

L a spécificité du paludisme de la femme enceinte : y aurait-il une cible vaccinale ?

Le paludisme a été pour des siècles un fléau mortel en Afrique. Après un temps d'amélioration, le développement d'une résistance à la chloroquine en fait à nouveau une cause majeure, sinon la principale cause, de mortalité, rendant de plus en plus impératif le besoin d'une nouvelle approche thérapeutique ou vaccinale. La gravité spécifique de l'infestation par le *Plasmodium falciparum* est due à ce que seuls les érythrocytes contenant les formes immatures, en anneau, du parasite se retrouvent dans le sang circulant, alors que la présence de formes à maturité, trophozoïtes et schizontes, entraîne, par des modifications de surface, l'adhérence du globule rouge à l'endothélium vasculaire et une séquestration, et empêche ainsi son élimination par la rate. C'est à ces phénomènes de cytoadhérence qu'ont été attribuées les complications les plus graves du paludisme, en particulier le paludisme cérébral.

La multiplicité de l'expression clinique du paludisme est bien connue en Afrique, ainsi que la variabilité des complications selon l'âge du sujet. Ce sont les tout-petits qui font les anémies les plus sévères, le paludisme cérébral étant plutôt un accident de la seconde enfance. Les infections à répétition permettent ensuite, le plus souvent, à l'enfant de développer une immunité qui limite la croissance du parasite et la gravité des infections ultérieures. Les adultes qui vivent en région endémique présentent peu de formes sévères. Une exception bien connue, cependant, est le paludisme de la femme enceinte : on avait observé depuis longtemps que la gravité de cette forme particulière de la maladie diminue au cours des grossesses successives, et qu'elle semble particulièrement dangereuse chez les primipares. Dans cette entité clinique

particulière, le risque est pour la mère, certes, mais surtout pour le fœtus : risque de prématurité, retard de croissance intra-utérine, mort périnatale. L'étude des mécanismes responsables de ce paludisme maternel avait été, dès 1996, l'objet de recherche d'une équipe du service de santé de l'armée américaine travaillant au Kenya [1]. L'explication par immunosuppression liée à la grossesse n'était pas suffisante, car elle n'expliquait pas la diminution chez les multipares. L'hypothèse la plus probable était une séquestration des érythrocytes infestés dans la circulation placentaire, comparable à ce qu'on observe au cours d'un paludisme cérébral. On sait le globule rouge infesté susceptible d'adhérer *in vitro* à de nombreuses protéines de la surface endothéliale : thrombospondine, CD36, ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine, CD36 étant sans doute le récepteur le plus commun auquel adhèrent les érythrocytes parasités dans la microcirculation. Or, les érythrocytes parasités extraits du placenta n'adhéraient pas à CD36, non plus qu'à de nombreuses autres protéines endothéliales ou sous-endothéliales, mais seulement à un glycosaminoglycane spécifique, la chondroïtine sulfate A (CSA) avec des différences hautement significatives ; cette adhérence spécifique a pu être contrôlée par une série d'expériences de compétition. Elle a aussi été vérifiée sur des sections de tissus et localisée au niveau des villosités trophoblastiques, des villosités extracellulaires et des ponts syncytiaux, ce qui correspondait aux observations faites *in vivo*. Ces observations posaient la question, soit d'une sous-population spécifique différente de celle qui était retrouvée dans la circulation périphérique, soit d'un mécanisme particulier expliquant la susceptibilité de

jeunes femmes au cours d'une première (et/ou deuxième) grossesse, et de l'immunité progressive chez les multipares.

C'est un essai de réponse à cette question et une recherche d'abord thérapeutique qui font l'objet d'un travail de la même équipe, avec d'autres collaborateurs, thaïlandais et britanniques [2]. Les auteurs ont montré l'apparition progressive d'anticorps inhibant l'adhérence dans le sérum des femmes au cours de grossesses successives, la susceptibilité des primipares étant due au défaut de ces anticorps. Il s'agit donc d'une réponse humorale acquise, qu'on ne retrouve pas chez les primipares, ni chez les hommes ou les témoins naïfs, qui apparaît à la seconde grossesse et qui est très significativement élevée chez les multipares. Les mêmes sérums n'inhibent pas l'adhérence à CD36. Pour évaluer la spécificité de ces souches parasitaires isolées au Kenya, les auteurs ont alors étudié des souches prélevées dans d'autres pays : la Thaïlande à proximité de la frontière birmane, et le Malawi. Le phénomène était le même, de développement un peu plus lent en Thaïlande, et on peut mettre en évidence une protection croisée, l'adhérence étant aussi bien inhibée par les sérums des femmes d'autres pays. Le ligand potentiel liant le CSA (PfCSA-L) exprimé par le parasite serait donc le même, antigéniquement conservé, et se développant dans toutes les régions holoendémiques. Le développement de cette inhibition est dissociable d'un processus d'agglutination, il semble aussi indépendant de la souche du parasite.

L'étape suivante doit évidemment être l'identification de l'épitope concerné, et de son mode de liaison [3]. On sait que, dans la circulation

périphérique, une série de protéines adhésives, PfEMP1 (*Plasmodium falciparum erythrocytic membrane protein 1*) est codée par la famille multigénique des gènes *var*. Cette protéine, concentrée dans les protubérances de surface des globules rouges, se lie à CD36. Un répertoire d'environ 50 gènes *var*, avec commutation d'expression de l'un à l'autre, explique l'immunité spécifique pour chaque variant. Les enfants africains développeraient sans doute un répertoire d'anticorps, expliquant les formes cliniques atténuées classiquement observées [4]. Au cours du paludisme de la femme enceinte, le placenta fournirait un nouveau port d'attache au *Plasmodium* par liaison au CSA. La chimie du CSA est encore mal connue, mais des études ultrastructurales semblent montrer que sa

présentation pourrait être différente dans le placenta de ce qu'elle est dans l'endothélium vasculaire. La lenteur de la circulation entre les villosités des trophoblastes est aussi un facteur pouvant faciliter l'adhérence. Les anticorps mis en évidence chez les femmes multigravides sont-ils dirigés contre une région présente dans tous les parasites, ou ont-ils des spécificités multiples ? Des travaux faits *in vitro*, par sélection sur CSA d'érythrocytes infestés, ont montré la sélection d'un seul variant d'ARNm du gène *var* [5]. Dans le placenta, la liaison se fait-elle par l'intermédiaire de PfEMP1, ou éventuellement d'un autre ligand ? Si les anticorps des femmes enceintes reconnaissent effectivement un épitope conservé, y aurait-il là une cible vaccinale ? Le vaccin envisagé alors serait un vaccin

« antimaladie » ne visant à protéger que les primipares du « paludisme gestationnel ».

D.L.

1. Fried M, Duffy PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 1996; 272: 1502-4.
2. Fried M, Nosten F, Brockman A, Brabin BJ, Duffy PE. Maternal antibodies block malaria. *Nature* 1998; 395: 851-2.
3. Miller LH, Smith JD. Motherhood and malaria. *Nat Med* 1998; 4: 1244-5.
4. Bull PC, Lowe BS, Kortok M, Molyneux CS, Newbold CI, Marsh K. Parasite antigens of the infected red cell surface are targets for naturally acquired immunity to malaria. *Nat Med* 1998; 4: 358-60.
5. Scherf A, Hernandez-Rivas R, Buffet P, Botius E, Benatar C, Pouvelle B, Gysin J, Lanzer M. Antigenic variation in malaria: *in situ* switching and mutually exclusive transcription of *var* genes during intra-erythrocytic development in *Plasmodium falciparum*. *EMBO J* 1998; 17: 5418-26.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Une thérapie génique de l'hémophilie B efficace chez le chien. Le concept « magique » de thérapie génique a suscité depuis une dizaine d'années beaucoup d'essais. Des difficultés de tous ordres en rendent cependant les réalisations encore marginales. Les résultats assez similaires obtenus par deux groupes de chercheurs américains, qui ont obtenu par thérapie génique la correction partielle mais durable de l'hémophilie B chez des chiens valent d'être signalés [1, 2]. L'hémophilie B est fréquente chez l'homme (10-20 % des cas d'hémophilie); due à un déficit en facteur IX (F.IX) de la coagulation, c'est une maladie hémorragique grave, dont le traitement actuel expose à tous les risques des transfusions à répétition. On sait aussi qu'une expression, même limitée à 10 %, de la protéine est efficace. L'exis-

tence chez le chien d'un modèle de mutation du gène *F.IX* a été un élément favorisant des travaux. Les deux équipes ont utilisé le même type de vecteur recombinant dérivé de virus AAV, susceptible d'infecter différents types de cellules humaines. Un des groupes [2] a introduit le gène thérapeutique dans la veine porte afin de cibler le foie, site naturel de la synthèse du F.IX. L'autre [1] a opté pour la voie intramusculaire. Le premier essai, utilisant 2×10^{12} particules AAV, obtient une expression du gène dans les hépatocytes de l'ordre de 1 % de la normale, et une correction partielle du défaut de coagulation maintenue après huit mois. Peut-être encore plus séduisante est la voie d'abord intramusculaire, parce que peu invasive; plusieurs injections faites simultanément sous anesthésie ($6,5 \times 10^{13}$ particules

AAV), sans inflammation ni toxicité locale, ont entraîné une expression du gène dans les myocytes qui a pu durer jusqu'à 16 mois. L'intégration du gène et l'activité biologique du F.IX ont été contrôlés. Aucun des deux essais n'a entraîné l'apparition d'inhibiteurs, et une réaction immunitaire n'a été que très transitoire. Ces résultats, obtenus chez un gros animal semblent donc encourageants dans la perspective d'une application à l'homme [3]. Produire le virus recombinant en quantité suffisante et avec une pureté permettant l'emploi chez l'homme reste sans doute actuellement le facteur limitant.

[1. Herzog RW, *et al.* *Nat Med* 1999; 5: 56-63.]

[2. Snyder RO, *et al.* *Nat Med* 1999; 5: 64-70.]

[3. Linden RM, Woo SLC. *Nat Med* 1999; 5: 21-2.]