

**INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'AU
LUNDI 18 JUILLET 2016, 15H (HEURE FRANÇAISE)**

Paludisme : une réponse immunitaire efficace et durable grâce à un parasite muté



A l'heure où près de 3,2 milliards de personnes sont encore exposées au risque de contracter le paludisme, des chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS et de l'Inserm ont mis au point expérimentalement un vaccin vivant génétiquement atténué contre *Plasmodium*, le parasite responsable de la maladie. Pour cela, ils sont parvenus à identifier et éteindre un gène du parasite, le rendant ainsi capable d'induire chez un modèle murin une réponse immunitaire efficace et durable. Ces résultats seront publiés dans le *Journal of Experimental Medicine*, le 18 juillet 2016.

.....

Le paludisme demeure la maladie parasitaire la plus menaçante pour la population mondiale, malgré les moyens de lutte et de prévention mis en place depuis plus de quinze ans, notamment pour cibler les moustiques vecteurs. En 2015, il a été enregistré environ 214 millions de cas et 438 000 décès dus au paludisme¹, essentiellement des enfants de moins de cinq ans et des femmes enceintes. Un vaccin efficace serait l'outil nécessaire pour lutter contre la maladie. Les difficultés que rencontre la mise au point d'un vaccin antipaludique tiennent à la complexité de la biologie du parasite *Plasmodium* et aux multiples stratégies que le parasite a développées au cours de l'évolution pour déjouer la réponse immunitaire de son hôte. Chez les malades, l'infection par le parasite est caractérisée notamment par l'absence de réponse immunitaire protectrice, alors qu'une prémunition ne s'acquiert qu'après des années d'exposition. L'infection entraîne notamment une abolition de la mémoire immunologique.

¹ Chiffres OMS.

L'équipe de Salaheddine Mécheri, au sein de l'unité de Biologie des interactions hôte-parasite (unité CNRS / Inserm à l'Institut Pasteur), en collaboration avec Robert Ménard (unité d'Infection et immunité paludéennes à l'Institut Pasteur), a entrepris une approche vaccinale originale. Ils ont pour cela modifié génétiquement des souches de parasite *Plasmodium* en éteignant le gène qui code pour la protéine appelée HRF (histamine releasing factor).

Les mutants obtenus, qui n'expriment plus HRF, se sont révélés très efficaces dans le déclenchement de la réponse immunitaire. En effet, l'absence de HRF provoque dans le foie et dans la rate une forte augmentation de la production de cytokine IL-6, connue pour ses propriétés stimulantes de la réponse immunitaire. Les animaux sont alors protégés lors de toute réintroduction de parasite *Plasmodium*, y compris des souches très virulentes. Leur mémoire immunologique, de longue durée, a permis de maintenir chez ces animaux une protection au-delà d'une année. De plus, cette protection s'applique quel que soit le stade du cycle de développement du parasite. Enfin, alors que l'infection par la souche sauvage (classique) de *Plasmodium berghei* n'engendre ni réponse cellulaire, ni humorale, cette souche vaccinale induit non seulement une réponse cellulaire (cellules T CD4 et CD8) mais également des taux élevés d'anticorps spécifiques reconnaissant des antigènes parasitaires connus comme étant des cibles vaccinales.

Les mutants HRF obtenus dans cette étude sont les premiers parasites génétiquement modifiés chez lesquels la mutation contrôle directement la réponse immunitaire de l'hôte. Le gène ciblé, ou une stratégie analogue stimulant l'immunité, pourrait amener à la construction de vaccins vivants contre le paludisme particulièrement efficaces et durables.

« Au cours de ces dernières années, on a pu constater la renaissance de la stratégie de vaccination contre le paludisme reposant sur l'utilisation des parasites vivants génétiquement atténués. De ce point de vue, le mutant HRF, grâce à son effet protecteur rapide, durable et polyvalent, constitue un prototype prometteur » commente Salaheddine Mécheri.

Image : *Anopheles stephensi* infectée par *Plasmodium berghei*. © Institut Pasteur

Source

Protection against malaria in mice is induced by blood stage-arresting Histamine Releasing Factor (HRF)-deficient parasites, *Journal of Experimental Medicine*, 18 juillet 2016. DOI: 10.1084/jem.20151976

Claudia Demarta-Gatsi (1,2,3), Leanna Smith (1,2,3), Sabine Thiberge (4), Roger Peronet (1,2,3), Pierre-Henri Commere (5), Mariette Matondo (6), Lionel Apetoh (7), Pierre Bruhns (8,9), Robert Ménard (4), Salaheddine Mécheri (1,2,3)

(1) Institut Pasteur, Unité de Biologie des Interactions Hôte Parasites, F-75015 Paris, France

(2) CNRS ERL9195

(3) INSERM U1201, Paris F-75015, France

(4) Institut Pasteur, Unité de Infection et Immunité Paludéennes, F-75015 Paris, France

(5) Institut Pasteur, Imagopole, 75015 Paris, France

(6) Structural mass spectrometry and proteomic Unit, Institut Pasteur, F-75015 Paris, France

(7) INSERM U866, Université Bourgogne Franche-Comté et Centre Georges François Leclerc, Dijon, France

(8) Institut Pasteur, Unit of Antibodies in Therapy and Pathology, and 9 INSERM, U1222, F-75015 Paris, France

Contacts

Service de presse de l'Institut Pasteur

Marion Doucet – presse@pasteur.fr – 01 45 68 89 28

Myriam Rebeyrotte – presse@pasteur.fr – 01 45 68 81 01