

ESTERRE Ph., BOISIER P., RAVAOLIMALALA V.A.
ROUX J.

RESUME

Plusieurs études de terrain, menées principalement en Afrique, ont révélé un processus de lent développement avec l'âge d'une résistance acquise à la réinfection par des schistosomes. Des données récentes sur l'immunité dans la bilharziose humaine suggèrent une mise en place progressive de niveaux suffisants d'immunoglobulines (Ig) E, et probablement d'Ig A, protectrices, contrecarrant l'influence initiale d'anticorps bloquants d'isotype Ig G4. La chimiothérapie ne modifie apparemment pas la susceptibilité à l'infection. Le vaccin potentiel mis au point par l'équipe d'A. Capron, à l'Institut Pasteur de Lille, est maintenant prêt pour les essais préliminaires chez l'homme. Il pourrait constituer à l'avenir un outil fondamental pour contrôler la morbidité tout en diminuant la transmission du parasite.

Mots-clés: Schistosomiase- *Schistosoma mansoni*- Immunité- Chimiothérapie.

SUMMARY

Field studies on immunity in human schistosomiasis gave evidence for a slow development with age of an acquired resistance to reinfection. Recent results support the idea of a progressive build-up of high levels of protective Ig E, and probably Ig A, overcoming the initial influence of blocking Ig G4 antibodies. Chemotherapy does not apparently modify the susceptibility to infection.

A. Capron's candidate vaccine is now ready for human trials, and represents a promising tool in controlling schistosomiasis morbidity while diminishing the parasite transmission efficiency.

Key-words: Schistosomiasis - *Schistosoma mansoni*- Immunity- Chemotherapy.

INTRODUCTION

De nombreux travaux précurseurs, et principalement ceux menés depuis une dizaine d'années au Kenya dans un foyer à *Schistosoma* (*S.*) *mansoni* (2), plus récemment au Brésil (5), ainsi qu'en Gambie dans un foyer à *S. haematobium* (6), ont tous révélé le lent développement avec l'âge d'une résistance acquise à la réinfection. Il a fallu faire la différence d'avec une absence de réinfection liée à une exposition au parasite réduite chez l'adulte, afin de prouver l'intervention du système immunitaire dans la bilharziose humaine. Ces données immunocliniques sont importantes à connaître, non seulement d'un point de vue théorique dans le cadre de l'Immunologie Clinique mais aussi parce qu'elles interviennent dans notre conception actuelle d'un contrôle de la morbidité bilharzienne au niveau communautaire.

I- LES DONNEES IMMUNOCLINIQUES OBTENUES CHEZ L'HOMME.

L'intensité de l'infection par les schistosomes est plus ou moins directement liée à la fréquence et à l'importance du contact homme-eau. Les enfants vivant en zone endémique acquièrent une infection à *S. mansoni* repérable par les techniques parasitologiques vers l'âge de 3-4 ans. Le pic d'infection est observé dans la classe d'âge 8-20 ans (Figure 1) avec *S. mansoni*, 8-12 ans pour *S. haematobium*, alors que le maximum du contact avec le milieu aquatique est décalé vers la classe 16-24 ans (2, 5). L'intensité de l'infection, exprimée par le nombre moyen d'oeufs observés par gramme de selles, diminue avec l'âge (Figure 2). Cette observation est surtout évidente si l'on compare des patients vivant dans des foyers hyperendémiques à des immigrants arrivés récemment. Chez les individus âgés, l'existence d'une bilharziose ancienne s'accompagne d'une immunité lentement acquise, qui limite le développement de nouvelles infections (Figure 3).

Figure 1 : Intensité de l'infection bilharzienne dans les différentes classes d'âge (compilation de la littérature)

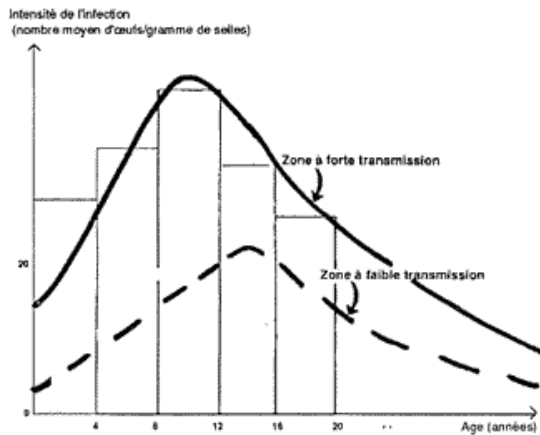


Figure 2 : Evolution de l'intensité d'infection (courbe en trait plein : w/g) et des antigènes circulants (courbe en pointillé : AC), selon le degré d'immunité des patients

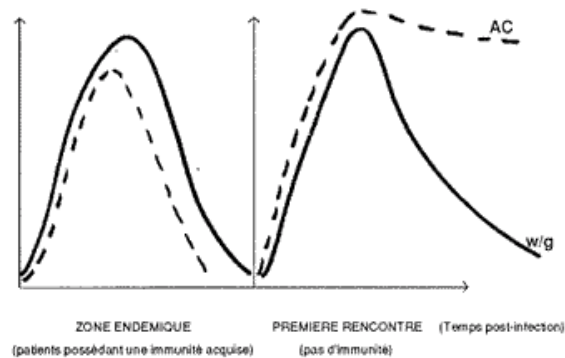
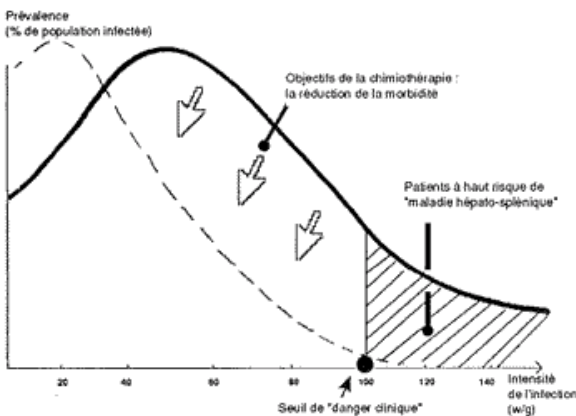


Figure 3 : Relation prévalence-intensité de l'infection. La zone de risque de développement d'une hypertension portale décompensée est indiquée en hachuré



Une étroite corrélation a été démontrée entre absence de réinfection après traitement et haut niveau sérique d'anticorps de classe IgE, aussi bien lors d'infection à *S. haematobium* (travaux de P. HAGAN et coll. en Gambie, 6) qu'à *S. mansoni* (tendance observée au Kenya dès 1985 par BUTTERWORTH et CAPRON, et confirmée récemment au Brésil par l'équipe de DESSEIN, 5). Chez les jeunes enfants, la présence d'anticorps «bloquants» d'isotype IgG4 limite et gêne le développement de la réaction protectrice IgE dépendante. Cette réponse IgE, dirigée contre des antigènes de surface des schistosomules (5) ou des vers adultes (2, 6), se met en place pendant l'adolescence, tandis qu'une autre réponse protectrice, médiée par des IgA dirigés contre des antigènes des vers adultes, se développe après 25 ans (A. CAPRON, Cours IUIS et 2)

II. APPROCHE EXPERIMENTALE DE LA REPONSE ANTICORPS

Les recherches de laboratoire utilisant différents modèles animaux (infections expérimentales de la souris, du rat ou de divers singes par *S. mansoni*, de bovins par *S. bovis*) ont suggéré l'idée d'un vaccin utilisable chez l'homme (8). Rappelons que le stade infectant, la cercaire pénétrant la peau de l'hôte définitif, se transforme immédiatement en schistosomule jeune, longtemps considérée comme la cible privilégiée de la réponse immune protectrice. Les schistosomules âgées, migrant à travers les poumons vers la circulation hépatique, ont été peu étudiées. Enfin les vers adultes, considérés comme peu sensibles à cette réaction immunitaire, survivent sans être inquiétés pendant 15 ou 20 ans.

A. CAPRON et ses collègues de l'Institut Pasteur de Lille ont parfaitement démontré le rôle protecteur des IgE spécifiques (anti-schistosomule) et des polynucléaires éosinophiles (lors de réaction de type «ADCC»: Antibody-Dependant Cell-mediated Cytotoxicity) sur ces modèles de laboratoire (4). L'une des cibles principales de ces réactions, une protéine p28 bien clonée et caractérisée, représente l'un des candidats les plus prometteurs à l'élaboration d'un futur vaccin (A. CAPRON, Cours IUIS et 4). Les lymphocytes T cytotoxiques et «NK» (Natural-Killer), si impliqués ailleurs dans la défense de l'organisme, sont ici considérés comme sans importance.

L'hypothèse actuellement proposée est que la réponse anticorps défavorable est due à une réaction humorale indépendante des lymphocytes T, le stimulus antigénique étant représenté par des polysaccharides excrétés par les oeufs (appartenant à l'ensemble «SEA»: Soluble Egg Antigen), qui produit des anticorps «bloquants» (IgG4 chez l'humain) empêchant l'action des anticorps (IgE) protecteurs (2, 4, 5, 6).

III. IMMUNITÉ ET CHIMIOTHÉRAPIE DANS LA BILHARZIOSE

Le moyen le plus efficace de réduire la morbidité, et parfois la transmission dans certaines situations insulaires comme à Sainte-Lucie (Caraïbes), est de traiter régulièrement tous les individus infestés d'une population. Mais cette stratégie initiale s'est révélée très coûteuse en temps de travail et en argent. Une stratégie alternative, consistant à traiter uniquement les individus fortement parasités (plus de 100 oeufs par gramme) a été testée mais est souvent mal acceptée par l'ensemble de la population et reste limitée. La majeure partie des dépenses provient en effet des équipes chargées de réaliser examens parasitologiques et traitements sur le terrain. Les données immunologiques, indiquant une immunité acquise chez les adultes, ont suggéré une stratégie ciblée consistant à ne traiter que le «réservoir principal» constitué par les jeunes enfants. Ce sont en effet les membres de la population les plus atteints, aussi bien en terme d'intensité de l'infection (données parasitologiques: Figure 1) que de morbidité (données cliniques), et donc la source principale de contamination (aspect épidémiologique). Dans les sociétés où le taux de scolarisation est élevé, d'autres équipes ont préféré traiter systématiquement les enfants des écoles primaires. Cette approche s'est parfois révélée très efficace, comme au Kenya (2) où une surveillance et un retraitement bi- (et parfois même tri-) annuel ont été intégrés dans un plan national de lutte. L'absence d'immunité dans certaines populations immigrées contribue probablement à faciliter la réinfection (voir paragraphe 1 et Figure 2) mais aussi à réduire l'efficacité du praziquantel (absence de synergie entre chimiothérapie et réponse immunitaire). On ignore actuellement la raison pour laquelle une faible proportion (peut-être de l'ordre de 5 %) des individus jeunes développe par la suite une grave forme hépatosplénique (Figure 3). De même, l'influence exacte de la chimiothérapie sur les données immunocliniques reste inconnue.

CONCLUSION

Ces résultats permettent de mieux comprendre la lente mise en place ainsi que le complexe maintien à l'état activé d'une réponse immunitaire protectrice chez l'homme adulte. Le profil antigénique reconnu par les différents isotypes d'anticorps reste encore à préciser, surtout depuis que l'hypothèse initiale (la jeune schistosomule comme cible privilégiée et unique de l'attaque immunitaire) a été réfutée. Mais, sur le terrain, l'efficacité de cette réponse immunitaire est rarement complète pour empêcher la réinfection et donc le développement d'une pathologie associée.

Cet impact morbide n'est pas uniquement lié à l'intensité de l'infection par *S. mansoni* mais peut dépendre d'autres facteurs agissant sur la qualité et la cinétique de la réponse immunitaire (paludisme fréquent dans les régions étudiées, rôle inconnu des hépatites virales, déficit nutritionnel chronique, etc.). En particulier, les antécédents infectieux de la mère pourraient retentir, via le réseau idiotypique, sur les capacités de défense du système immunitaire de l'enfant (Dan COLLEY, Cours IUIS et 1, 7).

Le développement d'un vaccin anti-bilharziose, dont l'équipe d'A. CAPRON semble si proche avec le programme «ESPOIR» organisé au Sénégal sur une population immunologiquement naïve (3), ne doit pas nous faire oublier notre méconnaissance de son effet potentiel (immunité incomplète) sur des populations chroniquement infectées à bas niveaux (8).

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier la Direction de l'Institut Pasteur de Madagascar (Professeur Jean ROUX) ainsi que celle du Réseau International des Instituts Pasteur (Professeur Jean-Luc DUROSOIR), qui a permis à l'un d'entre nous (Ph.Esterre) de suivre le Cours International d'Immunologie de la Schistosomiase (IUIS Course, Egypte, Février 1992).

BIBLIOGRAPHIE

1. AURIAULT C. et coll. – Le réseau idiotypique et la sélection isotypique. Incidence sur la mise au point d'un protocole vaccinal. *Méd./Sciences*, 1992, **8** : 751-757.
2. BUTTERWORTH A.E., DUNNED W. et coll. – Human immunity to *Schistosoma mansoni*: observations on mechanisms, and implications for control. *Immunol. Invest.*, 1992, **21**: 391-407.
3. CAPRON A. – Les espoirs de vaccin contre la bilharziose. *Pour la Science*, 1992, **178** : 30-37.
4. CAPRON A., DESSAINT J.P. – Immunologic aspects of schistosomiasis. *Ann. Rev. Med.*, 1992, **43**: 209-218.
5. DESSEIN A. et coll. – Facteurs génétiques et immunologiques déterminant la résistance à la bilharziose en région d'endémie. *Méd./Sciences*, 1992, **8**: 108-118.
6. HAGAN P. et coll. – Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature*, 1991, **349** : 243-245.
7. HENDERSON G. S. et coll. – Two distinct pathological syndromes in male CBA/J inbred mice with chronic *Schistosoma mansoni* infections. *Am. J. Pathol.*, 1993, **142** : 703-714.
8. W. H. O. – Meeting on strategies for the development of a schistosomiasis vaccine. Jan. 1991, Geneva, Switzerland.