

PALUDISME : LE RÔLE DE L'IMMUNITÉ DANS LE BLOCAGE DE LA TRANSMISSION

ROBERT VINCENT

INTRODUCTION

De nombreuses recherches portant sur le paludisme concernent ce que les anglo-saxons appellent "transmission blocking immunity", dont la traduction littérale est "l'immunité bloquant la transmission". En fait ce qui est regroupé sous cette appellation désigne tout ce qui relève de l'immunité humaine qui limite l'infection des anophèles, vecteurs de paludisme. Eventuellement, si cette limitation est suffisamment efficace, elle peut aboutir au blocage total de l'infection des anophèles. Dans une telle perspective qui intéresse grandement la lutte antipaludique, les anophèles sont incapables de transmettre le paludisme à l'homme. C'est bien évidemment la raison pour laquelle les recherches sont si actives dans ce domaine.

Avant d'exposer en quoi consiste réellement le blocage immunologique de la transmission, je vais présenter ce en quoi il ne consiste pas.

CE QUI NE RELÈVE PAS DE L'IMMUNITÉ BLOQUANT LA TRANSMISSION

1°) Tous les moustiques ne sont pas aptes à transmettre les quatre espèces de paludisme humain. Seuls certains anophèles du genre *Anopheles* et du sous genre *Cellia*, autorisent le développement complet des *Plasmodium* parasites de l'homme. Cette incompétence biologique de la grande majorité des moustiques ne relève évidemment pas de l'immunité humaine.

2°) Les nombreuses études sur la susceptibilité entre une espèce anophélienne et différentes souches de parasites ont largement montré que les vecteurs d'une région donnée étaient plus aptes à transmettre les parasites de la même région. Ainsi, à titre d'exemple, les anophèles européens ne seraient que de très mauvais vecteurs des *Plasmodium* d'Afrique sub-saharienne (de Zulueta et al., 1975). Ces problèmes de variants géographiques (i.e. d'adaptation

locale du parasite à son vecteur) ne relèvent pas non plus d'un blocage immunologique.

3°) Lorsque les parasites sont ingérés par un moustique lors d'un repas de sang, le plus grand nombre est complètement digéré. C'est le cas normal pour tous les stades asexués du parasite. C'est parfois le devenir des stades sexués dont la finalité est pourtant d'échapper à la digestion pour permettre au cycle extrinsèque de se dérouler. Ces blocages physiologiques par toxicité sont bien décrits chez les parasites de rongeurs durant la schizogonie érythrocytaire (Motard et al., 1990) et dus à des dérivés nitrés, toxiques pour les stades sexués du parasite, qui apparaissent au cours de la digestion (Motard et al., 1993).

4°) Les moustiques, tout comme de nombreux autres insectes, sont capables de reconnaître le "soi" du "non soi". Dans le cas normal les corps étrangers sont reconnus comme "non soi" et des réactions de type immunitaire sont développées contre ce corps étranger. Dans le cas de corps étranger de grande taille (à l'échelle cellulaire), ces réactions aboutissent à son encapsulation et à son confinement dans un compartiment où il sera isolé (Lackie, 1988). Dans le cas des anophèles bons vecteurs de *Plasmodium*, la reconnaissance du parasite ne se produit pas, ou bien elle est inefficace. Un grand programme de recherche vise à sélectionner des variants génétiques qui reconnaissent et détruisent le parasite lors de son développement dans le moustique ; cette "immunologie" du vecteur bloquant l'évolution du parasite est bien différente de l'immunologie humaine bloquant l'infection du vecteur.

5°) Enfin il reste le cas particulier des anticorps anti-sporozoïtes. Dans les zones où le paludisme est endémique, les hommes sont soumis à des inoculations répétées de sporozoïtes, stade terminal de l'évolution du parasite dans le vecteur. Ce stade est très immunogène et stimule la production d'anticorps (Ac). Ces Ac anti-sporozoïtes se retrouvent dans le sang périphérique. C'est pourquoi ils sont ingérés par des moustiques lors de leur repas de

Chef du Département d'Entomologie médicale de l'OCEAC
Chercheur de l'Orstom

Bull. liais. doc. - OCEAC Vol.26 N°2 Juin 1993

ORSTOM Fonds Documentaire 75

N° 39.015 exp1

Cote B

- 1 MARS 1994

PM 253

sang. Une faible partie des ces Ac n'est pas détruite par la digestion, traverse la paroi intestinale et est retrouvée dans le milieu intérieur du moustique. Lorsque le moustique est porteur de sporozoïtes, la classique réaction antigène-anticorps se produit. Hélas, il se trouve que cette réaction ne suffit pas pour bloquer le développement des oocystes ni pour détruire les sporozoïtes (Beier *et al.*, 1989). En ce sens les Ac anti-sporozoïtes ne bloquent pas la transmission.

CE QUI RELÈVE DE L'IMMUNITÉ BLOQUANT LA TRANSMISSION

Les cibles de l'immunité bloquant la transmission peuvent être tous les stades de l'évolution du parasite qui ont à voir avec l'infection et l'infectivité du vecteur. Il s'agit d'une part des stades de la gamétocytogenèse, au premier rang desquels figurent les gamétocytes, et d'autre part des stades du cycle sporogonique, au premier rang desquels figurent les premiers stades de ce cycle (gamètes, formes rondes, formes "retort", ookinètes). L'immunité bloquant la transmission s'exerce dans trois domaines principaux cités ci-après par ordre d'importance décroissante.

1°) L'immunité humorale anti-stades préocystes

C'est par la médiation des Ac que s'effectuent les plus importantes limitations, voire les blocages, de l'infection du vecteur. C'est principalement les stades intra-stomachaux des parasites qui sont la cible de ces Ac. On considère qu'au-delà de la lumière de l'estomac du moustique, les parasites sont hors d'atteinte de l'immunité humaine.

Lorsque les gamétocytes sont ingérés par un moustique lors d'un repas sanguin, ils se transforment très rapidement, en quelques minutes, en gamètes. Ce processus appelé activation concerne les gamétocytes mâles (l'exflagellation) et les gamétocytes femelles (la maturation). Une caractéristique importante de l'activation est la rupture de l'enveloppe cytoplasmique de l'érythrocyte, qui constitue une importante barrière protectrice pour le gamétocyte. Dès lors les stades compris entre les pré-gamètes et les ookinètes sont directement en contact avec les Ac du sérum.

Il est maintenant bien établi que des Ac anti-stades préocystes s'attaquent à leurs cibles. Cette réaction s'effectue à l'intérieur de l'estomac du

moustique. Elle peut être suffisamment efficace pour bloquer totalement l'infection du vecteur. C'est surtout sur *P. vivax* que les études ont porté : cette limitation de la transmission est un facteur qui concourt à expliquer la fin des épidémies à *P. vivax* telles qu'elles sont observées au Sri Lanka (de Zoysa *et al.*, 1988). Les études sur *P. falciparum* paraissent moins avancées mais sont largement concordantes pour reconnaître que l'immunité bloquant la transmission est une donnée incontournable de l'épidémiologie du paludisme (voir ci-après le § sur les recherches conduites à l'OCEAC).

La présence d'Ac anti-stades préocystes peut paraître surprenante dans la population humaine naturellement impaludée. En effet, ces stades ne se rencontrent jamais chez l'homme, ils sont spécifiques du moustique. Cette intéressante question incite à penser que des motifs antigéniques sont communs aux stades circulants et aux stades rencontrés dans l'estomac du moustique.

Les principaux Ac qui reconnaissent un (ou plusieurs) stade pré-oocyste et qui ont une activité bloquant la transmission de *P. falciparum* sont caractérisés par le poids moléculaire des protéines qu'ils reconnaissent. Ce sont les suivants :

Ac monoclonal anti-	gaméto-cyte	gamète	forme ronde	forme retort	ookinète	candidat vaccinal
25 kD	-	-	+	+	+	oui
45/48 kD	+	+	-	-	-	oui
230 kD	+	+	-	-	-	oui
2400 kD	+	-	-	-	-	oui

Pour plus d'information sur ces Ac monoclonaux on peut consulter Alano (1991), Carter *et al.* (1988) et Feng *et al.* (1993).

Il est logique d'envisager que l'immunité bloquant la transmission puisse être stimulée par une stimulation antigénique appropriée. Un vaccin anti-transmission pourrait voir le jour dans le futur. Ce vaccin "altruiste" ne protégerait pas la personne vaccinée car il n'entraverait en rien la multiplication asexuée des parasites dans le sang (seuls stades pathogènes pour l'homme) mais ferait de la personne vaccinée une impasse épidémiologique inapte à infecter les vecteurs potentiels (Meuwissen, 1989). Les possibilités d'utilisation d'un tel vaccin sont donc de deux ordres: (1) la vaccination généralisée de

toute une population, probablement difficile à réaliser sauf dans le cas de population isolée et bien encadrée ; (2) l'association avec un autre vaccin anti-stades asexués sanguins.

2°) L'immunité cellulaire de type macrophagique

La phagocytose des stades préocystes, en particulier des gamétocytes en cours d'activation, a été certifiée. Il semble que cette activité soit surtout notable *in vitro*, alors que dans l'estomac du moustique elle ne détruit que 7% des formes rondes (Sinden & Smalley, 1976).

3°) L'immunité anti-gamétocytes

Enfin le dernier domaine relevant du blocage immunologique de la transmission est l'immunité anti-gamétocytes. Contrairement aux domaines précédents, la cible est ici dans le sang : pour *P. falciparum* il s'agit des capillaires des organes profonds pour les gamétocytes en cours de formation, et du sang périphérique pour les gamétocytes morphologiquement matures.

Même si la gamétocytogenèse s'effectue entièrement à l'abri d'une enveloppe cytoplasmique d'un érythrocyte, une immunité anti-gamétocyte arrive pourtant à se construire. Elle est même une des plus rapidement efficace. Dans la population humaine naturellement impaludée une décroissance rapide des densités gamétocytaires circulantes est classiquement observée dès l'âge de 5 ans.

LES TRAVAUX DE L'OCEAC SUR L'IMMUNITÉ BLOQUANT LA TRANSMISSION

L'OCEAC, par son Département d'Entomologie Médicale, contribue à l'avancée des connaissances et de la recherche dans ce domaine du blocage de la transmission. L'Organisation cherche principalement (1) à évaluer la réalité de ce processus (2) à estimer son importance dans l'épidémiologie du paludisme à *P. falciparum* dans les zones de forte endémie d'Afrique Centrale.

Sur le plan pratique les moustiques utilisés sont des *Anopheles gambiae*, élevés à l'insectarium de l'OCEAC. Les gamétocytes proviennent de porteurs sélectionnés dans un dispensaire de Yaoundé, volontaires pour un don de 5 ml de sang. L'infection expérimentale des moustiques est réalisée à travers une membrane artificielle de parafilm qui mime la peau humaine pour les moustiques. L'expérience consiste à comparer le succès et le pourcentage d'infection entre deux cages de moustiques : une cage où les gamétocytes du volontaire sont ingérés avec le plasma du même volontaire (cage témoin) et une cage où les gamétocytes sont ingérés avec du plasma d'un donneur sans expérience palustre (donc sans Ac anti-*P. falciparum*).

Les premiers résultats exploitables portent sur 65 expérimentations avec des volontaires différents dont le sang a permis des infections réussies dans les cages témoin. Un blocage total a été observé dans 12% des infections (n=8), un blocage partiel dans 65% (n=42). Ce blocage est plus important chez les donneurs adultes que chez les enfants ; il est systématiquement observé chez les adultes (>20 ans) ; ceci constitue une forte présomption pour que le blocage soit bien immunologique (Mulder *et al.*, 1993).

Ces recherches sont menées en étroites relations avec l'Université de Nimègue, aux Pays Bas, avec laquelle l'OCEAC a signé un accord en 1991. Le financement de ces recherches provient du Ministère Français de la Coopération, du Ministère Français de la Recherche, de la Communauté Economique Européenne et de l'Orstom.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alano P. - *Plasmodium* sexual stage antigens. *Parasitol. Today*, 1991, 7, 8 : 199-203.
2. Beier J.C., Oster C.N., Koros J.K., Onyango F.K., Githeko A.K., Rowton E., Koech D.K. & Roberts C.R. - Effect of human circumsporozoite antibodies in *Plasmodium*-infected *Anopheles*. *J. Med. Entomol.*, 1989, 26 : 547-553.
3. Carter R., Kumar N., Quakyi I., Good M., Mendis K., Graves P. & Miller L. - Immunity to sexual stages of malaria parasites. *Prog. Allergy*, 1988, 41 : 193-214.
4. Feng Z., Hoffman N., Nussenzweig R., Tsuji M., Fujioka H., Aikawa M., Lensen T., Ponnudurai T. & Pologé L. - Pfs2400 can mediate Antibody-dependant malaria transmission inhibition and may be the *Plasmodium falciparum* 11.1 gene product. *J. Exp. Med.*, 1993, 177 : 273-281.
5. Lackie A.M. - Immune mechanisms in insects. *Parasitol. Today*, 1988, 4 : 97-105.
6. Meuwissen J.E.H.T. - Current studies related to the development of transmission-blocking malaria vaccines : a review. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1989, 83 suppl., 57-60.
7. Motard A., Baccam D. & Landau I. - Temporary loss of *Plasmodium* gametocytes infectivity during schizogony. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1990, 65 : 218-220.
8. Motard A., Landau I., Nussler A., Grau G., Baccam D., Mazier D. & Target G. - The role of reactive nitrogen intermediates in modulation of gametocyte infectivity of rodent malaria parasites. *Parasit. Immunol.*, 1993, 15 : 21-26.
9. Mulder L., Tchuinkam T., Dechering K., Verhave J.P., Carnevale P., Meuwissen J. & Robert V. - Experimental infections of *Anopheles gambiae* with *Plasmodium falciparum* in Cameroon : malaria transmission-blocking serum factors in naturally infected gametocytes carriers. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1993, sous presse.
10. Sinden R.E. & Smalley M.E. - Gametocytes of *Plasmodium falciparum* : phagocytosis by leucocytes in vivo et in vitro. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1976, 70, 344-345.
11. de Zoysa A.P.K., Herath P.R.J., Abhayawardana T.A., Padmalal U.K.G.K. & Mendis K.N. - Modulation of human malaria transmission by anti-gamete transmission blocking immunity. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1988, 82, 548-553.
12. de Zulueta J., Ramsdale C.D. & Coluzzi M. - Receptivity to malaria in Europe. *Bull. Wld Hlth Org.*, 1975, 52 : 109-111.