



**SOCIÉTÉ DE
PATHOLOGIE
EXOTIQUE**

Avec le parrainage de :



ANOFEL
Association Nationale des Enseignants de
Parasitologie et Mycologie



Comité scientifique :

Yves Buisson

Jacques Chandenier

Françoise Gay-Andrieux

Jean François Pays

Pierre Saliou

PARASITES ET IMMUNITÉ

Journée Scientifique de la SPE
dédiée à Pierre Ambroise-Thomas

Mardi 9 mai 2017

**Institut Pasteur, Amphithéâtre Jacob,
25-28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris**



Fondée en 1908 par Louis-Alphonse Laveran (prix Nobel de médecine 1907), la Société de pathologie exotique (SPE) a pour buts :

- l'étude des maladies exotiques de l'homme et des animaux ;
- l'étude de l'hygiène et des mesures sanitaires destinées à empêcher l'extension des épidémies et des épizooties d'origine exotique ;
- l'étude de tout problème de médecine, biologie et santé tropicales, et de ceux posés par les expatriations et les voyages.

La SPE est membre de :

- la Fédération des Sociétés européennes de médecine tropicale et santé internationale (FESTMIH)
- l'International Federation for Tropical Medicine (IFTM)

La SPE publie un Bulletin depuis 1908

- Depuis sa création, la Société de pathologie exotique publie un Bulletin, recueil d'articles scientifiques et de comptes-rendus de séances.
- La Société de pathologie exotique a toujours un rôle de promotion pour la santé et d'information en pathologie tropicale ; le Bulletin de la SPE est ainsi une référence pour tous les médecins et étudiants francophones originaires de ces pays (africains en particulier).
- Si le Bulletin de la Société de pathologie exotique est avant tout une revue internationale francophone, les articles peuvent être envoyés dans une langue autre que le français dans la mesure où les auteurs ne sont pas francophones.
- Les articles sont à envoyer par e-mail à l'adresse suivante : bulletin@pathexo.fr

La SPE (association Loi 1901) est reconnue d'utilité publique depuis 1962. Elle est habilitée à recevoir dons et legs.

ASSOCIATION RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE, HABILITÉE À RECEVOIR DONNS ET LEGS

<http://www.pathexo.fr>

Programme

Comme **Pierre Ambroise-Thomas** qui y a consacré une partie importante de sa carrière, nous ne pouvons qu'être interpellés par les rapports qu'entretiennent les parasites avec leurs hôtes. Comment ces « étrangers », parfois de taille impressionnante et pas toujours dotés de très bonnes intentions, peuvent-ils survivre dans des organismes qui déploient pourtant, grâce au système immunitaire, des trésors d'ingéniosité pour se protéger de toutes les agressions ? De quels moyens techniques disposons nous actuellement pour tenter d'évaluer justement cette réponse immune face à des parasitoses majeures ? Enfin, dans quelle mesure la stimulation immune, grâce aux vaccins, permettra-t-elle d'avancer dans la lutte contre ces affections, défi majeur de ce début de XXIème siècle ? Grâce à la qualité des intervenants qui ont accepté d'apporter leur concours à cette journée, nul doute que des éclaircissements essentiels seront apportés à ces questions d'actualité.

8h30 – 9h00 : Accueil des participants

9h00 – INTRODUCTION (J. Chandenier, SPE)

9h05 – HOMMAGE A PIERRE AMBROISE-THOMAS (J. Jannin, OMS, SPE)

9h15 – SESSION 1 : LE PARASITE FACE A L'HOTE

(modérateurs **P. Marty, Nice** ; **Y. Buisson, SPE**)

- L'immunité face au parasite : P. Debré (Paris)
- Le parasite face à l'immunité : P. Buffet (Paris)

10h15 : Pause café

10h45 - SESSION 2 : LE SERODIAGNOSTIC PARASITAIRE, D'HIER A AUJOURD'HUI

(modérateurs : **H. Pelloux, Grenoble** ; **P. Saliou, SPE**)

- L'apport de P. Ambroise-Thomas dans le sérodiagnostic parasitaire : P. Saliou (SPE)
- La place du diagnostic sérologique de la toxoplasmose : le passé, le présent et le futur. E. Candolfi (Strasbourg)
- Le diagnostic de la fasciolose humaine mis à jour pour le scénario actuel : S.Mas-Coma (Valence, Espagne)
- Contribution du diagnostic immunologique au contrôle de la schistosomiase au Burkina : J.N. Poda (Ouagadougou)

12h45 : Pause déjeuner

14h30 - SESSION 3 : ACTUALITE DANS LES VACCINS ANTIPARASITAIRES

(modérateurs : **A. Berry, Toulouse** ; **J. Delmont, SPE**)

- Vaccin nanoparticulaire muqueux contre la toxoplasmose chronique et congénitale : I. Dimier (Tours)
- Problématique et actualités des vaccinations préventives et thérapeutiques contre la maladie de Chagas : P. Minoprio (Paris)
- Candidats vaccins anti-malariaux : état de développement clinique et élimination du paludisme : O. Doumbo (Bamako)

16h30 - CLOTURE DE LA JOURNEE

P. Marty (Nice)

Introduction

Comme **Pierre Ambroise-Thomas** qui y a consacré une partie importante de sa carrière, nous ne pouvons qu'être interpellés par les rapports qu'entretiennent les parasites avec leurs hôtes. Comment ces « étrangers », parfois de taille impressionnante et pas toujours dotés de très bonnes intentions, peuvent-ils survivre dans des organismes qui déploient pourtant, grâce au système immunitaire, des trésors d'ingéniosité pour se protéger de toutes les agressions ? De quels moyens techniques disposons nous actuellement pour tenter d'évaluer justement cette réponse immune face à des parasitoses majeures ? Enfin, dans quelle mesure la stimulation immune, grâce aux vaccins, permettra-t-elle d'avancer dans la lutte contre ces affections, défi majeur de ce début de XXIème siècle ? Grâce à la qualité des intervenants qui ont accepté d'apporter leur concours à cette journée, nul doute que des éclaircissements essentiels seront apportés à ces questions d'actualité.

SESSION 1 : LE PARASITE FACE A L'HOTE

L'immunité face au parasite

Patrice Debré

CIMI Paris, UPMC/INSERM, U1135

✉ : patricedebre@yahoo.fr

Les parasites, organismes protozoaires à développement intra ou extra cellulaire, ou eucaryotes pluricellulaires, stimulent des réactions immunitaires très diverses, qui dépendent de plus de leurs cycles évolutifs. Celles-ci sont la résultante d'un équilibre complexe. Les composants de l'immunité concernent l'immunité innée non spécifique, humorale (complément, TNF, interféron etc...) ou cellulaire (macrophage, neutrophile) ou l'immunité adaptative spécifique (sous populations CD4, CD8) ou intermédiaire (cellules gd ou NKT). Des parasites tels leishmanies, trypanosomes, plasmodium ou toxoplasmes stimulent ainsi différents types de réponses depuis celles des sous populations lymphocytaires jusqu'aux cellules NK et la production de NO par les macrophages. Ces réponses immunitaires agissent par différents mécanismes :

- Inhibition de la pénétration des parasites dans les cellules cibles (anticorps neutralisants)
- Contrôle de la multiplication intracellulaire du parasite (cytotoxicité CMH restreinte ou ADCC)
- Mécanismes effecteurs (helminthes) par IgE et éosinophiles.

Tout en stimulant indirectement ces réponses, les parasites cherchent à les inhiber par différents composants :

Immunité Innée :

- Résistance à la lyse par le complément
- Résistance à la destruction par le macrophage
- Modulation de la sécrétion de cytokines

Immunité acquise :

- Inhibition de la présentation antigénique aux cellules T
- Altération des capacités de réponses T et B
- Perversion des mécanismes de réponses par dissimulation antigénique, mimétisme, leurre, etc...

L'ensemble de ces composants et mécanismes immunitaires sera discuté.

Le parasite face à l'immunité

Pierre Buffet

Faculté de Médecine Université Paris Descartes
Institut National de la Transfusion Sanguine

✉ : pierre.buffet@psl.aphp.fr

Résumé non communiqué

SESSION 2 : LE SERODIAGNOSTIC PARASITAIRE, D'HIER A AUJOURD'HUI

L'apport de Pierre Ambroise-Thomas dans le sérodiagnostic parasitaire

Pierre Saliou

Société de pathologie exotique, hôpital de la Pitié Salpêtrière, Pavillon Laveran, 47/83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris

✉ : salioupierre@orange.fr

Pierre Ambroise-Thomas venait de terminer ses études à la Faculté de médecine d'Alger où il était déjà assistant au laboratoire de parasitologie, quand il arriva à Lyon en 1962. Il lui restait à préparer sa thèse. Il a été accueilli par le Professeur Jean-Paul Garin qui lui proposa comme sujet « L'immunofluorescence dans le

diagnostic direct et indirect des parasitoses : applications à la toxoplasmose ». Ce fut le point de départ d'une grande aventure !

En 1962, les méthodes de sérodiagnostic parasitaire étaient encore balbutiantes, en particulier l'immunofluorescence indirecte (IFI) qui d'ailleurs n'avait encore jamais été utilisée pour le diagnostic de la toxoplasmose. Pierre travailla avec acharnement et dès 1963, il soutint sa thèse de doctorat en médecine. Cette technique devint rapidement une des références dans le cadre de la prévention de la toxoplasmose congénitale.

De 1963 à 1969, P. Ambroise-Thomas continua sur sa lancée en accompagnant plusieurs thèses de médecine. Il adapta l'IFI à de nombreuses autres parasitoses, tout d'abord au paludisme et à l'amibiase, puis à six helminthiases (bilharziose, distomatose, kyste hydatique, échinococcose alvéolaire, anguillulose et filarioses) et enfin aux candidoses.

Tous ces travaux furent rassemblés dans sa thèse d'État ès-sciences naturelles : « Étude séro-immunologique de dix parasitoses par les techniques d'immunofluorescence » qu'il soutint en 1969.

Il s'attacha ensuite à améliorer les techniques et à les appliquer en pratique, par exemple pour le contrôle post-opératoire de l'hydatisose humaine ou pour le dépistage des porteurs asymptomatiques de *Plasmodium* en pratique transfusionnelle.

Ces techniques d'IF ont permis de faire progresser considérablement le sérodiagnostic parasitaire et l'étude des antigènes figurés. Mais elles n'étaient pas applicables à l'étude des antigènes solubles d'origine somatique ou métabolique. L'avènement des techniques immuno-enzymatiques permit alors des avancées importantes. Dès qu'il rejoignit Grenoble en 1974, P. Ambroise-Thomas se lança dans l'ELISA qu'il appliqua à un ensemble de 15 parasitoses pour la détection d'anticorps appartenant aux diverses classes d'immunoglobulines et pour la détection d'antigènes parasitaires circulants.

Ensuite, ses travaux dans le domaine de l'immunologie prirent une orientation plus fondamentale avec la caractérisation des antigènes métaboliques libérés *in vitro* dans les surnageants de culture, en particulier ceux de *Plasmodium falciparum* en vue de rechercher des antigènes vaccinaux.

Incontestablement, P. Ambroise-Thomas a beaucoup contribué à l'essor du sérodiagnostic parasitaire. En particulier, il restera le pionnier en France des techniques d'immuno-fluorescence

La place du diagnostic sérologique de la toxoplasmose : le passé, le présent et le futur

Ermano Candolfi

Institut de Parasitologie et de Pathologie
Tropicale de l'Université de Strasbourg
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

✉ : candolfi@unistra.fr

En 1948, quarante ans après la découverte fortuite du parasite chez l'animal par Nicolle et Manceaux, Albert Sabin et Harry Feldman imaginaient un test sérologique qui révéla la réaction immunologique de l'hôte vis-à-vis du parasite par la détection d'anticorps spécifiques. Ils ouvrirent ainsi la boîte de pandore de la dissémination du toxoplasme à la surface du globe.

Ce premier test sérologique fut nommé dye-test, et jusqu'à présent il est resté le test de référence par le fait qu'il ait la capacité à analyser la fonction lytique des anticorps toxoplasmiques. Ce test permit dans les années qui suivirent d'effectuer des études épidémiologiques investiguant la prévalence de l'infection chez l'Homme mais aussi chez l'animal, et de découvrir que ce parasite était probablement disséminé dans près d'un tiers de la population humaine et dans de nombreux animaux à sang chaud. Ce test permit aussi dès 1949 de déterminer le caractère congénital de la parasitose et de la distinguer des infections virales dans les années qui suivirent. Georges Desmots en 1960 employa la capacité du diagnostic sérologique à détecter les séroconversions chez la femme en cours de grossesse. Ce diagnostic précoce permit à Desmots en France puis Thalhammer en Autriche de mettre en place les grands principes de la prévention de la toxoplasmose congénitale par la spiramycine. Remington en 1968 modifia un test d'immunofluorescence indirecte, test qui porte encore son nom, qui permit de détecter des IgM toxoplasmiques et contribua au diagnostic de la toxoplasmose congénitale, les IgM ne traversant pas le placenta.

Un grand nombre de techniques ont été ensuite développées jusqu'à nos jours, basées sur l'emploi d'une même souche du parasite isolé en 1941 ou d'antigènes purifiés ou non issus de cette souche, comme par exemple l'ISAGA en 1981, une technique révolutionnaire d'agglutination des parasites, imaginée toujours par l'inventif Georges Desmots.

Les techniques se sont ensuite modernisées et automatisées dans les années 1990. A ce jour, l'usage d'un antigène natif soluble reste toujours de rigueur et l'usage des protéines

recombinantes reste modéré. Le diagnostic sérologique a donc atteint dans les années 2010 une quasi-perfection pour le diagnostic des toxoplasmoses congénitales et le dépistage des femmes enceintes séronégatives. Toutefois, il persiste des zones d'ombre. Le diagnostic de la toxoplasmose oculaire reste encore peu développé et le diagnostic sérologique faillit chez les patients immunodéprimés de plus en plus nombreux. Les unités internationales n'ont d'international que le nom et la diminution de la prévalence de la toxoplasmose dans la population mondiale va conduire à modifier la nature et l'usage des techniques de diagnostic sérologique afin de permettre un juste équilibre entre le coût et le bénéfice de cette prévention.

Le diagnostic de la fasciolose humaine mis à jour pour le scénario actuel

Santiago Mas-Coma

Prof. Dr. Dr. Honoris Causa SANTIAGO MAS-COMA

President of the International Federation of Tropical Medicine (IFTM)

Expert Member of the World Health Organization (WHO/OMS)

Member of the International Order of Merit (IOM)

Director of the WHO Collaborating Centre on Fascioliasis and Its Snail Vectors

Director of the FAO-United Nations Reference Centre for Parasitology

Departamento de Parasitología

Facultad de Farmacia

Universidad de Valencia, Valencia - Espagne

✉ : S.Mas.Coma@uv.es

Les techniques coprologiques et sanguines, outils principaux pour le diagnostic de la fasciolose chez les humains, ont été améliorées dans les deux dernières décades. Nous avons revu les disponibilités actuelles pour le diagnostic humain de manière exhaustive, en se focalisant sur les avantages et faiblesses, manipulation d'échantillons, différenciation des oeufs, diagnostic qualitatif et quantitatif, détection d'anticorps et d'antigènes, suivi post-traitement et surveillance post-contrôle. Les conclusions plus importantes se réfèrent aux difficultés considérables du diagnostic étant donné les différentes phases de l'infection et la capacité migratoire du parasite, l'hétérogénéité clinique, la complexité immunologique, les différentes situations épidémiologiques et schémas de transmission, le manque d'une technique diagnostique couvrant toutes les nécessités et

situations, et l'opportunité de l'utilisation d'une combinaison de différentes techniques, au moins comprenant une technique coprologique et une technique sanguine.

La trouvaille et identification d'oeufs de *Fasciola* dans des échantillons fécaux, contenu duodénal ou bile continue d'être la stratégie la plus appropriée pour le diagnostic et estimation de la charge parasitaire. Des techniques comprenant dès le simple frottis direct jusqu'à des méthodes différentes de concentration peuvent être utilisées.

Le comptage d'oeufs devient crucial pour établir la dose de traitement appropriée. Le seuil de 400 oeufs par gramme était proposé pour identifier les infections d'haute charge. Pour éviter le risque de colique on recommande une mi-dose répétée, espacé dans le temps, dans le cas de patients émettant plus de 400 oeufs par gramme. La deuxième moitié du régime est à donner 24 heures après, une fois que l'absence d'effets secondaires a été vérifiée. Le Kato-Katz est devenu une technique quantitative appropriée à cet égard.

Plusieurs techniques sérologiques, intra-dermiques et de détection de copro antigènes ont été développées. Les techniques immunologiques présentent les avantages de leur applicabilité dans toutes les périodes de la maladie, mais surtout pendant la période invasive ou aiguë, de même que dans d'autres situations où les techniques coprologiques peuvent poser des problèmes. Néanmoins, les techniques immunologiques posent d'autres types de problèmes surtout liés à des questions de sensibilité et de spécificité. La plus part de ces techniques sont 'faites maison' et restent à être dûment évaluées et, donc, ne permettent pas des comparaisons significatives, ce qui pose des problèmes quand il s'agit d'enquêtes dans des zones d'endémie humaine. La standardisation de ce type de techniques est un axe obligatoire à suivre dans l'avenir.

Financé par le Projet PI16/00520, Ministère d'Economie, Madrid; Red RICET (RD16/0027/0023, ISCIII-RETICS), Ministère de Santé, Madrid; et Projet PROMETEO 2016/099, Valencia, Espagne.

Contribution du diagnostic immunologique au contrôle de la schistosomose au Burkina

Jean-Noël Poda

Docteur ès Sciences Biologiques Appliquées
Directeur de recherche en hydrobiologie (Eco-Santé), Ouagadougou - Burkina Faso

✉ : podajnl@yahoo.fr

Les schistosomoses qui sont causées par des plathelminthes du genre *Schistosoma*, constituent la deuxième endémie parasitaire mondiale après le paludisme. Le cycle biologique exige deux hôtes : un vertébré (Homme ou animal), hôte définitif qui héberge le parasite adulte et la phase sexuée, et un mollusque, hôte intermédiaire, qui abrite la forme larvaire et la phase asexuée. L'hétérogénéité dans le fonctionnement des foyers, s'observe non seulement au niveau de la prévalence et de la charge parasitaire chez l'Homme, mais encore au niveau du taux de susceptibilité des populations de mollusques. L'OMS a adoptée en 1998 deux principales stratégies simples de lutte qui nécessitent des outils de diagnostics dont ceux immunologiques. Chez l'Homme, la présence du parasite n'entraîne pas d'immunité naturelle, mais un lent développement avec l'âge d'une résistance acquise à la réinfection. La mise en évidence et le titrage d'antigènes circulants de schistosomes à différents stades parasitaires, dans le sang ou les urines, (l'haémagglutination indirecte et l'ELISA) offrent des perspectives intéressantes pour les études épidémiologiques, les programmes de lutte et le suivi d'une chimiothérapie. Les études ont démontré d'une part l'existence d'une bonne corrélation entre le décompte des œufs et les titres des anticorps anti-antigènes d'œufs qui fléchiraient rapidement après cure. Ces tests pourraient donc servir pour les campagnes de control où il est effectué des traitements répétitifs. Contrairement à ce qui est généralement observé au niveau du compartiment hôte définitif, la spécificité au niveau du compartiment mollusque hôte intermédiaire est limitée à quelques espèces voire à certaines populations. Dans les interactions étroites qui existent dans le couple mollusque-schistosome, ce sont surtout les aspects immunologiques (capacité de reconnaissance par l'hôte et l'aptitude du parasite à déjouer les mécanismes de défense de l'hôte) qui prévalent et rendent compte de la compatibilité.

L'appréciation du degré de compatibilité mollusque-schistosome a été faite par la quantification du taux d'infestation des mollusques exposés à une dose de parasites.

L'exercice au niveau du complexe hydroélectrique et hydroagricole de Bagré au Burkina Faso montre que les modalités de transmission de *Schistosoma haematobium* sont susceptibles de faire intervenir les populations génétiquement distinctes du parasite et 3 espèces de mollusques (*Bulinus truncatus*, *B. globosus*, *B. senegalensis*) se développant à des périodes et dans des milieux différents. Immunologie et compatibilité, expression de la variabilité génétique de l'hôte confronté à celle du parasite se définit par la concordance des génomes d'un hôte et d'un parasite.

SESSION 3 : ACTUALITE DANS LES VACCINS ANTIPARASITAIRES

Vaccin nanoparticulaire muqueux contre la toxoplasmose chronique et congénitale

Isabelle Dimier-Poisson

Laboratoire BioMédicaments Anti-Parasitaires
UMR Université-INRA 1282, UFR des Sciences Pharmaceutiques, 31 Avenue Monge, 37200 Tours, France.

✉ : isabelle.poisson@univ-tours.fr

La toxoplasmose est une anthroponose cosmopolite due à un protozoaire parasite intracellulaire obligatoire : *Toxoplasma gondii*. Cette maladie infectieuse est la plus souvent bénigne chez les personnes immunocompétentes mais revêt un caractère de gravité si l'atteinte concerne les femmes enceintes séronégatives ou les personnes immunodéprimées. En plus de cette incidence forte en médecine humaine, la toxoplasmose représente un important problème de santé vétérinaire. A l'heure actuelle, les seuls moyens de lutte contre ce parasite demeurent la chimiothérapie car il n'existe aucune stratégie prophylactique efficace. Le développement d'un vaccin efficace est d'une réelle nécessité et repose sur l'observation qu'une primo-infection par ce parasite confère à l'hôte immunocompétent une réponse immunitaire protectrice efficace à long terme et qui protège lors d'une réinfection et en particulier contre le risque d'une infection congénitale. Dernièrement, nos recherches se sont tournées vers l'étude d'un candidat vaccin muqueux composé de nanoparticules (NPs) de maltodextrine, un dérivé de l'amidon, et d'un cœur de phospholipides, encapsulant la totalité des antigènes toxoplasmiques (TE) en modèle murin. Nous avons ainsi pu observer que la formulation DGNP/TE a des propriétés immunogènes *in vitro*

et *in vivo* validées par la production de cytokines principalement pro-inflammatoires par les cellules dendritiques et macrophagiques et par l'activation des sous-populations lymphocytaires CD4⁺ Th1 et Th17. De plus, une vaccination par voie nasale avec la formulation DGNP/TE confère une protection efficace aussi bien en toxoplasmose aiguë (survie de 100%) qu'en toxoplasmose chronique (réduction de 70% de la charge parasitaire cérébrale). Cette vaccination s'est avérée également prometteuse en toxoplasmose congénitale puisque le vaccin réduit de 86% la charge parasitaire fœtale et que les souriceaux nés de mères vaccinées infectées présentent une croissance pondérale normale, une diminution significative des scores d'inflammation oculaire et du nombre de kystes cérébraux. Cette protection est associée, au niveau placentaire, à une production d'IL-6 et une diminution de synthèse d'IFN- γ . Enfin, par imagerie *in vivo*, nous avons observé que les NPs ne restaient présentes que quelques heures dans la sphère nasale avant une élimination totale et rapide par la voie digestive confirmant leur biodégradabilité et leur biocompatibilité. Ainsi, les résultats obtenus mettent en évidence le fort potentiel de ce vaccin nanoparticulaire muqueux dans le développement d'une stratégie prophylactique anti-toxoplasmique.

Travail réalisé en collaboration avec : C. Ducournau, T. T. Loi Nguyen, R. Carpentier, I. Lantier, S. Germon, F. Précausta, P.-J. Pisella, H. Leroux, N. Van Langendonck, D. Betbeder

Problématique et actualités des vaccinations préventives et thérapeutiques contre la maladie de Chagas

Paola Minoprio

Institut Pasteur, laboratoire des processus infectieux à *Trypanosolatiés*
Département Infection & Epidémiologie, Paris, France

✉ : paola.minoprio@pasteur.fr

La Maladie de Chagas, une des maladies les plus négligées, provoquée par le parasite intracellulaire *Trypanosoma cruzi*, est un problème majeur de santé publique en Amérique Centrale et du Sud. En zone endémique, la maladie est responsable de la mort de 10 % de la population adulte, et chez les enfants de moins de deux ans, la cardiopathie et la méningo-encéphalite sont souvent fatales. Au cours des dernières décennies, la mobilité des populations vers les pays du Nord et la transmission du

parasite possible par transfusion de sang ou par transplantation d'organes a relayé la Maladie de Chagas dans un contexte de santé publique au niveau mondial. La maladie est caractérisée par une phase aiguë, avec un nombre important de parasites circulants et tissulaires, une phase chronique asymptomatique de durée indéterminée et une phase chronique, tardive, où les manifestations cardiaques, digestives, nerveuses, ainsi que des dérèglements du système immunitaire tels que l'auto-immunité, sont variables suivant les individus. Il n'existe aucun moyen de contrôle de la maladie, ni de traitement efficace des formes chroniques, ni de vaccin.

Les approches vaccinales contre l'infection de Chagas utilisant des épitopes immunodominants étaient courantes. Ainsi, plusieurs études pré-cliniques ont utilisé des parasites atténués, des protéines ou vecteurs recombinants, des chimères antigéniques et des protocoles variés pour tenter d'obtenir des immunisations efficaces. D'une façon générale, ces approches induisaient des réponses immunes protectrices considérées faibles bien qu'augmentant parfois la survie des modèles expérimentaux, mais n'ont pas été capables de générer une protection stérilisante. Par ailleurs, des molécules induisant des activités mitogéniques pour les cellules du système immunitaire sont fréquemment produites par les trypanosomes. Une des conséquences du rélargage de ces mitogènes est la diminution de la réponse spécifique anti-parasitaire (activation polyclonale et immunosuppression), ce qui favorise la persistance du micro-organisme chez l'hôte. L'importance d'une de ces molécules mitogéniques dans la biologie de *T. cruzi* - la *proline racémase* - nous a conduit à évaluer son potentiel en tant que cible vaccinale. En utilisant soit des doses sous-mitogéniques de l'enzyme soit des vecteurs à ADN contenant le gène codant, nous avons confirmé qu'il était possible d'induire une forte protection contre une infection d'épreuve par *T. cruzi*.

Bien que non stérilisantes, ces approches ont conduit à une diminution du parasitisme et ont permis une réduction de l'agression tissulaire chronique. Un consensus semble exister. Pour obtenir une immunisation efficace, un vaccin prophylactique ou thérapeutique doit viser une réponse majoritairement de type Th1 permettant la production de concentrations significatives de l'IFN γ et l'activation de fonctions cellulaires CD8⁺ effectrices.

Il est probable qu'une stratégie vaccinale associée à des trypanostatiques/trypanosomicides connus ou à

une chimiothérapie émergente puisse réduire la durée et la toxicité des traitements disponibles, la mortalité chez les enfants et la progression de la maladie chronique. Nous avons alors concentré nos efforts sur une approche multidisciplinaire impliquant la Dynamique Moléculaire, la Chimie Combinatoire, la Modélisation Moléculaire et la Bioinformatique Structurale pour identifier des composés chimiques capables d'inhiber l'activité enzymatique de la proline racémase de *T. cruzi* et ainsi viser à développer une chimiothérapie efficace seule ou combinée avec des approches vaccinales thérapeutiques.

(TRAP, GLURP, Rh5) sont encore en phase I, II. Le candidat basé sur le sporozoite entier de *P. falciparum* avec ses deux versions (PfSPZ atténué et CVAC) a donné des résultats intéressants aux USA et en Europe (90-100%) et en Afrique (30-50%), et est actuellement en développement accéléré. Deux candidats ciblant la phase sexuée (Pfs25, Pfs230) ont aussi atteint la phase II en Afrique. Le candidat qui cible le phénotype du *P. falciparum* associé à la grossesse (VAR2CSA) est en cours d'évaluation de phase I en Afrique. Le chemin reste encore long, pour l'utilisation en santé publique d'un vaccin antimalarique.

Candidats vaccins anti-malariques: état de développement clinique et élimination du paludisme.:

Ogobara Doumbo

Directeur du Malaria Research And Training Center
Président du Conseil de l'Université de Sékou

✉ : okd@icermali.org

Le paludisme est causé chez *Homo sapiens* par 5 espèces plasmodiales : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*. Grâce au développement socio-économique, à l'accès universel aux soins et des actions spécifiques de santé publique, le paludisme a été éliminé, en Europe, en Amérique du nord et dans certains pays d'Asie, du Moyen orient, d'Amérique du sud et d'Afrique. Il reste encore un problème de santé publique en Afrique subsaharienne et en Asie du sud-est. La mise à échelle depuis les années 2000, des stratégies de Moustiquaires Imprégnées d'Insecticides (MII), de Pulvérisation Intra-Domiciliaire (PID), les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA/TDR) et la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier (CPS), a permis une réduction significative de la mortalité et de la morbidité en Afrique. Mais l'élimination du paludisme, voir son éradication, semble difficile sans l'apport de l'outil vaccinal. Les candidats vaccins n'existent pour le moment que pour *P. falciparum* et *P. vivax*. Une centaine de candidats vaccins sont en cours de développement clinique depuis les années 2000, avec une contribution significative des équipes africaines. Le seul candidat ayant atteint la phase III en Afrique est le RTS,S, avec une efficacité entre 30-50%. Les candidats de la phase érythrocytaire tels que l'AMA1 (efficacité spécifique de souche de 64%), le MSP3 (efficacité de plus 60%) et d'autres



**SOCIÉTÉ DE
PATHOLOGIE
EXOTIQUE**

FORMULAIRE DE DEMANDE D'ADHESION

(à adresser au Président, au siège de la Société)

Monsieur le Professeur Yves BUISSON
Président de la Société de Pathologie exotique
20 rue Ernest Renan
F - 75015 PARIS

Nom :

Prénom :

Date de naissance : __ / __ / ____ Nationalité :

Titre ou fonction :

Spécialité :

Adresse professionnelle :

.....

.....

N° de téléphone (professionnel) : N° de fax (professionnel) :

Courriel :

Adresse privée :

.....

.....

Adresse où doit être envoyé le courrier : professionnelle privée

Résumé du *curriculum vitae* (*) :

.....

.....

Publications en pathologie exotique (*) :

.....

.....

Auteur du *Bulletin* de la SPE oui non:

.....

Noms des 2 parrains, membres de la Société :

(merci de joindre les courriers. Les parrainages sont aussi acceptés par email)

(* éventuellement sur une page maximum à joindre à la demande d'adhésion)

Montant de l'adhésion annuelle : 35 €

Montant de l'abonnement au *Bulletin*, tarif membre : 50 €

Merci de retourner votre règlement (par chèque bancaire ou postal, ou par virement) et cet imprimé à l'adresse ci-dessous.

Un reçu fiscal sera délivré, sur demande, aux contribuables français en début d'année fiscale.

Mode de paiement : chèque bancaire ou postal – numéro _ _ _ _ _

virement sur le compte ci-dessous (joindre une copie de l'avis de virement)

Ne pas oublier de rajouter les trois derniers numéros du cryptogramme visuel au dos de la carte : _

--

Date : __ / __ / ____

Signature

Données légales

Les informations recueillies sont nécessaires pour votre adhésion. Elles font l'objet d'un traitement informatique et sont destinées au secrétariat de l'association. En application des articles 39 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification des informations qui vous concernent. Si vous souhaitez exercer ce droit et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez vous adresser au secrétariat de l'association à l'adresse ci-dessous.

Accepte que les données me concernant soient diffusées sur Internet,

N'accepte pas que les données me concernant soient diffusées sur Internet

ASSOCIATION RECONNUE D'UTILITE PUBLIQUE, HABILITEE A RECEVOIR DONS ET LEGS

Société de pathologie exotique, 20 rue Ernest Renan, 75015 Paris, France

Association Loi de 1901, déclarée le 29 janvier 1908, reconnue d'utilité publique par décret le 10 décembre 1962

N° Siret : 784 617 680 00011 – Code APE : 722Z.

Compte bancaire Société Générale (identification internationale IBAN : FR76 30003 03341 000 50 888117 52 – 52 bd Pasteur F-75015 Paris)

téléphone : (33) 1 45 66 86 87 ; courriel : secretaire@pathexo.fr; site web : <http://www.pathexo.fr>