



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.

Le cycle du paludisme

- 5** Dans l'intestin du moustique, les gamétocytes se différencient en gamètes et fusionnent pour donner un oocyte, qui libère des sporozoïtes. Ces derniers migrent jusqu'aux glandes salivaires du moustique, avant d'être transmis à une nouvelle victime.

Anopheles gambiae

Le parasite du paludisme a besoin des êtres humains et des moustiques pour se multiplier. Son mode de reproduction rend difficile la conception d'un vaccin capable d'anéantir le parasite. Les recherches se concentrent sur trois stades du cycle de vie du parasite, dont deux se déroulent dans l'organisme humain et un dans celui du moustique.

La maladie

L'éclatement des cellules sanguines infectées par le parasite provoque la fièvre, les frissons puis l'anémie progressive, des symptômes caractéristiques du paludisme. La mort peut être due à l'anémie, à la coagulation du sang dans les vaisseaux du cerveau, dans les poumons ou d'autres organes. Quand une femme enceinte est infectée, son bébé est contaminé et subit un retard de croissance.

- 1** En se nourrissant, une femelle infectée du moustique *Anophele* transfère des sporozoïtes du parasite *Plasmodium* dans le sang de la personne qu'elle pique.

- 2** En moins d'une heure, les sporozoïtes pénètrent dans les cellules du foie de la victime, où ils se divisent, donnant des milliers de mérozoïtes; la plupart sont ensuite libérés dans la circulation sanguine.

- 3** Les mérozoïtes envahissent les globules rouges et s'y multiplient, aboutissant à la destruction des cellules sanguines, ce qui libère des mérozoïtes et des toxines causant les symptômes. Le cycle se répète.

- 4** Certains mérozoïtes se différencient en gamétocytes mâles et femelles, qui seront ingérés par un moustique lorsqu'il se nourrira de sang.

Les cibles des vaccins

Le sporozoïte

L'objectif des vaccins dirigés contre les sporozoïtes est de bloquer la pénétration du parasite dans les cellules hépatiques humaines.

Le mérozoïte

Les vaccins à base d'antigènes de mérozoïtes atténuent les symptômes du paludisme, en empêchant que le parasite n'envahisse de nouveaux globules rouges ou en réduisant les complications.

Le gamétocyte

Les vaccins dits « altruistes », à base de gamétocytes, n'agissent pas sur la maladie humaine, mais sont conçus pour s'opposer à la propagation du parasite : ils déclenchent la production d'anticorps humains qui bloquent le développement du parasite.