eux que chez les animaux témoins [61]. Il est apparu que la trypanosomose retarde et déprime nettement l'accroissement du nombre total de cellules au sein du nœud lymphatique drainant le site d'administration du vaccin. La production de lymphoblastes y est diminuée comparativement aux moutons de référence [60]. Concernant la réponse humorale générale, on note une augmentation très importante du taux de lymphocytes B, et une nette diminution du taux de lymphocytes T, par rapport aux ovins non parasités. Les réponses en immunoglobulines, et surtout en IgG1 vis-à-vis de l'antigène vaccinal sont significativement basses [61]. Il semble que la parasitose limite la dissémination systémique précoce des cellules à réponse antigénique spécifique et entraîne une mauvaise réponse vaccinale [60].

D'autres travaux plus généraux semblent confirmer cette hypothèse. Des groupes de bovins infectés par *Trypanosoma vivax* ou *Trypanosoma congolense*, ou encore par une combinaison des deux parasites, ont été vaccinés contre la péripneumonie contagieuse bovine, six semaines avant ou après la parasitose. Un rappel vaccinal a lieu douze semaines plus tard. La réponse primaire en anticorps des individus vaccinés six semaines après l'infection par *Trypanosoma vivax* seul ou en association avec *Trypanosoma congolense* a été légèrement plus diminuée que dans les autres groupes pour lesquels la réponse a été similaire aux témoins. La réponse secondaire a été très retardée dans le groupe parasité par *Trypanosoma congolense*, et quels que soient les lots infectés, n'a jamais atteint le niveau des témoins. De plus, malgré l'apparence d'une faible immunosuppression, la moitié des bovins trypanosomés et vaccinés ont contracté la peripneumonie contagieuse bovine à la suite d'une infection expérimentale, alors que tous les contrôles ont été bien immunisés. Le taux de réponse en anticorps suite à la vaccination dans ce cas n'apparaît pas représentatif du degré de l'immunosuppression. Cela suggère une remise en question de la vaccination contre cette pathologie lors de trypanosomose [40].

Chez d'autres bovins infectés par les mêmes trypanosomes que ci-dessus, l'étude de la vaccination contre les mycoplasmes a donné des résultats similaires. La réponse humorale a été nettement abaissée chez les animaux parasités [70].

Chez l'homme aussi, il a été mis en évidence une diminution de la réponse immunitaire aux antigènes de mycobactéries usuelles pendant la phase silencieuse de la maladie de Chagas. Et une vaccination avec le BCG n'a pas augmenté la réactivité des patients malades vis-à-vis de la tuberculine [13].

...avec des variations...

Mais, tout n'est pas aussi simple et des exceptions existent notamment selon l'antigène injecté. Des bovins infectés de manière chronique par *Trypanosoma congolense* ont présentés une réponse immunitaire effective à l'immunisation contre la Fièvre de la côte Est, immunisation effectuée par la méthode de l'infection – traitement. Ils n'ont pas non plus présenté de taux de mortalité supérieur à celui d'animaux témoins. Il semble n'y avoir aucune différence de niveau ou de qualité de l'immunité acquise entre les bovins parasités et les bovins sains [84].

Ce phénomène a été reproduit chez des zébus pour les vaccins contre la fièvre aphteuse et contre les clostridies. Pour ces expériences plusieurs groupes d'animaux ont été constitués. Certains ont été protégés contre la trypanosomose par des traitements trypanocides réguliers, les autres ont contracté la maladie liée à *Trypanosoma congolense* de manière naturelle ou expérimentalement. Au sein de ces deux groupes, tous les bovins ont été vaccinés contre la fièvre aphteuse, et la moitié des individus de chaque groupe a aussi reçu un vaccin anti-clostridies. Tous les animaux ont reçu deux doses de vaccins à 21 jours d'écart, et le taux d'anticorps a été mesuré dix jours après la deuxième injection. Les animaux trypanosomés ont montré des taux d'anticorps très bas comparativement aux témoins, et ce quels que soient les vaccins administrés. Les animaux doublement vaccinés ont eu les taux les plus bas. Cependant pratiquement tous les titres vaccinaux étaient au-dessus des normes considérées comme nécessaires pour protéger les animaux à plus de 95 % contre la fièvre aphteuse, et ceux pour les clostridies étaient généralement supérieurs au niveau jugé protecteur. Cela a permis de conclure que malgré l'évidente immunosuppression présente chez les bovin atteint de trypanosomose dans les zones d'endémie, cela ne les empêchait pas de développer une réponse immunitaire protectrice pour la fièvre aphteuse et les maladies à clostridies lors de vaccination [76, 77]. Dans le but de confirmer ces résultats, des essais d'infections secondaires par le virus aphteux ont été tentés mais sans résultats statistiquement interprétables [77].

Ces variations existent aussi chez l'homme. Des individus atteints chroniquement de la maladie de Chagas n'ont pas développé d'anticorps protecteurs contre la fièvre typhoïde suite à la vaccination contre cette maladie. Pourtant ces mêmes individus ont répondu normalement à des intradermo-réactions pour des antigènes comme ceux de *Candida* ou de streptokinase-streptodornase. Les réactions d'hypersensibilité retardée se sont déroulées de manière similaire chez les malades et chez les témoins, l'immunité à médiation cellulaire semblant efficace dans les deux cas [18].

L'immunosuppression varie aussi suivant le trypanosome mis en cause.

La réponse en anticorps au vaccin contre la maladie de Louping-ill a été examinée chez des souris infectées par *Trypanosoma brucei* et *Trypanosoma congolense*, et chez des bovins éthiopiens parasités expérimentalement par *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma vivax*. Chez la souris, la réponse humorale a été inexistante, alors que chez les ruminants infectés par *Trypanosoma congolense* ou *Trypanosoma vivax*, le taux d'anticorps n'a atteint que 10 % de celui des animaux sains. Par contre, la réponse des bovins infectés par *Trypanosoma brucei* n'a pas été diminuée de manière significative. Cela est attribué à une parasitémie relativement faible et transitoire [98].

Il semble donc que l'on doive prendre en compte les influences de l'espèce parasitée et de l'espèce de parasite.

Des études effectuées simultanément sur des chèvres et des moutons de races trypanotolérantes ont montré que l'impact de l'immunosuppression induite par une infection à *Trypanosoma congolense* était moindre chez les ovins que chez les caprins, avec des titres en anticorps trypanosomiens significativement différents [38].

Le moment de la stimulation antigénique paraît aussi intervenir. Il apparaît que des bovins trypanosomés même atteints d'une sévère hypocomplémentémie peuvent développer une réponse en anticorps pratiquement normale vis-à-vis de certains antigènes. Des zébus infectés par *Trypanosoma congolense* ou *Trypanosoma vivax* et vaccinés 25 jours après l'infection contre la peste bovine, ont eu une réponse normale en anticorps neutralisant [72, 73].

De la même façon, des groupes de souris infectées par *Trypanosoma brucei* ont reçu des doses vaccinales soit contre la maladie de louping-ill, soit contre la chorioméningite lymphocytaire (LCM), puis infectés expérimentalement par le virus correspondant. Dans le premier cas, le développement d'une protection humorale a été retardé, et amoindri comparativement à des souris témoins. Dans le deuxième cas, les animaux parasités ont été protégés contre une injection intra cérébrale du virus LCM uniquement quand celle-ci s'est produite plus de sept jours après le vaccin, alors que les souris sans trypanosome ont été protégées dès le troisième jour [68, 69].

D'autres expériences réalisées sur des bovins confirment l'importance du stade de la trypanosomose au moment des vaccinations pour l'efficacité des ces dernières. Des zébus en phase aiguë ou chronique de trypanosomose à *Trypanosoma congolense* ont été vaccinés contre la brucellose. Dans tous les cas, les réponses spécifiques en IgG1 et en IgG2 ont été fortement diminuées. Concernant les IgM, leur taux a chuté de 90 % par rapport à des témoins chez les animaux en début de trypanosomose, pour seulement 50 % chez les bovins en phase chronique [74].

Lors de maladie de Chagas chez l'homme la suppression des réponses immunitaires pour différents antigènes est beaucoup plus importante pendant la phase inapparente de l'infection que lors des phases aiguës de la maladie [18].

... et peut-être des solutions

Cette faible réponse vaccinale des animaux atteints de trypanosomose peut parfois être contrée par des traitements trypanocides.

Des bovins infectés par *Trypanosoma congolense* ont eu de faibles réponses immunitaires à une injection intra veineuse de *Leptospira biflexa*, 15 jours après la parasitose. Un traitement avec du BérénylND, un trypanocide, au jour 25 post infection et un rappel de vaccination contre la leptospirose ont été pratiqués. Alors les animaux trypanosomés ont une réponse en anticorps qui n'était pas significativement inférieure à celle des animaux témoins, retrouvant ainsi une protection vaccinale [72, 73].

Les effets de la trypanosomose sur la vaccination contre la maladie de Louping ill chez les souris et les bovins, dont il a déjà été question au début du paragraphe précédent, ont été approfondis. Il s'est avéré que l'administration d'un trypanocide le même jour que la vaccination restaurait largement la fonction immunitaire des souris et des bovins infectés par *Trypanosoma congolense* [98].

D'autres souris parasitées par *Trypanosoma gambiense* ont développé une forme subchronique de la maladie semblable à ce que l'on rencontre lors de maladie de Chagas chez l'homme. Après un mois d'infection, les rongeurs présentaient une réponse humorale normale vis-à-vis de globules rouges de moutons. Par la suite, la synthèse d'anticorps a été sévèrement diminuée. Un traitement trypanocide a restauré rapidement l'efficacité du système immunitaire, même si le traitement n'a pas guéri les animaux de leur trypanosomose [9].

De même, des chèvres infectées par *Trypanosoma congolense* ont été immunisées contre le charbon bactérien avec des spores de *Bacillus anthracis*. Le niveau de leur réponse en anticorps a été sévèrement déprimé. Mais si un traitement contre la trypanosomose est effectué deux semaines après l'infection, le taux d'anticorps contre *Bacillus anthracis* rattrape celui des animaux témoins [56].

L'usage de tels médicaments trypanocides pourrait être envisagé lors de vaccination du bétail en zone endémique de trypanosomose [98].

Cette solution n'est malheureusement pas toujours efficace. Des zébus infectés par *Trypanosoma congolense* ou *Trypanosoma vivax* ont reçu une injection intra veineuse de *Leptospira biflexa*, et une injection sous cutanée de souches atténuées de *Brucella abortus*. Leur réponse immunitaire a été très diminuée, l'effet immunosuppresseur de *Trypanosoma congolense* s'avérant d'ailleurs supérieur à celui de *Trypanosoma vivax*. Si un traitement avec du BérénylND est effectué simultanément à la stimulation antigénique, la réponse immunitaire des animaux parasités par *Trypanosoma vivax* n'est pas modifiée, quel que soit l'antigène considéré. Par contre, chez les animaux infectés par *Trypanosoma congolense*, si la même manipulation améliore bien la réponse immunitaire pour la leptospirose, ce n'est pas le cas pour la brucellose [71, 74]!

De la même manière, la faible réponse immunitaire pour la primo vaccination contre la fièvre aphteuse de bovins infectés par *Trypanosoma congolense* n'a pas été améliorée par un traitement trypanocide au BérénylND [77].

En résumé,

La sévérité de l'immunosuppression varie en fonction du type d'infection, c'est-à-dire du trypanosome infestant, des antigènes testés, et du moment choisi pour la stimulation antigénique ou vaccination.

Il semblerait que dans la majorité des cas, lors d'infection aiguë, les réponses des animaux infectés soient fréquemment à peine inférieures à celles des bovins non infectés [80, 76]. L'établissement d'une immunité vaccinale ne serait alors probablement pas affecté, même si la durée de la protection conférée peut l'être [76]. Il est par contre probable qu'une immunosuppression significative affecte les animaux chroniquement infectés [7].

Par ailleurs, ces phénomènes semblent directement liés à la présence du parasite, et sont souvent réversibles. En effet, généralement les animaux recevant un traitement trypanocide peu de temps après l'infection développent des réponses en anticorps normales à la suite d'une stimulation antigénique [7, 56, 73, 74, 98].

Conclusion

Il n'existe pas de schéma unique décrivant l'immunosuppression et ses conséquences chez les malades atteints de trypanosomose, les espèces d'hôtes concernées et celles des trypanosomes sont trop variés.

Même s'il n'a pas encore été établi de manière formelle que les infections par les trypanosomes avaient un impact réel sur les programmes de vaccination ou qu'elles étaient responsables d'un nombre de décès accru, ou plus rapide, des animaux parasités par des maladies opportunistes, il est certain que des interactions existent. Mais les connaissances dans ce domaine restent encore insuffisantes et ont besoin d'être complétées [53].

Parce que l'immunosuppression liée à la trypanosomose est décrite chez tous les hôtes possibles, cela apparaît comme un mécanisme essentiel à l'induction de la maladie. Mais une question reste posée : si les fonctions effectrices des macrophages n'étaient pas déprimées, est-ce que les animaux succomberaient plus vite suite aux phénomènes immunopathologiques associés à l'infection, ou contrôleraient-ils mieux la maladie ? [86]

En attendant de mieux cerner ces problèmes liés à l'immunosuppression, le contrôle de la trypanosomose par l'intermédiaire de l'usage de trypanocide, de limitation des vecteurs et de l'exploitation d'individus génétiquement résistants est nécessaire [26]. L'accroissement rapide des résistances médicamenteuses aux trypanocides et les difficultés à contrôler les populations de glossines rendent plus urgentes les recherches vers la trypanotolérance et la production d'un vaccin. Dans ce domaine les perspectives semblent prometteuses, notamment avec les derniers travaux mettant en cause une cystéine protéase des trypanosomes, et la récente notion de vaccin anti-maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. ABEBE G., ELEY R.M.**
Trypanosome- induced hypothyroidism in cattle.
Br. Vet. J 1992 Jan-Feb;148(1):63-70
- 2. ABRAHAMSON I.A., COFFMAN R.L.**
Cytokine and nitric oxide regulation of the immunosuppression in *Trypanosoma cruzi* infection.
J. Immunol. 1995 Oct 15;155(8):3955-3963
- 3. ARREA G.C., CARMONA M.C., GUERRERO BERMUDEZ O.M., ABRAHAMS E.**
Effect of *Trypanosoma lewisi* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) on the infection of white rats with *Toxoplasma gondii* (Eucoccidia:Sarcocystidae) oocysts.
<http://cro.ots.ac.cr/tropibiojnl/Fascicul/En%20Claris/46-4/catarine.htm>
Accepted 28/7/98, consulté le 07/04/99.
- 4. ASKONAS B.A.**
Interference in general immune function by parasite infections ; African trypanosomiasis as a model system.
Parasitology 1984 Aug;88(Pt4):633-638.
- 5. ASKONAS BA, BANCROFT G.J.**
Interaction of African trypanosomes with the immune system.
Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1984 Nov 13;307(1131):41-49.
- 6. AUTHIE E., POBEL T.**
Serum haemolytic complement activity and C3 levels in bovine trypanosomiasis under natural conditions of challenge-early indications of individual susceptibility to disease.
Vet. Parasitol. 1990 Feb;35(1-2):43-59.
- 7. AUTHIE E.**
Contribution à l'étude des mécanismes immunologiques impliquées dans la trypanotolérance des taurins d' Afrique.
Bordeaux (FRA) : Université de Bordeaux II, 1993. 300p.
Thèse pour le Doctorat ès Sciences de la Vie, Biologie-Santé.
- 8. BAGASRA O., SCHELL R.F., LE FROCK J.L.**
Evidence for depletion of Ia+ macrophages and associated immunosuppression in African trypanosomiasis.
Infect. Immun. 1981 Apr ;32(1):188-193.
- 9. BALTZ T., BALTZ D., GIROUD C., PAUTRIZEL R.**
Immune depression and macroglobulinemia in experimental subchronic trypanosomiasis.
Infect. Immun. 1981 Jun;32(3):979-984.
- 10. BELL R.G., ADAMS L.S., OGDEN R.W.**
Trypanosoma musculi with *Trichinella spiralis* or *Heligmosomoides polygyrus* : concomitant infections in the mouse.
Exp. Parasitol. 1984 Aug ;58(1):8-18.
- 11. BLACK S.J.**
Host responses which control *Trypanosoma brucei* parasites.
In The Ruminant Immune System in Health and disease
Ed by W Ivan Morrisson, ILRAD Nairobi Kenya
Cambridge University Press, 1986 p525-538.

- 12. BLANDEN R.V.**
The role of the major histocompatibility complex in immune system responses and susceptibility to disease.
In The Ruminant Immune System in Health and disease
Ed by W Ivan Morrisson, ILRAD Nairobi Kenya
Cambridge University Press, 1986 p168-177.
- 13. BOTASSO O.A., INGLEDEW N., KENI M., MORINI J., PIVIDORI J.F., ROOK G.A., STANFORD J.L.**
Cellular immune response to common mycobacterial antigens in subjects seropositive for *Trypanosoma cruzi*.
Lancet 1994 Dec 3;344(8936):1540-1541.
- 14. CHIARAMONTE M.G., ZWIRNER N.W., CAROPRESI S.L., HEREDIA V., TARANTO N.J., MALCHIODI E.L.**
Study of cases of leishmaniasis in the Province of Salta: evidences of mixed infection with *Trypanosoma cruzi* and Leishmania spp.
Medicina (B Aires) 1996;56(3):259-268.
- 15. CHIARAMONTE M.G., ZWIRNER N.W., CAROPRESI S.L., TARANTO N.J., MALCHIODI E.L.**
Trypanosoma cruzi and Leishmania spp. human mixed infection.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1996 Mar;54(3):271-273.
- 16. CHILLER T.M., SAMUDIO M.A., ZOULEK G.**
IgG antibody reactivity with *Trypanosoma cruzi* and Leishmania antigens in sera of patients with Chaga's disease and leishmaniasis.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1990 Dec;43(6):650-656.
- 17. CLAYTON C.E., SACKS D.L., OGILVIE B.M., ASKONAS B.A.**
Membrane fractions of trypanosomes mimic the immunosuppressive and mitogenic effects of living parasites on the host.
Parasite Immunol. 1979 Autumn;1(3)241-249.
- 18. CORSINI A.C., VILELA M.M., PIEDRABUENA A.E.**
Chronic chagas' disease : unimpaired delayed type hypersensitivity reactions in contrast with humoral suppression to typhoid vaccine.
Tropenmed Parasitol 1981 Jun;32(2):82-86.
- 19. COULOMB J., GRUVEL J., MOREL P., PERREAU P., QUEVAL R., TIBAYRENC R.**
La trypanotolérance. Synthèse bibliographique des connaissances actuelles.
Maisons Alfort (Fra) GERDAT-IEMVT 1977. 277p. Rapport Coulomb 14.
- 20. DARJI A., LUCAS R., TORREELE E., PALACIOS J., SILEGHEM M., BAJYANA SONGA E., HAMERS R., DE BAETSELIER P.**
Mechanisms underlying trypanosome-elicited immunosuppression.
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 1992 ;72 Suppl 1 :27-38.
- 21. DARJI A., SILEGHEM M., HEREMANS H., BRYNS L., DE BAETSELIER P.**
Inhibition of T-cell responsiveness during experimental infections with *Trypanosoma brucei* : active involvement of endogenous gamma interferon.
Infect. Immun. 1993 Jul;61(7):3098-3102.
- 22. DARJI A., BESHIN A.A., SILEGHEM M., HEREMANS H., BRYNS L., DE BAETSELIER P.**
In vitro stimulation of immunosuppression caused by *Trypanosoma brucei*: active involvement of gamma interferon and tumor necrosis factor in the pathway of suppression.
Infect. Immun. 1996.64:1937-1943.
- 23. DAULOUÈDE S., OKOMO-ASSOUMOU M.C., LABASSA M., FOUQUET Ch., VINCEDEAU Ph.**
Mécanismes de défense au cours des trypanosomoses.
Bull. Soc. Path. Ex. 1994;87:330-332.

- 24. DAVIDSON P.A.**
Immunology of parasitic infections.
Med. Clin. North Am. 1985 Jul;69(4):751-758.
- 25. DE BAETSELIER P.**
Mechanisms underlying trypanosome-induced T-cell immunosuppression.
In: T-cell subsets and cytokines interplay in infectious diseases.
Ed by Mustafa AS and Co. Basel. Karger. 1996 p124-139.
- 26. D'ETEREN G.D.M., AUTHIE E., WISSOCQ N., MURRAY M.**
Trypanotolerance, an option for sustainable livestock production in areas at risk from trypanosomiasis.
Revue Scientifique et Technique de l'Office International des Epizooties 1998, vol17(1), p154-175.
- 27. DONELSON J.E., HILL K.L., EL-SAYED N.M.A.**
Multiple mechanisms of immune evasion by African trypanosomes.
Mol. Biochem. Parasitol. 1998;91:51-66.
- 28. DUVALLET G.**
Trypanosomes humaine et animale en Afrique de l'Ouest. Recherches épidémiologiques et immunoparasitologiques.
Thèse pour le Doctorat de l'Université d'Orsay, 1987. 219p.
- 29. DUVALLET G., SAMA MOSSILO H.**
Trypanosomose expérimentale à *Trypanosoma brucei brucei* chez les bovins domestiques. Variation antigénique et trypanotolérance.
Acta Tropica 1987,44 :29-33.
- 30. DWINGER R.H., MURRAY M., LUCKINS A.G., RAE P.F., MOLOO S.K.**
Interference in the establishment of tsetse-transmitted *Trypanosoma congolense*, *T. brucei* or *T. vivax* superinfections in goats already infected with *T. congolense* or *T. vivax*.
Vet Parasitol 1989 Jan;30(3):177-189.
- 31. FAGBEMI B.O., CHRISTENSEN N.O.**
Delayed expulsion of *Hymenolepis diminuta* in *Trypanosoma brucei* infected mice.
Z. Parasitenkd 1984;70(5):663-665.
- 32. FAKAE B.B., CHIEJINA S.N.**
The prevalence of concurrent trypanosome and gastrointestinal nematode infections in West African dwarf sheep and goats in Nsukka area of eastern Nigeria.
Vet. Parasitol. 1993 Sep;49(2-4):313-318.
- 33. FAKAE B.B., HARRISSON L.J., ROSS C.A., SEWELL M.M.**
Heligmosomoides polygyrus and *Trypanosoma congolense* infections in mice : a laboratory model for concurrent gastrointestinal nematode and trypanosome infections.
Parasitology 1994 Jan;108(pt1):61-68.
- 34. FAKAE B.B., HARRISSON L.J., ROSS C.A., SEWELL M.M.**
Expression of acquired immunity to *Helisigmosoides polygyrus* in mice concurrently infected with *Trypanosoma congolense*.
Centre for Tropical Veterinary Medicine, Roslin, Midlothian, U.K.
Int. J. Parasitol. 1997 Sep;27(9):1107-1114.
- 35. FLYNN J.N., SILEGHEM M.**
The role of the macrophage in induction of immunosuppression in *Trypanosoma congolense* infected cattle.
Immunology 1991 Oct; 74(2):310-316.
- 36. FLYNN J.N., MCKEEVER D.J., SILEGHEM M., NAESSENS J.**
Modulation of the phenotype and function of bovine afferent lymph cells during infection with *Trypanosoma congolense*.
Vet. Immunol. Immunopathol. 1994 Jan;40(1):17-29.

- 37. GOOSSENS B., OSAER S., KORA S .**
Long term effects of an experimental infection with *Trypanosoma congolense* on reproductive performance of trypanotolerant Djallonke ewes and West African dwarf does.
Res. Vet. Sci. 1997 Sep-Oct;63(2):169-173.
- 38. GOOSSENS B., OSAER S., KORA S. , NDAO M.**
Haematological changes and antibody response in trypanotolerant sheep and goats following experimental *Trypanosoma congolense* infection.
Vet. Parasitol. 1998 Nov 27;79(4):283-297.
- 39. GUERRERO O.M., CHINCHILLA M., ABRAHAMS E.**
Increasing of *Toxoplasma gondii* (coccidia, sarcocystidae) infections by *Trypanosoma lewisi* (kinetoplastida, trypanosomatidae) in white rats.
Rev. Biol. Trop. 1997.45:877-882a.
- 40. ILEMOBADE A.A., ADEGBOYE D.S., ONOVIRAN O., CHIMA J.C.**
Immunodepressive effects of trypanosomal infection in cattle immunized against contagious bovine pleuropneumonia.
Parasite Immunol. 1982 Jul;4(4):273-282.
- 41. JAUBERTEAU M.O., BISSER S., AYED Z., BRINDEL I., BOUTEILLE B., STANGHELLINI A., GAMPO S., DOUA F., BRETON J.C., DUMAS M.**
Détection d'autoanticorps anti-galactocérébroside au cours de la trypanosomose humaine africaine.
Bull. Soc. Path. Ex. 1994;87:333-336.
- 42. KATUNGA- RWAKISHAYA E.**
Influence of *Trypanosoma congolense* infection on some blood inorganic and protein constituents in sheep.
Revue Elev. Méd. Vét. Pays trop.,1996,49(4):311-314.
- 43. KAUFMANN J., DWINGER R.H., HALLEBEEK A., VAN DIJK B., PFISTER K.**
The interaction of *Trypanosoma congolense* and *Haemonchus contortus* infections in trypanotolerant N'Dama cattle.
Vet. Parasitol. 1992 Jul;43(3-4):157-170.
- 44. KOBAYAKAWA T., LOUIS J., SHOZO I., LAMBERT P.H.**
Autoimmune response to DNA, red cells, and thymocyte antigens in association with polyclonal antibody synthesis during experimental African trypanosomiasis.
J. Immunol., 1979;122:296-301.
- 45. LOPES H.M., TANNER M.K., KIERSZENBAUM F., SZTEIN M.B.**
Alterations induced by *Trypanosoma cruzi* in activated mouse lymphocytes.
Parasite Immunol. 1993 May;15(5):273-280.
- 46. LOPES M.F., DOS REIS G.A.**
Trypanosoma cruzi induced immunosuppression : blockade of costimulatory T-cell responses in infected hosts due to defective T-cell receptor CD3 functioning.
Infect. Immun. 1994 Apr;62(4):1484-1488.
- 47. LOPES M.F., DOS REIS G.A.**
Trypanosoma cruzi induced immunosuppression : selective triggering of CD4+ T-cell death by the T-cell receptor CD3 pathway and not by the CD69 or Ly-6 activation pathway.
Infect. Immun. 1996 May;64(5):1559-1564.
- 48. LUCKINS A.G.**
La réponse immunitaire du bétail zébu à l'infection par *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma vivax*.
Ann. Trop. Med. Parasit. 1976;70(2):133-145.
- 49. LUTJE V., TAYLOR K.A., KENNEDY D., AUTHIE E., BOULANGE A., GETTINBY G.**
Trypanosoma congolense: a comparison of T-cell-mediated responses in lymph nodes of trypanotolerant and trypanosusceptible cattle during primary infection.
Exp. Parasitol. 1996;84:320-329

- 50. MABBOTT N.A., SUTHERLAND I.A., STERNBERG J.M.**
Suppressor macrophages in *Trypanosoma brucei* infection : nitric oxide is related to both suppressive activity and lifespan in vivo.
Parasite Immunol. 1995 Mar;17(3):143-150.
- 51. MAJUMBER S., KIERSZENBAUM F.**
Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* induced down regulation of lymphocyte function. Inhibition of transcription and expression of IL-2 receptor gamma (p64IL-2R) and beta (p70IL-2R) chain molecules in activated normal human lymphocytes.
J. Immunol. 1996 May 15;156(10):3866-3874.
- 52. MORRISON W.I., WELLS P.W., MOLOO S.K., PARIS J., MURRAY M.**
Interference in the establishment of superinfection with *Trypanosoma congolense* in cattle.
Journal of Parasitology 1982b;68:755-764.
- 53. MRAMBA NYINDO.**
Animal diseases due to protozoa and rickettsia.
Printed by English Press, PO. Box 30127 Nairobi Kenya,141p.
- 54. MURRAY M.**
The pathology of african trypanosomiasis.
In International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control. Fourteenth Meeting. Dakar, Sénégal, 1975.p 141-147.
- 55. MURRAY M. , MORRISON W.I., EMERY D.L., AKOL G.W.O., MASSAKE R.A., MOLOO S.K.**
Pathogenesis of trypanosome infections in cattle.
In Isotope and Radiation Research on Animals Diseases and their Vectors. Proceeding of a Symposium, Vienna, May 1979, p15-30.
- 56. MWANGI D.M., MUNYUA W.K., NYAGA P.N.**
Immunosuppression in caprine trypanosomiasis : effects of acute *Trypanosoma congolense* infection on antibody response to anthrax spore vaccine.
Trop. Anim. Health Prod. 1990 May;22(2):95-100.
- 57. NANTULYA V.M., MUSOKE A.J., RURANGIRWA F.R., BARBET A.F., NGAIRA J.M., KATENDE J.M.**
Immune depression in African trypanosomiasis : the role of antigenic competition.
Clin Exp Immunol 1982 Feb;47(2):234-242.
- 58. NIELSEN K., SHEPPARD J., HOLMES W., TIZARD I.**
Increased susceptibility of *Trypanosoma lewisi* infected, or decompemented rats to *Salmonella typhimurium*.
Experimentia 1978 Jan 15;34(1):118-119.
- 59. OLSSON T.,BAKHJET M., HOJEBERG B., LJUNGDHAL A., EDLUND C., ANDERSSON G., EKRE H.P., FUNG-LEUNG W.P., MAK T., WIGZELL H., FISSER U., KRISTENSSON K.**
CD8 is critically involved in lymphocyte activation by *Trypanosoma brucei-brucei* released molecule.
Cell. 1993;72:715-727.
- 60. ONAH D.N., HOPKINS J., LUCKINS A.G.**
Effects of *Trypanosoma evansi* on the output of cells from a lymph node draining the site of *Pasteurella haemolytica* vaccine administration.
J. Comp. Pathol. 1997 jul;117(1):73-82.
- 61. ONAH D.N., HOPKINS J., LUCKINS A.G.**
Increase in CD5+ B cells and depression of immune responses in sheep infected with *Trypanosoma evansi*.
Vet. Immunol. Immunopathol. 1998 May 29;63(3):209-222.
- 62. ONAH D.N., HOPKINS J., LUCKINS A.G.**
Changes in peripheral blood lymphocyte subpopulations and parasite-specific antibody responses in *Trypanosoma evansi* infection of sheep.
Parasitol. Research 1999;85(4):263-269.

- 63. OSAER S., GOOSSENS B., JEFFCOATE I., KORA S., HOLMES P.**
Effects of *Trypanosoma congolense* and nutritional supplements on establishment and outcome of pregnancy in trypanotolerant Djallonke ewes.
Anim. Reprod. Sci. 1998 Apr 30;51(2):97-109.
- 64. OYEJIDE A., MOULTON J.E., WOLCOTT J.A.**
Immunosuppression in experimental trypanosomiasis : effects of *Trypanosoma equiperdum* on the pathogenesis of influenza virus infection in deer mice (*Peromyscus maniculatus*).
Vet. Immunol. Immunopathol. 1985 Nov;10(2-3):253-263.
- 65. PACHERO R.S., FERREIRA M.S., MACHADO M.I., BRITO C.M., PIRES M.Q., DA-CRUZ A.M., COUTINHO S.G.**
Chagas' disease and HIV co-infection : genotypic characterisation of the *Trypanosoma cruzi* strain.
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1998 Mar-Apr;93(2):165-169.
- 66. PACHERO R.S., MARZOCHI M.C., PIRES M.Q., BRITO C.M., MADEIRA M. DE F., BARBOSA-SANTOS E.G.**
Parasite genotypically related to a monoxenous trypanosomatid of dog's flea causing opportunistic infection in a HIV positive patient.
Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1998 Jul-Aug;93(4):531-537.
- 67. PATTISON J.R., STEWARD M.W., TARGETT G.A.**
Trypanosome infection of mice depress antibody affinity and delays affinity maturation.
Clin. Exp. Immunol. 1983 Jul;53(1):175-182.
- 68. REID H.W., BUXTON D., FINLAYSON J., HOLMES P.H.**
Effect of chronic *Trypanosoma brucei* infection on the course of louping ill virus infection in mice.
Infect. Immun. 1979 Feb;23(2):192-196.
- 69. REID H.W., HOLMES P.H., SKINNER H.H.**
Immunosuppression in experimental trypanosomiasis : effects of *Trypanosoma brucei* on immunization against louping-ill virus and lymphocytic choriomeningitis virus.
J. Comp. Pathol. 1979 Oct;89(4):581-585.
- 70. RURANGIRWA F.R., TABEL H., LOSOS G., MASIGA W.N., MWAMBU P.**
Immunosuppressive effect of *Trypanosoma congolense* and *Trypanosoma vivax* on the secondary immune response of cattle to *Mycoplasma mycoides subsp mycoides*.
Res. Vet. Sci. 1978 Nov;25(3):395-397.
- 71. RURANGIRWA F.R., TABEL H., LOSOS G.J., TIZARD I.R.**
Suppression of antibody response to *Leptospira biflexa* and *Brucella abortus* and recovery from immunosuppression after Berenil treatment.
Infect. Immun. 1979 Dec;26(3):822-826.
- 72. RURANGIRWA F.R., TABEL H., LOSOS G.J., TIZARD I.R.**
Immunosuppression in bovine trypanosomiasis. The establishment of "memory" in cattle infected with *T. congolense* and the effect of post infection serum on in vitro (3H)-thymidine uptake by lymphocytes and leucocyte migration.
Tropenmed. Parasitol. 1980 Ma;31(1):105-110.
- 73. RURANGIRWA F.R., MUSHI E.Z., TABEL H., TIZARD I.R., LOSOS G.J.**
The effect of *Trypanosoma congolense* and *T. vivax* infections on the antibody response of cattle to live rinderpest virus vaccine.
Res. Vet. Sci. 1980 Mar;28(2):264-266.
- 74. RURANGIRWA F.R., MUSOKE A.J., NANTULYA V.M., TABEL H.**
Immune depression in bovine trypanosomiasis: effects of acute and chronic *Trypanosoma congolense* and chronic *Trypanosoma vivax* infections on antibody response to *Brucella abortus* vaccine.
Parasite Immunol. 1983 May;5(3):267-276.
- 75. SACKS D.I., ASKONAS B.A.**
Trypanosome-induced suppression of anti-parasite responses during experimental African trypanosomiasis.
Eur. J. Immunol. 1980 Dec;10(12):971-974.

- 76. SCOTT J.M., PEGRAM R.G., HOLMES P.H., PAY T.W., KNIGHT P.A., JENNINGS F.W., URQUHART G.M.**
 Immunosuppression in bovine trypanosomiasis : field studies using foot-and-mouth disease vaccine and clostridial vaccine.
 Trop. Anim. Health. Prod. 1977 Aug;9(3):159-165.
- 77. SHARPE R.T., LANGLEY A.M., MOWAT G.N., MACASKILL J.A., HOLMES P.H.**
 Immunosuppression in bovine trypanosomiasis : response of cattle infected with *Trypanosoma congolense* to foot-and-mouth disease vaccination and subsequent live virus challenge.
 Res. Vet. Sci. 1982 May;32(3):289-293.
- 78. SILEGHEM M., DARJI A., DE BAETSELIER P.**
 In vitro simulation of immunosuppression caused by *Trypanosoma brucei*.
 Immunology 1991 Jun;73(2):246-248.
- 79. SILVA N., O'BRYAN L., MEDEIROS E., HOLAND H., SULEIMAN J., DE MENDONCA J.S., PATRONAS N., REED S.G., KLEIN H.G., MASUR H., BADARO R.**
Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in HIV-infected patients.
 J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 1999 Apr 1;20(4):342-349.
- 80. SOLLOD A.E., FRANCK G.H.**
 Bovine trypanosomiasis : effect on the immune response of the infected host.
 Am. J. Vet. Res. 1979 May;40(5):658-664.
- 81. SPOONER R.L.**
 The bovine major histocompatibility complex.
 In The Ruminant Immune System in Health and disease.
 Ed by W Ivan Morrisson, ILRAD Nairobi Kenya. Cambridge University Press, 1986 p133-151.
- 82. STERNBERG J., MABOTT J.M.**
 Nitric oxide-mediated suppression of Tcell responses during *Trypanosoma brucei* infection: soluble trypanosome products and interferon- γ are synergistic inducers of nitric oxide synthesis.
 Eur. J. Immunol. 1996;26 :539-543.
- 83. SZTEIN M.B., CUNA W.R., KIERSZENBAUM F.**
Trypanosoma cruzi inhibits the expression of CD3,CD4,CD8, and IL-2R by mitogen-activated helper and cytotoxic human lymphocytes.
 J. Immunol. 1990 May 1;144(9):3558-3562.
- 84. TARACHA E.L., IRVIN A.D., MORZARIA S.P., MOLOO S.K., KATENDE J.M., KIARIE J.N.**
 Effect of chronic trypanosomiasis on immunization against East Coast Fever.
 Vet. Parasitol. 1986 Dec;22(3-4):215-222.
- 85. TARLETON R.L.**
 Regulation of immunity in *Trypanosoma cruzi* infection.
 Exp. Parasitol. 1991 Jul;73(1):106-109.
- 86. TAYLOR K.A.**
 Immune responses of cattle to African trypanosomes: protective or pathogenic?
 Intl. J. Parasitol. 1998;28:219-240.
- 87. TAYLOR K.A., MERTENS B.**
 Immune response of cattle infected with African trypanosomes.
 Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1999 Mar-Apr;94(2):239-244.
- 88. TERNYNCK T., BLEUX C., GREGOIRE J., AVRAMEAS S., KANELLOPOULOS-LANGEVIN C.**
 Comparison between autoantibodies arising during *Trypanosoma cruzi* infection in mice and natural autoantibodies.
 J. Immunol. 1990 Feb 15;144(4):1504-1511.

- 89. TERRY R.J., HUDSON K.M., FAGHIHI SHIRAZI M., MAY D.**
Secondary immunodeficiencies associated with african trypanosomiasis.
In Isotope and Radiation Research on Animals Diseases and their Vectors.
Proceeding of a Symposium, Vienna, May 1979,133-148.
- 90. UCHE U.E., JONES T.W.**
Protection conferred by *Trypanosoma evansi* against homologous and heterologous trypanosome challenge in rabbits.
Vet. Parasitol. 1994 Mar;52(1-2):21-35.
- 91. URQUHART G.M.**
Immunosuppression in trypanosomiasis.
In Les moyens de lutte contre les Trypanosomes et leurs vecteurs. Ministère de la coopération, IEMVT. Office international des Epizooties. Actes du Colloque. Paris 12-15 mars 1974,p231.
- 92. VANDEKERCKHOVE F., DARJI A., RIVERA M.T., CARLIER Y., VRAY B., BILLIAU A., DE BAETSELIER P.**
Modulation of T-cell responsiveness during *Trypanosoma cruzi* infection : analysis in different lymphoid compartments.
Parasite Immunol. 1994 Feb;16(2):77-85.
- 93. VAIDYA T., BAKHIET M., HILL K.L., OLSSON T., KRISTENSSON K., DONELSON J.E.**
The gene for a T-lymphocyte triggering factor from African trypanosomes.
J. Exp. Med. 1997;186:433-438
- 94. VERINAUD L., DA CRUZ-HOFLING M.A., SAKURADA J.K., RANGEL H.A., VASSALO J., WAKELIN D., SEWELL H.F., CAMARGO I.J.**
Immunodepression induced by *Trypanosoma cruzi* and mouse hepatitis virus type 3 is associated with thymus apoptosis.
Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1998 Mar;5(2):186-191.
- 95. VERINAUD L., CAMARGO I.J., VASSALLO J., SAKURADA J.K., RANGEL H.A.**
Lymphoid organ alterations enhanced by sub-lethal doses of coronaviruses in experimentally induced *Trypanosoma cruzi* infection in mice.
Lab. Anim. Sci. 1999 Feb;49(1):35-41.
- 96. VINCEDEAU P., OKOMO-ASSOUMOU M.C., SEMBALLA S., FOUQUET C., DAULOUEDE S.**
Immunologie et immunosuppression de la trypanosomose africaine.
Med. Trop. (Mars) 1996;56(1):73-78.
- 97. WEDRYCHOWICZ H., MACLEAN J.M., HOLMES P.H.**
The effect of *Trypanosoma brucei* infection on local and systemic antibody responses of rats to *Nippostrongylus brasiliensis*.
Tropenmed. Parasitol. 1983 Dec;34(4):207-212.
- 98. WHITELAW D.D., SCOTT J.M., REID H.W., HOLMES P.H., JENNINGS F.W., URQUHART G.M.**
Immunosuppression in bovine trypanosomiasis : studies with louping-ill vaccine.
Res. Vet. Sci. 1979 Jan;26(1):102-107.
- 99. WOOD P.R., SEOW H.F., ROTHEL J.S.**
Cytokines and regulation of the immune response.
In Vaccines in Agriculture : Immunological Applications to Animal Health and Production. Ed by WOOD PR et al. CSIRO Melbourne, Australia 1994,p49-54.

CIRAD-Dist
UNITE BIBLIOTHEQUE
Baillarguet