

laquelle nous devons nous attendre» à mesure que les chercheurs travaillent au développement de vaccins, souligne Thomas Lavtsen.

VERS UN VACCIN

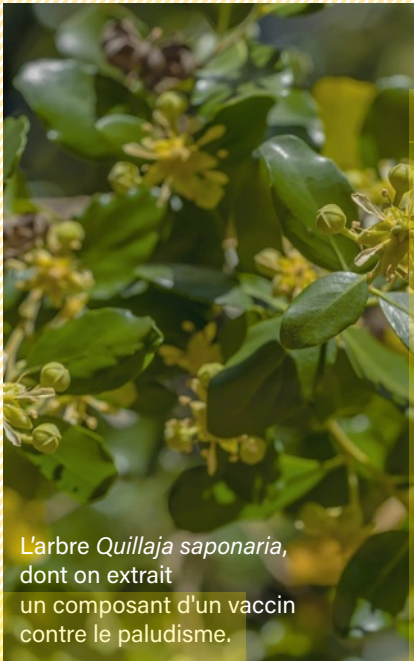
Comme beaucoup de scientifiques travaillant à un vaccin contre le paludisme vous le diront, contrer cette folie génétique serait bienvenu. «Des projets sérieux de vaccins contre le paludisme sont en cours depuis des décennies, rappelle Martine Zilversmit. Et ils progressent, mais lentement.» Certains exposent le système immunitaire au fragment d'une protéine d'un agent pathogène qui demeure la même d'une infection à l'autre, de sorte que l'organisme se défende dès qu'il rencontre cette protéine (voir l'encadré page ci-contre). Avec la plupart des virus, c'est une approche raisonnable. Elle est beaucoup plus compliquée dans le cas du paludisme. Même les séquences partagées révélées dans l'étude précitée ne sont pas répétées assez fréquemment pour constituer des cibles utiles aux vaccins, explique Thomas Lavtsen.

Curieusement, de nombreuses personnes dans des pays où le paludisme est endémique acquièrent une immunité naturelle contre la maladie dès l'adolescence. On sait qu'elle est acquise par la reconnaissance des protéines codées par des gènes *var*, mais on ignore encore comment la reproduire de façon artificielle.

Selon Thomas Lavtsen, la forme globale de la protéine, qui est probablement moins variable que les gènes qui en sont à l'origine, serait ce que le système immunitaire reconnaît en conférant l'immunité naturelle. Cette forme générique serait alors une meilleure cible pour un vaccin que n'importe quelle séquence particulière. Pour reprendre l'analogie du paquet de cartes, il s'agirait d'apprendre au système immunitaire à reconnaître la forme rectangulaire d'une carte, plutôt qu'un des motifs dessinés sur sa face.

Peter Bull, de l'université de Cambridge, met en avant la perspective que ces résultats donnent sur l'histoire de la famille des gènes *var* trouvés chez les grands singes. «Ils illustrent bien à quel point cette famille de gènes est présente autour des primates depuis très longtemps, souligne-t-il.

53



L'arbre *Quillaja saponaria*, dont on extrait un composant d'un vaccin contre le paludisme.

Des vaccins en lice

Le vaccin RTS,S, développé par le laboratoire GSK (sous le nom de Mosquirix), est constitué d'un fragment de la protéine circumsporozoïte (CSP) de *Plasmodium falciparum* lié à un morceau d'une protéine (HBsAg) du virus de l'hépatite B. Cet assemblage (l'antigène RTS) est par ailleurs lié à la protéine S du même virus. Ensemble, ces éléments (produits par des levures) s'associent spontanément en particules pseudovirales non infectieuses dont le pouvoir antigénique est accru par rapport à la seule CSP. Des adjuvants renforcent encore cette propriété. Le vaccin RTS,S est le seul autorisé à ce jour. Le vaccin R21/Matrix-M, mis au point à l'université d'Oxford, utilise aussi la protéine CSP, mais associée à un autre adjuvant, en l'occurrence la Matrix-M, qui consiste en des nanovésicules de saponines extraites de l'arbre *Quillaja saponaria* (ci-contre) et de lipides. Ce serait aujourd'hui le vaccin le plus efficace avec 77% de protection selon des résultats préliminaires annoncés en juin 2021. Également cette année, un candidat vaccin à base d'ARN et visant une autre protéine de *P. falciparum* (PMIF, un inhibiteur des lymphocytes T) a été breveté, et est en cours de test.

En 2021, un candidat vaccin à base d'ARN contre le paludisme a été breveté : il est en cours de test

Si l'on considère toutes ces nouvelles espèces humanoïdes qui ont été identifiées dans le registre fossile, on peut imaginer que plusieurs ont été l'hôte de ces parasites du paludisme.»

UN TUEUR EFFICACE

54

La découverte de gènes *var* chez d'autres parasites que *P. falciparum* a conduit les chercheurs à réévaluer l'ampleur du pouvoir de ces gènes. Le dogme a longtemps été que les gènes *var* sont synonymes d'une maladie grave. De fait, d'autres parasites humains du paludisme, comme *P. vivax*, n'ont pas ces gènes et entraînent des formes bénignes. «*P. falciparum* était unique, rappelle Martine Zilversmit. Telle était la mythologie que nous avons construite autour de lui.»

Mais la découverte qu'un parasite du chimpanzé avait également des gènes *var* a remis en cause le dogme. L'étude de Daniel Larremore renforce l'idée selon laquelle cette histoire ne se résume pas à la simple absence ou présence de ces gènes. L'une des pires caractéristiques de *P. falciparum* est de s'accrocher avec les protéines *var* sur les petits vaisseaux sanguins du cerveau: les malades, en particulier les enfants et les femmes enceintes, sombrent alors dans un coma duquel ils ne se réveillent pas. Du peu que les chercheurs savent, il n'est pas certain que cette atteinte cérébrale se produise chez les autres grands singes infectés par les parasites porteurs du gène *var*, quand bien même ceux-ci produisent vraisemblablement le même type de protéines.

«Cela change le genre de questions que nous devons poser, estime Martine Zilversmit. Les gènes *var* de *P. falciparum* ont-ils quelque chose

de particulier qui les rend nocifs? Est-ce plutôt du côté hôte humain qu'il faut creuser? En vérité, c'est probablement un peu des deux... et nous allons devoir y regarder de plus près.»

Daniel Larremore et Caroline Buckee espèrent quant à eux répondre à d'autres questions relatives aux gènes. Par exemple, comment l'exposition aux parasites du paludisme à un jeune âge peut-elle affecter la réponse immunitaire à ces gènes *var*? En construisant des réseaux dans lesquels on choisit ce à quoi correspondent les nœuds, patients ou gènes *var*, les chercheurs espèrent observer des motifs révélateurs qui aideront à venir à bout de cette terrible maladie.

— L'autrice —

> **Veronique Greenwood**
est journaliste scientifique et essayiste. Elle collabore avec le *New York Times*, *National Geographic*...

— À lire —

> **A. Mwakingwe-Omari et al.**, Two chemoattenuated PfSPZ malaria vaccines induce sterile hepatic immunity, *Nature*, vol. 595, pp. 289-294, 2021.

> **M. Datoo et al.**, High efficacy of a low dose candidate malaria vaccine, R21 in 1 adjuvant Matrix-M™, with seasonal administration to children in Burkina Faso, *The Lancet*, prépublication, 2021.

> **D. Larremore et al.**, Ape parasite origins of human malaria virulence genes, *Nature Communications*, vol. 6, art. 8368, 2015.