

En bref

- | | | | |
|---|---|---|---|
| > Le paludisme, dû au parasite <i>Plasmodium falciparum</i> , fait des centaines de milliers de victimes par an, dont beaucoup d'enfants. | > Le développement d'un vaccin se heurte à la variabilité de l'agent pathogène, fondée sur un important brassage de gènes que l'on commence à élucider. | > On découvre ainsi que ce phénomène n'est pas cantonné aux parasites des humains, mais aussi à ceux d'autres primates. | > Récemment, des candidats vaccins ont néanmoins été testés et certains rencontrent un succès prometteur. |
|---|---|---|---|

Prenez un jeu de 52 cartes, découpez chacune avec une paire de ciseaux, et lancez en l'air la centaine de morceaux cartonnés. À présent, assemblez 52 nouvelles cartes en associant les fragments deux à deux pris au hasard. Répétez l'opération toutes les 48 heures. Selon Daniel Larremore, mathématicien à l'institut de Santa Fe, au Nouveau-Mexique, vous venez de reproduire le processus que *Plasmodium falciparum* emploie pour échapper au système immunitaire. Cet organisme unicellulaire est le parasite du paludisme le plus dangereux du monde (quatre autres – *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* – entraînent des formes légères de la maladie), responsable de plus de 400 000 morts en 2019 et tuant plus d'enfants âgés de moins de 5 ans que n'importe quelle autre maladie infectieuse connue.

Chaque «carte» représente un gène *var* codant une protéine qui favorise l'adhérence aux parois des vaisseaux sanguins de l'hôte (voir l'infographie page 50), ancrant le parasite afin qu'il ne puisse pas être entraîné vers la rate, où il serait détecté et détruit. Chaque *P. falciparum* dispose de 50 à 60 de ces gènes *var* (ils sont caractéristiques de l'espèce, car absents des autres), et les emploie successivement de sorte que son aspect extérieur change, déroutant les cellules du système immunitaire qui pourraient le repérer tandis qu'il s'accroche aux vaisseaux sanguins. Plus encore, lorsque le parasite se divise, tous les deux jours, des bouts, petits et gros, de ces gènes échangent leur place au sein des chromosomes, créant parfois de nouveaux gènes inédits. Compte tenu du nombre d'organismes en circulation, «cela signifie que les séquences de gènes *var* dans le monde se comptent en millions. C'est incroyable !



Quanta
magazine

Cet article a d'abord été publié en anglais par **Quanta Magazine**, une publication en ligne indépendante soutenue par la Simons Foundation afin de favoriser la diffusion des sciences : <https://bit.ly/3md1ZTp>

Il y en a une infinité virtuelle», s'étonne Antoine Claessens, du Conseil britannique de la recherche médicale, à Fajara, en Gambie.

Cependant, Daniel Larremore et ses collègues ont révélé une stabilité paradoxale de ces gènes. Ils ont montré que si les gènes *var* eux-mêmes ne se répètent jamais, de courtes séquences d'ADN en leur sein – comme des morceaux de cartes découpées – sont identiques chez des espèces séparées depuis des millions d'années. Conservés, ils sont donc essentiels à l'organisme. Cette découverte suggère que la folle reconfiguration des gènes *var* a des limites, ouvrant la voie à de possibles traitements et vaccins.

TRANCHER ET DÉCOUPER

«Ce que nous voulons savoir est simple», confie Caroline Buckee, de l'École de santé publique T. H. Chan de Harvard. «Certains parasites sont-ils plus virulents que d'autres ? Sont-ils apparentés d'un point de vue évolutif ? Ces questions n'ont pas été résolues dans le cas du paludisme, parce que nous ne savons pas comment comparer ces gènes.»

Un arbre phylogénétique est l'outil habituel pour une telle tâche. À la base de celui-ci se trouve la plus vieille version d'un gène, et à mesure que ses «descendants» accumulent de petites différences, des mutations dans l'ADN, ils forment des branches séparées. Les arbres sont construits à l'aide de logiciels qui comparent les gènes au niveau de chaque base d'ADN. Ils sont utiles à l'étude de la divergence des gènes chez les virus comme celui de la grippe, qui change justement grâce à un tel processus de mutation.



Les spécialistes du paludisme les ont aussi utilisés, mais les résultats sont mitigés. Une paire de gènes *var* peut avoir un fragment de 30 bases d'ADN en commun, mais si ce morceau est au début de l'un des gènes et à la fin de l'autre – ce qui se produit tout le temps avec le brassage –, l'algorithme phylogénétique y décèlera une différence plutôt qu'un point commun. À l'inverse, quand le morceau commun est effectivement au même endroit dans les deux gènes, ceux-ci seront proches dans l'arbre, indiquant une récente divergence, alors que le fragment a très bien pu arriver dans sa position deux jours auparavant dans un gène et un an plus tôt dans l'autre. Résultat, les arbres construits à partir des gènes *var* sont, au mieux, difficiles à interpréter ou, au pire, trompeurs, en suggérant des relations où il n'y en a pas. «C'est un véritable embrouillamini, une bouillie. Voilà le terme technique», plaisante Martine Zilversmit, du Muséum d'histoire naturelle américain, à New York.

LES RÉSEAUX DU PALUDISME

Mais pour comparer ces gènes, il n'y a guère d'autres options. «Nous étions dans une situation où nous avions un outil, et tout le monde y versait ses données, en vrac», explique Caroline Buckee. Cette dernière a commencé à imaginer une autre approche avec Aaron Clauset, de l'université du Colorado, à Boulder, quand tous deux étaient postdoctorants.

En 2012, avec Daniel Larremore, ils ont appliqué l'analyse des réseaux pour retracer l'histoire des parasites du paludisme. Cette méthode consiste à créer des graphes où des nœuds sont

connectés quand ils ont quelque chose en commun et à étudier les motifs des diagrammes obtenus. Les nœuds peuvent être les membres d'un réseau social reliés lorsqu'ils sont amis, des malades connectés quand ils partagent une même pathologie, ou encore des gènes raccordés s'ils partagent des fragments de séquence.

Dans un réseau où les gènes *var* sont connectés seulement lorsqu'ils partagent des morceaux d'une certaine longueur, les points communs deviennent évidents. Caroline Buckee, Daniel Larremore et Aaron Clauset ont montré que de tels graphes révèlent les séquences identiques partagées par les parasites *P. falciparum* issus de continents différents. Voir clairement ces relations aide les chercheurs à comprendre comment et pourquoi elles s'établissent. Un grand nombre de fragments communs dans une paire de gènes peut signifier que ces derniers partagent un ancêtre récent, ou bien que les protéines codées interagissent de façon similaire avec le système immunitaire. Autre interprétation, ils attesteraient une réserve ancestrale de «bouts de cartes découpées» que les parasites modernes transportent encore.

Pour repérer d'éventuels gènes *var* chez d'autres espèces de parasite et, le cas échéant, déterminer s'ils partagent des fragments avec *P. falciparum*, les chercheurs ont analysé des échantillons (excréments et sang) issus de grands singes sauvages ou non. Parmi les cinq espèces de *Plasmodium* qui infectent les gorilles et les chimpanzés, le marqueur du gène *var* recherché est apparu chez au moins trois des espèces. C'est en soi intéressant, car cela signifie que la famille du gène *var* est ancienne, selon Thomas Lavstsen, de l'université de Copenhague, au Danemark.