

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, qui libèrent 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.

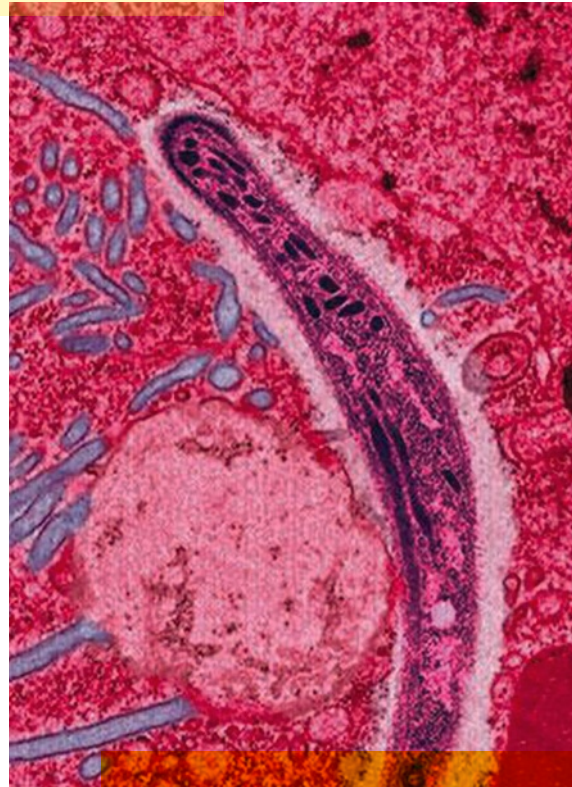
De nombreuses personnes dans des pays où le paludisme est endémique acquièrent une immunité naturelle contre la maladie dès l'adolescence

Quand l'équipe a établi le graphe des gènes, quelque chose d'autre les a marqués. Les gènes *var* partageaient des morceaux de leurs régions les plus variables, malgré les millions d'années d'évolution – et de brassage – qui les séparaient. Le parasite du chimpanzé *P. reichenowi* en particulier avait tant de liens avec *P. falciparum* qu'en certains endroits les gènes *var* étaient indiscernables.

SOUVENT VAR VARIE

On en déduit que, pendant des millions d'années, les gènes *var* ont conservé leur variabilité permise par le brassage, plutôt que de se découper sans distinction. Ils ont une bonne raison de procéder ainsi : aussitôt que le système immunitaire commence à reconnaître un bout d'une protéine codée par un gène *var*, le parasite sort de nouvelles versions. Mais après un certain temps, le vieux morceau devient assez rare pour que le système immunitaire ne le reconnaisse plus, et, s'il a été mis de côté plutôt que détruit, le parasite peut le ressortir. Ces vieux fragments « ne peuvent pas sombrer dans les abîmes de l'évolution », explique Martine Zilversmit.

Les morceaux préservés montrent aussi que la diversité des gènes a des limites, suggère Thomas Lavstsen. Si la protéine *var* change trop, elle ne peut plus s'accrocher aux vaisseaux sanguins. Le fait que ces fragments aient été maintenus toutes ces années confirme qu'ils sont des options structurales avec lesquelles la protéine fonctionne toujours. La nouvelle étude esquisse les frontières d'un espace évolutif au-delà duquel les gènes *var* ne peuvent s'aventurer sans perdre leur fonction. « Cela nous indique la diversité des séquences à



Dans un moustique, un *Plasmodium*, au stade sporozoïte, est prêt à contaminer un individu dès que l'insecte le piquera.

PREMIER SUCCÈS CONTRE LE PALUDISME

Un vaccin expérimental contre le paludisme a protégé contre l'infection presque tous les participants d'un petit essai clinique dont les résultats ont été publiés le 30 juin 2021. Ils ont d'abord reçu des *Plasmodium falciparum* vivants, ainsi que des médicaments pour tuer tout parasite atteignant le foie ou la circulation sanguine, où ils provoquent les symptômes du paludisme. Trois mois plus tard, ils ont été infectés intentionnellement par le microorganisme.

Le produit a protégé 87,5% des participants infectés par la souche du parasite utilisée pour l'inoculation, et 77,8% de ceux infectés par une souche différente. C'est un progrès notable par rapport aux essais antérieurs fondés sur le même principe. L'étude a également livré des informations importantes sur la façon dont l'immunité contre le paludisme se développe, a déclaré Pedro Alonso, de l'OMS.

Plusieurs vaccins contre le paludisme sont en cours de développement.

Le plus avancé, nommé RTS,S, a été administré à plus de 650 000 enfants dans le cadre d'un programme pilote dans trois pays africains afin d'évaluer son innocuité et son efficacité, ainsi que la logistique de son déploiement. Le R21, un autre vaccin, s'est lui révélé efficace à 77% lors d'un essai sur 450 jeunes enfants (une étude plus vaste est en cours).

Ces deux vaccins ont la même cible, la protéine dite « circumsporozoïte » (CSP), qui orne l'extérieur de la forme sporozoïte (voir l'infographie page 50) du parasite. Ce stade correspond à l'étape de son cycle de vie où il pénètre pour la première fois dans le corps

humain à partir des glandes salivaires des moustiques infectés.

S'inspirant de nombreux vaccins contre les virus, les scientifiques ont longtemps cherché à utiliser des sporozoïtes entiers. Cette approche a l'avantage d'offrir au système immunitaire de nombreuses cibles, plutôt qu'une seule. Mais pour le paludisme, le succès a été limité. Une étude utilisant des sporozoïtes atténués par des radiations a révélé une efficacité de 20% lorsque les personnes vaccinées étaient confrontées à une souche différente du parasite.

Certains ont estimé qu'un parasite vivant déclencherait des réponses immunitaires plus fortes, car en se répliquant dans l'organisme, il produirait davantage d'antigènes.

Sara Healy et Patrick Duffy, de l'Institut national américain des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) à Bethesda, dans le Maryland, ont renforcé l'efficacité de cette approche.

Dans le dernier essai, les chercheurs ont injecté aux 42 participants des sporozoïtes vivants, ainsi que des médicaments (de la pyriméthamine et de la chloroquine) destinés à tuer le parasite quand il en est au stade de son cycle où il envahit le foie et le sang. Cette approche a bien fonctionné, non seulement contre la souche utilisée dans le vaccin, mais aussi contre une autre, présente en Amérique du Sud. Le vaccin est en cours de test chez les adultes au Mali. Les résultats sont prometteurs, mais la production à grande échelle de vaccins à base de sporozoïtes entiers est un défi. De fait, les sporozoïtes doivent être prélevés dans les glandes salivaires de moustiques, puis stockés à des

températures très basses. Aucun vaccin n'a jamais été produit de cette façon.

Pedro Alonso se souvient que, interrogé sur ce sujet il y a plusieurs années, il avait répondu : « C'est une folie ! »

Mais la société Sanaria, à Rockville, dans le Maryland, s'efforce de simplifier la procédure. Ses équipes savent désormais fabriquer de grandes quantités de sporozoïtes et travaillent sur les moyens de le faire sans moustiques. Sanaria envisage également d'utiliser des techniques comme CRISPR-Cas9, afin d'affaiblir le parasite, de sorte qu'il puisse être injecté vivant sans que les médicaments soient nécessaires. Un sporozoïte modifié se répliquerait quelques fois, puis mourrait, sans provoquer de symptômes. En fin de compte, plusieurs options de vaccins seront probablement nécessaires dans la lutte contre le paludisme, concède Patrick Duffy. Selon Pedro Alonso, les mesures de lutte contre le paludisme, notamment les moustiquaires et les médicaments préventifs, ont sauvé plus de 7 millions de vies et évité 1,5 milliard de cas durant la dernière décennie. Mais ces méthodes sont mises à mal par la résistance aux insecticides, celle aux médicaments et la croissance démographique. « Nous avons atteint un plateau qui reste à un niveau inacceptable, déclare-t-il. À moins d'un vaccin antipaludéen très efficace, il sera difficile de progresser. »

Heidi Ledford

docteure en microbiologie et journaliste senior pour la revue *Nature*, à Londres.

Cet article est la traduction de *Vaccine made of live malaria parasites shows early success*, publié sur *Nature.com* le 30 juin 2021.