

IMMUNOLOGIE DU PALUDISME

Les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne

C. BOUDIN, D. BAUDON, R. DEVOUCOUX

Les études épidémiologiques ont montré que le sujet vivant en zone d'endémie était susceptible d'acquérir une certaine résistance au paludisme. Cette immunité protectrice s'appelle la prémunition (Sergent, 1963).

— Elle apparaît progressivement au cours des réinfections itératives.

— Elle est d'installation d'autant plus précoce que la transmission est forte et stable.

— Elle est cependant incomplète et ne permet pas de stériliser le réservoir de parasites.

— Elle est éphémère et dépend de la maintenance chez l'hôte du parasite vivant.

La multiplication du plasmodium peut entraîner la mort de l'hôte mais ce dernier développe des mécanismes protecteurs qui peuvent, à la longue, inhiber la croissance du parasite et supprimer ainsi le stimulus antigénique de l'immunité de protection. Quant au parasite vivant, il peut contourner les défenses de son hôte. Certains troubles de la régulation de la réponse immune favorisent l'apparition de phénomènes immunopathologiques ou immunodépresseurs, qui peuvent entraîner la mort de l'hôte ou limiter la croissance du parasite. Ainsi s'établit un équilibre précaire entre la survie de l'hôte et celle du parasite.

INTRODUCTION

Il existe deux sortes de mécanismes protecteurs :

— Les mécanismes naturels qui inhibent ou ralentissent le développement du parasite chez un hôte vierge. Bien qu'ils ne soient pas de nature immunologique, on parle cependant d'**immunité naturelle**.

— Il existe aussi des mécanismes immunologiques spécifiques d'espèce et acquis secondairement à une primo-infection par le parasite. On parle alors d'**immunité acquise**.

LES MÉCANISMES PROTECTEURS

Certaines espèces plasmodiales ne se développent que chez des hôtes particuliers qui possèdent des conditions biologiques optimales pour leur développement avec, par exemple :

- le type hémoglobinique du globule rouge (GR) ;
- l'équipement enzymatique intraérythrocytaire ;
- et la nature des récepteurs membranaires du GR.

Immunité naturelle

Certains types hémoglobiniques peuvent en effet inhiber la croissance intracellulaire de *P. falciparum*. L'hémoglobine S semble protéger les paludéens contre de fortes parasitémies (Allison, 1954 ; Pasvol et al., 1978 ; Roth et al., 1978 ; Friedman et al., 1979) ; l'hémoglobine F inhiberait la croissance de *P. falciparum* (Pasvol et al., 1977), ce qui expliquerait en partie, la rareté des accès palustres chez le nourrisson. Les désordres quantitatifs portant sur une chaîne hémoglobinique (thalassémie) peuvent aussi ralentir la croissance du Plasmodium (Friedman, 1979).

Des déficits enzymatiques, notamment en glucose-6-phosphate déshydrogénase, auraient un rôle protecteur (Luzzatto et al., 1979 ; Pasvol et Wilson, 1982).

Les récepteurs membranaires du GR interviennent dans la protection contre le paludisme. Des GR humains dépourvus du groupe Duffy sont résistants à l'invasion par *P. knowlesi*, un plasmodium du singe proche de *P. vivax* (Miller et al., 1975). Parallèlement, les sujets Duffy (—) semblent réfractaires à *P. vivax* (Miller et al., 1976). Le déterminant antigénique de surface du groupe sanguin Duffy serait un récepteur de membrane pour l'accrochage de *P. vivax* sur le GR humain (Miller et al., 1979). De même, des GR humains déficients en une glycoprotéine de membrane (la glycophorine A) sont résistants à *P. falciparum* (Pasvol et Wilson, 1982). Cette glycoprotéine pourrait être le récepteur membranaire de *P. falciparum*.

Il existe probablement d'autres mécanismes naturels de protection contre les stades érythrocytaires mais aussi exoérythrocytaires du Plasmodium.

L'immunité progressivement acquise, éphémère et incomplète, est capable de limiter la charge parasitaire sans stériliser le réservoir de parasite. De nombreux mécanismes protecteurs, à la fois humoraux, cellulaires et mixtes, spécifiques (déclenchés par la présence du parasite) ou non spécifiques, ont été recensés.

**L'immunité
acquise**

Le système spécifique intervient par des mécanismes effecteurs dirigés contre les différents stades évolutifs du parasite (mérozoïtes, schizontes, gamètes et sporozoïtes). Les anticorps (Ac) peuvent inhiber certaines fonctions du parasite, agglutiner les formes libres, favoriser la phagocytose spécifique ou activer la cytotoxicité des macrophages ou des lymphocytes tueurs. Le système spécifique à médiation cellulaire est moins bien connu. Les cellules immuno-compétentes peuvent détruire le parasite, en déclenchant une hypersensibilité retardée, ou par cytotoxicité indirecte médiée par les Ac.

Il existe aussi une activation cellulaire non spécifique où interviennent les macrophages stimulés et les cellules NK. Ces mécanismes humoraux et cellulaires, spécifiques ou non, agissent en synergie pour limiter la parasitémie.

L'immunité protectrice existe donc dans le paludisme mais le parasite peut éviter la plupart des mécanismes de défense et assurer sa survie chez cet hôte immunologiquement hostile, en changeant la composition antigénique de sa membrane, en se réfugiant dans certaines cellules ou en dérégulant le système immunitaire de l'hôte.

**LES
MÉCANISMES
D'ÉVASION**



NIFLURIL

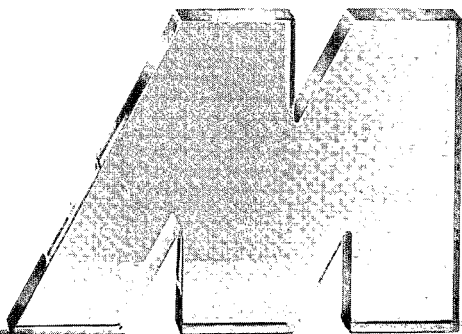
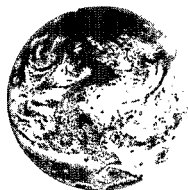
GELULES SUPPOSITOIRES

INDICATIONS. Rhumatismes inflammatoires chroniques, dégénéralité, ab-articulaires - Manifestations inflammatoires en O.R.L., stomatologie, urologie, gynécologie, traumatologie. **POSOLOGIE.** NIFLURIL gelules : 2 à 4 gelules par jour à prendre toujours au cours des repas. NIFLURIL suppositoires : 1 suppositoire au lever et au coucher. **CONTRE-INDICATION.** Ulcère gastro-duodénal même guéri. **PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.** Chez les malades ayant des antécédents digestifs, la prescription doit s'entourer de précautions : association avec un mucos protecteur, surveillance clinique et biologique. **PRÉSENTATION.** NIFLURIL gelules : Flacon de 30 gelules dosées à 250 mg d'acide niflumique. Tab. C - BSM 4267 M - Visa NL 3473 - Prix 13,95 F + SHP 0,30 - PCA 76-60 P - Remb. S.S. et Coll. NIFLURIL suppositoires : Boîte de 2 suppositoires dosés à 700 mg d'ester β morphéino-éthylrique de l'acide niflumique. Tab. C - Visa NL 7643 - Prix 13,00 F + SHP 0,30 - PCA 76-60 P - Remboursé S.S. et Coll. Laboratoires UPSA, 126, rue Danton, Tél. 749 05 00 - 92504 Rueil-Malmaison et 47001 Agen.



Vaccins simples ou associés de l'Institut Mérieux

Choléra
Coqueluche
Diphtérie
Grippe
Méningite
Oreillons
Poliomyélite
Pneumococcies
Rage
Rougeole
Rubéole
Tétanos
Tuberculose
Variole



La recherche immunologique appliquée.

INSTITUT MÉRIEUX, 58, avenue Leclerc, 69007 LYON / FRANCE.

Ces mécanismes d'évasion n'apparaissent que progressivement, en partie sous l'effet de la pression des moyens de défense. En effet, le sujet infecté réduit sa charge parasitaire en s'attaquant essentiellement aux formes jeunes ou libres du parasite tandis que les formes évoluées, bien adaptées à leur environnement, poursuivent leur développement. Il en résulte un stimulus antigénique permanent qui maintient les défenses immunologiques de l'hôte, donc la pression de sélection des mécanismes d'évasion.

Elle a été récemment démontrée chez *P. falciparum* (Hommel, 1983). Dans l'infection chronique à *P. knowlesi*, chaque recrudescence de la maladie correspond à un variant antigénique distinct qui induit spécifiquement la synthèse de nouvelles agglutinines (Brown et al., 1968). Tout se passe comme si le parasite changeait de caractéristiques antigéniques sous la pression immune. Les Ag variants sont exprimés à la surface des GR infectés par les formes âgées du Plasmodium (Hommel et David, 1981). On ne les retrouve pas à la surface des mérozoïtes. Il s'agit donc bien d'un mécanisme d'adaptation. En fait, ce mécanisme d'évasion a une portée limitée *in vivo* puisque l'hôte vacciné avec un variant déclenche une immunisation contre les autres variants du parasite (Voller et Rossan, 1969 ; Butcher et Cohen, 1972).

**La variation
antigénique**

La plus grande partie du développement du Plasmodium chez son hôte se fait à l'intérieur des cellules. Les formes intrahépatocytaires semblent relativement protégées puisqu'on a pu mettre en évidence chez *P. vivax* des formes latentes du parasite, les hypnozoïtes (Bray et Garnham, 1982), susceptibles de déclencher des rechutes. La localisation intraérythrocytaire semble beaucoup moins efficace comme moyen d'évasion. Le parasite exprime, en effet, certains de ses antigènes à la surface du GR, se signalant ainsi inmanquablement aux cellules immunocompétentes.

**La localisation
intracellulaire**

Le paludisme entraîne de profondes perturbations de la réponse immune de l'hôte, favorisant la survie du parasite. Parmi ces perturbations, l'immunodépression et l'activation polyclonale des lymphocytes B jouent un rôle majeur. L'immunodépression (ID) porte sur la réponse humorale ou cellulaire à des Ag palustres aussi bien qu'à des Ag ubiquitaires ; son degré est variable selon les modèles expérimentaux, l'espèce plasmodiale en cause et la charge parasitaire (Weidanz, 1982). De nombreux mécanismes ont été recensés *in vitro* pour expliquer cette ID : défection de la fonction macrophagique (Loose et al., 1972 ; Warren et Weidanz, 1976 ; Brown et al., 1977 ; Weinbaum et al., 1978), stimulation des lymphocytes T suppresseurs (Jayawardena, 1977 ; Lelchuck et Playfair, 1980), intervention de facteurs sériques immunodépresseurs, immuns-complexes spécifiques ou antigènes bloquants (Wilson, 1974), facteurs élaborés par les macrophages (Wyler, 1979).

**Le dys-
fonctionnement
de la réponse
immune de l'hôte**

L'activation polyclonale des Lc B se traduit par un accroissement du taux des immunoglobulines dont 5 % seulement ont une spécificité anti-*P. falciparum* (Cohen et Butcher, 1969). Un facteur soluble d'origine parasitaire stimulerait l'activation des Lc T qui règlent la coopération Lc T - Lc B (Wyler et al., 1974 ; Greenwood et Vick, 1975 ;

Freeman et al., 1978 ; Wyler et al., 1979). Cette activation polyclonale, en diluant ou en déviant la réponse immunitaire à l'infection palustre, favoriserait la survie du parasite.

Les mécanismes d'évasion mis en jeu par le Plasmodium entraînent donc un dysfonctionnement de la réponse immune en inhibant ou en emballant les mécanismes régulateurs. Cette anomalie favorise la survie du parasite mais peut aussi être responsable des phénomènes immunopathologiques graves qui compromettent la survie de l'hôte.

Les phénomènes immunopathologiques jouent un rôle important dans la pathogénie de certaines lésions liées au paludisme. Les conséquences en sont l'anémie, les atteintes rénales, le paludisme cérébral et le syndrome de la splénomégalie tropicale. Ces lésions immunopathologiques apparaissent le plus souvent lorsque les charges parasitaires sont importantes. Les immuns-complexes interviendraient en activant des systèmes médiateurs (complément, kinines, facteurs de coagulation) ou en dérégulant la réponse immunitaire.

LES MÉCANISMES IMMUNO- PATHO- LOGIQUES

L'anémie, symptôme commun dans les infections palustres, est sous la dépendance de plusieurs mécanismes :

L'anémie

- l'érythrophagocytose splénique ;
- l'hémolyse immunologique ;
- ou le déficit de l'érythropoïèse.

Les GR parasités présenteraient des modifications structurales ou biologiques favorisant leur séquestration splénique et leur phagocytose. La disproportion entre l'intensité de l'anémie et le degré de parasitémie évoque la participation d'autres mécanismes.

L'intervention des anticorps antipalustres fixés sur les GR, parasités ou non parasités, expliquerait l'activation de certaines cellules phagocytaires ou de celle du complément (Celada et al., 1982 ; Facer, 1980, 1981).

De nombreux auto-Ac contre les GR ont été retrouvés chez différents modèles expérimentaux (Zuckerman, 1977 ; Lustig et al., 1977 ; Hunter et al., 1980 ; Abdala et al., 1981), pouvant aussi expliquer l'hémolyse immunologique.

Un déficit de l'érythropoïèse a été mis en évidence dans le paludisme (Woodruff et al., 1979). La chimiothérapie antipalustre corrige ce dysfonctionnement.

Il est probable que ces différents désordres s'associent de manière variable en fonction de l'intensité de la parasitémie.

Le paludisme peut provoquer des lésions rénales à type de glomérulonéphrites aiguës transitoires et réversibles, comme dans les infections à *P. falciparum*, ou bien chroniques, progressives et irréversibles, comme dans les infections à *P. malariae*.

L'atteinte rénale

On note dans les glomérulonéphrites aiguës des dépôts granuleux au niveau de la membrane basale et des zones mésangiales du glomérule et dans la paroi des capillaires au cours des glomérulonéphrites chroniques.

L'activation du complément lytique par des immuns-complexes spécifiques fixés sur les tissus rénaux, l'intervention d'auto-immuns-complexes dirigés contre les tissus rénaux, expliqueraient la survenue de ces lésions.

Les complications cérébrales du paludisme à *P. falciparum* sont généralement en rapport avec une forte parasitémie et liées au statut immunologique du sujet. Les études histopathologiques et biologiques mettent en évidence :

- l'oblitération des capillaires cérébraux par des érythrocytes parasités ;
- des hémorragies périvasculaires et un œdème intersticiel ;
- des dépôts intravasculaires de fibrine ;
- une forte consommation du complément.

Ces lésions n'apparaissent que chez des individus déprimés en Lc T ; des immuns-complexes ont été caractérisés dans la membrane basale des capillaires cérébraux (June et al., 1979).

Les mécanismes immunitaires semblent donc jouer un rôle important dans la pathogénie des complications cérébrales du paludisme.

Il associe :

- une splénomégalie importante et persistante ;
- une anémie ;
- une activation polyclonale des Lc B ;
- une infiltration lymphocytaire hépatique et splénique (Crane, 1977 ; Lowenthal et al., 1980).

La pathogénie de ce syndrome est mal connue. Il s'agirait d'un défaut d'activation des cellules T suppressives, et donc, d'un emballement de la réponse immunitaire tant cellulaire qu'humorale (Fakunle et Greenwood, 1976). L'apparition de ce syndrome dans certains groupes ethniques ou familiaux suggère la participation de facteurs génétiques (Ziegler et al., 1973).

L'infection palustre entraîne **progressivement** la mise en place d'un grand nombre de mécanismes immunologiques qui réalisent finalement un équilibre précaire entre l'hôte et son parasite.

L'hôte met en jeu des mécanismes protecteurs ou pathogènes sous la surveillance du système régulateur de la réponse immunologique. Ce dernier peut stimuler, inhiber ou emballer la réponse immune de l'hôte et sera responsable d'une immunité protectrice efficace, d'une immunodépression ou de l'apparition de phénomènes immunopathologiques graves. Les mécanismes protecteurs et pathogènes tendent à limiter la charge parasitaire.

De son côté, le parasite met en jeu des mécanismes de survie qui tendent à augmenter la charge parasitaire, à inonder l'hôte d'antigènes circulants, qui stimulent ou perturbent la réponse immune. Il existe probablement un seuil de parasitémie au-delà duquel les effets néfastes l'emportent sur les effets positifs. De nombreux tests sont utilisés pour mesurer cet équilibre chez l'homme vivant en milieu endémique. Les techniques immunologiques actuellement applicables explorent essentiellement l'immunité humorale du sujet.

**Le paludisme
cérébral**

**Le syndrome
de la
splénomégalie
tropicale**

Les Ac antipalustres qui apparaissent chez le malade ne reflètent pas l'importance de la charge parasitaire puisqu'ils persistent longtemps après la guérison. L'évolution de la parasitémie entraîne le relargage dans le courant sanguin d'Ag métaboliques, reflet de l'intensité de cette parasitémie et de l'évolution de la maladie.

En fait, ces Ac et ces Ag ne sont que des témoins de l'infection. Ils ne reflètent pas le degré de résistance de l'individu infecté. Le futur développement des vaccins et le besoin de quantifier cette immunité protectrice orientent les recherches sérodiagnostiques vers la mise en évidence d'Ac protecteurs. Ces Ac pourraient refléter le degré de prémunition.

LES TECHNIQUES D'EXPLORATION DE L'IMMUNOLOGIE DANS LE PALUDISME

Le *Plasmodium* est constitué d'une multitude de fractions antigéniques (Deans et al., 1978) dont une partie seulement est spécifique d'espèces de stade, et dont une faible proportion déclenche l'immunité de protection (Zuckerman, 1964 ; Spira et Zuckerman, 1966 ; Golenser et al., 1977 ; Deans, 1979 ; Deans et Cohen, 1979).

Deux types d'Ag sont utilisables en sérologie pour la détection d'Ac témoins : les Ag figurés et les Ag solubles extraits du parasite.

- Les Ag figurés sont constitués par le parasite entier. Ils servent principalement en immunofluorescence indirecte et dans la réalisation du Circum-sporozoite-precipitating test (CSP) (Vanderberg et al., 1969).

- Les Ag solubles sont des extraits aqueux obtenus à partir du parasite. Certains permettent de doser les Ac témoins ; d'autres pouvant avoir un pouvoir vaccinant (Chilbert et al., 1983), serviraient à détecter d'éventuels Ac protecteurs. Ce sont surtout ces fractions antigéniques, qui déclenchent des réponses spécifiques humorales ou cellulaires, qu'il est nécessaire de mieux connaître pour améliorer la fiabilité des techniques diagnostiques.

Les objectifs du sérodiagnostic sont multiples :

- diagnostiquer les infections évolutives ;
- apprécier la résistance du sujet infecté ;
- surveiller les malades après traitement ;
- permettre l'évaluation épidémiologique de certains foyers.

Ces objectifs peuvent être atteints par différents moyens :

- démonstration d'Ac « témoins » ;
- démonstration d'Ag circulants ;
- ou démonstration d'Ac « protecteurs ».

Trois techniques sérologiques sont actuellement utilisées dans le paludisme pour la recherche d'Ac témoins de l'infection ; l'hémagglutination passive, l'immunofluorescence indirecte et l'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Elles sont sensibles, plus ou moins spécifiques selon la qualité de l'Ag utilisé et applicables au dépistage de masse.

- L'hémagglutination passive (HAP) est peu sensible dans les infections récentes de l'enfant (Voller et al., 1974) et dans la détection de *P. vivax* (Matthews et Dondero, 1981).

- L'immunofluorescence indirecte (IFI) est la plus utilisée car la plus fiable, malgré la subjectivité de lecture dans l'appréciation de l'intensité de fluorescence.

Les antigènes plasmodiaux

Mise en évidence des anticorps témoins

PLUS EFFICACE... ...PLUS SÛR



THIO-IPF 80/9 FAB and Co

THIOPHENICOL

• une formule différente

Contrairement au Chloramphénicol, le Thiamphénicol possède un groupe méthyl-sulfone ($\text{CH}_3\text{-SO}_2$) en position para sur le noyau benzénique.

Chloramphénicol
 NO_2

$\text{CH}_3\text{-SO}_2$
Thiamphénicol



• un métabolisme différent

— aucune transformation métabolique et, en particulier, pas de glycuco-conjugaison hépatique,

- des taux sanguins élevés, tant par voie orale que par voie injectable,
- des concentrations importantes dans les liquides et les tissus organiques : mucus bronchique, LCR, ganglions lymphatiques,
- des concentrations biliaires élevées,
- une élimination urinaire sous forme active.

• une plus grande maniabilité

2 formes : comprimé et injectable, permettant toutes les voies d'administration.



CLIN-MIDY INTERNATIONAL
20, rue des Fossés St Jacques
75240 PARIS Cedex 05

S.O.S. RHUMES



Denoral agit rapidement sur les symptômes propres aux rhinites, pharyngites, sinusites, catarrhe tubaire.

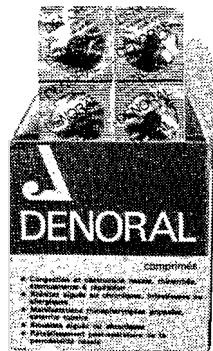
Denoral permet de rompre le cercle vicieux : congestion, blocage, rétention, infection.

Denoral, absorbé oralement, respecte l'intégrité de la muqueuse des voies aériennes supérieures.

DENORAL

(Association de 3 principes actifs).

DENORAL Comprimés. Propriétés : Décongestionnant respiratoire. Indications : Traitement symptomatique : rhinites, sinusites, pharyngites, catarrhe tubaire, manifestations rhino-pharyngées. En cas d'infection bactérienne, un traitement complémentaire peut être nécessaire. Contre-indications : Glaucome, adénome prostatique, association aux I.M.A.O., enfants au-dessous de 12 ans. Précautions d'emploi : L'attention est appelée sur les risques de somnolence ; l'ingestion simultanée d'alcool et de sédatifs est déconseillée. La prudence s'impose chez les sujets hypertendus, coronariens, hyperthyroïdiens, diabétiques et en cas de psychose et de grossesse. Effets indésirables : Les cas d'allergie et d'intolérance digestive sont rares. Posologie et coût de traitement journalier : Adultes : 1 comprimé matin, midi et soir (1,35 F). Enfants au-dessous de 12 ans : 2 à 3 comprimés par jour (0,90 à 1,35 F). Formule : Méthiodure de buzépine 0,001 g - Dichlorhydrate de clocizine 0,005 g - Chlorhydrate de phénylaminopropanol 0,030 g - Excipient q.s.p. un comprimé. Forme et présentation : Boîte de 20 comprimés. Prix : 9,00 F - Visa NL 2567 - Remb. S.S. 40% - Coll.



— La reproductibilité de l'ELISA semble décevante et elle ne permet pas de quantifier le taux d'Ac. Elle n'a pas encore fait l'objet de nombreuses études d'évaluation en séro-épidémiologie (Ambroise-Thomas, 1978).

En fait, la recherche d'Ac témoins se heurte à un certain nombre de problèmes :

— ils ne reflètent pas l'évolutivité de la maladie puisqu'ils persistent longtemps après la guérison ;

— ils ne sont pas spécifiques d'espèce ;

— ils ne reflètent ni l'intensité de l'infection ni le degré de résistance du sujet au paludisme.

Pour ces différentes raisons, d'autres moyens diagnostiques ont été mis en œuvre.

La recherche d'Ag circulants vise à remplacer le fastidieux examen des étalements sanguins et à apprécier la charge parasitaire individuelle, par la mise en évidence soit des Ag métaboliques circulants dans le courant sanguin, soit du parasite lui-même.

— Les méthodes de précipitation en gel (Mc Gregor et al., 1968 ; Wilson et al., 1969 ; Seitz, 1975 ; Druilhe et al., 1977) montrent des précipités d'immuns-complexes. Elles sont longues, peu sensibles, très spécifiques et inapplicables en dépistage de masse. Le niveau de la parasitémie semble corrélérer avec le nombre d'arcs. Ces arcs disparaissent très lentement après la guérison.

— Les tests radio-immunologiques sont réservés à certains laboratoires sophistiqués. Ils sont sensibles et détectent le parasite dans le sang (Avraham et al., 1980 ; Mc Key et al., 1980 ; Mc Key et al., 1979) ; il existe une forte corrélation entre l'intensité de l'infection et les résultats radio-immunologiques (Avraham et al., 1982).

— Les tests enzymo-immunologiques sont moins sensibles dans la détection du parasite sanguin (Bidwell et al., 1981 ; Mc Key et al., 1982). La détection d'Ag solubles ou particuliers semble donc prometteuse mais pour l'instant inapplicable en dépistage de masse. Cette détection ne permet pas d'évaluer le degré de prémunition chez le sujet vivant en zone d'endémie ou l'immunité de protection chez le futur vacciné.

**Mise
en évidence
des antigènes
circulants**

L'immunité humorale joue un rôle important dans les mécanismes de défense contre le Plasmodium. L'action des Ac protecteurs s'exerce principalement contre les stades libres du parasite mais aussi sur les schizontes intraérythrocytaires. Cette immunité protectrice est évaluée par divers tests :

Le Circum-sporozoite-precipitating test (CSP) (Vanderberg et al., 1969) ; l'immunofluorescence indirecte sur sporozoïtes vivants (Nardin et Nussenzweig, 1978) ; le test de neutralisation sporozoïtaire (Nussenzweig et al., 1969) ; le test d'inhibition de l'invasion des GR par des mérozoïtes (Wilson et Phillips, 1976 ; Lamont et al., 1982) ; le test d'inhibition de l'infectivité des gamétocytes (Carter et al., 1979 ; Gwadz et al., 1979).

Tous ces tests sont inapplicables en médecine de masse et consomment beaucoup trop d'antigène. Toutefois, des progrès récents ouvrent de nombreuses perspectives d'avenir. Des Ag cibles des

**Mise
en évidence
des anticorps
protecteurs**

mécanismes humoraux de protection ont été reconnus chez différentes espèces plasmodiales. Quelques-unes ont été récemment purifiées ; les découvertes en matière de génie génétique permettent d'espérer la fabrication en grande quantité de ces fractions protectrices. Il sera peut-être possible de mettre au point de nouveaux tests d'exploration de la prémunition.

L'immunité naturelle et l'immunité de protection permettent au sujet vivant en zone d'endémie palustre d'acquérir une certaine résistance à l'infection paludéenne. Mais le *Plasmodium* développe aussi chez cet hôte ses propres mécanismes de protection. Aussi, entre le parasite et l'hôte, s'établit un équilibre précaire que des tests immunologiques peuvent étudier.

Le sérodiagnostic dans le paludisme est un moyen d'appoint très intéressant. La recherche d'Ac témoins donne un bon reflet de l'expérience palustre acquise par l'individu ou le groupe de population. La recherche d'Ag circulants permettra d'évaluer la charge parasitaire et l'espèce plasmodiale en cause. Le dépistage des Ac protecteurs permettra d'évaluer le degré de résistance au paludisme et de mieux comprendre les fluctuations de cette immunité protectrice. Toutes ces informations nouvelles viendront compléter les données de la sérologie classique et permettront de mieux appréhender le comportement immunitaire du sujet vivant en zone d'endémie.

Mais il faut connaître les limites de la sérologie. En effet, la complexité des mécanismes intervenant dans le paludisme rend délicate l'interprétation des résultats sérologiques. Il est urgent de pouvoir explorer parallèlement le volet cellulaire de cette immunité.

CONCLUSION

ABDALLA (S.) and WEATHERALL (D.J.), 1981. Antierythrocyte autoimmunization during chronic falciparum malaria. *Lancet*, 2 : 930.

ALLISON (A.C.), 1954. Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malaria infection. *Brit. J. Med. Sci.*, 1 : 290.

AMBROISE-THOMAS (P.), 1978. Diagnosis and seroepidemiologic studies of malaria by IFI, HAP and ELISA. *Israël J. Med. Sci.*, 14 : 690-691.

AVRAHAM (H.) and al., 1980. A solid phase antibody binding inhibition test for the assay of *Plasmodium berghei* antigen and antibodies using radiolabeled protein. *J. Immuno. Meth.*, 32 : 151.

AVRAHAM (H.), SULITZANU and al., 1982. High sensitive solid phase radioimmunoassay for the assay of *P. falciparum* antigens and antibodies. *J. Immuno. Meth.*, 53 : 61.

BIDWELL (D.E.) et VOLLER (A.), 1981. Malaria diagnosis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Brit. Med. Hyg.*, 282 : 1747.

BROWN (I.N.) and al., 1968. Immunity to malaria. The antibody response to antigenic variation by *P. knowlesi*. *Immunology*, 14 : 127.

BROWN (I.N.) and al., 1977. Antibody response *in vitro* of spleen cells from *P. yoelii* infected mice. *Immunology*, 16 : 456.

BUTCHER (G.A.) and COHEN (S.), 1972. Antigenic variation and protective immunity in *P. knowlesi* malaria. *Immunology*, 23 : 503.

CARTER (R.) and al., 1979. *P. gallicaneum* : transmission blocking immunity in chickens. II. The effect of antigametetic antibodies *in vitro* and *in vivo* and their elaboration during infection. *Exp. Parasitol.*, 47 : 194.

CELADA (A.) and al., 1982. Opsonic activity of human immune serum on *in vitro* phagocytosis of *P. falciparum* infected red cells by monocytes. *Clin. Exp. Immuno.*, 47 : 635.

COHEN (S.) and BUTCHER (G.A.), 1969. Comments on immunization. *Milit. Med.*, 14 : 1191.

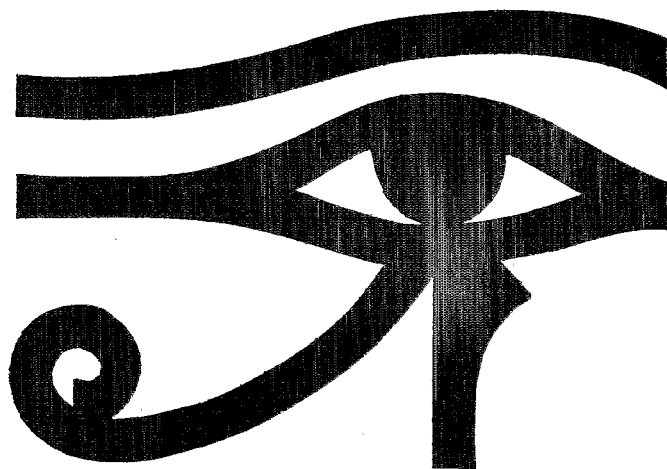
CORNILLE-BROGGER (R.) and al., 1978. Changing patterns in the humoral immune response to malaria before, during and after the application of control measures : a longitudinal study in the West African Savanna. *Bull. OMS*, 56/4 : 579.

BIBLIOGRAPHIE

- CRANE (G.G.), 1977. The pathogenesis of tropical splenomegaly syndrome. The role of immune complexes. *Papua New Guinea, Med. J.*, 20 : 6.
- DEANS (J.A.) and *al.*, 1978. Antigenic analysis of sequential erythrocytic stages of *P. knowlesi*. *Parasitology*, 77 : 333.
- DESOWITZ (R.S.) and STEIN (B.), 1962. A tanned red cell haemagglutination test using *P. berghei* and homologous antisera. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 56 : 257.
- DRAPER (C.C.) and VOLLER (A.), 1972. The epidemiologic interpretation of serologic data in malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 21 : 606.
- DRUILHE (P.) *et al.*, 1978. L'immunoélectrodiffusion sur membrane d'acétate de cellulose pour le diagnostic sérologique du paludisme humain. *Path. Bio.*, 26 : 169.
- FACER (C.A.), 1980. Direct combs antiglobulin reaction in gambian children, with *P. falciparum* malaria. II. Specificity of erythrocyte bound Ig G. *Clin. Exp. Immun.*, 39 : 279.
- FACER (C.A.) and *al.*, 1981. Monocyte erythrophagocytosis in falciparum malaria. *Lancet*, 18 : 897.
- FREEMAN (R.R.) and *al.*, 1978. Polyclonal B cell activation during rodent malarial infection. *Clin. Exp. Immun.*, 32 : 41.
- FRIEDMAN (M.J.) and *al.*, 1979. *P. falciparum* physiological interactions between malaria parasite and the sickle cell. *Exp. Parasit.*, 47 : 73.
- GREENWOOD (B.M.) and VOCK (R.M.), 1975. Evidence for a malaria mitogen in human malaria. *Nature*, 257 : 592.
- GWADZ (R.W.) and *al.*, 1979. Gamete vaccines and transmission blocking immunity in malaria. *Bull. OMS*, 57 (suppl.) : 175.
- HOMMEL (M.) and DAVID (Ph.), 1981. *P. knowlesi* variant antigens are found on schizont infected erythrocytes, but not on merozoites. *Infect. Immun.*, 33 : 275.
- HOMMEL (M.), 1983. *P. falciparum*. Antigenic variation and antigenic diversity of erythrocyte associated surface antigens. Second conference Int. Palu. and Babesiosis, septembre 1983, Annecy.
- HUNTER (K.W.) and *al.*, 1980. Murine malaria : analysis of erythrocyte surface bound immunoglobulin by flow microfluometry. *J. Immun.*, 125 : 169.
- LAMONT (G.) and *al.*, 1981. *P. falciparum*. Assay of invasion of erythrocytes. *Exp. Parasitol.*, 51 : 74.
- LELCHUCK (R.) and PLAYFAIR (J.H.), 1980. Two distinct types of non specific immunosuppression in murine malaria. *Clin. Exp. Immun.*, 42 : 428.
- LOBEL (H.O.) and MATHEWS (H.M.), 1973. Interpretation of IHA titers for the study of malaria epidemiology. *Bull. OMS*, 49 : 485.
- LOOSE (L.D.) and *al.*, 1972. Malaria immunosuppression, a macrophage mediated defect. *Proc. Helminth. Soc.*, Washington, 39 : 484.
- LOWENTHAL (M.W.) and *al.*, 1980. Massive splenomegaly in Northern Zambia. I. Analysis of 344 cases. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 74 : 91.
- LUSTIG (H.J.) and *al.*, 1977. Erythrocyte membrane associated immunoglobulins during malaria infection of mice. *J. Immun.*, 119 : 210.
- LUZZATTO (L.) and *al.*, 1979. The malaria G-6-PD hypothesis (letter). *Lancet*, 1 : 8127.
- MAC GREGOR (I.A.) and *al.*, 1968. Soluble antigens in the blood of African patients with severe *P. falciparum* malaria. *Lancet*, 1 : 881.
- MAC KEY (L.) and *al.*, 1979. The diagnosis of malarial infection using a solid phase radioimmunoassay for the detection of malarial antigens. *Parasitology*, 80 : 171.
- MAC KEY (L.) and *al.*, 1980. Diagnosis of *P. falciparum* infection using a solid phase radioimmunoassay for the detection of malarial antigens. *Bull. OMS*, 58 : 439.
- MAC KEY (L.) and *al.*, 1982. The diagnosis of *P. falciparum* infection in man by enzyme-linked immunosorbent assay. *Bull. OMS*, 60 : 69.
- MATHEWS (H.M.) and DONDERO (T.J.), 1981. A longitudinal study of malaria antibodies in a malaysian population. I. Group responses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 30 : 14.
- MILLER (L.H.) and *al.*, 1975. Erythrocytes receptors for *P. knowlesi* malaria : Duffy blood group determinants. *Science*, 189 : 561.
- MILLER (L.H.) and *al.*, 1976. The resistance factor to *P. vivax* in blacks : Duffy blood group genotype FyFy. *N. Engl. J. Med.*, 295 : 302.
- MILLER (L.H.) and *al.*, 1979. Invasion of erythrocytes by malaria merozoites. *Prog. Clin. Bio. Res.*, 30 : 497.
- MOTIKA (E.J.), 1975. Cellular basis and the nature of hypergammaglobulinemia induced by antigen challenge. *Cell. Immun.*, 19 : 31.

- NARDIN (E.H.) and NUSSENZWEIG (R.), 1978. Stage specific Ag on the surface Mb of sporozoites of malaria parasites (correspondance). *Nature*, **274** : 55.
- NUSSENZWEIG (R.S.) and *al.*, 1969. Protective immunity produced by the injection of X irradiated sporozoites of *P. berghei*. IV. Dose response, specificity and humoral immunity. *Milit. Med.*, **134** : 1176.
- PASVOL (G.) and *al.*, 1977. Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to *P. falciparum*. *Nature*, **270** : 171.
- PASVOL (G.) and *al.*, 1978. Cellular mechanism for the protective effect of haemoglobin S against *P. falciparum* malaria. *Nature*, **274** : 701.
- PASVOL (G.) and WILSON (R.J.M.), 1982. The interaction of malaria parasites with red blood cells. *Brit. Med. Bull.*, **38** : 133.
- ROSENBERG (Y.J.), 1978. Autoimmune and polyclonal B cell response during murine malaria. *Nature*, **274** : 170.
- ROTH (E.F.) and *al.*, 1978. Sickling rates of human AS red cells infected *in vitro* with *P. falciparum* malaria. *Science*, **202** : 650.
- SANTORO (F.) and *al.*, 1983. Circum sporozoite proteins : a family of protective malaria antigens. Second Int. Conf. Malaria Babesiosis, septembre, Annecy (France).
- SEITZ (H.M.), 1975. Counter immunoelectrophoresis for the demonstration of malarial antigens and antibodies in the sera of rats and mice. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **69** : 88.
- SERGEANT (E.), 1963. Latent infection and premunition. Some definitions of microbiology and immunology. In « Immunity to Protozoa », Garnham P.C.C. et *al.*, Blackwell Sc. Pub., Oxford, p. 39.
- SPIRA (D.T.) and ZUCKERMAN (A.), 1976. Recent advance in the antigenic analysis of Plasmodia. *Milit. Med.*, **141** (suppl.), 1117.
- VANDERBERG (J.) and *al.*, 1969. Protective immunity produced by the injection of X irradiated sporozoite of *P. berghei*. V. *In vitro* effects of immune sporozoites. *Milit. Med.*, **134** : 1183.
- VOLLER (A.), 1962. Fluorescent antibody studies on malaria parasites. *Bull. OMS*, **27** : 283.
- VOLLER (A.) and ROSSAN (R.N.), 1969. Immunological studies with simian malaria. I. Antigenic variant of *P. cynomolgi*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **63** : 46.
- VOLLER (A.) and ROSSAN (R.N.), 1969. Immunological studies on simian malaria. III. Immunity to challenge and antigenic variation in *P. knowlesi*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **63** : 50.
- VOLLER (A.) and *al.*, 1974. Application of the passive haemagglutination test for malaria : the problem of false positives. *Bull. OMS*, **51** : 662.
- VOLLER (A.) and *al.*, 1975. A new serological test for the detection and measurement of malaria antibodies. *Brit. Med. J.*, **1** : 659.
- WARREN (K.S.) and WEIDANZ (W.P.), 1976. Malarial immunodepression *in vitro*. Adherent spleen cells are functionally defective as accessory cells in the response to horse erythrocytes. *Europ. J. Immuno.*, **6** : 816.
- WEIDANZ (W.P.), 1982. Malaria and alteration in immune reactivity. *Brit. Med. Bull.*, **38** : 167.
- WEINBAUM (F.I.) and *al.*, 1978. Immunity to *P. berghei yoelii* in mice. II. Specific and non specific cellular and humoral response during the course of infection. *J. Immuno.*, **121** : 629.
- WILSON (R.J.M.), 1974. Soluble antigen as blocking antigens. In « Parasite in the immunized host : mechanisms of survival », *Ciba Foundation Sympo.*, **25** : 185-203. Ass. Sci. Pub., Amsterdam.
- WILSON (R.J.M.) and PHILLIPS (R.S.), 1976. Methods to test inhibitory antibodies in human sera to wild population of *P. falciparum*. *Nature*, **263** : 132.
- WILSON (R.J.M.) and *al.*, 1969. Antigens associated with *P. falciparum* infections in mice. *Lancet*, **11** : 201.
- WOODRUFF (A.W.) and *al.*, 1979. Cause of anemia in malaria. *Lancet*, **1** : 1055.
- WYLER (D.J.), 1974. B cell mitogen in hypergammaglobulinemia in malaria and trypanosomiasis. *Lancet*, **1** : 742.
- WYLER (D.J.) and *al.*, 1979. Influence of malaria infection in the elaboration of soluble mediators by adherent mononuclear cells. *Inf. Immuno.*, **24** : 151.
- WYLER (D.J.) and *al.*, 1979. Cellular aspects of immunoregulation in malaria. *Bull. OMS*, **57** (suppl.), 239.
- ZIEGLER (J.L.) and *al.*, 1973. Malarial antibodies in tropical, splenomegaly syndrome in Uganda. *Trop. Geo. Med.*, **25** : 282.
- ZUCKERMAN (A.), 1960. Autoantibody in rats with *P. berghei*. *Nature*, **185** : 154.
- ZUCKERMAN (A.), 1964. The antigenic analysis of plasmodium. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **13** : 209.
- ZUCKERMAN (A.), 1977. Current status of the immunology of blood and tissue protozoa. II. *Plasmodium*. *Exp. Parasitol.*, **42** : 374.

ÉTUDES MÉDICALES



JUIN 1984 — N° 2

15.172 → 15.176 ex 1

B

91

11