

# Vaincre le paludisme (3)

## Les systèmes vectoriels

### BIOGÉOGRAPHIE DES VECTEURS DU PALUDISME DANS LE MONDE

Les moustiques ont colonisé tous les continents sauf l'Antarctique, avec une grande hétérogénéité dans leur distribution. Parmi plus de 3400 espèces de moustiques, le genre *Anopheles* avec plus de 500 espèces (Harbach 2011) (photo colonne de droite), plus connu pour son implication dans la transmission du paludisme, est présent dans les régions tempérées comme tropicales, sauf dans certaines îles, comme le Groenland, l'Islande, les Seychelles, la Nouvelle-Calédonie et les îles de Polynésie de l'est et centrale (Mouchet et al. 2004). Parmi ces 500 espèces d'anophèles, environ 70 sont capables de transmettre les 4 agents du paludisme humain que sont *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*. Il est important de rappeler qu'en 2010, le paludisme dû à *P. falciparum* a tué 655.000 personnes dont 91% d'Afrique sub-saharienne et 86% d'enfants de moins de 5 ans (WHO 2011). Parmi les 70 espèces d'anophèles, 41 sont considérées comme des vecteurs ayant un impact majeur en santé publique (Hay et al. 2010). Toutefois, la situation n'est pas simple car la plupart des vecteurs du paludisme appartiennent à des complexes d'espèces dont l'identification spécifique requiert des méthodes plus élaborées que celles basées sur la morphologie, notamment des techniques moléculaires.

#### Identifier les espèces vectrices

L'identification des espèces vectrices est un pré-requis indispensable pour la mise en place de moyens efficaces de lutte antivectorielle. Cependant, au sein d'un complexe, des espèces peuvent être d'excellents vecteurs et d'autres espèces non vectrices. Par exemple, dans le complexe *Dirus* qui comprend 8 espèces, *Anopheles dirus* et *An. baimaii* sont des vecteurs majeurs en Asie du sud-est avec une forte attirance à piquer l'homme, alors qu'*An. nemophilous* n'est pas vecteur car essentiellement zoophile ; de même dans le complexe *Gambiae* dont les 8 espèces comprennent des vecteurs extrêmement compétents, *An. gambiae* et *An. arabiensis*, et des non-vecteurs dont *An. quadriannulatus*. Il est donc crucial de pouvoir à la fois identifier correctement les espèces afin de déterminer les vecteurs et leur comportement, mais aussi connaître leur distribution géographique pour appliquer des méthodes de lutte antivectorielle appropriées.

#### Distribution locale et régionale des anophèles

La distribution des anophèles peut être locale ou régionale, comme *An. gambiae*, vecteur majeur du paludisme en Afrique sub-saharienne. Toutefois, contrairement à certaines espèces d'*Aedes* (*Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, vecteurs des virus de la dengue, du Chikungunya) ou de *Culex* (*C. quinquefasciatus*, vecteur des virus du West Nile, de l'Encéphalite de St. Louis) qui ont colonisé plusieurs continents, aucune espèce d'*Anopheles* n'a de distribution cosmopolite (Manguin et al. 2008b, Sinka et al. 2010a, b, 2011, 2012).

#### Biodiversité des anophèles dans le monde

Plusieurs études sur la biogéographie des moustiques ont montré qu'il existe un gradient latitudinal de la biodiversité avec une richesse en espèces de plus en plus forte vers l'Équateur dont l'acmé se situe en Asie du sud-est (Gaston and Hudson 1994, Foley et al. 2007). Sur un total de 41 vecteurs dominants, 16 espèces (ou complexes d'espèces) se trouvent en Asie, soit 39% (tableau) et sur les 24 complexes d'*Anopheles* actuellement reconnus (Hay et al. 2010, Harbach 2011, Krzywinski et al. 2011, Manguin and Boëte 2011), 12 se trouvent en Asie (50 %) alors que 5, 3, 3 et 1 sont respectivement répartis en Amérique (21 %), en Afrique (13 %), en région Australo-Pacifique (13 %) et en Europe (4 %) (tableau).

## Anopheles : Vecteurs et complexes d'espèces par région biogéographique

<i>Amérique</i>	<i>Asie</i>
<i>An. albimanus</i> ✓ <i>An. albitarsis</i> ✓* <i>An. aquasalis</i> ✓ <i>An. benarocchi</i> * <i>An. crucians</i> * <i>An. cruzii</i> * <i>An. darlingi</i> ✓ <i>An. freeborni</i> ✓ <i>An. marajoara</i> ✓ <i>An. nuneztovari</i> ✓* <i>An. pseudopunctipennis</i> ✓ <i>An. quadrimaculatus</i> ✓	<i>An. aconitus</i> ✓ <i>An. annularis</i> ✓* <i>An. balabacensis</i> ✓ <i>An. barboristris</i> ✓* <i>An. culicifacies</i> ✓* <i>An. dirus</i> ✓* <i>An. flavirostris</i> ✓ <i>An. fluviatilis</i> ✓* <i>An. gigas</i> * <i>An. lesteri</i> ✓ <i>An. leucosphyrus</i> ✓* <i>An. lindesayi</i> * <i>An. maculatus</i> ✓ <i>An. minimus</i> ✓* <i>An. nivipes</i> * <i>An. sinensis</i> ✓ <i>An. stephensi</i> ✓ <i>An. subpictus</i> ✓* <i>An. sundaicus</i> ✓*
Total vecteurs : 9 (22%) Total complexes : 5 (21%)	Total vecteurs : 16 (39%) Total complexes : 12 (50%)
<i>Europe &amp; Moyen-Orient</i>	<i>Australo-Pacifique</i>
<i>An. atroparvus</i> ✓ <i>An. claviger (Anopheles)</i> * <i>An. labranchiae</i> ✓ <i>An. messeae</i> ✓ <i>An. sacharovi</i> ✓ <i>An. sergentii</i> ✓ <i>An. superpictus</i> ✓	<i>An. annulipes</i> * <i>An. farauti</i> ✓* <i>An. koliensis</i> ✓ <i>An. lungae</i> * <i>An. punctulatus</i> ✓
Total vecteurs : 6 (15%) Total complexes : 1 (4%)	Total vecteurs : 3 (7%) Total complexes : 3 (12%)
<i>Afrique</i>	
<i>An. arabiensis</i> ✓ <i>An. funestus</i> ✓ <i>An. gambiae</i> ✓* <i>An. marshallii</i> * <i>An. melas</i> ✓ <i>An. merus</i> ✓ <i>An. moucheti</i> ✓ <i>An. nili</i> ✓*	TOTAL VECTEURS : 41  TOTAL COMPLEXES : 24  ✓ Vecteur majeur du paludisme - * Complexe d'espèces.
Total vecteurs : 7 (17%) Total complexes : 3 (12%)	

## Biodiversité et risque invasif des anophèles

La distance de dispersion d'un anophèle n'excède pas 3 km, ainsi leur capacité de vol ne leur permet donc pas de couvrir de grandes distances par « transport actif ». Par opposition, le « transport passif » permet aux anophèles de parcourir de longues distances, soit grâce aux conditions naturelles (vent), soit assistés par l'homme (mouvements de la population par divers moyens de transport), augmentant le risque d'invasion et de propagation de maladies à transmission vectorielle. Toutefois, les anophèles sont beaucoup moins aptes aux invasions que les espèces d'*Aedes* ou *Culex* car peu adaptés aux habitats larvaires artificiels (et aux zones urbaines). Par conséquent, leur transport passif s'effectue principalement au stade adulte et en faible nombre ce qui réduit grandement le succès de leur invasion potentielle. Cependant, la réduction du temps de déplacement par bateaux rapides ou par avions a entraîné le transport des anophèles provoquant des cas d'invasion. Le plus célèbre cas concerne l'introduction dévastatrice d'*An. gambiae* s.l., spécifiquement *An. arabiensis* (Parmakelis et al. 2008), à Natal (Brésil) en 1930. Les conditions environnementales dans la province de Natal étaient proches de celles de la région d'origine (Sénégal), par conséquent l'espèce a progressivement envahi la partie nord-orientale du pays jusqu'à couvrir 54000 km<sup>2</sup> après 10 ans, entraînant avec elle la diffusion du paludisme et tuant 16000 personnes (Soper and Wilson 1943). Le paludisme était déjà endémique au Brésil, mais les vecteurs locaux n'étaient pas aussi efficaces que ce vecteur africain dans la diffusion du parasite, *Plasmodium falciparum*. Bien que coûteuse, l'organisation militaire américaine du programme de lutte antivectorielle, basée sur la suppression systématique des habitats larvaires et de l'utilisation du Vert de Paris (acéto-arsénite de cuivre) dans les gîtes, a réussi à éradiquer *An. arabiensis* du Brésil, 10 ans après le début de l'invasion (Killeen et al. 2002).

Avec l'ère aéronautique, le temps de déplacement a été tellement réduit qu'en moins de deux jours un insecte est capable d'atteindre presque n'importe quel point du globe, tout comme une personne infectée. Le phénomène appelé « paludisme d'aéroport » est dû à l'introduction d'*Anopheles* vecteurs d'une région endémique à une non-endémique, où les personnes vivant à proximité des aéroports internationaux, et n'ayant jamais voyagé dans une zone à risque de paludisme, peuvent être infectées. Le risque le plus élevé provient de l'Afrique de l'Ouest et Centrale car la plupart de ce trafic aérien comprend une escale dans les aéroports d'Europe de l'Ouest. Parmi les nombreuses espèces d'anophèles trouvées dans ces aéroports internationaux, les vecteurs majeurs que sont *An. gambiae* et *An. arabiensis*, se retrouvent fréquemment en période estivale (juillet-août) car les conditions climatiques coïncident avec celles de leur région d'origine (Mouchet 2000). Toutefois, l'anophèle tropical infecté a de très faibles chances de s'implanter car le climat tempéré est défavorable à son développement. Même la croissance des voyages en zones d'endémie présente un risque négligeable d'invasion des *Anopheles* dans les régions tempérées, mais ce risque augmente dans les zones tropicales et subtropicales où la barrière climatique est absente.

## Les changements climatiques et environnementaux

Les changements climatiques pourraient toutefois augmenter le risque d'invasion des vecteurs, même si celui-ci reste faible pour les anophèles tropicaux, et avec eux la propagation de maladies à transmission vectorielle même sous climat tempéré (Rogers et al. 2001, Tatem et al. 2006). Avec l'augmentation de la population humaine, l'urbanisation et les changements environnementaux s'accroissent à un rythme très rapide. Certaines modifications écologiques, comme le développement de l'irrigation ou la déforestation, participent à l'augmentation du paludisme, comme démontré en Afrique (Mouchet et al. 1998, Minakawa et al. 2006). Une forêt est un milieu clos qui favorise certains vecteurs majeurs, tel qu'*An. dirus* en Asie, mais le déboisement pour étendre les terres cultivées favorise le développement de vecteurs héliophiles comme *An. harrisoni* (complexe *Minimus*) en Asie du sud-est ou *An. gambiae* en Afrique (Guerra et al. 2006, Manguin et al. 2008a, 2010).

Les barrages, fossés d'irrigation, rizières et fosses d'emprunt pour la fabrication de briques, constituent autant d'habitats larvaires favorables à des vecteurs majeurs, comme *An. minimus* en Asie, *An. gambiae* et *An. arabiensis* qui, dans le dernier cas, trouve à la fois le gîte et le couvert (Mouchet and Brengues 1990). Dans les hautes-terres d'Afrique centrale, les marais naturels de papyrus, plante qui produit une couche d'huile à la surface de l'eau inhibant le développement des larves d'anophèles, ont largement été remplacés par les cultures vivrières et les piscicultures qui offrent des habitats favorables aux anophèles. Ce changement écologique, associé à de fortes pluies, a conduit à la propagation rapide d'*An. gambiae* qui, en 1994, fut

à l'origine d'une épidémie de paludisme dans une région de l'Ouganda située au-dessus de 1500 mètres d'altitude, considérée jusque là comme exempt de paludisme (Mouchet et al. 1998).

### **Des perspectives encourageantes**

La biogéographie des vecteurs du paludisme compte cinq grandes régions, Amérique, Asie, Europe & Moyen-Orient, Australo-Pacifique et Afrique, où les espèces d'*Anopheles* ont une distribution régionale ou locale (Mouchet et al. 2004). Parmi plus de 500 espèces d'*Anopheles* reconnues à ce jour, 41 sont des vecteurs majeurs du paludisme, dont le plus grand nombre (39%) se trouve en Asie du Sud-est, alors que les vecteurs les plus compétents, *An. gambiae* et *An. arabiensis*, sont en Afrique. Chaque espèce vectrice présente ses caractéristiques comportementales, géographiques et écologiques qui lui sont spécifiques et qui déterminent l'épidémiologie locale du paludisme (Mouchet 1999).

Il est donc crucial d'avoir une connaissance précise de la biologie et de la distribution des vecteurs afin de mettre en place des méthodes de lutte antivectorielle adaptées, ciblées et efficaces. Les techniques actuelles d'identification et de géolocalisation des espèces, respectivement basées sur des méthodes moléculaires (Norris 2002) et de spatialisation (Roberts et al. 1996, Rogers et al. 2002), ouvrent de larges champs d'investigation qui permettent une gestion intégrée de la lutte antivectorielle et une efficacité spatio-temporelle accrue du contrôle du paludisme et de ses vecteurs.

## **LES PALUDISMES NON HUMAINS**

### **Les mammifères sont parasités**

Un premier groupe de *Plasmodium* spp. parasite les mammifères. Notamment les primates : *P. falciparum* chez l'homme et le gorille, *P. reichenowi* chez le chimpanzé. Alors que l'on a longtemps pensé que les parasites humains n'avaient pas de réservoir animal, la découverte récente d'une large variété de parasites proches (voire indifférentiables) de *P. falciparum* chez les grands singes africains (gorilles et chimpanzés) (Liu et al., 2010) et chez un cercopithèque africain (Prugnolle et al., 2011) soulève la question d'un éventuel réservoir animal de parasites. Cette question n'est pas seulement académique puisque l'élimination des *Plasmodium* parasitant l'Homme est actuellement envisagée dans les pays où cela semble possible.

D'autres *Plasmodium* parasitent les rongeurs, chauves-souris, lémurins, céphalophes, buffles, porcs-épics, écureuils-volants. Les carnivores en sont indemnes. Les parasites de rongeurs comme *P. berghei* et *P. yoelii* ont été très utilisés comme modèles de laboratoire pour des études les plus diverses (pharmacologie, vaccinologie...).

Les *Plasmodium* parasites de mammifères ont tous comme vecteur obligatoire des moustiques anophèles du genre *Anopheles*. On ne connaît aucune exception à cette règle.

### **Le cas des oiseaux et des reptiles**

Un second groupe de *Plasmodium* spp. parasite les oiseaux et les reptiles. Ce groupe comporte davantage d'espèces que le groupe précédent. On rappelle que la proximité phylogénique entre oiseaux et reptiles est étroite et qu'il est donc logique que les parasites soient eux-mêmes proches.

Toutes les familles d'oiseaux sont parasitées (Valkiunas, 2005). Certaines espèces d'oiseaux sont parasitées par 14 espèces plasmodiales ; c'est le cas de la pie (*Pica pica*) en région parisienne et de l'alouette des champs (*Alauda arvensis*) dans les Landes (Chavatte et al., 2007, 2009). L'espèce *P. gallinaceum* a été très utilisée sur le poulet comme modèle de laboratoire. De même, presque toutes les espèces de reptiles sont parasitées : lézards, iguanes, caméléons, serpents et crocodiles. Seules les tortues font exception.

Les *Plasmodium*, parasites d'oiseaux et de reptiles, ont tous comme vecteur obligatoire des moustiques de la sous-famille des Culicinae appartenant aux genres *Aedes*, *Culex*, *Coquilletidia*... Il existe toutefois une exception avec *P. mexicanum*, parasite de lézards en Arizona, transmis par un phlébotome du genre *Lutzomyia*.

### **Plus de 200 espèces de Plasmodium spp. recensées**

85 espèces de *Plasmodium* spp. sont listées dans le célèbre livre de P.C.C. Garnham, publié en 1966 et devenu une référence de la paludologie (Garnham, 1966). Depuis, la description de nouvelles espèces s'est poursuivie et plus de 200 espèces sont recensées aujourd'hui.

Des parasites de genres voisins de Plasmodium, tels que Leucocytozoon, Haemoproteus, Parahaemoproteus, Hepatocystis et Nycteria sont observés dans le sang des vertébrés. Ils déclenchent parfois des signes et symptômes caractéristiques du paludisme. Mais puisqu'ils ne se multiplient pas dans le sang, ils ne sont pas considérés comme des parasites du paludisme (en anglais "malaria parasites"), terme réservé aux parasites du seul genre Plasmodium (Valkiunas et al., 2005). De plus, ils ne sont pas transmis par des moustiques, mais par d'autres diptères hématophages (simulies, stomoxes, cératopogonides...).

## **PALUDISME DES VILLES, PALUDISME DES CHAMPS**

Par le fait que les larves d'anophèles se développent plutôt dans de l'eau propre, chimiquement peu polluée et avec une faible teneur en matière organique, ces moustiques sont classiquement inféodés aux zones rurales. Mais dans certaines régions comme en Inde et au Moyen-Orient, le vecteur majeur de Plasmodium (respectivement *An. stephensi* et *An. sacharovi*) se développe dans les zones urbaines. Dans ces régions, et depuis des siècles, un véritable paludisme urbain a été observé.

En Afrique, l'urbanisation est un phénomène relativement récent ; jusqu'en 1960 il n'y avait aucune ville de plus d'un million d'habitants et en 2003 environ 40% des 850 millions d'africains vivaient en zone urbaine. Actuellement, il y a une quarantaine de villes de plus d'un million d'habitants et la tendance va s'accroître puisqu'on estime que 54% de la population africaine vivra en zone urbaine en 2030.

En Afrique de l'Ouest, le taux annuel d'accroissement de la population urbaine est de 6,3% soit plus du double du taux général d'augmentation de la population.

En zones humides, il y aurait déjà plus de monde en zone urbaine qu'en zone rurale et dans les deux prochaines décennies les 2/3 de la population ouest africaine devraient habiter en zone urbaine.

En termes paludologiques, le faciès urbain en Afrique sud-saharienne se différencie nettement de ce qui est observé en zones rurales (Carnevale & Robert, 2009). Ainsi se dégagent les 6 caractéristiques suivantes.

### **Une très grande hétérogénéité spatiale**

Elle s'exprime entre les quartiers d'une seule ville et même au sein d'un seul quartier. Ceci est dû au fait que la transmission est très variable selon le contexte écologique local : bas-fonds, proximité de jardins potagers ou autres aménagements hydro-agricoles comme les casiers à riz, de citernes ou bassins aménagés par les populations pour garder les eaux de pluies, aires de jeux abandonnées, puits ou bornes-fontaines, etc. À Pikine, dans la banlieue dakaroise (Sénégal), une étude a été faite en zone urbaine densément peuplée à proximité des niayes, zone de dunes marécageuses productives en anophèles vecteurs (Trape et al., 1992). Comme conséquence d'une faible dispersion des moustiques adultes en zone urbaine, les habitants étaient soumis à des taux annuels de piqûres d'anophèles (*An. arabiensis*) estimés à 414 dans les maisons en bord de niayes contre 21 dans les maisons à 800 mètres, la réduction de la densité de vecteur étant continue en fonction de l'éloignement des gîtes.

### **Une moins grande disponibilité de gîtes larvaires**

Ces gîtes larvaires sont propices au développement du vecteur majeur, *An. gambiae* du fait, notamment, que les eaux stagnantes sont généralement polluées, et sont alors favorables à *Culex quinquefasciatus*, "le" moustique urbain, qui est incapable de transmettre le Plasmodium. À Bobo-Dioulasso (Burkina Faso), par exemple, le taux annuel de piqûres de *Cx. quinquefasciatus* est de l'ordre de 20 000/personne dans les quartiers centraux et 5 fois moindre dans les quartiers périphériques (Robert et al., 1986). La faible productivité en anophèles des gîtes larvaires urbains a pour conséquence le point suivant.

### **Une transmission généralement moins intense**

Cette transmission est généralement moins intense que dans la zone périurbaine et rurale environnante. À Bobo-Dioulasso par exemple il a été estimé une transmission de l'ordre de 0,14 à 0,6 piqûres d'anophèles infectés/homme/an au centre ville, 6 en zone périurbaine et > 200 dans les villages des alentours (Robert et al., 1986). Un phénomène identique a été observé à Brazzaville (Trape & Zoulani, 1987). La prévalence plasmodiale suit le même gradient.

Une méta-analyse dans les zones d'endémie d'Afrique que les taux annuels moyens d'inoculation sont de 7,1 piqûres d'anophèles infectés /homme/an en zones urbaines, 45,8 en zones périurbaines et 167,7 en

zones rurales (Robert et al., 2003). L'impact de l'urbanisation a aussi des conséquences sur la prévalence plasmodiale qui apparaît nettement inférieure en zones urbaines par rapport aux zones rurales environnantes.

### **Le risque de transmission du paludisme bien réel en ville**

Du fait d'une transmission inférieure à celle enregistrée en zone rurale et de la fréquente prise de médicaments par les populations citadines, ces dernières sont relativement peu prémunies et des accès palustres graves sont notés dans toutes les classes d'âge, même chez les adultes. Si certains quartiers du centre de très grosses villes peuvent être indemnes de paludisme, leurs habitants restent à risque de contracter l'infection lorsqu'ils se déplacent hors de ces quartiers, même pour une seule soirée.

### **La ville présente de meilleurs atouts contre le paludisme**

La ville présente une meilleure possibilité de lutte antivectorielle combinée, par l'aménagement de l'environnement et des opérations plus spécifiques, aspersions intradomiciliaires ou moustiquaires imprégnées. En 1955 il n'y avait plus d'anophèles dans l'agglomération de Yaoundé à la suite des grandes opérations d'aspersions intradomiciliaires (Mouchet et al., 2004). À Nairobi, malgré l'accroissement de la ville, il avait été enregistré 1 182 cas de paludisme en 1930, 317 en 1940, 250 en 1950 et 49 en 1960 grâce à toute une série d'actions combinées de lutte antipaludique.

### **Le vecteur s'adapte à l'environnement urbain pollué**

Un fait nouveau concerne le vecteur qui commence à s'adapter à l'environnement urbain pollué. Jusqu'à récemment, on considérait l'anophèle vecteur de Plasmodium en Afrique comme un vecteur principalement rural, pénétrant peu ou pas dans l'environnement pollué des villes. Plusieurs observations récentes alertent hélas sur des modifications physiologiques ou comportementales du moustique qui devient capable de supporter, en particulier dans les gîtes larvaires, des niveaux de pollution sans précédent jusqu'alors. Cette pollution peut être de nature très variée : forte teneur en matières organiques, en métaux lourds (tels que Fe, Cu et Pb), en dérivés de raffinage du pétrole, ou en polluants chimiques tels que les insecticides largement utilisés en agriculture urbaine pour le maraîchage (Antonio-Nkondjo et al., 2011 ; Awola et al., 2007 ; Djouka et al., 2007).

## **PALUDISME ET CHANGEMENT CLIMATIQUE**

Le changement climatique auquel la terre fait face depuis quelques décennies interroge sur le risque d'émergence, de réémergence ou de modification de la distribution de maladies infectieuses comme le paludisme (Parry et al. 2007). Le changement climatique peut, en théorie, avoir des conséquences à plusieurs niveaux sur la transmission du paludisme : modification de la distribution des anophèles vecteurs, modification de la densité, de la longévité, du comportement et de la capacité des anophèles à transmettre des parasites; modification du cycle sporogonique des Plasmodium. La transmission du paludisme, et son contrôle, dépend cependant de très nombreux autres facteurs non climatiques.

### **Une mosaïque de systèmes complexes**

Si le paludisme humain paraît un modèle simple, impliquant un seul hôte, l'homme, une seule sous-famille de moustiques, les anophélinés (avec cependant plus d'une centaine d'espèces capables de transmettre), et quatre espèces de parasites (Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malaria et P. ovale), c'est en fait une mosaïque de systèmes complexes présentant une très grande diversité spatio-temporelle. L'incidence du paludisme dans une zone donnée dépend d'une multitude de facteurs, climatiques, environnementaux, culturels et surtout socio-économiques, agissant sur les vecteurs, les parasites et l'homme.

Ces paramètres de la transmission sont résumés (et simplifiés) dans la « fameuse » formule de Ross – Macdonald, caractérisant la capacité vectorielle =  $m \cdot a \cdot 2 \cdot p \cdot n \cdot b \cdot c / \ln(p)$ , où  $m$  = nombre d'anophèles par individu,  $a$  = nombre de repas pris sur homme par jour par un anophèle,  $p$  = taux quotidien de survie des anophèles,  $b$  = taux de transmission des parasites des anophèles à l'homme,  $c$  = taux de transmission des parasites de l'homme aux anophèles,  $n$  = durée de développement des Plasmodium chez le vecteur (McDonald 1957, Smith et al. 2012). Dans cette formule, «  $n$  » dépend directement de la température, les Plasmodium se développant d'autant plus rapidement dans le corps du moustique que la température est élevée (dans la gamme 18°C – 30°C). Toutes les autres variables dépendent en partie indirectement de la température, de la pluviométrie et de l'hygrométrie. Les anophèles pondant leurs œufs dans l'eau, on comprend que la

présence de collections d'eau (flaques, mares, rivières), dépendant du régime des pluies, va favoriser la multiplication des moustiques (« m »). L'hygrométrie agit sur la survie « p » des anophèles, mais également sur les déplacements des femelles d'anophèles pour pondre ou pour trouver un repas sanguin (« a »). Enfin, concernant les anophèles, la température, la pluviométrie, l'hygrométrie peuvent modifier la distribution des hôtes vertébrés sur lesquels les moustiques se nourrissent, et faire varier « a ». Ainsi, même de faibles différences de température, ou d'intensité et de distribution des précipitations, sont susceptibles d'avoir un effet sur la capacité vectorielle des moustiques, et les niveaux de transmission du paludisme. Récemment, des modèles plus sophistiqués ont même montré que *Plasmodium falciparum* était moins bien transmis au dessus de 28°C (Mordecai et al. 2012).

### **Le climat n'est pas le critère majeur de la présence du paludisme**

Historiquement, la répartition du paludisme, essentiellement à *P. vivax*, mais aussi à *P. falciparum*, le plus pathogène, concernait tous les climats et régions, de la froide Sibérie aux zones équatoriales, avec bien sûr un niveau de transmission et une stabilité très supérieurs en régions chaudes et humides. En ce sens on voit que le climat n'est pas le critère majeur de la présence du paludisme. La stabilité et la dangerosité des systèmes épidémiologiques étaient cependant extrêmement différentes, et le contrôle de la maladie a pu être réalisé avec un succès total en zone tempérée où le paludisme était instable, grâce aux médicaments, aux insecticides et à une gestion de l'environnement où vivaient les vecteurs. En revanche le paludisme reste une des endémies les plus meurtrières dans les régions chaudes et humides de l'Afrique intertropicale, et un problème majeur de santé publique en Asie et en Amérique du Sud.

Récemment, lorsque le paludisme est réapparu après avoir été contrôlé, ou même éradiqué, c'est presque toujours en raison de changements dans les écosystèmes, d'apparition de résistances des vecteurs aux insecticides, de déficiences dans les stratégies de lutte anti-vectorielle, ou par défaut de diagnostic ou de prise en charge des malades, et pas en raison des changements climatiques. Ce fut le cas à Madagascar lors de l'épidémie sur les hautes terres en 1985, plus récemment entre 1990 et 2009 en Turquie, et en 2011 et 2012 en Grèce (Kousoulis et al. 2012. Özbilgina et al. 2011). Dans ces trois cas ce sont bien des déficiences en santé publique couplées à des changements environnementaux (créations de gîtes à anophèles, arrivées de porteurs de parasites) qui ont permis les épidémies.

L'analyse des données historiques et des modèles mathématiques montrent que la composante climatique n'est qu'une variable parmi d'autre concernant le paludisme, mais qui pourraient par place être le facteur déterminant dans l'apparition de foyers ou d'épidémies, « la goutte d'eau qui ferait déborder le vase ». En effet, dans certaines zones où le paludisme est instable (zones d'altitude en Afrique, sahel, etc.), ou dans des régions où il a été récemment éradiqué, alors des changements climatiques pourraient contribuer à modifier la distribution et l'abondance des espèces et populations de vecteurs et leur capacité vectorielle, et ainsi augmenter ou diminuer l'incidence du paludisme. C'est ce qui a été prédit par différents modèles (Edlund et al. 2012), et a semble-t-il été observé en zones d'altitude en Afrique de l'est, par exemple au Kenya où à des altitudes supérieures à 1700 m l'incidence du paludisme a augmentée entre les années 1970 et 1990 en même temps que les températures moyennes augmentaient (Bouma et al. 2011, Alonso et al. 2011).

Si les prévisions pessimistes sur le changement climatique dans les prochaines années se réalisent, on doit alors s'attendre à une modification des zones à risque palustre (risque ne voulant pas dire réalisation). Par ailleurs une éventuelle élévation du niveau de la mer modifiera aussi l'environnement côtier, générant des changements dans l'épidémiologie du paludisme de ces régions. Enfin, la probable augmentation des réfugiés climatiques devrait également créer un risque supplémentaire de foyers palustres. Enfin, de nombreux travaux ont montré, en Afrique, que les anophèles vecteurs de *Plasmodium*, pouvaient s'adapter génétiquement aux changements climatiques et environnementaux, laissant penser que si de nouvelles régions deviennent à risque, en revanche peu de zones devraient voir disparaître leurs vecteurs (Ayala et al. 2010).

# BIOLOGIE DES PARASITES

## Systematique des *Plasmodium*

Par définition, la systématique est la science de la classification des êtres vivants ou fossiles. Dans un sens restreint, le mot systématique est un synonyme de taxonomie. Les Plasmodium sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des Apicomplexa. Cet embranchement est caractérisé par la présence d'un complexe apical généralement constitué d'un conoïde, qui aide à la pénétration dans la cellule hôte, d'un anneau polaire et de rhoptries, qui probablement sécrètent une enzyme protéolytique ainsi que des microtubules sous membranaires, qui assurent la mobilité de la cellule. Ils sont tous des parasites.

Embranchement : APICOMPLEXA, Classe : SPOROZOEIA, Sous-classe : COCCIDIA, Ordre : EUCCOCCIDA, Sous-ordre : HAEMOSPORINA, Famille: PLASMODIDAE, Genre: Plasmodium.

Le Plasmodium est responsable du paludisme ou malaria. C'est un parasite intracellulaire, amiboïde, colonisant les hématies et produisant un pigment. Il présente au cours de son cycle biologique, une alternance de reproduction asexuée (schizogonie) chez l'hôte vertébré et de reproduction sexuée (sporogonie) ayant lieu chez l'hôte invertébré, le vecteur. Selon la classification décrite ci-dessus, les Plasmodium appartiennent au sous-ordre des Haemosporina qui sont des parasites qui vivent tous dans le sang, d'où leur nom. La schizogonie et la mérogonie interviennent principalement dans les globules rouges et parfois dans d'autres cellules des vertébrés (cas des Plasmodium d'oiseaux). Les gamètes se développent dans le sang d'un vertébré tandis que le zygote est une cellule mobile qui se forme dans le tube digestif de l'insecte, vecteur.

Le genre Plasmodium a été subdivisé en 10 sous-genres. Les parasites des humains et des primates non humains font tous partie soit du sous-genre Plasmodium, soit du sous-genre Laverania, alors que toutes les autres espèces infectant les mammifères font partie du sous-genre hétérogène Vinckeia (e.g. P. berghei, P. yoelii, P. chabaudi, P. vinckei).

Dans le tableau ci-dessous, nous illustrons la diversité des Plasmodium décrits chez les mammifères en fonction des sous genres selon la méthode classique de Garnhan. Il existe d'autres sous- genres auxquels appartiennent les Plasmodium des oiseaux et ceux des reptiles.

	Sous genre	Espèces
<b>GENRE PLASMODIUM</b>	<i>Plasmodium</i>	<i>P. vivax, P. simium</i> <i>P. cynomolgi, P. fragile</i> <i>P. knowlesi, P. rodhaini</i> <i>P. ovale, P. coatneyi</i> <i>P. malariae</i> <i>P. brasilianum</i> <i>P. simiovale</i>
	<i>Laverania</i>	<i>P. falciparum</i> <i>P. reichenowi</i>
	<i>Vinckeia</i>	<i>P. berghei</i> <i>P. yoelii</i> <i>P. chabaudi</i> <i>P. vinckei</i>

On connaît plus de 100 espèces de Plasmodium qui parasitent de nombreux vertébrés, principalement les primates, les rongeurs, les oiseaux et les reptiles. Il existe en général deux types de classification ou taxonomie : taxonomie classique et taxonomie moléculaire.



## Taxonomie classique

Selon cette méthode les espèces sont classées en fonction de critères morphologiques à l'aide des observations microscopiques, suivant les modalités du cycle biologique du parasite et sa physiologie (méthode classique de Garnham et al, 1966). Chez les oiseaux, bien que le cycle biologique soit généralement identique, les Plasmodium aviaires présentent néanmoins quelques différences fondamentales avec les plasmodies de mammifères: la transmission se fait surtout par des moustiques culicinés à la place des anophelinés- il y a plus d'un cycle de schizogonie exo-érythrocytaire dans les cellules réticuloendothéliales et non dans les hépatocytes, donc les formes exo-érythrocytaires peuvent se trouver dans le sang circulant et la schizogonie érythrocytaire se fait dans les cellules nucléées. Ces caractéristiques sont observées chez les plasmodies aviaires suivantes : *P. relictum* ; *P. elongatum*, *P. luphurae*, *P. cathemerium*, *P. fallax*, *P. durae* et surtout chez *P. gallinaceum*.

Sur la base de ces critères, chez les primates, il existe donc 4 types de Plasmodium ayant des similitudes avec les 4 espèces infectant l'homme (tableau ci-dessous).

	Espèces plasmodiales	Primates hôtes naturels
<b><i>Plasmodium falciparum</i> Type</b>	<i>P. falciparum</i> <i>P. reichenowi</i> <i>P. coatneyi</i> <i>P. fragile</i>	Homme Gorille, Chimpanzé Macaque Macaques
<b><i>Plasmodium malariae</i> Type</b>	<i>P. malariae</i> <i>P. brasilianum</i> <i>P. inui</i> <i>P. rodhaini</i>	Homme, chimpanzé Singe hurleur, atèles Macaques Chimpanzé
<b><i>Plasmodium ovale</i> Type</b>	<i>P. ovale</i> <i>P. fieldi</i> <i>P. simiovale</i>	Homme, chimpanzé Macaques
<b><i>Plasmodium vivax</i> Type</b>	<i>P. cynomolgi</i> <i>P. simium</i> <i>P. vivax</i> <i>P. gonderi</i> <i>P. schewtzi</i> <i>P. hylobati</i> <i>P. youngi</i> <i>P. pitheci</i> <i>P. jefferyi</i> <i>P. eylesi</i>	Macaques Singe hurleur Homme, chimpanzé cercopithèques Gorille, chimpanzé Gibbon Gibbon Orang-outan Gibbon Gibbon
<b>Autres espèces</b>	<i>P. knowlesi</i> <i>P. girardi</i> <i>P. lemuris</i>	Macaques, Homme lemur fauve lemur

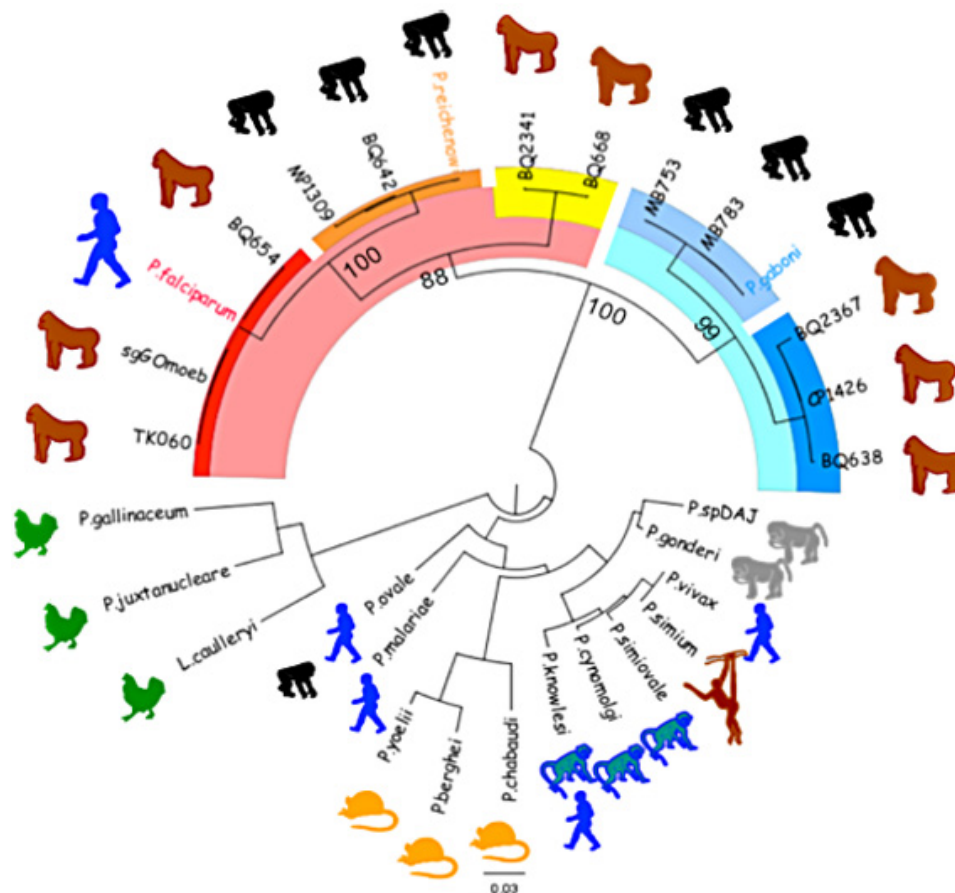
Classification des Plasmodium des primates basée sur les critères morphologiques selon Coatney et al, 1971.

## Taxonomie moléculaire

Depuis plusieurs années, la systématique s'est enrichie de méthodes immunologiques et biochimiques très utiles et performantes. L'évolution de la biologie moléculaire a permis de mieux classer les différentes espèces en fonction de leur patrimoine génétique car des parasites peuvent avoir des similitudes au niveau de leur pathogénicité, leur cycle biologique, leur virulence ou infecter le même hôte mais différer génétiquement. À l'aide de ces nouveaux outils et l'utilisation des méthodes non invasives (urine, fèces) permettant d'analyser l'ADN, de nombreuses espèces ont été découvertes depuis, surtout dans le sous-genre *Laverania* comme le montre l'arbre phylogénétique réalisé à partir du génome mitochondrial de différents parasites (figure ci-dessous). Cet arbre indique non seulement une plus grande diversité des *Plasmodium* du sous genre *Laverania* chez les Hominidés mais également les liens de parenté parfois divergents par rapport à la méthode ancienne. C'est le cas par exemple de *P. knowlesi* et de *P. malariae*. *P. knowlesi* est considéré actuellement comme la cinquième espèce plasmodiale infectant naturellement l'homme.

Arbre phylogénétique des *Plasmodium* basé sur une séquence du gène cytochrome b du génome mitochondrial des parasites en relation avec leur hôte naturel.

En définitive, la systématique des *Plasmodium* est en évolution constante grâce notamment au développement de la biologie moléculaire et des outils de phylogénie. La classification de chaque parasite découvert devra désormais tenir compte non seulement des critères morphologiques mais également des données de la génétique moléculaire, particulièrement les analyses phylogénétiques basées sur le génome mitochondrial qui est un marqueur important de l'évolution des espèces.



## Génétique des populations et système de reproduction des Plasmodiums humains : conséquences sur les capacités d'adaptation

Les parasites humains du genre *Plasmodium* sont des algues brunes (règne des Chromoalvéolaires) du super-embranchement des Alvéolaires, qui comprend aussi les Ciliés (telle que la célèbre paramécie) et les Dinoflagellés (où on retrouve le fameux *Alexandrium* qui rend les huîtres impropres à la consommation). Ils appartiennent à l'embranchement entièrement parasite des sporozoaires.

Les Plasmodium sont des organismes unicellulaires, haploïdes et hermaphrodites avec un cycle parasitaire complexe. La contamination du sujet se fait à la suite de la piqûre par la femelle d'un moustique infecté du genre Anopheles. Les cellules parasitaires colonisent ensuite le foie où elles entament un cycle hépatique qui peut se répéter plus ou moins longtemps suivant l'espèce. Durant cette phase, les cellules produites réinfectent des cellules du foie (sauf pour l'espèce *P. falciparum*) ou colonisent le sang et envahissent les globules rouges (erythrocytes). Là, plusieurs cycles erythrocytaires permettent de multiplier le parasite. La réponse immunitaire finit par provoquer l'engagement vers la phase sexuée avec production de gamétocytes mâles et femelles qui devront être absorbés par un moustique lors d'un repas de sang pour que le cycle continue. La fécondation a lieu dans le moustique et aboutit à la formation d'un ookinète diploïde. Ce stade est suivi très rapidement par une méiose, elle-même suivie d'une multiplication des cellules qui forment un oocyste (ou sporocyste) dont le contenu sera injecté dans un nouvel hôte humain lors d'un repas sanguin ultérieur du moustique.

### **Quatre espèces affectent l'homme**

Chez *P. falciparum*, responsable de la forme sévère du paludisme, il n'y a qu'un cycle hépatocytaire et l'infection est transitoire alors que chez *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*, qui provoquent des formes plus bénignes de la maladie, il y a réinfection des hépatocytes et le patient reste porteur plusieurs années. La différenciation sexuelle étant tardive, l'ingestion par le moustique de deux gamétocytes (mâle et femelle) issus du même sporozoïte est possible et conduit à une homozygotie totale du génome du parasite et donc à la production d'individus identiques à la cellule parentale (clone). Les deux principales espèces du point de vue de la santé humaine sont *P. falciparum* et *P. vivax* dont les distributions sont relativement identiques sauf en Afrique où le second est beaucoup moins présent à l'Ouest du continent en raison de la faible fréquence, dans ces régions, du facteur Duffy, un antigène des globules rouges permettant à *P. vivax* de pénétrer dans les hématies.

### **Une très grande phase de propagation clonale**

Il y a donc une très grande phase de propagation clonale, dont la majeure partie a lieu chez l'hôte humain, et une phase sexuée obligatoire chez le moustique avec un fort potentiel consanguin. De fait, les analyses génétiques disponibles effectuées sur les sporocystes (ou oocystes, cf. figure 1) extraits de moustiques, révèlent une très forte consanguinité des parasites. En fait, tout se passe comme si les populations de Plasmodium étaient subdivisées en toutes petites colonies peu connectées entre elles et correspondant aux cellules portées par chaque individu hôte, le moustique ne prélevant à chaque repas qu'un sous-échantillon des cellules parasitaires qui se trouve chez l'hôte humain. C'est donc à l'échelle des individus moustiques et des parasites qu'ils contiennent chacun (on parle d'infra-populations) que l'image de subdivision la plus fidèle à la réalité se situe. L'individu moustique explique en effet la majeure partie de la distribution de l'information génétique : par exemple en Afrique, la différenciation génétique entre deux infra-populations reste sensiblement la même quelle que soit l'origine géographique de chacun des deux moustiques considérés. Cette subdivision intense est à l'origine du maintien d'une diversité génétique très importante, en particulier dans les zones de fortes prévalences chez les insectes vecteurs. Ceci se traduit par des effectifs efficaces (effectifs d'adultes reproducteurs) formidables et par conséquent des capacités adaptatives renforcées. Par ailleurs, l'état haploïde fait que la sélection agit directement sur chaque nouvel allèle qui apparaît. Ceci explique en grande partie l'évolution rapide des résistances aux antipaludéens, en particulier chez *P. falciparum* qui se calque plutôt bien sur les niveaux d'endémicité de la maladie.

La phase de propagation clonale qui semble prépondérante, a laissé supposer un impact majeur de ce mode de reproduction sur la génétique des populations de ces parasites. En fait, il apparaît que la distribution de l'information génétique de ces protozoaires soit en grande partie expliquée, si non entièrement, par la subdivision en petites unités autofécondantes. Le schéma correspond donc d'avantage à des populations très structurées et ultra-consanguines. Dans un tel contexte on trouvera une très faible diversité à l'échelle de l'infra-population (dans le moustique) des parasites alors qu'à une échelle plus globale, dès le village, le parasite disposera bien souvent (sauf dans les zones de très faible endémicité) d'une ressource génétique quasi illimitée et très mobile par le biais des déplacements hôtes. Nous pouvons donc appréhender les difficultés que rencontrent les acteurs de lutte pour contrôler cette maladie dévastatrice, responsable de la mort de millions de personnes par an, surtout des enfants.

## Position taxonomique des parasites du genre Plasmodium

Protozoa (ou protozoaire) est un des 6 “royaumes” du règne vivant (bactéries, protozoaires, champignons, plantes, algues brunes) (Cavalier-Smith, 2004). Les protozoaires sont des unicellulaires eucaryotes et microscopiques. Certains sont libres (ex. la paramécie), d’autres parasites (ex. le trypanosome).

Apicomplexa est un des 13 phylums de Protozoa. Les Apicomplexa se caractérisent par : (1) l’absence d’un organite locomoteur (à l’exception du gamète mâle), (2) l’existence d’un stade de transmission qui fonctionne comme une “spore” (dont la paroi peut être éliminée chez les espèces parasites), (3) l’existence d’un plaste (un apicoplaste) qui contient de l’ADN, (4) la présence d’un “complexe apical” chez certains stades extracellulaires invasifs dont le devenir est la pénétration à l’intérieur d’une cellule de l’hôte.

Coccidea est une classe d’Apicomplexa, caractérisée par : (1) l’existence de schizogonie, gaméto gonie et sporogonie, à différentes phases du cycle biologique (2) les sporozoïtes sont formés dans un cyste par plusieurs multiplications asexuées. Certaines espèces parasitent des mollusques et des annélides, mais la plupart parasitent des vertébrés.

Haemosporida est un ordre de Coccidea, caractérisé par : (1) l’existence de macrogamète et de microgamète qui se développent indépendamment, (2) le zygote se différencie en un oocinète mobile (en anglais “ookinete”), (3) le sporozoïte mature est nu (il n’est pas dans une spore ni un cyste), (4) le cycle biologique est hétéroxène (i.e. à plusieurs hôtes obligatoires) avec schizogonie intracellulaire dans un vertébré et sporogonie dans un vecteur invertébré (souvent un diptère hématophage).

Plasmodiidae est une famille d’Haemosporida, caractérisée par (1) des parasites qui se multiplient dans les cellules sanguines (surtout les globules rouges, rarement dans les globules blancs), (2) la présence de pigment hémozoïne, produit de la dégradation de l’hémoglobine, qui s’accumule dans le cytoplasme du parasite. La famille des Plasmodiidae contient le seul genre Plasmodium.

## BIOLOGIE DES VECTEURS

### Systematique et génétique

#### I - Systematique

Il existe plus de 3 500 espèces répertoriées à ce jour au sein de la famille des Culicidae qui regroupe l’ensemble des insectes connus sous le nom vernaculaire de moustiques (tableau ci-dessous). Classés dans l’ordre des Diptères (2 ailes) et le sous-ordre des Nématocères (antennes filiformes), ces insectes sont caractérisés par des antennes longues et fines à multiples articles, des ailes pourvues d’écailles et la présence, chez les femelles au moins, de pièces buccales en forme de trompe rigide appelée proboscis. Les Culicidae sont répartis en deux sous-familles: Anophelinae et Culicinae (qui comprend maintenant la sous-famille des Toxorhynchitinae précédemment individualisée). Les Culicinae incluent les vecteurs de virus tels que la Dengue, le Chikungunya et diverses encéphalites. Tous les vecteurs de Plasmodium humains appartiennent aux Anophelinae. Cette sous-famille est elle-même divisée en trois genres : Anopheles, Bironella et Chagasia. Avec près de 500 espèces actuellement décrites (Harbach, 2004), le genre Anopheles est le plus répandu et le plus important. Il est lui-même subdivisé en 6 sous-genres : Anopheles Meigen 1918 (189 espèces cosmopolites), Cellia Theobald 1902 (239 espèces de l’Ancien Monde), Nyssorhynchus Blanchard 1902 (33 espèces néotropicales), Kerteszia Theobald 1905 (12 espèces néotropicales), Stethomyia Theobald 1902 (5 espèces néotropicales) et Lophopodomyia Autunes 1937 (6 espèces néotropicales). Tous les vecteurs de Plasmodium humains sont répartis dans les 4 premiers sous-genres.

Règne	Animalia	(= animaux)
Sous-règne	Metazoa	(= composés de plusieurs cellules)
Embranchement	<b>Arthropoda</b>	<b>(= pattes articulées)</b>
Sous-embranchement	Hexapoda	(= 3 paires de pattes)
Super-classe	Protostomia	(= bouche en premier lors du développement)

Classe	<b>Insecta</b>	(= corps segmenté en 3 parties)
Sous-classe	Pterygota	(= avec des ailes)
Infra-classe	Neoptera	(= ailes qui se replient en arrière au repos)
Super-ordre	Endopterygota	(= larve dépourvue d'ailes)
Ordre	<b>Diptera</b>	(= avec 2 ailes)
Sous-ordre	<b>Nematocera</b>	(avec antennes longues et fines)
Famille	<b>Culicidae</b>	(= moustiques)
Sous-famille	<b>Anophelinae</b>	(= anophèles)
Genres	<b>Anopheles*</b> , <i>Bironella</i> , <i>Chagasia</i>	
Sous-genres	<b>Anopheles*</b> , <i>Cellia*</i> , <i>Nyssorhynchus*</i> , <i>Kerteszia*</i> , <i>Lophopodomomyia</i> , <i>Stethomyia</i>	

\* contiennent les vecteurs majeurs de Plasmodium humains.

### Identification morphologique des anophèles

Il existe de nombreuses clés de détermination permettant l'identification morphologique des anophèles à différents stades de leur développement. Les plus utilisées ciblent les larves et les femelles adultes, les critères morphologiques observables sur les œufs et les nymphes existant généralement en nombre limité et sans valeur diagnostique. Les mâles, qui ne piquent pas, sont relativement peu étudiés et souvent non décrits de manière formelle.

Les clés de détermination reposent en général sur le principe de la dichotomie : une première question appelle une réponse de type Oui/Non ou Présence/Absence d'un caractère morphologique précis et renvoie à une autre question du même type. L'utilisateur progresse ainsi le long de la clé jusqu'à détermination de l'espèce.

Ce type de clé est aujourd'hui disponible sur plusieurs supports : papier (dont certains ouvrages de référence tels que l'ouvrage signé par Gillies & Coetzee (1984) pour les anophèles de la région Afrotropicale mais aussi des clés plus précises qui ciblent un pays ou une région donnée), CD-Roms (édités en particulier par l'IRD [www.ird.fr](http://www.ird.fr) - éditions - livre=148) ou sites internet (voir [www.mivegec.ird.fr](http://www.mivegec.ird.fr) par exemple).

Chez les larves, la systématique repose sur la présence ou l'absence, le nombre et l'aspect des soies qui recouvrent le corps de la larve et qui font l'objet d'une nomenclature précise. Chez les adultes, les critères morphologiques les plus utilisés ciblent essentiellement la distribution des taches d'écailles pâles et sombres sur les pattes, les palpes et les ailes des anophèles.

Ces critères morphologiques ne permettent cependant pas d'identifier les espèces jumelles au sein des complexes et il faut alors avoir recours à des techniques complémentaires: croisements entre souches de référence, cytogénétique, analyses isoenzymatiques et, de plus en plus souvent maintenant, biologie moléculaire.

### Identification des espèces jumelles au sein des complexes

La quasi-totalité des vecteurs majeurs de Plasmodium humains appartient à des complexes d'espèces jumelles, semblables sur le plan de leur morphologie externe mais qui présentent des particularités biologiques, écologiques et génétiques très différentes. Ainsi, parmi les 484 espèces d'anophèles répertoriées par Harbach (2004), 72 font partie de 17 complexes d'espèces. La plupart de ces complexes regroupent à la fois des espèces vectrices et des espèces non vectrices. Il est donc primordial de pouvoir les différencier de manière à identifier correctement les espèces en présence dans une zone donnée, à évaluer leur importance épidémiologique dans la transmission des Plasmodium et à cibler correctement les actions de lutte.

À l'origine le démantèlement des principaux complexes d'espèces d'anophèles s'est fait sur la base de croisements réalisés entre populations présentant des phénotypes contrastés (par exemple, entre populations d'une même espèce morphologique colonisant des eaux saumâtres vs. eaux douces, populations sensibles vs résistantes à un insecticide donné...) et qui ont fait apparaître différents degrés d'isolement reproductif (descendance peu ou pas fertile, sex-ratio biaisé à l'émergence...). Des études de cytogénétique basées sur l'observation des chromosomes polytènes (chromosomes géants observables dans les cellules nourricières

des ovaires des femelles au stade semi-gravide et/ou dans les glandes salivaires des larves de stade IV) et l'analyse du polymorphisme des marqueurs isoenzymatiques ont ensuite permis de révéler des différences génétiques permettant le diagnostic d'espèce. Depuis la fin des années 1990 et l'utilisation des techniques de biologie moléculaire en entomologie, plusieurs protocoles basés sur la technique de polymérisation en chaîne (PCR) ont été mis au point et sont maintenant utilisés en routine dans la plupart des laboratoires pour l'identification des spécimens collectés sur le terrain, quelque soit leur stade développement. Dans la plupart des cas, ces tests diagnostiques ciblent l'opéron codant pour les sous-unités ribosomiques (rDNA), présent en multiples copies sur le génome des anophèles et comprenant des régions très conservées au sein d'une même espèce et très divergentes entre espèces, même phylogénétiquement très proches.

## II - Génétique

Depuis la fin des années 1990, l'application des techniques moléculaires aux problèmes de systématique chez les anophèles a permis de mieux comprendre les relations entre espèces, du niveau subgénérique jusqu'aux relations entre espèces et sous-espèces au sein des complexes, et d'étudier plus précisément les forces qui structurent la variabilité génétique dans ces populations naturelles et qui en gouvernent l'évolution. La phylogénie et la biogéographie des anophèles a ainsi pu être précisée et des études de génétique des populations utilisant divers marqueurs moléculaires ont permis de mieux comprendre l'organisation et le fonctionnement de ces systèmes vectoriels. En 2002, la publication du génome complet d'*Anopheles gambiae* (Holt et al., 2002), vecteur majeur de *Plasmodium* en Afrique a ouvert de nouvelles perspectives pour des recherches fondamentales en génomique et postgénomique visant à identifier les mécanismes et les voies métaboliques impliquées dans les processus de spéciation et d'adaptation au milieu chez les vecteurs (y compris résistance aux insecticides), leurs interactions avec les *Plasmodium* qu'ils transmettent (immunité des vecteurs, co-évolution vecteurs-parasites) et avec les hôtes qu'ils piquent (anthropophilie) pour une meilleure connaissance des déterminants de la compétence vectorielle.

### Phylogénie et Phylogéographie

Plusieurs types de marqueurs morphologiques, cytogénétiques (inversions chromosomiques) et moléculaires (ADN ribosomal, ADN mitochondrial ou gènes nucléaires) ont été utilisés pour étudier la phylogénie et la phylogéographie des anophèles. Tous s'accordent sur l'origine monophylétique de la sous-famille des Anophelinae, séparée des Culinae il y a quelques 180 millions d'années (Krzywinski&Besansky, 2003), et la position basale du genre *Chagasia*. La séparation entre *Anopheles* et *Bironella* est moins fortement soutenue, et traduit probablement une radiation rapide chez ces deux genres. A l'intérieur du genre *Anopheles*, la séparation initiale du sous-genre *Stethomyia* est robuste, et la radiation postérieure de deux clades sœurs, *Cellia*+*Anopheles* et *Lophopodomyia*+(*Kerteszia*+*Nyssorhynchus*) est également bien soutenue.

Ainsi, la position basale du genre *Chagasia* et la distribution néotropicale de 4 des 6 sous-genres d'*Anopheles* démontrent que les Anophelinae sont probablement originaires du Nouveau Monde, et que la distribution cosmopolite du sous-genre *Anopheles* résulte de phénomènes de radiation et de dispersion plus récents. L'origine monophylétique des sous-genres *Cellia* (Ancien Monde) et *Anopheles* (cosmopolite) suggère alors que la séparation initiale au sein du genre *Anopheles* ait eu lieu avant la fragmentation du Gondwana (>160 millions d'années), et que la première subdivision au sein du sous-genre *Anopheles* est antérieure à la dérive des continents Africains et Sud-Américains, il y a 95 millions d'années. L'évolution paléogéographique postérieure, entre dérive des continents favorisant la vicariance et création de corridors de migration entre continents lors des collisions des différentes plaques a ensuite aboutit à la distribution géographique des espèces que l'on connaît actuellement. La présence du groupe *Pseudopunctipennis* (lignée basale du sous-genre *Anopheles*) sur le continent Américain ainsi que l'absence de représentant du sous-genre *Cellia* dans le Nouveau Monde soutiennent ce scénario.

### Génétique des populations

Le niveau de variabilité génétique et sa distribution à l'intérieur d'une espèce dépend de multiples facteurs qui incluent la taille de la population (nombre d'individus reproducteurs), la capacité de migration des individus et des facteurs démographiques historiques tels que les goulets d'étranglement démographiques découlant par exemple de la colonisation de nouveaux environnements par un petit nombre d'individus fondateurs et/ou une expansion plus ou moins rapide de la population. Plusieurs marqueurs moléculaires peuvent être utilisés pour étudier la structure génétique des populations, les plus populaires et les plus résolus étant les marqueurs ADN microsatellites.

Plusieurs études ont ainsi été réalisées sur les vecteurs majeurs de Plasmodium dans le monde, mais la majeure partie d'entre elles a focalisé sur les vecteurs Africains, en raison de leur importance épidémiologique. Ces études ont permis de mettre en évidence l'existence de barrières aux flux de gènes et à la migration d'individus entre populations isolées du point de vue géographique (populations insulaires et continentales d'*Anopheles gambiae* par exemple, impact de la Vallée du Rift ou du bloc forestier d'Afrique Centrale sur les populations continentales) avec, en général, un faible effet de la distance géographique sur la structuration des populations de vecteurs dans les zones de savanes ouvertes, et une plus forte structuration génétique en forêt. Elles ont également mis en évidence l'existence de phénomènes d'introgession génétique entre espèces proches au sein des complexes et démontré la plasticité du génome des anophèles, véritable mosaïque de régions plus ou moins exposées à la sélection naturelle et qui attestent de l'extraordinaire potentiel adaptatif de ces moustiques (White et al., 2011).

### **Génomique et post-génomique**

Comme cela a été le cas après la publication du génome humain, la parution en 2002 d'une première ébauche du génome d'*Anopheles gambiae* a révolutionné notre approche de la génétique des anophèles. Deuxième génome d'insecte à avoir été séquencé après celui de la drosophile, son annotation continue et la version actuelle, AgamP3.6 disponible sur le site de Vectorbase ([www.vectorbase.org](http://www.vectorbase.org)) — qui regroupe l'ensemble des données de génomique disponibles sur les arthropodes d'importance médicale — recense aujourd'hui 13320 gènes et 14324 transcrits pour une taille totale de génome de 264 Mpb (Sharakhova et al., 2007). Cette manne de données moléculaires ainsi disponible a eu pour effet de stimuler les recherches, tant sur le plan fondamental et expérimental, que sur des aspects populationnels.

De nombreuses données ont été générées, tant sur le polymorphisme moléculaire que sur la dynamique d'expression de nombreux gènes impliqués dans certains processus-clés de la biologie des vecteurs : résistance aux insecticides, réponse immune face aux infections, résistance à la dessiccation... De nouvelles voies métaboliques sont mises à jour et le rôle spécifique des différents gènes candidats est précisé par des approches de génomique fonctionnelle (technique de l'interférence ARN par exemple). Avec le développement rapide des nouvelles techniques de séquençage à haut débit (Next-Generation Sequencing) et d'analyses bioinformatiques, de nouveaux génomes sont séquencés et deviennent disponibles (voir [www.vectorbase.org](http://www.vectorbase.org) : Genome Analysis of Vectorial Capacity In Major Anopheles Vectors of Malaria Parasites), ouvrant la voie à des analyses de génomique comparative qui doivent permettre de mieux comprendre comment et pourquoi un arthropode hématophage devient vecteur d'agents pathogènes pour l'homme, une caractéristique apparue plusieurs fois, et de manière indépendante, au cours de l'évolution des anophèles vecteurs de Plasmodium.

## **Le comportement des vecteurs du paludisme**

### **L'accouplement**

Dans les jours qui suivent l'émergence des moustiques adultes, avant ou après un premier repas de sang, les femelles rejoignent un essaim de mâles formé au crépuscule. Sauf exceptions, la femelle ne s'accouple qu'une seule fois [1] et les spermatozoïdes stockés dans la spermathèque fécondent les œufs au moment de la ponte.

### **Le cycle gonotrophique**

Le comportement des femelles est ensuite régi par les modalités du cycle gonotrophique qui consiste à se nourrir et se reproduire. Chaque cycle est ponctué par la recherche d'un hôte vertébré et la piqûre pour la prise d'un repas de sang, la digestion du sang accompagnée de la maturation des œufs, et la recherche d'un site de ponte suivie de l'oviposition. Selon la disponibilité des hôtes et des sites de pontes, ainsi que des conditions environnementales, chaque cycle gonotrophique dure de 2 à quelques jours. La longévité moyenne des femelles anophèles étant estimée à 3 ou 4 semaines, les femelles peuvent effectuer au cours de leur vie une petite dizaine de cycles gonotrophiques qui sont autant d'occasions de participer à la transmission des parasites responsables du paludisme (en ingérant ou injectant des Plasmodium lors du repas de sang).

### **- La recherche et le choix de l'hôte vertébré**

Selon les espèces vectrices, certaines ont une préférence marquée pour prendre leur repas de sang sur l'homme (elles sont alors dites anthropophiles), d'autres piquent de manière opportuniste l'homme ou d'autres vertébrés de l'entourage de l'homme.

Le comportement de recherche de l'hôte se décrit selon les phases d'activation, d'orientation puis le contact avec l'hôte. L'activation des anophèles femelles répond à un stimulus visuel (mouvement d'un hôte vertébré par exemple) ou olfactif (augmentation de la concentration en dioxyde de carbone notamment) mais dépend aussi des rythmes circadiens endogènes, avec une réponse quasi nulle aux stimuli pendant la journée et beaucoup plus sensible pendant la nuit. La femelle s'oriente ensuite vers l'hôte en suivant le flux d'odeur depuis quelques dizaines de mètres. Les distances parcourues depuis le site d'émergence peuvent pourtant atteindre des centaines de mètres voire quelques kilomètres, mais ce parcours ne serait pas déterminé par une attraction vers l'hôte, et pourrait être aléatoire ou dirigé par le vent [2]. Le dioxyde de carbone émis par l'hôte serait le premier stimulus détecté, puis à une distance plus proche de l'hôte, des composés organiques volatils plus caractéristique de l'espèce peuvent affecter le choix de la femelle, ainsi que la chaleur et l'humidité émise par le vertébré [3]. Arrivée au contact de l'hôte, la femelle effectue le plus souvent un repas qui permettra la maturation des œufs, mais si il est interrompu ou insuffisant, elle pourra chercher à le compléter soit immédiatement soit une nuit suivante [2]. Selon que les femelles piquent à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations, elles sont dites endo- ou exophages.

Le comportement de recherche de l'hôte et de piqûre peut être perturbé par le statut infecté/infectieux des moustiques, avec une augmentation de l'activation [4] ou de la persistance face au comportement défensif de l'hôte [5]. Dans le système *Anopheles gambiae*/*Plasmodium falciparum*, les femelles infectées par les formes infectieuses de parasites pour l'homme (sporozoïtes dans les glandes salivaires) interrompent plus souvent leur repas [6]. Ceci peut être dû à une réduction de l'activité de l'enzyme apyrase chez les moustiques infectieux alors que celle-ci joue un rôle d'anticoagulant [7]. Le moustique multiplie alors les piqûres pour compléter le repas de sang ce qui a pour conséquence d'augmenter les risques d'inoculation des parasites à l'homme.

### **- Repos et maturation des œufs**

Après la piqûre la femelle se pose dans un gîte de repos. Il peut s'agir de l'intérieur d'habitations humaines, l'espèce est alors dite endophile ou de sites à l'extérieur et l'espèce est dite exophile. De cette caractéristique comportementale dépend l'efficacité de mesures anti-vectorielles comme l'aspersion d'insecticide dans les habitations. Pendant la phase de repos, le sang est digéré et les œufs mûrissent.

### **- Recherche du site de ponte et oviposition**

Une fois que les œufs ont atteint le stade V de Christopher, la femelle cherche un site de ponte. Les gîtes dans lesquels se développeront les larves sont très caractéristiques des espèces, ils peuvent être constitués d'eau douce ou saumâtre, exposés au soleil ou abrités, permanents ou temporaires, chargés de débris végétaux ou composés d'eau claire. Des chémorécepteurs situés sur les pattes des femelles sont un moyen pour la femelle d'apprécier la qualité du gîte, mais les mécanismes de choix du gîte sont encore méconnus.

## **Diapause**

La plupart des espèces vectrices subissent une saison défavorable, froide en zone tempérée ou sèche en zone aride. Les mécanismes pour survivre à ces conditions sont encore mal connus, mais des phénomènes de diapause ont été observés chez certaines espèces. Les femelles stockent alors des métabolites dans leur corps gras et ont une activité quasi nulle. Elles peuvent ainsi résister à des conditions hostiles et peuvent survivre plusieurs mois. De manière moins extrême, les femelles peuvent se mettre en discordance gonotrophique, c'est-à-dire que les femelles ingèrent un repas de sang de temps en temps mais ne produisent pas d'œufs jusqu'au retour des conditions plus favorables [8].

## **Immunité des vecteurs**

*Plasmodium falciparum*, l'agent pathogène responsable du paludisme chez l'homme, est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique du genre *Anopheles*. *An. gambiae* est le vecteur majeur en Afrique subsaharienne. Le moustique, lui, s'infecte lorsqu'il prend un repas de sang sur un sujet porteur de gamétocytes, les stades infectants pour l'insecte vecteur. Dans l'intestin du moustique, les parasites se reproduisent et forment des oocinètes, stades mobiles qui traversent l'épithélium intestinal et se transforment en oocystes sur la membrane basale de la paroi intestinale. Après une phase de maturation, les oocystes libèrent dans l'hémocoelome du vecteur



plusieurs milliers de sporozoïtes qui migrent vers les glandes salivaires. Les sporozoïtes seront transmis à un nouvel hôte lors d'un repas de sang, pérennisant ainsi le cycle parasitaire.

Au cours de ces différentes étapes de développement, les parasites subissent des pertes considérables et les plus lourdes se produisent lors du passage des oocinètes au travers de l'épithélium intestinal. Dans l'intestin du moustique, les parasites doivent affronter les enzymes impliquées dans la digestion du repas de sang, traverser la membrane péritrophique qui, en englobant le repas sanguin, constitue une véritable barrière physique et échapper aux molécules secrétées par le moustique pour combattre l'infection. L'intestin du moustique constitue donc une cible privilégiée pour envisager de nouvelles stratégies de lutte visant à interrompre le cycle de transmission du parasite. Les recherches menées ces dernières années vont dans ce sens, elles ont permis de grandes avancées dans notre compréhension des interactions mises en jeu entre l'anophèle et le Plasmodium.

### **Des technologies de pointe mises en œuvre**

Suite à l'infection par Plasmodium, le moustique monte une réponse immunitaire robuste pouvant aller jusqu'à l'élimination complète des parasites, dans ce cas il est dit réfractaire. Ce caractère est sous contrôle génétique et des souches de moustiques réfractaires au développement du parasite ont été sélectionnées en laboratoire, elles ont permis d'identifier des régions du génome qui contrôlent l'infection (les QTLs, pour loci de trait quantitatif) (Collins et al., 1986). Plus tard, lors de l'analyse du génome de l'anophèle, de nombreux gènes impliqués dans la réponse immunitaire du moustique ont été identifiés, et, par homologie avec les gènes de l'immunité de la drosophile, il a alors été possible de mieux comprendre les voies de signalisation mises en œuvre au cours de l'infection (Zdobnov et al., 2002).

La réaction immunitaire du moustique se déclenche lors de la reconnaissance du pathogène grâce à des récepteurs spécifiques (PRRs, pattern recognition receptors). Les cascades de signalisation Toll et IMD, bien connues chez la drosophile et partiellement conservées chez l'anophèle, sont alors activées, traduisant le signal d'infection et déclenchant la production de molécules effectrices qui permettront l'élimination des parasites, soit par lyse cellulaire, soit par encapsulation. Grâce aux technologies de l'ère post-génomique, il a été possible de mesurer l'expression des gènes de l'immunité et de déterminer leur fonction. Les gènes de reconnaissance ont été les plus étudiés, gènes codant pour des protéines de reconnaissance du peptidoglycane (PGRPs), des protéines à domaine thio-ester (TEPs) ou des lectines de type C (CTLs). Les facteurs de transcription et les effecteurs de la réponse immunitaire restent moins connus.

### **Les Plasmodium de rongeurs comme modèles d'étude**

Grâce à des modèles de laboratoire utilisant des Plasmodium de rongeurs pour étudier la réponse immunitaire du moustique, des protéines à thioester ont été identifiées comme ayant un rôle dans le contrôle de l'infection. Les TEP sont des molécules analogues aux facteurs du complément de la famille des  $\alpha 2$ -macroglobulines chez les vertébrés. Les travaux de Levashina (Levashina et al., 2001; Blandin et al., 2004) ont montré que TEP1 est capable d'adhérer à la surface des oocinètes de Plasmodium et d'induire la lyse des parasites au niveau de l'épithélium intestinal. Par la suite, il a été démontré que l'activation de TEP1 se produit suite à la formation d'un complexe protéique avec des PRRs (LRIM1 et APL1) (Fraiture et al., 2009 ; Povalones et al. 2009).

Curieusement, la séquence du gène TEP1 comporte de nombreux polymorphismes et quatre types alléliques ont été caractérisés chez différentes colonies de moustiques, chacun présentant une susceptibilité à l'infection différente (Blandin et al., 2009). Les polymorphismes sont plus nombreux au niveau du domaine TED, qui permet à la molécule de se lier à la surface des parasites, et des analyses structurales de la protéine ont révélé que des substitutions d'acides aminés dans ce domaine TED pouvaient affecter les sites de liaison avec les pathogènes et l'activation de la protéine (Baxter et al., 2007). Les différents types alléliques de TEP1 sont retrouvés dans les populations naturelles de moustiques et il faut maintenant déterminer s'ils corrélerent avec des différences de susceptibilité à l'infection par *P. falciparum*. Ce gène constituerait alors un bon candidat pour bloquer la transmission dans les populations naturelles de moustiques.

### **Stratégies pour déjouer le système immunitaire**

Les Plasmodium de rongeurs ne sont pas naturellement transmis par *An. gambiae* et les mécanismes de la réponse immunitaire mis en jeu en conditions de laboratoire avec le modèle murin ne représentent pas

toujours ceux rencontrés en conditions naturelles. En zones d'endémie à *P. falciparum*, les sujets impaludés sont en majorité infectés par plusieurs clones de *P. falciparum* et la multiplicité de l'infection influe sur la réponse immunitaire du moustique : les moustiques infectés par plusieurs clones de parasites développent moins d'oocystes (Nsango et al., 2012). La compétition et/ou la coopération entre les différents clones présents dans une infection pourraient permettre de déjouer le système immunitaire. Ceci semble confirmé par des analyses génomiques qui ont montré que dans les infections à *P. falciparum* produisant peu d'oocystes, des classes fonctionnelles de gènes sont réprimées, particulièrement les gènes du métabolisme oxydatif et les gènes régulant l'homéostasie. La suppression de l'expression de gènes dans ces infections de faible intensité pourrait être un mécanisme adaptatif du parasite pour échapper à la réponse immunitaire (Mendes et al., 2011). Récemment, le rôle du microbiote intestinal dans l'infection par *Plasmodium* a aussi attiré l'attention. Il a été montré que les entérobactéries présentes dans l'intestin du moustique en conditions naturelles coopéreraient avec les parasites pour assurer leur transmission (Boissière et al., 2012). La nature des interactions bactéries/parasites doit encore être élucidée, la présence d'entérobactéries pourrait contrôler la réponse immunitaire du moustique mais les parasites et bactéries peuvent aussi coopérer par l'intermédiaire de molécules secrétées dans la lumière intestinale.

### La transmission moustique-homme

Les conditions pour qu'il y ait inoculation de sporozoïtes de *Plasmodium* de l'anophèle aux sujets humains sont nombreuses. En voici les principales :

- la population humaine doit comporter des porteurs de gamétocytes infectants pour l'anophèle ;
- les anophèles doivent être génétiquement capables d'assurer le développement complet du *Plasmodium* dans le vecteur ;
- la longévité des femelles d'anophèles après le repas de sang infectant doit être supérieure à la durée du développement du *Plasmodium* dans le vecteur ;
- la fréquence des contacts hôte-vecteur doit être élevée et pour cela, l'anthropophilie des anophèles doit être élevée et le cycle gonotrophique court ;
- enfin, les conditions de température doivent permettre le déroulement de la sporogonie (si la température est  $\leq 16^{\circ}\text{C}$  et  $\geq 33^{\circ}\text{C}$ , le développement sporogonique ne se réalise pas).

Le taux d'inoculation entomologique (en anglais 'entomological inoculation rate' ou EIR) est ordinairement calculé selon la formule de Ross (1911). Ce dernier a développé sa "theory of happenings" (d'où le *h*) avec pour indicateur de base le taux quotidien d'inoculation entomologique, *h*, qui correspond au nombre moyen de piqûres d'anophèles infectés, reçues par 1 sujet humain en 1 nuit

$$h = ma s$$

Dans cette formule, *ma* correspond au nombre de piqûres reçues/homme/unité de temps (nuit, mois, an) et *s* correspond à l'indice sporozoïtique. Ainsi, *h* est le produit de la densité de moustique et de leur infectivité.

### La densité anophélienne *ma*

La densité anophélienne agressive pour l'Homme, ou taux de piqûres, est classiquement obtenue par capture directe de moustiques sur Homme. Cette méthode reste la référence pour avoir accès à la fraction anthropophile des anophèles. En pratique, cette technique utilise des Hommes adultes qui œuvrent à la fois comme appâts et comme captureurs. La capture est nocturne et dure du coucher au lever du soleil. Chaque captureur dispose d'une lampe torche et son habileté est requise pour mettre en tube tous les moustiques qui viennent se poser sur ses jambes dénudées. Idéalement, la capture est réalisée dès le posé sur la peau, avant la piqûre.

Il y a bien sûr des objections éthiques à pratiquer ce type de capture dans le cas d'une sur-exposition du captureur au risque d'infection. Dans tous les cas, il convient d'obtenir une permission du comité d'éthique compétent et proposer une prophylaxie appropriée et efficace aux captureurs. De nombreuses recherches sont en cours pour s'affranchir de cette méthode.

Il est d'observation courante que certaines personnes sont plus attractives, et plus piquées par les moustiques, que d'autres. La prise en compte de la grande variabilité inter-individuelle de l'agressivité des moustiques incite à faire des moyennes entre plusieurs captureurs placés dans des conditions comparables (par exemple lors de la même nuit et dans le même village).

Cette inégalité des hommes face aux piqûres de moustiques a suscité de nombreuses recherches. Il a été démontré, par exemple, que les enfants sont moins piqués que les adultes par *An. gambiae* (Boreham et al., 1978; Carnevale et al., 1978) ; dans ce cas, la surface corporelle étant liée à l'âge, c'est probablement de simples considérations de surfaces accessibles aux piqûres qui sont à mettre en avant pour expliquer cette attractivité différentielle. Mais à âge et taille équivalents, l'attractivité reste variable. Les femmes enceintes sont deux fois plus attractives pour *An. gambiae* que celles non enceintes et cette attractivité se ferait sentir 'à grande distance' jusqu'à 15 mètres (Lindsay et al. 2000). Sans que l'on sache davantage pourquoi, cette attractivité se manifeste également 'à courte distance', le nombre d'*An. gambiae* prélevés sous une moustiquaire occupée par une femme enceinte étant 1,7 à 4,5 fois supérieur à celui du groupe témoin (Ansell et al. 2002). Ces observations démontrent le besoin de protection antivectorielle des femmes enceintes lorsqu'on connaît l'impact du paludisme sur la grossesse.

### **L'indice sporozoïtique s**

Le sporozoïte constitue le stade parasitaire ultime du développement extrinsèque ; il est le stade infectant pour l'hôte vertébré.

Les sporozoïtes, une fois leur formation achevée par sporogonie à l'intérieur de l'oocyste, transitent via l'hémolymphe du moustique pour rejoindre les glandes salivaires, puis la salive. Leur devenir est d'être injecté avec la salive au point de piqûre lors d'un repas de sang. Un moustique infecté naturellement est en général porteur de quelques milliers de sporozoïtes.

Dès lors qu'un moustique contient des sporozoïtes dans les glandes salivaires on considère que le moustique infecté devient infectant lors des piqûres ultérieures d'un hôte vertébré.

L'indice sporozoïtique est la mesure de la proportion de moustiques infectants. En pratique on utilise les anophèles collectés sur homme (qui ont déjà servi pour estimer la densité anophélienne) pour détecter la présence de sporozoïtes dans leurs glandes salivaires. Chez les moustiques, les glandes salivaires sont au nombre de deux. Elles ont pour structure de base un épithélium, et sont localisées dans la partie antérieure du thorax, à la base du cou. Ces glandes déversent leur sécrétion dans un canal salivaire paire puis unique, ce dernier débouchant hors du moustique à l'extrémité distale de l'hypopharynx qui est une pièce vulnérable introduite dans le tégument cutané du vertébré lors de la piqûre.

### **Trois méthodes d'évaluation**

Trois méthodes sont principalement utilisées pour évaluer l'indice sporozoïtique (Fontenille et al., 2001).

- La dissection. C'est la méthode classique. En pratique, avec deux aiguilles très fines on dissèque les glandes salivaires du moustique immobilisé, en extrayant ces dernières hors du thorax dans une goutte de liquide physiologique. Les glandes sont alors placées entre lame et lamelle, délicatement écrasées, et examinées sous un microscope à un grossissement de l'ordre de 400 fois à la recherche de sporozoïtes qui sont alors bien visibles lorsqu'ils sont présents. Cette méthode ne permet pas d'identifier l'espèce de Plasmodium, que ce soit l'une des 4 espèces de plasmodies humaines, ou une espèce parasitant les animaux.
- L'ELISA. Les techniques immunologiques sont maintenant utilisées en routine pour détecter les sporozoïtes chez un moustique. Ces méthodes sont basées sur la détection d'un antigène spécifique de la surface du sporozoïte, la 'circumsporozoite protein' ou CSP, dans un ELISA de capture utilisant un anticorps monoclonal contre la CSP. Cette méthode permet aussi de quantifier le nombre de sporozoïtes présents et de préciser l'espèce plasmodiale. Comme la CSP est également présente chez les sporozoïtes en phase finale de formation à l'intérieur des oocystes, on prend la précaution de couper les abdomens et de pratiquer cet ELISA exclusivement sur les têtes-thorax. Par souci de précision, après avoir utilisé cette technique, on utilise le vocable d'indice circumsporozoïtique, plutôt que celui d'indice sporozoïtique, même si les deux indices sont pratiquement synonymes.

- La Polymerase Chain Reaction (PCR). Cette méthode est historiquement la plus récente. Elle détecte la présence de séquence nucléotidique d'ADN spécifique de Plasmodium dans les moustiques. Comme pour l'ELISA, c'est sur les têtes+thorax des moustiques que la PCR est pratiquée. La PCR permet de distinguer les différentes espèces et, avec une PCR quantitative, d'en faire une estimation quantitative.

### **Le taux d'inoculation entomologique : un précieux indicateur**

Le taux d'inoculation entomologique est l'un des paramètres les plus utilisés en épidémiologie du paludisme. Sa valeur donne de précieuses indications sur le niveau d'endémie dans une région donnée. C'est également un indicateur intéressant pour évaluer les actions de lutte antivectorielle avant/après, sous réserve de pratiquer les mêmes méthodologies.

Comme tout indicateur, il a ses limites.

Il ne mesure pas exactement le passage du parasite entre le moustique et l'hôte vertébré, mais un proxy de la transmission. En effet, par nature des méthodologies utilisées, il subsiste des incertitudes sur le fait que les moustiques capturés allaient effectivement piquer le captureur, ou bien sur le fait que les moustiques avec des sporozoïtes dans les glandes salivaires allaient effectivement transmettre des sporozoïtes lors de la piqûre, etc.

Dans les zones où la transmission est faible (faible densité de vecteurs et/ou faible indice sporozoïtique), il devient pratiquement impossible d'estimer cet indice. On a alors recours à d'autres méthodes d'évaluation de la transmission, qui sont non-entomologiques ; par exemple en examinant la prévalence du parasite chez les très jeunes enfants, ou en examinant la séro-conversion immunologique d'une population humaine initialement non-immune.

### **La transmission homme-moustique**

Dans le cycle biologique des Plasmodium, la notion de transmission doit être précisée car elle peut désigner deux phases distinctes du développement du Plasmodium :

- le passage de l'hôte vertébré à l'hôte vecteur
- le passage de l'hôte vecteur à l'hôte vertébré.

Dans le langage courant, la transmission désigne surtout (anthropocentrisme oblige !) le premier c'est-à-dire l'inoculation aux sujets humains des sporozoïtes présents dans les glandes salivaires de l'anophèle.

Alors qu'aucun anophèle n'est infecté à l'émergence (la transmission verticale du Plasmodium n'existe pas), on observe habituellement en zone d'endémie que 1 à 3% des anophèles sont porteurs de sporozoïtes dans leurs glandes salivaires. Pour s'infecter, un anophèle doit ingérer, au moment de son repas de sang, plusieurs gamétocytes matures, et permettre la totalité du développement extrinsèque du Plasmodium.

Ces facteurs appartiennent à 2 groupes (Robert & Boudin, 2003) :

- les facteurs qui dépendent du parasite lui-même ;
- les facteurs qui dépendent de l'hôte vertébré.

### **Les principaux facteurs d'infectivité des vecteurs liés aux gamétocytes**

- *La densité gamétocytaire*

Le gamétocyte constitue le stade parasitaire ultime du développement parasitaire dans l'hôte vertébré; il est le stade infectant pour l'hôte vecteur.

La densité gamétocytaire est le facteur le plus important pour le succès de l'infection de l'anophèle. Le minimum théorique de gamétocytes ingérés pour qu'un moustique puisse s'infecter est de deux gamétocytes, 1 ? et 1 ?. En pratique, ce nombre doit être supérieur. Le fait important est qu'il existe une proportionnalité entre la gamétocytemie (i.e. le nombre de gamétocytes ingérés dans le repas de sang d'un moustique) et le succès de l'infection des anophèles tant pour le pourcentage de moustiques infectés que pour la charge parasitaire des moustiques (i.e. le nombre moyen d'oocystes par moustique infecté).

- *Le sex-ratio des gamétocytes*

Le sex-ratio dans le sang circulant est déséquilibré pour les gamétocytes avec 3,6 gamétocytes ? pour 1 gamétocyte ? (Read et al., 1992). Ceci est vrai en moyenne, mais il existe de fortes variations du sex-ratio

entre porteurs de gamétocytes. Deux facteurs influencent le sex-ratio :

- l'anémie de l'hôte qui est associée à une augmentation de la proportion de gamétocytes mâles. L'érythropoïétine, une hormone humaine qui stimule la production d'érythrocytes, sert probablement de signal au parasite pour augmenter la production de gamétocytes mâles (Paul et al., 2000, 2002) ;
- la densité de gamétocytes qui est associée à une forte proportion de gamétocytes femelles au moment d'un pic de gamétocytémie et pendant les 2 semaines suivantes (Robert et al., 2003b).

Lorsque la gamétocytémie est faible, le sex-ratio a une influence sur la proportion d'anophèles infectés : cette dernière, ainsi que la charge d'oocystes par moustique infecté, augmente avec la proportion de gamétocytes mâles.

#### • *L'âge des gamétocytes*

Les gamétocytes présentent une infectivité maximale quand ils ont un âge moyen, ni trop jeunes ni trop vieux. Les gamétocytes qui viennent d'apparaître dans la circulation sanguine ne sont pas (ou peu) infectants et ils doivent passer par une maturation d'à peu près 24 heures pour le devenir. À l'inverse, ceux présents dans la circulation périphérique depuis plus d'une semaine présenteraient une infectivité réduite. In vitro, seules les cultures synchrones de gamétocytes morphologiquement matures depuis 4-9 jours ont la capacité d'infecter des moustiques, mais le maximum d'infectivité est seulement observé pendant deux jours consécutifs (Lensen et al., 1999).

### **Les principaux facteurs d'infectivité des vecteurs liés aux sujets humains**

Trois principaux facteurs interviennent dans l'infectivité du sujet humain aux anophèles :

#### • *Des facteurs de l'immunité*

Ces facteurs naturellement acquis réduisent, ou plus rarement bloquent, le développement du Plasmodium dans l'estomac du vecteur. Ils ont été mis en évidence, notamment, à partir d'infections expérimentales d'*An. gambiae* avec des gamétocytes de *P. falciparum* prélevés chez des sujets vivant en zone d'endémie (donc "immuns") et soit mis en présence de plasma de sujet sans expérience palustre (considéré comme immunologiquement "naïf"), soit remis en présence de plasma du sujet lui-même. De façon très constante, l'ingestion par le moustique de gamétocytes+ plasma naïf aboutit à un plus fort pourcentage d'anophèles infectés que l'ingestion de gamétocytes+ plasma immun (Mulder et al., 1994). On en déduit que les populations humaines vivant en zone d'endémie développent naturellement certains facteurs immunologiques qui limitent, ou empêchent, le développement du Plasmodium dans l'anophèle. Ces facteurs immunologiques, liés à l'âge des porteurs, sont essentiellement des anticorps. Cela corrobore la notion ancienne d'une influence de la prémunition sur la réduction de l'infectivité des sujets humains vis-à-vis des anophèles.

#### • *Les médicaments antipaludiques*

Des résultats contrastés ont été observés selon les médicaments et en fonction de la sensibilité/résistance de la souche plasmodiale. Certains sont actifs sur le gamétocyte en formation (pendant la gamétocytogenèse), sur le gamétocyte mature, ou sur les stades plus tardifs du développement extrinsèque c'est-à-dire après la fécondation et pendant la sporogonie. Ainsi, à titre d'exemples :

- la chloroquine perturbe le métabolisme des jeunes gamétocytes pendant la gamétocytogenèse et pourrait, ainsi, s'opposer à l'apparition dans le sang périphérique de gamétocytes matures, mais elle paraît aussi avoir un effet paradoxal favorisant l'infectivité des gamétocytes matures.
- la sulfadoxine-pyriméthamine a un double effet : gamétocytogène (qui se manifeste chez le sujet humain) et sporonticide (qui se manifeste chez l'anophèle).
- les dérivés de l'artémisine (comme l'arthéméter) ont un effet gamétocytocide très marqué, réduisant, sans la bloquer complètement, l'infectivité post-traitement.

#### • *Le trait drépanocytaire*

La drépanocytose est une anomalie génétique de l'hémoglobine, la protéine majoritaire dans les globules rouges qui assurent le transport de l'oxygène dans le sang. Ce trait peut être fréquent dans les populations humaines, notamment en Afrique sub-Saharienne (par exemple 20% au Congo). Les gamétocytes qui se développent dans des hématies contenant une hémoglobine de type S (génotypes AS ou SS) sont morphologiquement normaux en conditions d'oxygénation habituelle. Ce trait se révèle être un co-facteur facilitant le développement extrinsèque de *P. falciparum* : les gamétocytes des sujets AS ont un potentiel infectant accru, de l'ordre de quatre fois supérieur chez un sujet drépanocytaire par rapport à un sujet AA. Cette augmentation du

pouvoir infectant des gamétocytes chez les drépanocytaires (peut-être liée à la falciformation spontanée des érythrocytes AS dans l'estomac des anophèles) pourrait avoir une implication épidémiologique dans les zones à forte prévalence du trait, par l'augmentation du niveau global de transmission (Robert et al., 1996c).

À l'opposé, d'autres facteurs se sont montrés sans influence sur l'infectivité des gamétocytes vis-à-vis des anophèles ; en particulier, le sexe des porteurs de gamétocytes, leur groupe sanguin, leur facteur rhésus, leur température, ainsi que la présence et la densité de parasites sanguins asexués.

De nombreux autres facteurs restent certainement à découvrir car, jusqu'à présent, à peine plus de la moitié de la variabilité des résultats est expliquée. La recherche des principaux facteurs d'infectivité des vecteurs, liés aux sujets humains reste donc largement ouverte.

## ÉCOLOGIE ET GÉNÉTIQUE ÉVOLUTIVE DES *PLASMODIUM*

### La sélection naturelle et le paludisme

L'évolution par la sélection naturelle représente le principal mécanisme par lequel la biologie des maladies infectieuses est façonnée, et le paludisme ne fait bien sûr pas exception. La théorie Darwinienne de l'évolution prédit en effet que les variants génétiques, ou « souches », qui sont les mieux adaptées à leur environnement sont mieux transmises que les autres et envahissent ainsi la population. Substrat indispensable de la sélection naturelle, la variabilité génétique de *Plasmodium falciparum*, l'agent pathogène du paludisme, est considérable car elle est générée, en plus d'un processus de mutation classique, par un mode de reproduction particulièrement complexe utilisé par ce parasite qui est, de plus, différent chez le moustique et chez l'homme. Cette très importante variabilité permet ainsi à *Plasmodium falciparum* de s'adapter très rapidement à tout nouvel environnement.

Ce mécanisme de la sélection naturelle peut ainsi conduire, par exemple, à ce que, dans une population où une grande partie de la population est sous traitement médicamenteux, les souches de *plasmodium falciparum* résistantes à ces thérapies aient un avantage par rapport à celles qui ne sont pas résistantes. Ainsi, les souches résistantes aux médicaments deviennent de plus en plus fréquentes, rendant plus compliqué la lutte contre cette maladie. Néanmoins, cet exemple, récent et particulièrement important d'un point de vue de la santé publique, est loin d'être un cas isolé. En effet, la sélection naturelle permet de façonner le génome de ce parasite, mais également celui de son hôte principal, l'humain.

### L'agent du paludisme, *Plasmodium falciparum*, évolue...

Dresser les contours de « l'environnement » de l'agent pathogène auquel il doit s'adapter n'est jamais chose aisée, en particulier lorsque la biologie et la transmission de la maladie est complexe comme dans le cas de *Plasmodium falciparum*. Aujourd'hui, on considère que cet environnement est constitué de cinq composantes principales dans le cas du paludisme :

- L'immunité des humains ;
- La disponibilité en vecteurs ;
- La mortalité de l'hôte ;
- Les médicaments ;
- Les co-infections.

La résistance aux thérapies médicamenteuses étant traité dans une autre partie de ce dossier et le rôle des co-infections étant pour le moment mal compris, nous nous consacrerons donc ici aux autres pressions de sélection.

Nous illustrerons ici notre propos avec l'exemple de la variation antigénique de *plasmodium falciparum*. Les antigènes sont les molécules générées par le parasite qui sont reconnues par le système immunitaire de l'hôte. Chez *Plasmodium falciparum*, ces antigènes, qui caractérisent donc des souches différentes, sont codés par une famille de gène, les var, qui contiennent environ 60 copies de gènes extrêmement diversifiés au niveau de leur séquence génétique. L'expression de chacun de ces gènes contrariant l'expression des autres copies, le parasite exprime majoritairement une seule copie de ces gènes en même temps. En conséquence, les anticorps sont produits par le système immunitaire contre la souche dominante à l'intérieur de l'homme.

Lorsque beaucoup d'anticorps sont produits, cette souche est donc très combattue par le système immunitaire et devient moins fréquente ; les autres souches possédant ainsi un avantage car ils n'existent pas (encore) d'anticorps contre elles. Ainsi, une nouvelle souche devient dominante, est de nouveau combattue par le système immunitaire, puis remplacée par une nouvelle souche qui n'est pas encore reconnue par le système immunitaire, et ainsi de suite...

Cet « échappement immunitaire », qui prend place à l'intérieur de l'homme, a de nombreuses conséquences pour la biologie et la transmission de *Plasmodium falciparum*. En effet, ce mécanisme rallonge considérablement la durée d'infection du paludisme, période durant laquelle l'individu est malade. L'autre conséquence est que de très nombreuses souches différentes de paludisme circulent en même temps dans une population, augmentant de facto les opportunités de transmission car chaque individu de la population humaine n'est jamais immunisé contre toutes ces souches qui circulent en même temps.

### **... mais fait aussi évoluer les hommes**

Mais l'environnement auquel doit s'adapter le parasite évolue également. En effet, la mortalité infligée par le paludisme est telle que cette maladie est connue pour avoir modifié l'évolution... des hommes. Certaines maladies héréditaires, en particulier celles entraînant des désordres sanguins, ont pu être sélectionnées au cours de l'évolution humaine grâce à la protection qu'elles confèrent face aux cas graves de paludisme.

C'est le cas de la maladie dite de l'anémie à cellules falciformes (aussi appelé drépanocytose). Cette maladie, transmise par les gènes et donc soumise à la sélection naturelle, est caractérisée par des globules rouges qui prennent la forme d'une faucille. Cette malformation du système sanguin peut se révéler extrêmement grave si les symptômes ne sont pas traités correctement, l'espérance de vie des sujets atteints non traités ne dépassant généralement pas les 30 ans. Néanmoins, ces globules rouges malformés sont de moins bonnes ressources pour *Plasmodium falciparum*, diminuant ainsi le taux de réplication du parasite dans l'organisme humain. Il a ainsi été constaté que les personnes atteintes de drépanocytose sont « protégées » contre les formes neurologiques graves de paludisme causé par *Plasmodium falciparum*.

### **De multiples conséquences pour la lutte**

L'évolution de *Plasmodium falciparum* au moyen de la sélection naturelle influe donc énormément sur la transmission de la maladie, sur certains traits de celle-ci comme la durée d'infection, ainsi que sur les moyens utilisés pour la contrôler. L'exemple récent de la résistance aux traitements médicamenteux en est la parfaite illustration. Il est aussi l'illustration de la « course aux armements » qui est menée entre le pathogène et les moyens de lutte. Il a par exemple été montré qu'un potentiel vaccin administré en masse pourrait sélectionner des souches de paludisme plus nocives que celles circulant actuellement, selon si le vaccin cible l'entrée du pathogène dans l'organisme, sa réplication ou sa toxicité. Il est donc primordial de comprendre l'impact des mesures de santé publique sur l'évolution de ce pathogène avant d'imaginer une administration massive.

De plus, le cycle de transmission complexe de ce pathogène, entre un moustique et un humain avec des stades différents chez chacun de ces hôtes, rend la compréhension de sa dynamique évolutive particulièrement délicate, ce phénomène étant, de plus, accentué par tous les changements environnementaux qui contraignent également l'évolution des moustiques. C'est le bénéfice que l'on peut retirer de l'intégration de la biologie évolutive en médecine qui est en train de devenir aujourd'hui une priorité de recherche.

## **MODÉLISATION DU PALUDISME**

### **La modélisation épidémiologique et le paludisme : Ronald Ross**

La modélisation mathématique est née grâce au paludisme. Cette méthodologie scientifique, qui décrit à l'aide d'équations mathématiques la diffusion d'une maladie, a été et est de plus en plus utilisée pour concevoir des stratégies de santé publique efficaces. Médecin bactériologiste au sein de l'armée britannique et entomologiste reconnu, Ronald Ross est assurément au Panthéon des scientifiques qui ont travaillé sur le paludisme. C'est à la fin du XIXe siècle qu'il observa la présence de *Plasmodium* dans des estomacs de moustiques du genre *Anopheles*, confirmant ainsi leur implication dans la transmission du paludisme. Cette découverte, couronnée par le prix Nobel de médecine en 1902, a alors permis de poser de nouvelles bases pour la recherche scientifique sur cette maladie ainsi que d'envisager son contrôle.

C'est alors qu'il comprit, avant toute la communauté scientifique, l'importance de modéliser la transmission de cette maladie afin de comprendre comment lutter le plus efficacement contre elle. C'est dès 1911, alors que l'épidémiologie mathématique était à l'époque pratiquement inexistante, que Ross publia le premier modèle mathématique sur le paludisme. Il faudra attendre ensuite 15 ans pour que Kermack et McKendrick fassent de nouveaux développements sur ce modèle et encore 15 ans pour que ce modèle ressurgisse et commence à être réellement étudié en profondeur.

### Les modèles de Ross-MacDonald et le $R_0$

L'idée initiale de Ronald Ross, que l'on retrouve aujourd'hui encore dans la plupart de la littérature en épidémiologie mathématique, était de ne pas se focaliser sur la charge parasitaire, i.e., le nombre de plasmodium à l'intérieur de l'individu malade, mais plutôt de caractériser leur état « épidémiologique ».

En conséquence, les humains peuvent être « infectieux », en proportion  $x$ , ou non infectieux en proportion  $1-x$  (cet état est également appelé « susceptible » à la maladie). Les états possibles sont les mêmes chez les moustiques, soit  $y$  et  $1-y$  respectivement. En décrivant l'évolution de ces quatre quantités au cours du temps, on obtient les équations suivantes :

$$\frac{dx}{dt} = mab_2y(1-x) - rx$$

$$\frac{dy}{dt} = ab_1x(1-y) - \mu y$$

Les paramètres  $r$  et  $\mu$  quantifie le décès d'humains et de moustiques infectieux respectivement. Le reste de l'équation permet alors de formaliser le processus d'infection au paludisme. Ainsi, le processus d'infection d'un individu humain est formalisé par le terme :

$$mab_2y(1-x)$$

Ce processus d'infection est donc le produit de cinq quantités : (i) la proportion d'humains susceptibles,  $1-x$ , (ii) de moustiques infectieux,  $y$ , (iii) de la probabilité qu'un humain susceptible devienne infectieux après avoir été piqué par un moustique infecté,  $b_2$ , (iv) du taux de piqûre du moustique,  $a$  et enfin (v) du nombre de moustiques par individu humain,  $m$ . L'infection d'un moustique susceptible est modélisée de façon réciproque, à l'exception de la probabilité  $b_1$  qui quantifie la probabilité qu'un moustique susceptible devienne infectieux après avoir piqué un humain infecté.

Si l'aspect mathématique peut rebuter certaines personnes, force est de constater que ce modèle est d'une simplicité effarante. En effet, tout le processus d'infection, extrêmement complexe comme les autres chapitres tendent à le montrer, est simplifié au point de pouvoir être quantifié par le produit de cinq quantités.

Néanmoins, des choses extrêmement intéressantes peuvent en être dérivées. En effet, un aspect fondamental de la santé publique est de comprendre quand une épidémie peut avoir lieu et avec quelle intensité. Pour qu'une épidémie ait lieu, il faut que la quantité  $dx/dt$ , qui représente le changement d'individus infectieux humains au cours du temps, soit positif afin que la quantité  $x$  augmente au cours du temps. Si  $dx/dt$  est négatif, la quantité  $x$  va alors diminuer et une épidémie ne sera pas possible.

Le principal intérêt de ce modèle est de pouvoir décrire mathématiquement cette condition d'épidémie. D'un point de vue mathématique, on calcule d'abord la proportion de moustiques infectés quand l'épidémie est stable (on dit « à l'équilibre ») :

$$y = \frac{ab_1}{\mu} x$$

en remplaçant la variable  $y$  dans l'équation précédente, on obtient donc :

$$\frac{dx}{dt} = \frac{ma^2b_1b_2}{\mu} x(1-x) - rx$$

la résolution de l'équation  $dx/dt=0$ , nous permet alors d'obtenir le ratio reproductif de base  $R_0$  :

$$R_0 = \frac{ma^2b_1b_2}{\mu r}$$

Le taux de reproduction de base est un concept fondamental en santé publique. D'abord, il est très facile



d'interprétation d'un point biologique. Il correspond en effet au nombre de personnes qu'un humain malade va contaminer dans une population où personne ne l'a jamais été (la population est dite alors « immunologiquement naïve »). Si le  $R_0$  est de 10, cela signifie qu'un individu infecté va infecter, en moyenne, 10 individus n'ayant jamais été infecté, chacun de ces 10 individus vont ensuite infecter à leur tour 10 autres individus susceptibles, etc.

De cette interprétation biologique émerge également le deuxième intérêt majeur de cette quantité. En effet, on aperçoit que cette quantité représente également un seuil. Si le  $R_0$  est inférieur à 1, chaque individu infecté va infecter en moyenne moins d'un autre individu et ainsi de suite jusqu'à ce que l'épidémie s'éteigne. Si au contraire elle est supérieure à 1, alors chaque individu va infecter plus d'un individu en moyenne et une épidémie est alors possible.

### **La modélisation mathématique et le contrôle**

Le taux de reproduction de base est donc très souvent utilisé dans les politiques de santé publique. En effet, cette quantité permet de comprendre comment les paramètres utilisés dans l'expression du  $R_0$  influencent la transmissibilité de la maladie. Cela permet également de quantifier comment altérer ces paramètres pour que le  $R_0$  passe en dessous de 1 et ainsi espérer un arrêt dans la transmission de la maladie. Sur les trois paramètres relevant de la biologie des moustiques, le ratio moustique/humain  $m$ , le taux de mortalité des moustiques adultes  $\mu$  et le taux de repas sanguins  $a$ , tous n'ont pas le même impact sur le  $R_0$ .

Depuis l'explosion du nombre d'études impliquant les modèles mathématiques au cours des années 1980, de nombreuses innovations sont venues se rajouter au travail pionnier de Ronald Ross. L'ajout de l'extraordinaire diversité génétique des plasmodium, la dimension spatiale qui permet de comprendre l'importance des flux d'individus et des activités humaines sur la transmission de la maladie, ou encore les facteurs environnementaux qui permettent de simuler des scénarii de changement climatique et leurs conséquences sur la transmission du paludisme sont autant d'éléments de réponses que peuvent apporter la modélisation dans la lutte contre cette maladie.

### **Auteurs :**

« Biogéographie des vecteurs du paludisme dans le monde » - **Sylvie Mangin**

« Les paludismes non humains », « Paludisme des villes, paludisme des champs », « Position taxonomique des parasites du genre Plasmodium », « La transmission moustique-Homme », « La transmission Homme-moustique » - **Vincent Robert**

« Paludisme et changement climatique » - **Didier Fontenille**

« Systématique des Plasmodium » - **Benjamin Ollomo**

« Génétique des populations et système de reproduction des Plasmodium humains » - **Thierry de Meeûs**

« Systématique et génétique » - **Frédéric Simard**

« Le comportement des vecteurs du paludisme » - **Anna Cohuet**

« Immunité des vecteurs » - **Isabelle Morlais**

« Écologie et génétique évolutive des *Plasmodium* », « Modélisation du paludisme » - **Benjamin Roche**

Conseillers scientifiques du dossier : **Didier Fontenille, Philippe Deloron**