

Étude de la réponse immunitaire dirigée contre des peptides dérivés d'antigènes de stades hépatique et érythrocytaire de *Plasmodium falciparum*, chez des individus vivant sur les Hautes Terres de Madagascar.

L. Ralamboranto (1), P. Rasamoel (1), R. Jambou (1), A. Tartar (3), H. Gras (2), L. Ramambanirina (1), S. Laventure (1), J. Roux (1) & P. Druilhe (3) (4)

(1) Institut Pasteur de Madagascar, BP1274, Antananarivo101, Madagascar

(2) Chimie des biomolécules, Institut Pasteur, Lille, France

(3) Parasitologie médicale, Institut Pasteur, Paris, France

(4) Communication MR1996/71. Article non parvenu.

Summary: Study of the immune response against peptides derived from antigens of hepatic and erythrocyte stages of *Plasmodium falciparum*.

Key-words: immunity - *Plasmodium falciparum* - Low transmission - Madagascar

Individuals living in malaria transmission zones progressively acquire an immunity against *Plasmodium falciparum*. The conditions in which this immunity is acquired are not well known for areas of low transmission such as the Highlands of Madagascar.

In order to specify these conditions, a longitudinal clinical follow-up of voluntary subjects living in Ankazobe has been carried out since 1992. Entomological studies have also been carried out in the homes of these subjects so as to detect the parasitological inoculation rate. In 1993 and 1994, a closer look was taken at the lymphoproliferative responses of these subjects to peptides derived from antigens of hepatic and erythrocyte stages of *P. falciparum*. By such means, subjects can be compared in terms of immunity, and the vaccinal interest of molecules can be specified. Several antigens were used for these proliferation tests : i) LSA 1 (Liver Stage Antigen) is an antigen expressed by hepatic schizonts (GUÉRIN, MARCHAND and DRUILHE, 1987). Four peptides were synthesized from the sequence of the molecule of 200 kD (LSA 41-J-ter-nR) ; ii) MSP3: this antigen expressed at the merozoite stage (OEUVRAY et al, 1994) was used either as recombinant with β -galactosidase or transferase glutathione, or in the shape of synthetic peptides. Three peptides 210a, b, c, were studied. This antigen is particularly involved in the monocyte-antibody-parasite interaction ; iii) RESA antigen (Ring infected Erythrocyte Stage Antigen).

Samples were taken from 66 subjects in 1993 and from 133 subjects in 1994. The proportion of "responding" subjects for these molecules were : a) for the LSA1 peptides: from 18 to 33 % according to peptide, in 1993 6,7 to 16, 2 % in 1994 ; b) for MSP3: from 28 to 39 % in 1993 and 14 to 32 % in 1994 (with very different responses for the same peptide, from 1993 to 1994) ; c) RESA: from 20 to 23 % according to age.

In an area of low and seasonal transmission of malaria (5 infesting bites/man/year), the number of « responding » subjects was reduced, especially for those from whom samples were taken in 1994. Despite this low rate of parasitological inoculation, it does seem possible for an immunity to develop, notably against hepatic stages of the parasite.

Mots-clés : Immunité - *Plasmodium falciparum* - Faible transmission - Madagascar

Les individus vivant en zone de transmission du paludisme acquièrent progressivement une immunité contre *Plasmodium falciparum*. Les conditions d'acquisition de cette immunité sont mal connues pour les régions de faible transmission comme les Hautes Terres de Madagascar

Pour préciser ces conditions, un suivi clinique longitudinal de sujets volontaires vivant à Ankazobe est réalisé depuis 1992. Des études entomologiques sont également menées dans les maisons de ces sujets pour préciser le taux d'inoculation parasitaire. Au cours des deux années 1993 et 1994, les réponses lymphoprolifératives de ces sujets, vis-à-vis de peptides dérivés d'antigènes de stades hépatiques et érythrocytaires de *P. falciparum* ont été explorées. Ces tests permettent à la fois de comparer les sujets sur le plan immunitaire, et de préciser l'intérêt vaccinal de ces molécules. Plusieurs antigènes ont été utilisés au cours de ces tests de prolifération :

- LSA 1 (Liver Stage Antigen) est un antigène exprimé par les schizontes hépatiques (GUÉRIN, MARCHAND et DRUILHE, 1987). Quatre peptides ont été synthétisés à partir de la séquence de cette molécule de 200 kD (LSA 41-J-ter-nR)

- MSP3 : l'antigène exprimé au stade mérozoitaire (OEUVRAY

et al, 1994) a été utilisé sous forme de recombinant avec la β galactosidase ou la glutathion transférase, et sous forme de peptides synthétiques. Trois peptides 210a, b, c ont été étudiés. Cet antigène est particulièrement impliqué dans l'interaction monocyte-anticorps-parasite.

- l'antigène RESA (Ring infected Erythrocyte Stage Antigen) Soixante-six sujets ont été prélevés en 93 pour ces tests et 1993 en 1994. Les proportions de sujets "répondeurs" à ces molécules ont été :

- pour les peptides LSA1 : de 18 à 33 %, selon le peptide, en 1993 et 6,7 à 16,2% en 1994,

- pour MSP3 : de 28 à 39 % en 1993 et 14 à 32% en 1994 (avec des réponses très différentes pour un même peptide entre 1993 et 1994).

- RESA : de 20 à 23 % en fonction de l'âge.

Dans cette région de transmission faible et saisonnière du paludisme (5 piqûres infestantes/homme/an), le nombre de sujets "répondeurs" a ainsi été faible, en particulier pour ceux prélevés en 1994. Malgré ce faible taux d'inoculation parasitaire, une immunité semble cependant pouvoir se développer, notamment contre les stades hépatiques du parasite.