

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi



Faculté de Pharmacie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2024 - 2025 N°...../.....

TITRE

**EVOLUTION DES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES ET
BIOCHIMIQUES AU COURS DE L'ESSAI CLINIQUE DE PHASE
II DE L'ANTICORPS MONOCLONAL L9LS CHEZ LES ENFANTS
A KALIFABOUGOU, MALI.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le **02/12/2025** devant la Faculté de Pharmacie.

Par : **M. TEME Issa Ingri dit Seydou**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'État)

Jury

Président du jury :	TRAORE	Boubacar, Professeur
Membres :	ZEGUIME	Amatigué, Pharmacien Biologiste
	TOURE	Boubacar Ali, Assistant (FMOS)
Directeur :	KAYENTAO	Kassoum, Directeur de Recherche
Co-directeur :	DAMA	Souleymane, Maître de conférences

LISTE DES ENSEIGNANTS DE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2024-2025

ADMINISTRATION

Doyen : Sékou BAH, Professeur

Vice-doyen : Souleymane DAMA, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEUR HONORAIRES

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Yaya	COULIBALY	Législation
5	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
6	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
7	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
8	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
9	Amagana	DOLO	Parasitologie
10	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
11	Lassana	DOUMBIA	Chimie Minérale
12	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
13	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
14	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
15	Alou A.	KEÏTA	Galénique
16	Ousmane	KOÏTA	Biologie moléculaire
17	Mamadou	KONE	Physiologie
18	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
19	Benoit Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique/Bromatologie

20	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
21	Saïbou	MAÏGA	Législation
22	Aboubacar I	MAÏGA	Toxicologie
23	Ousmane	TOURE	Sante publique/ Environnementale
24	Mahamadou	TRAORE	Génétique
25	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

PROFESSEUR DECEDES

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
4	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
5	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
6	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
7	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
6	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique/Nutrition
7	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de Recherche	Santé publique/Biostatistique
8	Boureima	KOURIBA	Maitre de conférences	Immunologie
9	Issaka	SAGARA	Directeur de Recherche	Biostatistique
10	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître de Conférences	Bactériologie virologie
2	Charles	ARAMA	Maître de Conférences	Immunologie
3	Cheick Amadou	COULIBALY	Maître de Conférences	Entomologie/parasitologie
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de Conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de Conférences	Biologie moléculaire
6	Souleymane	DAMA	Maître de Conférences	Parasitologie -Mycologie
7	Antoine	DARA	Maître de Conférences	Biologie Moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Maître de Conférences	Biotechnologie Microbien.
9	Kléligui Casimir	DEMBELE	Maître de Conférences	Biochimie Clinique
10	Seidina S. A.	DIAKITE	Maître de Conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maître de Conférences	Epidémiologie
12	Yaya	GOITA	Maître de Conférences	Biochimie Clinique
13	Ibrehima	GUINDO	Maître de Conférences	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Maître de Conférences	Biologie moléculaire
15	Almoustapha I.	MAÏGA	Maître de Recherche	Bactériologie-Virologie
16	Mamoudou	MAÏGA	Maître de Conférences	Microbiologie
17	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de Conférences	Parasitologie-Mycologie
18	Dinkorma	OULOGUEM	Maître de Conférences	Biologie Cellulaire
19	Fanta	SANGHO	Maître de Conférences	Santé Publique /Santé communautaire
20	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de Conférences	Epidémiologie
21	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de Recherche	Biostatistique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
2	Djénéba	COULIBALY	Maître-Assistant	Nutrition/Diététique
3	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
4	Issa	DIARRA	Chargé de Recherche	Immunologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
2	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
3	Bakary	FOFANA	Attaché de Recherche	Recherche clinique
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
5	Moussa Bamba	KANOUTE	Attaché de Recherche	Bioinformatique
6	Falaye	KEÏTA	Attaché de Recherche	Santé publi./Santé Environn.
7	N'DeyeLallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
8	Oumou	NIARE	Attaché de Recherche	Biologie appliquée
9	Zana Lamissa	SANOGO	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
10	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Recherche	Entomologie/parasitologie
11	Aliou	TRAORE	Attaché de Recherche	Sciences biologiques appli.
12	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie/ Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCE/MAITRE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Loséni	BENGALY	Maître de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Issa	COULIBALY	Maître de Conférences	Gestion
3	Adama	DENOU	Maître de Conférences	Pharmacognosie
4	Mahamane	HAIDARA	Maître de Conférences	Pharmacognosie
5	Adiaratou	TOGOLA	Maître de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Bakary Moussa	CISSE	Maître-Assistant	Galénique
2	Ballà Fatogoma	COULIBALY	Maître-Assistant	Pharmacie hospitalière
3	Sekou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Hamma Boubacar	MAGA	Maître-Assistant	Galénique
5	Aminata Tiéba	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacie hospitalière

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAIGA	Assistant	Législation
6	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORE	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie

3. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maître de Conférences	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maître de Conférences	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maître de Conférences	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Maître de Conférences	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Maître de Conférences	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Maître de Conférences	Bromatologie Chef de DER
7	Karim	TRAORE	Maître de Conférences	Pharmacologie

4. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalane Bernadette	COULIBALY	Maitre-Assistant	Chimie-Ana/Bromatologie

5. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Analytique
2	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
3	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
4	Mohamed	TOURE	Assistant	Pharmacologie

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
-	-	-	-	-

MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maître de Conférences	Botanique-Biologie végétale Chef de DER
2	Boubacar	YALCOUYE	Maître de Conférences	Chimie organique

1. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Joseph Sékou B.	DEMBELE	Maître-Assistant	Biologie végétale
2	Modibo	DIALLO	Assistant	Genetique
3	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

2. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	Prénoms	Nom	Grade	Spécialité
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
3	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Mahamoudou	KONE	Droit et éthique
7	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
8	Modibo	SANGARE	Anglais
9	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
10	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
11	Fana	TANGARA	Mathématiques
12	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
13	Boubacar	ZIBEIROU	Physique

Bamako, le 07 Octobre 2025

P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal



Seydou COULIBALY
Administrateur Civil



Dédicaces

Le présent travail est dédié à ces merveilleuses personnes :

A feu Ingri dit Seydou

Cher père vous avez semé, labouré, hélas ! Allah a décidé que la récolte se fera sans vous. Malgré, vous demeuré éternel dans mon cœur. Vous avez été un rempart contre mon environnement, les mauvaises fréquentations. Vous êtes mon modèle, mon guide, ma source de motivation, avec vous, j'ai toujours baigné dans l'innocence de l'enfance, la sagesse des temps anciens, la fierté d'un homme de valeur, le sens du partage exceptionnel. Autodictate, communiquant orpère, votre amour pour la connaissance a esquissé ma curiosité, votre sens de l'écoute était mon refuge à bien des égards, et votre gentillesse m'a ouvert des portes. Vos conseils sont une ressource intarissable à chaque période sombre, vos principes sont l'ossature de ma personnalité, votre rigueur pour le travail bien est mon modèle de vie. Puisse Allah vous accueillir dans son immense paradis et me donne la force de rendre digne !!!

A ma mère Rokia YALCOUYE

Chère mère, il m'est pratiquement impossible de faire la description de votre apport à ce travail. Vous êtes une éducatrice invincible, une travailleuse infatigable, une combattante de tout le front. Vous avez éveillé ma curiosité, essouffler ma vision, raviver ma passion pour la science. Vous m'avez protégé, nourri, insufflé à mon cerveau votre désir de devenir Docteur un jour et je suis heureux de l'avoir réalisé. J'ai découvert à vos côtés, mes premiers sentiments, partager avec vous mes sourires et mes revers. A jamais, je vous en serais éternellement reconnaissant. Puisse Allah vous donner longue vie et vous faites profiter des fruits de vos durs labeurs !!!

A feu Abdoulaye et feu Salimata GUINDO

Merci de votre apport dans l'émerveillement et au rayonnement de notre famille. Vous êtes parties si brusquement, qu'il nous a fallu beaucoup de temps pour vous pleurer. Votre sens du sacrifice, votre dévouement m'a toujours surpris. Je me suis toujours senti béni de vous avoir, et en parfaite harmonie au sein de notre famille, que je me suis toujours vanter d'avoir deux mères. Puisse Allah vous accueillir dans son immense paradis et consolide nos liens !!!

Remerciements

L'exercice auquel je m'adonne, est un des plus difficile et ne saurait nullement dénombrer les généreuses personnes qui ont gracieusement contribué à ce modeste travail : A Allah, le tout puissant, le miséricordieux. Seigneur de l'univers. Que ta paix son sur notre bien-aimé prophète, sa famille ainsi que ces fidèles compagnons. Amin !!!

A mon pays le Mali : merci pour la gratuité de l'étude qui brille comme un phare, guidant ainsi les jeunes maliens vers un avenir radieux et plein d'espoir. En effet, ce lait nourricier fut une aubaine pour nous car il nous a permis de déjouer les pronostics, de s'élever au-dessus des prédispositions environnementales et sociétales. Merci pour cet investissement, nous en sommes les fruits et nous bâtissons un Mali plus radieux, terre de paix et de prospérité.

A Professeur Amagana DOLO : merci pour votre encadrement, pendant lequel j'ai côtoyé votre savoir-être, votre ponctualité, votre savoir-vivre, votre patience, votre ténacité et surtout votre rigueur scientifique. J'ai été impressionné par votre savoir-vivre, épice de votre modestie témoin privilégié de votre sagesse couplée avec votre sens de l'humour qui décripait les tensions, rendait le respect réciproque tout en aiguisait l'esprit critique. Vous enseignez par l'exemple, vous guidez avec patience, vous illuminez par la densité de votre savoir, et vous étonné par votre simplicité. Qu'Allah vous donne longue vie !!!

A Professeur Abdoulaye Kassoum KONE : par l'heureux des hasards j'ai bénéficié de votre enseignement, et qui m'a initié aux bonnes pratiques de laboratoire, aux diagnostics des maladies parasitaires. Votre disponibilité à nos sollicitations fut sans équivoque, votre pragmatisme, votre abord facile nous a constamment marqué et motivé. Puisse Allah vous donné longue et exauce vos vœux !!!

A Docteur Aïssata ONGOÏMBA, Dr KEITA, Dr BOUARE et à toute l'équipe du LIG : merci pour le cadre d'accueil, pour l'accompagnement tout long de ce parcours dynamisant qu'offre la recherche, pour les conseils. Votre leadership, vos qualités d'organisation nous ont marqué et motivé. Ce travail est la suite de vos innombrables et constants efforts. Qu'Allah vous donne longue vie et vous comble de bonheur !!!

A mon oncle Docteur Harouna, Yacouba et Dramane YALCOUYE: c'est en partir grâce à vos conseils que nous en sommes là. Vous avez su donner à mes ambitions un caractère plus réaliste, plus dynamique du fait de votre clairvoyance, votre expérience et surtout votre rigueur. Merci pour vos précieux et indispensable conseils. Qu'Allah vous agrée et vous donne longue vie !!!

Aux Bâisseurs FMOS\FAPH et à l'Union de l'INFSS : merci pour vos cours de soutiens indispensables et inestimables. Qu'Allah vous en récompense !!!

A mes frères Ibrahima, Daouda, Abdoulaye, Bah, Babey, Alassane, Nouh et sœurs Djeneba, Fatoumata, Bintou, Mariam, Aminata : merci pour votre soutien, votre fraternité, votre loyauté, votre présence, encouragement tout au long de ce parcours fastidieux. Qu'Allah nous agrée et consolide nos liens !!!

A Team Exposé : merci pour le parcours sans faute, les astuces de dernières minutes, les résumés des cours et surtout d'avoir transformé ces moments stressants en dynamique sociale de critique constructive, où chaque différence trouvait sa raison. Qu'Allah nous accompagne !!!

A Pharmed : merci pour vos sorties récréatives, vos moments de gaieté, merci pour l'esprit d'équipe, de partage forgé au tour de l'idéal commun. Qu'Allah consolide nos liens !!

A la pharmacie Kofan, Dr Diarra, internes Firdaws, Dia, Diallo : merci pour le cadre d'apprentissage offert, la confiance accordée et la patience. Qu'Allah nous accompagne !!!

A Oumar et Aminata TEME : vous avez contribué à mon émerveillement du fait de votre inestimable investissement pour mon éducation. Qu'Allah vous en récompense !!!

A la famille COULIBALY et DEMBELE : chez vous, nous sommes toujours sentis chez soi avec respect et courtoisie. Un toit presque gratuit, des repas gratuits, un cadre familial agréable et dynamisant. Merci pour tout et qu'Allah vous en récompense !!

A mes enseignants du secondaire Youssouf et Issiaka KEITA : il est difficile de nos jours de trouver des enseignants de votre calibre aussi dévoués, ouverts, strictes, disponibles, inspirants que vous. Je tiens à vous remercier pour la gratuité de vos cours, vos précieux conseils, vos modèles de vie et surtout la confiance accordée. Puisse Allah vous en récompenser au centuple vos efforts **fondamental Ina YARO, Agni, TIGANA, BAGAYOKO :** vous êtes incontestablement les architectes, les bâtisseurs, les sacerdoxes de notre éducation. A votre contact nous avons découvert nos premiers mots en cette langue étrangère, trouvé des mères, des pères qui intrigent!!!

A mes enseignants du second cycle par leur savoir, leur dynamisme à transmettre amour et joie du travail. Puisse Allah vous en récompenser au centuple vos efforts !!!

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maitre et président du jury

PROFESSEUR Boubacar TRAORE :

- ✚ Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie ;
- ✚ Ex-doyen de la Faculté de Pharmacie ;
- ✚ Chef de l'unité du laboratoire immunogénétique (LIG) du centre de recherche et de formation sur les parasites et les microbes (PMRTC) ;
- ✚ Directeur Scientifique ICER / Mali ;
- ✚ Enseignant-Chercheur ;
- ✚ Membre fondateur de la SOPAMYM et de la SOMI ;

Cher maitre,

Vous nous avez fait honneur en acceptant de présider le jury de ce travail malgré vos multiples responsabilités. Votre rigueur scientifique, votre dévouement et votre humanisme font de vous un modèle pour nous la jeune génération.

Recevez cher maitre, l'expression de notre plus grand respect et reconnaissance

A notre maitre et juge

Dr Amatigué ZEGUIME

- ✚ PharmD, Master en mycologie
- ✚ Lab-Manager au laboratoire clinique (CAP-Lab) du PMRTC
- ✚ DES Biologie clinique en cours
- ✚ MARCAD-Plus PhD Fellow

Cher Maître,

C'est pour nous un immense plaisir de vous avoir parmi les membres de ce jury. Nous avons été très honorés par votre constante disponibilité, votre pédagogie, votre rigueur du travail bien fait, qui ont été indispensables à la réalisation de ce travail.

Permettez-nous cher maitre, de vous exprimer nos sincères remerciements.

A notre maitre et juge

Dr Boubacar Ali TOURE

- ✚ Médecin hématologiste
- ✚ Attestation de formation spécialisée en hématologie clinique de l'Université Claude Bernard Lyon 2
- ✚ DU de drépanocytose de l'Université Paris Descartes
- ✚ Assistant en hématologie clinique à la FMOS
- ✚ Responsable de l'unité consultation hospitalisation du CRLD
- ✚ Membre de GRAD6 (Groupe des Référents Médicaux Ouest Africains et Malgache de lutte contre la Drépanocytose)
- ✚ Membre du groupe des experts pour l'élaboration d'un guide africain de prise en charge de la Drépanocytose
- ✚ Membre de la SoMaHO (Société Malienne d'hématologie et d'oncologie)
- ✚ Membre de la SAFHEMA (Société Africaine Francophone d'hématologie)
- ✚ Membre de la SFH (Société Française d'Hématologie)

Cher maitre,

Nous avons été particulièrement touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre abord facile, votre sens aigu du détail ont largement contribué à améliorer de la qualité de ce travail.

Soyez rassurer cher maitre de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Codirecteur de thèse

Professeur Souleymane DAMA

- + Doctorat en Pharmacie
- + Vice-doyen de la Faculté de Pharmacie
- + PhD en Parasitologie
- + Spécialiste en Parasitologie préclinique et clinique
- + Maître de conférences en Parasitologie/mycologie à la faculté de pharmacie
- + Enseignant-Chercheur au PMRTC parasitologie

Cher Maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de codiriger ce travail, malgré vos multiples occupations. Votre tendresse, votre gentillesse, vos critiques et vos suggestions ont été d'un apport capital pour l'amélioration de la qualité de ce document.

Pour cette occasion nous tenons à vous témoigner notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre maître et directeur de thèse :

PROFESSEUR Kassoum KAYENTAO

- + MD, MPH, PhD
- + Directeur de recherche en Biostatistique/Santé publique ;
- + Responsable adjoint de l'unité Paludisme et grossesse ;
- + Directeur Scientifique adjoint LIG/ICER ;
- + Enseignant-Chercheur.

Cher maître,

Nous vous remercions d'avoir accepté ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines, votre simplicité, votre éloquence font de vous un maître exemplaire.

Nous vous rassurons cher maître de notre profond respect.

Sigles et abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique
ARN	Acide ribonucléique
ALAT	Alanine-Amin-o-Transférase
An	<i>Anopheles</i>
Ac	Anticorps
AcM	Anticorps monoclonaux
AMA-1	Apical membrane protein-1
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASAT	Aspartate-Amin-o-Transférase
PMRTC	Centre de recherche et de formation sur les parasites et les microbes
CSCom	Centre de Santé Communautaire
CRLD	Centre Recherche et Lutte contre la Drépanocytose
CSA	Chondroïtine Sulfate A
PfCSP	Circumsporozoïte de <i>P. falciparum</i>
CD	Classe de différenciation
CTA	Combinaison Thérapeutique d'Artémisinine
CGMH	Concentration Globulaire Moyenne de l'Hémoglobine
CRT	Créatininémie
DEAP	Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires
D.U	Diplôme Universitaire
DARC	Duffy Antigen Receptor for Chemokines
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
FAPH	Faculté de Pharmacie
G/l	Giga par litre
GB	Globule blanc
GR	Globule rouge
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GE	Goutte épaisse
g/dl	Gramme par décilitre
GRAD6	Groupe des Référents Médicaux Ouest Africains et Malgache de lutte contre la Drépanocytose
Hb	Hémoglobine

HLA	Human leucocyte Antigen
Ig	Immunoglobuline
IFN-γ	Interféron gamma
IL	Interleukine
ICER	International Center for Excellence in Research
J	Jour
Km²	Kilomètre carré
LIG	Laboratoire d'Immuno-génétique
pLDH	Lactate Déshydrogénase de plasmodium
MSP1	Merozoite Surface Protein 1
MESH	Merozoite Surface Sheddase
μl	Microlitre
μmol/l	Micromole par litre
mg	Milligramme
NIH	National Institutes of Health
NK	Natural Killer
OMD	Objectifs du Millénaire pour le Développement
OHVN	Office de la Haute vallée du Niger
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PfEMP1	<i>P. falciparum</i> -Erythrocyte Membrane Protein-1
pg	Picogramme
<i>P</i>	<i>Plasmodium</i>
CSP	Protéine Circumsporozoïte
HRP2	Protéine Riche en Histidine 2
QBC	Quantitative Buffy Coat
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
RON	Rhoptry Neck Protein
SAFHEMA	Société Africaine Francophone d'hématologie
SOMI	Société de Médecine Interne
SOPAMYM	Société de Parasitologie et de Mycologie du Mali
SAF	Société Française d'Hématologie
SoMaHo	Société Malienne d'hématologie et d'oncologie
SPZ	Sporozoïtes
SNISS	Système National d'Information Sanitaire et Sociale
TCAC	Taux de Croissance Annuel Composé

TR	Taux de réticulocyte
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TDR	Tests de diagnostic rapide
SST	Tube separateur de serum
TNF	Tumor necrosis facteur
UI/L	Unité internationale par litre
VAN	Valeur absolue de neutrophile
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHC	Virus de l'hépatite C
VGM	Volume Globulaire Moyen

Liste des tableaux

Tableau I : Lieu du déroulement et les étapes du cycle.	8
Tableau II : Posologie d'artéméther-luméfantrine.	17
Tableau III : Posologie des antipaludiques injectables	17
Tableau IV : Quelques avancés historiques des AcM.	27
Tableau V: Valeurs normales de Globules rouges en fonction de l'âge et du sexe.	32
Tableau VI: Taux d'hématocrite en fonction de l'âge et du sexe.	33
Tableau VII: Taux d'hémoglobine en fonction de l'âge et du sexe	33
Tableau VIII : Variation et dénomination du VGM.	34
Tableau IX : Variation et dénomination de la CCMH	34
Tableau X : Variation et dénomination de la TCMH.	35
Tableau XI : Valeur du Taux de Réticulocyte (TR) selon l'âge et le sexe.	35
Tableau XII : Valeurs normales des GB en fonction de l'âge et du sexe	36
Tableau XIII : Valeurs normales des Plaquettes	36
Tableau XIV : Valeurs normales de la créatininémie en fonction de l'âge et sur sexe	39
Tableau XV : Valeurs des transaminases en fonction du sexe.	42
Tableau XVI : Affectation et dosage de produit d'étude par groupe	52
Tableau XVII : Répartition des participants selon le site.	54
Tableau XVIII : Répartition des participants selon l'ethnie	54
Tableau XIX : Répartition des participants selon le genre.	55
Tableau XX : Répartition des participants par tranche d'âge	55
Tableau XXI : Corrélation entre les valeurs d'étude d'Hb et celles de référence.	57
Tableau XXII : Corrélation entre les valeurs d'étude de la numération plaquettaire et celles de référence	59
Tableau XXIII : Corrélation entre les valeurs d'étude de la numération des globules blancs et celles de référence.	61
Tableau XXIV : Corrélation entre les valeurs d'étude de la valeur absolue de neutrophile et celles de référence.	63
Tableau XXV : Corrélation entre les valeurs d'étude de CRT et celles de référence.	65
Tableau XXVI : Corrélation entre les valeurs d'étude d'ALAT et celles de référence.	67

Liste des figures

Figure 1 : Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	11
Figure 2 : Cible des vaccins antipaludiques	20
Figure 3 : Les différentes phases d'un essai clinique.	23
Figure 4 : Critères d'évaluation clinique et stratégies analytiques pour les AcM réduisant morbi-mortalité palustre.	24
Figure 5 : Cycle biologique de <i>P. falciparum</i> et le mécanisme d'action de l'AcM L9LS.	30
Figure 6 : Carte sanitaire de Kalifabougou.	44
Figure 7 : Courbe de température de Kalifabougou en 2016.	47
Figure 8 : Courbe de pluviométrie de Kalifabougou	48
Figure 9 : Distribution du taux d'hémoglobine selon les visites.....	56
Figure 10 : Evolution des moyennes du taux de l'hémoglobine selon les visites et les bras	56
Figure 11 : Distribution la numération plaquettaire selon les visites	58
Figure 12 : Evolution de la numération plaquettaire selon les visites et les bras	58
Figure 13 : Distribution de la numération des globules blancs selon les visites	60
Figure 14 : Evolution de la numération des globules blancs selon les visites et les bras.....	60
Figure 15 : Distribution de la valeur absolue de neutrophile selon les visites	62
Figure 16 : Evolution de la valeur absolue de neutrophile selon les visites et les bras	62
Figure 17 : Distribution de la Créatininémie selon les visites.....	64
Figure 18 : Evolution de la moyenne de créatininémie selon les visites et les bras.....	64
Figure 19 : Distribution de l'ALAT selon les visites.....	66
Figure 20 : Evolution de la moyenne d'ALAT selon les visites et les bras	66

TABLE DES MATIERES

Sigles et abréviation.....	XVI
1 Introduction	1
2 Objectifs de l'étude.....	4
2.1 Objectif général	4
2.2 Objectifs spécifiques	4
3 Généralités	5
3.1 Généralités sur le paludisme.....	5
3.2 Généralités sur la vaccination.....	18
3.3 Généralité sur les Anticorps monoclonaux.....	25
3.4 Généralités sur les Paramètres biologiques	31
4 Matériels et Méthodes.....	44
4.1 Site de l'étude.....	44
4.2 Type d'étude	48
4.3 Période de l'étude.....	48
4.4 Population d'étude.....	48
4.5 Echantillonnage	48
4.6 Calcul de la taille de l'échantillon	48
4.7 Critère de sélection et de recrutement des volontaires.....	49
4.8 Enroulements des volontaires.....	50
4.9 Organisation du travail	50
4.10 Techniques de laboratoire	51
4.11 Procédure d'administration des produits d'investigations.....	52
4.12 Considérations éthiques	52
4.13 Collecte, saisi et traitement des données	53
5 Résultats	54
5.1 Données socio-démographiques	54
5.2 Résultats hématologiques	56
5.3 Résultats biochimiques	64
6 Discussion.....	68
6.1 Limite de l'étude	68
6.2 Aspects socio-démographiques	68
6.3 Aspects hématologiques	68

6.4 Aspects biochimiques.....	70
7 Conclusion et Recommandations.....	72
7.1 Conclusion.....	72
7.2 Recommandations	73
8 Références bibliographiques.....	74
9 Annexes	85

1 Introduction

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile, hémolysante dû au développement dans l'organisme d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la pique infestante d'un moustique femelle du genre *Anophèles* lors de son repas sanguin [1]. Il existe de nos jours six espèces de *Plasmodium* inféodées à l'homme dont : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*; parasite habituel du singe Macaque (*Macaca fascicularis* ou *M. nemestrina*), et *P. cynomolgi* d'origine simienne découvert en Malaisie [2].

De nos jours, le paludisme demeure la première endémie parasitaire mondiale, et un problème de santé publique récurrent. Au niveau mondial, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a relevé au total de près de 249 millions de cas enregistré, et près de 600 000 de décès liés au paludisme. Ce qui dénote de l'impact négatif de la pandémie à covid-19 sur les perturbations des services sanitaires. Toutefois des progrès notables ont été réalisé, en particulier dans la certification, où plus d'une quarantaine de pays ont été déclaré exempts de paludisme et d'autres sont en bonnes voies d'être certifier [3, 4].

L'Afrique demeure la région la plus lourdement touchée par ce fléau, avec près de 233 millions de cas enregistré, soit 94% de tous les cas, et 580 000 décès liés au paludisme, soit 95% de décès, ajouté à une nette amélioration des décès relatifs aux enfants de moins de 5 ans, qui était 91% en 2000, 78% en 2022, et 76% en 2023. Par ailleurs, l'Afrique de l'Ouest représente à elle seule près de 45,8% de tous les cas et près de 51,3% des décès liés au paludisme [5, 6].

Le Mali représentait en 2023, près de 3,1% des cas et 2,4% des décès associés au paludisme au niveau mondial, et 6,6% des cas en Afrique de l'Ouest. Il a noté qu'entre 2022-2023, l'incidence du paludisme a baissé de 2%, passant de 353 à 346 pour 1 000 personnes à risque, et une baisse de 31% des décès liés au paludisme passant de 0,87 à 0,6 pour 1 000 habitants à risque [7]. En outre, le taux de létalité était de 1,28% dans le pays, dont les pics étaient observés au Nord du pays, avec comme points culminants Kidal (4,87 %), et Tombouctou (3,79 %) et pour base Ménaka et Taoudéni (0,52 %) d'après l'annuaire 2023 du Système National d'Information Sanitaire et Sociale (SNISS) [8].

Face à l'émergence des moustiques résistants aux insecticides utilisés en santé publique, ajouté à la prolifération en Afrique d'espèce envahissante comme *Anopheles stephensi*, d'une part [9], d'autre part des plasmodies résistantes aux antipaludiques notamment *P. falciparum* (près 99,7% des décès dans le monde). Avec ce constat l'OMS, vise l'élimination du paludisme par la mise en place de nouveaux outils de lutte plus performants et plus sophistiqués contre le paludisme [10]. Ainsi, elle mise sur la vaccination, qui comme outil providentiel et efficace pourrait faire face aux défis paludiques, en particulier pour l'Afrique dont le portrait sombre est à la fois un désastre générationnel, et économique [9].

Ainsi le RTS,S/AS01 est devenu le premier vaccin antipaludique pré-érythrocytaire dans un essai de phase III, fût recommandé par l'OMS en 2021, avec une efficacité de 36% contre le paludisme clinique sur une période de 4 ans chez les enfants âgés de 5 à 17 mois pour 4 doses du vaccin [11]. Suivi en octobre 2023, par le R21/Matrix-M, un vaccin pré-érythrocytaire sûr recommandé par l'OMS, avec une efficacité de 66% pendant 12 mois suivant l'administration des trois premières doses. Et la quatrième dose administrée 1an après la troisième maintient l'efficacité du vaccin. Par ailleurs, au moins 28 pays d'Afrique prévoient d'introduire un vaccin antipaludique recommandé par l'OMS dans le cadre de leurs programmes nationaux de vaccination dont le Mali [12]. En outre, l'objectif vaccinal demeure l'induction d'une protection élevée et durable contre le paludisme.

Les anticorps monoclonaux (AcM) font parties depuis fort longtemps de l'arsenal thérapeutique et ont servi à la prise en charge de nombreuses pathologies telles que les maladies auto-immunes, les cancers, la pandémie à Covid-19 avec des résultats inédits [13]. Ainsi le programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS recommande de renforcer la recherche et le développement de nouveaux outils technologiques permettant l'élimination du paludisme. A cet égard, les AcM figurent parmi ces nouveaux outils et inhibent la multiplication du parasite dans le sang [9]. L'outil technologique à base d'AcM à même d'atteindre l'objectif vaccinal contre le paludisme s'est dessiné, et constitue une voie d'or pour compléter les contre-mesures existantes.

En effet le CIS43LS, est un AcM isolé chez les sujets immunisés avec des sporozoïtes de *P. falciparum* vivants atténués par irradiation et qui neutralise les sporozoïtes en se fixant entre la partie N-terminale et les motifs répétés de la CSP (Protéine Circumsporozoïte). En outre, il s'est révélé efficace à 88% pour prévenir l'infection contre le paludisme à *P. falciparum* au cours d'une saison de paludisme intense de 6 mois. L'essai a porté sur des adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans dans les communautés rurales de Kalifabougou et Torodo, au Mali [11].

Le L9LS est la deuxième génération du CIS43LS, un AcM puissant et sûr qui cible un épitope jonctionnel conservé sur la protéine Circumsporozoïte de *P. falciparum* (PfCSP), dont la phase I chez les adultes a donné une efficacité protectrice de 88,2% contre le paludisme, avec des résultats prometteurs les premiers d'une longue série [14]. A posteriori ceux-ci ont conduit à la phase II, avec deux (2) essais de grande envergure de l'AcM L9LS, chez les enfants et les adultes en cours dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne notamment le Mali [15].

Par ailleurs le TB31F, est un AcM qui cible la protéine de surface des gamétocytes mâles *Pfs48/45* dont la phase I au Pays Bas a démontré sa bonne tolérabilité, en plus d'une efficacité protectrice de plus de 5 mois pour une dose intraveineuse unique de 10 mg/kg [16]. En outre, d'autres AcM sont au stade préclinique avec différentes cibles antigéniques telles que les sporozoïtes, les mérozoïtes, les trophozoïtes ainsi que les gamétocytes [17].

Ainsi l'évaluation de l'innocuité, de la tolérance, de la toxicité, de l'efficacité d'un produit expérimental, passe nécessairement par l'inclusion et le suivi des participants en bonne santé dans un essai clinique où les paramètres biologiques sont fréquemment mesurés pour déterminer l'innocuité du produit d'investigation [18].

La présente étude vise à évaluer l'évolution de la distribution des paramètres hématologiques et biochimiques chez les enfants à Kalifabougou, au cours de l'essai clinique phase II de l'AcM L9LS.

2 Objectifs de l'étude

2.1 Objectif général

Evaluer l'évolution de la distribution des paramètres hématologiques et biochimiques au cours de l'essai clinique de l'anticorps monoclonal L9LS de phase II chez les enfants à Kalifabougou, Mali.

2.2 Objectifs spécifiques

- ✚ Déterminer la distribution des paramètres hématologiques chez les enfants pendant les différentes visites de suivi ;
- ✚ Déterminer la distribution des paramètres biochimiques chez les enfants pendant les différentes visites de suivi;
- ✚ Mesurer l'innocuité biologique à travers les variations de doses de l'anticorps monoclonal L9LS ;
- ✚ Comparer les valeurs établies de l'étude avec celles utilisées pendant la validation des résultats.

3 Généralités

3.1 Généralités sur le paludisme

Le paludisme est une protozoonose qui demeure encore l'un des grands fléaux des zones tropicales chaudes et humides à l'origine d'une mortalité importante [19]. En effet, initialement le paludisme fut associé aux miasmes des marais d'où l'étymologie, du latin palus « marais » et malaria de l'italien mal aria « mauvais air » [20]. En dépit, des progrès enregistrés, un enfant de moins de 5 ans en meurt chaque minute dans le monde [21], et ceux parvenant à survivre peuvent présenter de graves troubles d'apprentissage et d'atteintes cérébrales diverses [20]. En outre, il est aussi la principale cause d'absentéisme professionnel, soit une perte annuelle, évaluée à hauteur d'un demi-milliard en travail journalier [22], de plus son élimination pourrait tonifier l'économie africaine à hauteur de 127 milliards de dollars, et près de 81 milliards de dollars en commerce international d'ici 2030 d'après Oxford Economics Africa [23]. En outre, les Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) ont permis de réduire à 37% l'incidence du paludisme et à 60% le taux de décès dans le monde, en plus les piliers de cette stratégie technique mondiale contre le paludisme sont axés ainsi :

- ✚ assurer l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme ;
- ✚ accélérer les efforts d'élimination et l'atteinte du statut zéro cas de paludisme ;
- ✚ et de transformer la surveillance du paludisme en une intervention de base [24].

3.1.1 Agents pathogènes

Le paludisme est causé par des parasites protozoaires du genre *Plasmodium* [25].

Règne	<i>Eukaryota</i>
Division	<i>Alveolata</i>
Phylum	<i>Apicomplexa</i>
Classe	<i>Aconosidasida</i>
Ordre	<i>Haemospororida</i>
Famille	<i>Plasmodiidae</i>
Genre	<i>Plasmodium</i>

Il existe plus 200 espèces de *Plasmodium* infestantes pour les animaux [26] dont cinq (5) espèces importantes pour la santé publique, en particulier *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. knowlesi*. Cependant, il convient de noter que des cas d'infections humaines à l'origine d'autres espèces simiesques ont été rapportés en particulier *P. inui (en)*, *P. simiovale*, *P. brazilianum*, *P. schwetzi* et *P. simium*. En outre, des études génomiques renseignent sur cette transition des espèces plasmodiales du singe à l'homme [27].

3.1.2 Vecteurs

Les moustiques qui transmettent le parasite à l'être humain appartiennent au genre *Anopheles*.

Phylum	<i>Arthropoda</i>
Classe	<i>Insecta</i>
Ordre	<i>Diptera</i>
Sous-classe	<i>Nematocera</i>
Famille	<i>Culicidae</i>
Sous-famille	<i>Anophelinae</i>
Genre	<i>Anopheles</i>

Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température avec un optimum situé entre 20 et 30°C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours [28].

Par ailleurs, sur 486 espèces anophéliennes, 60 sont anthropophiles, dont 10 espèces assurent à 99% la transmission du paludisme dans le monde. En revanche, elles sont presque absentes dans les grandes villes et en hautes altitudes [29].

Au Mali, les principaux vecteurs du paludisme sont membres du groupe *Anopheles funestus* et le complexe *An gambiae* [30], constitué d'*An. arabiensis*, en plus des trois formes chromosomiques d'*An. gambiae s.s* dénommées Bamako, Savane et Mopti [31]. En effet, les études génomiques ont permis de les classer en deux formes : la forme moléculaire M (Mopti) dite *An. coluzzii* et la forme moléculaire S (Bamako et Savane) dite *An. gambiae s.s* [32, 33]. De plus, *An. gambiae* n'est rencontré pratiquement qu'en saison pluvieuse, en savane sud-soudanienne le long des cours d'eau, contrairement à *An. coluzzii* qui s'observe presque partout et en toute saison au Mali, alors que *An arabiensis* sévit dans les zones sahéliennes [34].

Bien que le niveau de contact homme–vecteur et les différents faciès épidémiologiques du paludisme sont liés à plusieurs facteurs, en occurrence ceux environnementaux, socio-économiques et ceux propres aux vecteurs [35]. Toutefois, l'heure du repos et celle alimentaire sont des facteurs essentiels dans la lutte antivectorielle, et classent les espèces selon le lieu du gîte (espèce endophage, espèce exophage), selon l'hôte (espèce anthropophile, espèce zoophile) mais aussi la géographie (espèces urbaine et es rurale) [36]. En effet, l'anophèle aurait un tropisme pour les humains porteurs du stade infectieux (stade gamétocytaire) [37], mais aussi pour les porteurs du stade transmissible aux humains (stade sporozoaire) [38], augmentant ainsi son taux de piqûre quotidien, concourant ainsi à la pérennisation du cycle parasitaire de part et d'autre.

3.1.3 Transmission

La transmission du paludisme requiert des conditions climatiques, telles que le régime des précipitations, l'humidité et la température ($> 18\text{ °C}$ pour *P. falciparum* et $> 16\text{ °C}$ pour *P. vivax*) et d'altitude ($< 1\ 500$ mètres (m) en Afrique). D'où la notion de stabilité du paludisme :

- ✓ des zones à paludisme instable où la transmission, la vie de l'anophèle sont brèves, avec peu de prémunition, et une forte mortalité à tout âge ;
- ✓ et des zones à paludisme stable, typique à toute l'Afrique intertropicale où la transmission est prolongée avec la présence de l'anophèle anthropophile à vie longue, dont la circulation est pérenne, responsable de mortalité infantile importante, toutefois la prémunition est rapide, hormis dans le centre des grandes villes, à une altitude supérieure à 1500 m et dans des zones de transmission faible (Sahel) [39].

Le parasitologue Jean Mouchet (1920-2014) schématisa en 1993, les cinq (5) faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique tels que :

- ✓ le faciès équatorial dans la forêt et les savanes post-forestières : où le paludisme est stable avec transmission longue et prémunition forte dès l'âge de 5 ans ;
- ✓ le faciès tropical dans les savanes humides : où le paludisme est stable avec transmission saisonnière longue > 6 mois et une prémunition établie à 10 ans ;
- ✓ le faciès sahélien des savanes sèches et des steppes : où le paludisme est instable avec transmission saisonnière courte < 6 mois (par exemple : août à novembre au Mali), prémunition plus longue à établir liée à la régularité de la transmission ;
- ✓ le paludisme austral des plateaux du sud de l'Afrique : où le paludisme est instable à transmission saisonnière, immunité apparemment peu solide, risque d'épidémies ;

- ✓ et le paludisme des montagnes entre 1 000 et 1500 m : où le paludisme est instable avec transmission limitée par la température de 18 °C, peu ou pas d'immunité, épidémies violentes (exemple : Burundi), grandes variations interannuelles (température et pluies), problème du réchauffement climatique [39].

3.1.4 Cycle biologique

Le cycle biologique est complexe et requiert la présence de trois (3) éléments indispensables dont le *Plasmodium*, le moustique et l'homme [10] (**voir figure 1**). Par ailleurs, nous notons la possibilité d'autres modes de transmission notamment : celle congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou par transmission accidentelle pour les agents de santé manipulant du sang contaminé, cependant elles restent rares et n'ont point d'impact épidémiologique [28].

Tableau I : Lieu du déroulement et les étapes du cycle.

	Etape anophélienne		Etape humaine
Stade du cycle	Cycle sexué (Sporogonie)	Cycle asexué (Schizogonie)	Amorce du cycle sexué (Gamétocytogenèse)
Lieu de déroulement	Estomac Glandes salivaires	Hépatique Érythrocytaire	Érythrocytaire

3.1.4.1 Cycle chez l'homme

L'anophèle femelle, lors de son repas sanguin inocule la quasi-totalité des sporozoïtes logés dans ses glandes salivaires. En effet, ces éléments filiformes long de quelques µm (micromètre) sont distribués à travers la circulation sanguine où ils pénètrent activement dans différents types de cellules, cependant seuls ceux qui parviennent au foie puis franchissent la barrière hépatocellulaire (cellules de Kupffer) continueront le cycle et prend à peu près 30 minutes [10].

✚ La phase hépatique ou schizogonie hépatique ou tissulaire exo-érythrocytaire

Phase dite silencieuse ou asymptomatique dure environ 8 à 15 jours où il semblerait que, la pénétration dans les hépatocytes fait intervenir un récepteur non-spécifique, ainsi s'en suit une série de transformation en trophozoïte uninucléé. A posteriori, la maturation des trophozoïtes est fonction de l'espèce plasmodiale, toutefois le cycle demeure fondamentalement pareil. En effet, pour *P. vivax*, *P. ovale* ainsi que certaines plasmodies de singes comme *P. cynomolgi*, où les trophozoïtes peuvent rester dans le foie sous forme d'hypnozoïtes ou forme dormante avec des épisodes de rechute. Ainsi l'évolution se fait soit :

❖ **Evolution immédiate**

Au bout 1 à 3 semaines, les trophozoïtes se multiplient à l'intérieur des hépatocytes, puis se transforment en schizontes hépatiques ou corps bleu (40 à 100 µm), polynucléés qui à maturité éclatent la cellule hôte pour libérer les mérozoïtes qui initieront la phase sanguine [10].

❖ **Evolution retardée**

Ainsi le trophozoïte dans les hépatocytes grossit et s'inactive en hypnozoïtes. Bien que le mécanisme à l'origine de la latence des schizontes et leur activation ne sont pas connus, ils causent ainsi des rechutes des années plus tard, à partir d'une schizogonie classique. De plus, la sensibilité des schizontes aux antimalariques diffère selon qu'ils soient en division active ou quiescente. A noter que, les hypnozoïtes sont résistants aux inhibiteurs métaboliques [10].

🚩 **La phase sanguine ou cycle asexué érythrocytaire**

Les mérozoïtes ainsi dans le sang, infectent les hématies, puis se transforment en trophozoïtes qui évoluent, et à maturité donneront des schizontes remplis d'hémozoïne [10].

❖ **Le mérozoïte (1,2 à 1,5) µm**

La phase érythrocytaire est un processus itératif, complexe, interactif entre ligands et récepteurs membranaires, à la suite de l'invasion aléatoire des hématies saines par les mérozoïtes. Ce processus dure environ 30 secondes et requiert cinq étapes dynamiques qui sont : la phase d'attachement où le mérozoïte se lie à la surface de l'hématie à partir de son manteau glycoprotéique (Merozoite Surface Protein 1 (MSP1)), puis la phase d'orientation où le mérozoïte oriente sa région apicale riche en rhoptries et micronèmes au contact de la membrane érythrocytaire, ensuite la libération au début de l'invasion d'une sérine protéase «Merozoite Surface Sheddase (MESH) », suivie de l'invagination avec détachement du manteau glycoprotéique et enfin l'endocytose avec formation de la vacuole parasitophore [40].

❖ **Le trophozoïte (2 à 3) µm**

Le mérozoïte se déplace au centre de l'hématie riche en ribosomes puis se différencie en trophozoïte. En effet, la vacuole nutritive, en plus de certains organites, tels que les granulations de Schüffner (*P. vivax* et *P. ovale*), les tâches de Maurer (*P. falciparum*) assurent le transport du matériel parasitaire dans le cytoplasme. De plus, les knobs sont observés dans l'hématie infectée par *P. falciparum*, à l'origine de la cyto-adhérence provoquant par suite l'accès pernicieux. Par ailleurs, la dégradation de l'hémoglobine par la vacuole nutritive du parasite produit le pigment malarique ou hémozoïne [10].

❖ Le schizonte

La réplication du matériel génétique plasmodial cause la formation d'un corps rosacé ou schizonte, qui à maturation éclate en libérant des mérozoïtes, au nombre de 16 à 32 pour *P. falciparum* ; 16 à 20 pour *P. vivax* ; 8 à 16 pour *P. ovale* et 6 à 12 pour *P. malariae* qui initieront ainsi de nouveaux cycles intra-érythrocytaires. En outre, la durée de ce cycle varie selon l'espèce plasmodiale, 48 heures (fièvre tierce) pour *P. vivax*, *P. ovale*, et *P. falciparum*, 72 heures (fièvre quarte) pour *P. malariae* et 24 heures pour *P. knowlesi* provoquant ainsi l'hémolyse à l'origine de la symptomatologie du paludisme. Ainsi, les cellules phagocytaires du sang, du foie, de la rate mais aussi de la moelle hématopoïétique s'activent en dégradant les produits hémoglobiniques ainsi que les débris cellulaires. Cependant, l'affinité pour les hématies est fonction de l'espèce plasmodiale, ainsi pour *P. vivax* et *P. ovale* ont pour cible les réticulocytes, *P. malariae* les hématies âgées, en revanche *P. falciparum* est sensible à toute forme évolutive érythrocytaire. A posteriori, l'infection des hématies par *P. vivax* nécessite aussi la présence d'un antigène à la surface de l'hématie appelé, « Duffy Antigen Receptor for Chemokines (DARC) » qui interagira avec la protéine de liaison « Duffy – Binding Protein » (PvDBP) [10, 40]. A la suite de plusieurs schizogonies, certains mérozoïtes se différencient en gamétocytes où le cycle continuera chez l'anophèle à la faveur d'un autre repas sanguin.

3.1.4.2 Cycle chez l'anophèle ou cycle sexué ou sporogonique

L'anophèle lors de son prochain repas sanguin ingère différents stades, seuls les gamétocytes continueront le cycle, en se différenciant en microgamètes (mâles) et macrogamètes (femelles) dont la fécondation donnera des ookinètes mobiles. Ce qui lui permet de traverser la paroi du tube digestif, ensuite ces ookinètes se fixent à la paroi externe de l'intestin moyen et se transformant ainsi en oocyste. En effet, les oocystes vont croître, puis la maturité ainsi atteinte, vont rompre en libérant des centaines de sporozoïtes. Au bout de 9 à 15 jours les sporozoïtes gagnent les glandes salivaires du moustique et le cycle reprend de plus bel [10]. Cependant, la durée du cycle est dépendante de l'espèce et de la température. Ainsi, elle est de 12 à 30 jours pour *P. falciparum* (9 à 10 jours à 28°C), 8 à 30 jours pour *P. vivax* (8 à 10 jours à 28°C), *P. malariae* (14 à 16 jours à 28°C) et *P. ovale* (12 à 14 jours à 28°C) et s'arrête lorsque la température moyenne est inférieure à 18°C pour *P. falciparum* et 15°C pour les autres [30].

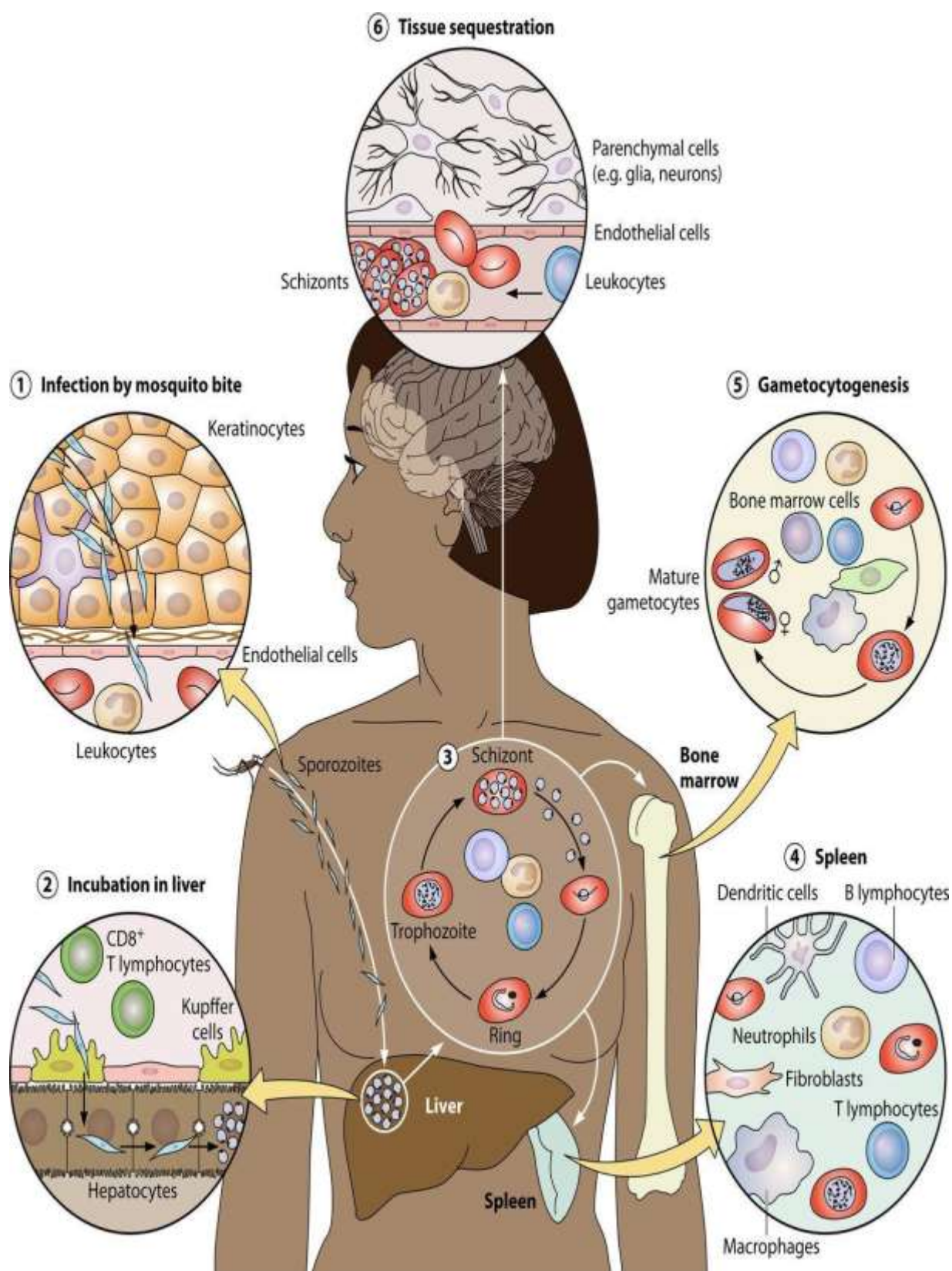


Figure 1 : Cycle biologique du *Plasmodium*.

Source : <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/membr.00071-17>

3.1.5 Immunité anti palustre

L'immunité contre le paludisme est complexe, relative, labile et soulève de nombreuses questions notamment la spécificité des anticorps, le polymorphisme génétique de la réponse immune, les mécanismes de camouflage du pathogène. En effet, le paludisme stimule à la fois l'immunité innée et adaptative (CD4 et CD8) [39], et donc, une réponse immunitaire implique l'activation de cellules cytotoxiques au cours de la phase précoce de l'infection palustre en particulier, les lymphocytes Natural killer (NK) qui semble être à l'origine de la production d'interféron (*IFN γ*), en plus de la mobilisation des macrophages en différents lieux au travers la chimiokine IL-8 (interleukine 8) permettant ainsi la reconnaissance des hématies infectées. En revanche, la gravité est aussi lieu à cette réaction immunitaire excessive de l'organisme [41].

3.1.5.1 Immunité innée

L'immunité innée joue un rôle important dans l'immunité anti palustre à travers plusieurs mécanismes génétiques (facteurs érythrocytaires et des facteurs non érythrocytaires), et non génétiques. Cependant en ce qui concerne certains gènes liés à la surface des globules rouges, au stress oxydatif, à la cyto-adhérence et à la réponse immunitaire associés au paludisme semblent pour le moment partiellement élucider et plusieurs polymorphismes associés à la protection ou à la gravité ont été décrites dans la littérature [42, 43].

En effet, les facteurs érythrocytaires confèrent une résistance, en particulier par modifications de la chaîne β de l'hémoglobine (HbS, HbC, HbE), des taux de synthèse des chaînes de la globine (thalassémies), d'un enzyme érythrocytaire essentiel glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), des caractères de la membrane et du cytosquelette des érythrocytes (groupe sanguin Duffy, ovalocytose héréditaire (trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS)). En occurrence, la majeure partie de la population subsaharienne, étant Duffy négatifs, et donc une prémunition contre *P. vivax*, car ce paludisme nécessite la présence du sous-groupe Duffy sur les hématies. Toutefois, il convient de noter que certains patients d'Afrique et d'Amérique du Sud ont été infectés par *P. vivax* malgré cette caractéristique. Par ailleurs, la conclusion d'une étude a montré que les sujets du groupe sanguin O ont 1,2 fois moins de risque de faire du paludisme grave [44]. Au Nigeria, plus de la moitié de la population appartient au groupe O, ce qui expliquerait la résistance de cette population subsaharienne au paludisme, malgré l'endémicité [39].

En ce qui concerne les facteurs non érythrocytaires tels que les groupe HLA, le polymorphisme de la réponse immune, ont montré que la population Fulani d'Afrique de l'Ouest résiste au paludisme à *P. falciparum* que leurs voisins sympatriques Dogons, Mossi [45]. A la faveur d'une exposition continue d'année en année, l'immunité adaptative s'installe [39].

3.1.5.2 Immunité adaptative

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme, s'acquiert progressivement en situation d'exposition continuelle et semble empêcher la survenue de formes cliniques graves. Cette prémunition explique qu'en zone de transmission intense, les enfants de 4 à 6 mois payent le plus lourd tribut à la maladie car la protection maternelle s'amenuise dans le temps et jusqu'à 4 à 6 mois, mais progressivement le risque d'accès grave diminue, le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes et reste cliniquement asymptomatique. Bien qu'en zone de transmission intense, il est exceptionnel qu'un sujet adulte fasse un accès grave, cependant cette immunité n'est ni stérilisante, ni totale, ni définitive, et surtout est espèce dépendante. Notons aussi que le sujet transplanté en zone non-infestée de paludisme (2 ou 3 ans), et le nouveau-né perdent progressivement cette protection [28].

3.1.6 Diagnostic du paludisme

3.1.6.1 Méthode de diagnostique biologique

L'OMS recommande un diagnostic rapide, soit par la mise en évidence directe du parasite (microscopie), soit indirectement au travers les éléments parasitaires dans le sang (tests de diagnostic rapide (TDR)), pour tous les cas suspects de paludisme avant d'administrer un traitement. En effet, un diagnostic précoce, précis est essentiel à la fois pour une prise en charge efficace de la maladie et une solide surveillance du paludisme [46].

3.1.6.1.1 Diagnostic non-spécifique

Certaines modifications biologiques ont des intérêts suivants :

- diagnostic : la thrombopénie, l'absence d'hyperleucocytose, une hémoglobine limite ou basse, une hyperbilirubinémie ; stigmate d'une hémolyse, ALAT (d'Alanine-Amin o-Transférase) élevé jusqu'à 2 fois la normale ;
- et pronostic : la thrombopénie, l'acidose, l'insuffisance rénale, l'hypoglycémie [39].

3.1.6.1.2 Diagnostic spécifique

➤ Diagnostic direct

C'est un diagnostic d'urgence effectué sur un prélèvement de sang, par la mise en évidence des espèces plasmodiales, des stades parasites rencontrés, mais aussi la parasitémie dont le résultat doit être rendu dans un délai maximal de 2 heures. Ce diagnostic est d'importance capitale dans les études épidémiologiques, les programmes de lutte contre le paludisme mais surtout celles relatives à la pharmacologie en particulier l'efficacité, la résistance aux antipaludiques. En outre, il peut aussi diagnostiquer les parasites sanguicoles, les anomalies de l'hémogramme telle que l'anémie morphologique qui y seront notifiées au médecin [46, 47].

✚ Prélèvement

Le prélèvement peut être fait par ponction veineuse sur anticoagulant EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique) ou par piqure au doigt (face latérale de l'annulaire), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) où l'étalement se fera directement sur une lame porte-objet en déposant une ou deux gouttes de sang selon le protocole [28]. En plus, dans la pratique obstétrique, le prélèvement peut se faire sur le cordon et l'empreinte placentaire. En cas de décès, la matière grise cérébrale, la fissure orbitale supérieure, le sinus ethmoïdal par le nez ou à travers la fontanelle chez les jeunes enfants peuvent servir pour le prélèvement [48].

✚ Goutte épaisse

Elle est une technique d'hémoconcentration parasitaire sur un étalement épais d'environ 5 à 6 μl de sang sur un diamètre de 1 cm sur une lame porte objet. La lame ainsi séchée, sera colorée avec la solution Giemsa diluée 3% ou 10% pendant respectivement 45 minutes, 15 à 20 minutes. Après séchage, la lecture sera faite au microscope à l'objectif 100x où le noyau du *Plasmodium* apparaît coloré en rouge vif et le cytoplasme en bleu, par suite le décompte parasitaire se fait sur 200 leucocytes. En revanche, le diagnostic d'espèce n'est pas toujours évident, et requiert une expertise. Elle a une sensibilité de 10 à 20 parasites / μl de sang [46, 49].

✚ Frottis Mince

Permet de faire le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales sur un étalement fin de sang d'environ 2 à 3 μl sur une lame porte objet. Après étalement, la fixation se fait au méthanol ou à l'éthanol avant la coloration avec une solution de Giemsa éventuellement diluée. Enfin, le séchage obtenu, la lecture se fera à l'objectif à immersion. Si le test est positif, les parasites apparaissent colorés en rouge (noyau) et en bleu (cytoplasme) à l'intérieur des globules rouges. Par contre, sa sensibilité est d'environ de 100 à 200 parasites/ μl de sang [46, 49].

Quantitative Buffy Coat (QBC)

Le QBC est une technique utilisant un fluorochrome (Acridine orange) dans un tube capillaire (comme le tube hématocrite) dans lequel on ajoute 55-110 μl d'échantillon de sang à tester. L'acridine orange s'attache aux acides nucléiques du parasite et colore le noyau en vert (ADN) et le cytoplasme en orange (ARN). Ensuite centrifuger pendant 5 minutes, on procède à la lecture à l'aide d'un microscope à fluorescence où différents stades parasitaires sont visibles dans la couche plaquettaire (gamétocytes) et la partie supérieure du culot globulaire (Schizontes, trophozoïtes et mérozoïtes). Cependant le QBC a un seuil de détection parasitaire de 1 parasite/ μl donc 5,5 fois plus sensible que la GE, néanmoins il ne permet pas de faire un diagnostic d'espèce, et sa lourdeur lui dispense de plus de la routine [49].

Méthodes moléculaires

Méthodes révolutionnaires de diagnostic à la fois très sensibles, très spécifiques utiles pour les faibles parasitémies et pour la confirmation. En effet, la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), outre ses variantes en occurrence la PCR conventionnelle et la PCR quantitative à temps réel (qPCR), la technique LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) font de façon précise et plus rapide le diagnostic du paludisme. Toutefois, le temps de réalisation et le coût ne permettent pas à l'heure actuelle d'envisager comme un diagnostic de routine [28, 49].

➤ **Autres techniques de diagnostic**

❖ **Les tests de diagnostic rapide (TDR)**

Les TDRs sont des techniques immunochromatographiques dont le principe est basé sur la détection des protéines spécifiques aux plasmodies sur support solide, en particulier la Protéine Riche en Histidine 2 (HRP2) pour *P. falciparum*, la Lactate Déshydrogénase de *plasmodium* (pLDH) mono- ou pan-spécifique, ou de l'aldolase pan-spécifique. Par ailleurs les TDRs sont faciles à conserver, avec une sensibilité de 200 parasites/ μl de sang [49]. Les différentes caractéristiques antigéniques rendent leur utilisation plus ou moins appropriée selon les situations, selon la zone en occurrence celle d'endémie palustre. Toutefois, ils demeurent des critères essentiels lors de l'élaboration des programmes d'implémentation des TDRs, et avec de nombreux avantages, au nombre desquels :

- ✓ la rapidité des résultats et le faible coût des services de diagnostic ;
- ✓ des exigences moindres en matière de formation et de compétences du personnel ;
- ✓ et renforce la confiance du malade au diagnostic et les services de santé [46]

Parmi les TDRs nous avons :

Les TDR basés sur des méthodes d'immunochromatographiques qui détectent des antigènes plasmodiaux spécifiques (protéine HRP-2), certains détectent : les infections monospécifiques (soit *P. falciparum* soit *P. vivax*), d'autres les infections mixtes (pfHRP-2 et pLDH), et d'autres les infections causées par *P. falciparum* et non *P. falciparum*, ou des espèces spécifiques [19].

➤ **Diagnostic indirect**

Les techniques sérologiques utilisées sont nombreuses dont l'immunofluorescence indirecte, l'électro synérèse ou encore l'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) et permettent de faire la mise en évidence des anticorps dirigés contre les antigènes du *Plasmodium* dans le sérum de l'hôte. Elles n'ont pas de valeur diagnostique réelle à cause des anticorps qui apparaissent 15 jours après l'infestation, atteignent leur pic entre 4 à 8 semaines et diminuent lentement. Cependant, la disparition après traitement a lieu qu'au bout d'un an environ. En revanche, elle présente une utilité comme méthode de diagnostic rétrospectif, dans le diagnostic de paludisme viscéral évolutif, dans le dépistage des donneurs de sang potentiellement contaminants ou encore en épidémiologie [39].

3.1.7 Traitement

La schématique thérapeutique du paludisme varie en fonction de la gravité, de l'état physiologique, de l'âge mais aussi de l'endémicité. En outre nous avons selon les cas :

3.1.7.1 Traitement du paludisme non-complicé

C'est le paludisme où le malade présente les symptômes du paludisme en plus d'un test parasitologique (microscopie ou TDR) positif, sans les caractéristiques du paludisme grave par exemple anémie. Le traitement du paludisme non compliqué vise deux (2) objectifs majeurs : cliniques (guérir le malade et éviter l'évolution vers la forme grave) et épidémiologiques (stopper la transmission). Ainsi, l'OMS recommande de traiter le paludisme simple selon la Combinaison Thérapeutique d'Artémisinine (CTA) choisie en 3 jours d'observance :

- ✓ Artéméther-luméfantrine (AL) ;
- ✓ Artésunate-méfloquine (ASMQ) ;
- ✓ Dihydroartémisinine-pipéraquine (DHAP) ;
- ✓ Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP) ;
- ✓ Artésunate-pyronaridine (ASP).

Toutefois, l'utilisation des associations artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine et artésunate-pyronaridine ne sont pas recommandées au cours du premier trimestre de la grossesse. De plus, la SP associée à l'artésunate est à éviter au cours des premières semaines de la vie ainsi que la primaquine est à éviter pendant les 6 premiers mois de la vie [46].

Tableau II : Posologie d'artéméther-luméfantrine.

Poids	Dose	1 jour		2 jours		3 jours	
5 – 14 Kg	20/120	1 Cp	Matin soir	1 Cp	Matin soir	1 Cp	Matin soir
15 – 24 Kg	40/240	1 Cp	Matin Soir	1 Cp	Matin Soir	1 Cp	Matin soir
25 – 34 Kg	60/360	1 Cp	Matin Soir	1 Cp	Matin Soir	1 Cp	Matin Soir
≥ 35 Kg	80/480	1 Cp	Matin Soir	1 Cp	Matin Soir	1Cp	Matin Soir

3.1.7.2 Traitement du paludisme grave

Le principal objectif du traitement du paludisme grave est d'éviter le décès du patient, le second étant la prévention des séquelles, mais aussi la recrudescence. En effet, le paludisme grave est défini en général par la présence d'une ou plusieurs des manifestations survenant en absence d'autre cause identifiée dont de plus le patient présente une parasitémie asexuée pour *P. falciparum*, une hyperparasitémie (densité parasitaire >100 000/µl) et une ictère et densité parasitaire > 20 000/µl pour *P. knowlesi* [46].

Tableau III : Posologie des antipaludiques injectables.

Produit (Principe actif)	Poids	Posologie
Artésunate	< 20Kg	3 mg/kg IV/IM
	> 20Kg	2,4 mg/kg IV/IM
Artéméther	Dose initiale	3,2 mg/kg IM
	Dose d'entretien	1,6 mg/kg IM
	Dose initiale	20 mg/kg/4heure IV
Sulfate de Quinine	Dose d'entretien	10 mg/kg/8heure IV
	Dose d'entretien	10 mg/kg/12heure IV

3.2 Généralités sur la vaccination

La vaccination est l'une des interventions la plus efficace et la plus efficiente pour la santé publique, en dehors des agents pathogènes complexes. Elle consiste à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire. En outre, les vaccins thérapeutiques permettent d'aider le patient à lutter contre une maladie en cours, par exemple un cancer. Quant aux vaccins préventifs ou prophylactiques, ils permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse ou de limiter sa sévérité. Le développement de vaccins prophylactiques contre les agents pathogènes complexes telles que le paludisme, la tuberculose, et Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), nécessitent cependant une réponse immunitaire multiforme pour contrer l'infection par l'utilisation de nouvelles technologies en occurrence, les sérovaccinations, les adjuvants qui améliorent l'immunogénicité mais aussi l'efficacité du vaccin [50]. La recherche vaccinale vise non seulement à développer de nouveaux vaccins, mais surtout à améliorer le confort, la tolérance et l'efficacité des vaccins déjà existants [51, 52].

3.2.1 Différents types de vaccins

3.2.1.1 Vaccins vivants atténués

Contiennent des agents pathogènes vivants, dont la virulence a été atténuée par leur mise en culture dans des conditions particulières (au froid par exemple), et qui provoquent une infection avec peu ou pas de symptômes couplés à une excellente immunogénicité. Néanmoins le risque infectieux de ces vaccins n'est pas nul [52].

3.2.1.2 Vaccins inactivés

Renferment des microbes entiers qui ont été tués par la chaleur ou par des traitements chimiques notamment le cas du vaccin injectable contre la poliomyélite. Ces vaccins ne présentent aucun risque infectieux, cependant ils sont souvent responsables de réactions importantes (douleurs, rougeur et gonflement au point d'injection, fièvre, douleurs musculaires et articulaires) [52].

3.2.1.3 Vaccins sous-unitaires

Contiennent des fragments microbiens (germe entier ou toxines) purifiés par chaleur ou par procédé chimique, reconnus par le système immunitaire. Les vaccins sous-unitaires sont mieux tolérés, sans risques infectieux, en revanche, ils sont peu immunogènes, nécessitent des rappels mais aussi l'ajout d'adjuvants pour améliorer la réponse immunitaire induite [52].

3.2.1.4 Vaccins à ARN messenger (ARNm)

Consiste à inoculer dans une cellule un ARNm pour produire transitoirement une protéine d'un agent infectieux ciblée par le système immunitaire et qui par suite active la réponse mémoire à

l'origine de leurs destructions. En plus d'être économe, ils ne nécessitent pas de culture, des procédés de purification, ni l'ajout d'adjuvant, toutefois ils doivent être conservé à des températures ultra basses à l'aide d'un transporteur de particules lipidiques [52].

3.2.1.5 Vaccins chimériques

Dans cette technique vaccinale, des gènes du microorganisme contre lequel on veut induire une réponse immunitaire sont insérés dans le génome d'une souche vaccinale efficace, déjà utilisée en routine. C'est l'approche qui a été employée pour développer le vaccin contre la dengue, à partir du cœur du vaccin contre la fièvre jaune [52].

3.2.1.6 Vaccins vectorisés

Il s'agit d'inoculer le matériel génétique de l'agent infectieux d'intérêt dans des vecteurs viraux (le plus souvent des adénovirus) et qui par suite ces protéines seront reconnues par le système immunitaire. Il est bien de noter qu'ils peuvent être dirigé contre un pathogène (monovalents), plusieurs sous types d'un virus (poly/multivalents) ou encore plusieurs agents infectieux (combinés). Ce procédé a été employé contre la Covid-19 et contre la fièvre Ébola [52].

Pour ce qui de la sérothérapie, elle est l'apport passif d'anticorps spécifiques à des fins thérapeutique, de sérum hétérologue ou homologue, à action immédiate dont la durée est intimement liée à la vie des anticorps dans l'organisme. La sérovaccination est l'approche combinée entre sérothérapie et vaccination concourant en une meilleure prise en charge [51].

3.2.2 Vaccins antipaludiques

Ces vaccins ont des cibles qui se répartissent suivants les différents stades du cycle de développement dont la **figure 2** donne un aperçu.

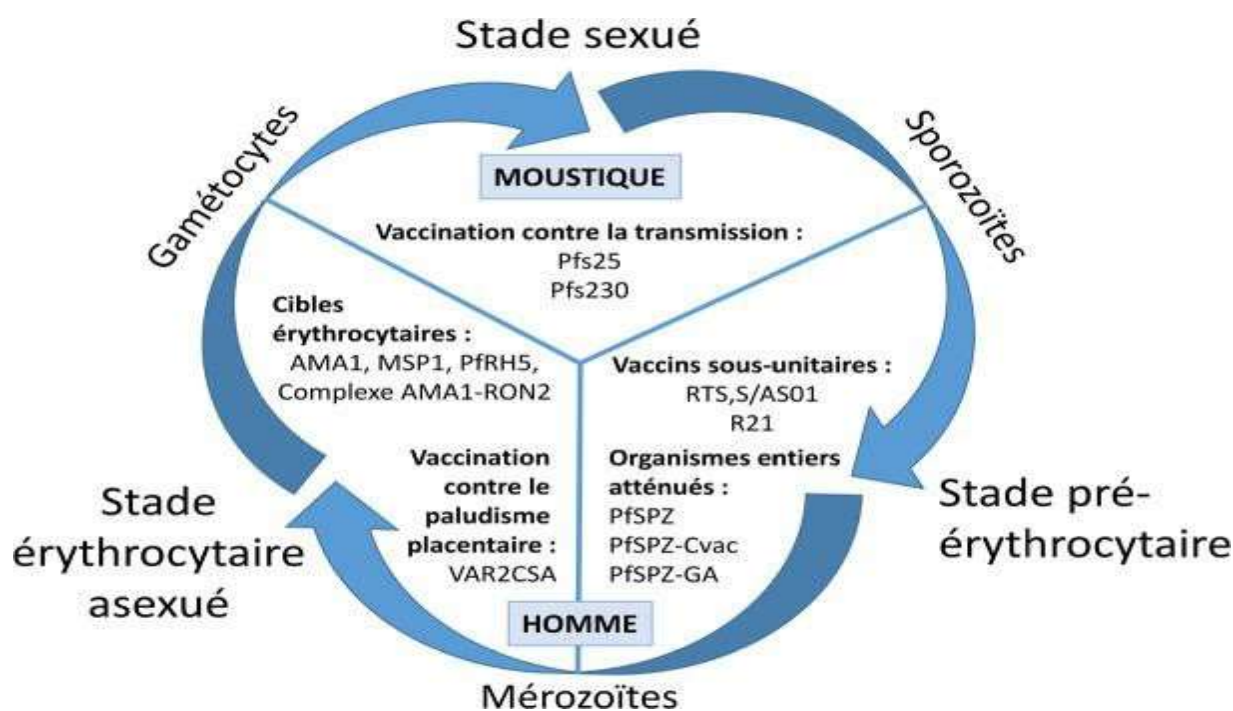


Figure 2 : Cible des vaccins antipaludiques.

3.2.2.1 Vaccin pré-érythrocytaire

Ce vaccin cible les antigènes pré-érythrocytaire du sporozoïte de *P. falciparum*, dont l'objectif est la prévention de l'infection palustre, en empêchant l'invasion des hépatocytes et/ou de détruire les hépatocytes infectés, ou en d'échec il conduirait à un cycle irréversible du mérozoïte. Ce processus requiert l'induction d'anticorps en qualité et en quantité, en plus de la reconnaissance puis la destruction par les réponses cellulaires T effectrices et mémoires mais aussi les cellules NK. En outre, l'interféron-gamma (*IFN- γ*) joue un rôle prépondérant dans la reconnaissance des hématies infectées [53]. Ainsi deux (2) grandes stratégies vaccinales ont été développées, en particulier l'approche sous-unitaire ou organisme entier atténué. Quant à la première, le candidat vaccinal RTS, S/ AS01 dirigé contre la protéine Circumsporozoïte (CSP), dont « R » désigne le fragment répétitif de l'antigène CSP, « T » la région C-terminale, « S » l'antigène de surface de l'hépatite B et enfin « AS01 » adjuvant du groupe industriel GlaxoSmithKline. Et le R21 (recombinant dans l'adjuvant Matrix-M) un vaccin anti protéine circumsporozoïte (CSP) qui exprime des particules pseudo-virales de l'AgHBs recombinées dans *Hansenula polymorpha*, résultat de la fusion de la fraction répétitive centrale et de la région C-terminale de la (CSP) à l'extrémité N-terminale de AgHBs [54]. Pour ce qui est du second, il s'agit d'un candidat vaccin développé par Sanaria® à base de sporozoïtes atténués purifiés cryopréservés, avec plusieurs variants selon le procédé d'atténuation, notamment par

l'irradiation (PfSPZ Vaccine), avec la possibilité d'administration concomitante d'une chimioprophylaxie (PfSPZ-CVac) ainsi que par délétion de gènes nécessaires à la réalisation d'un cycle de développement complet (PfSPZ-GA) [55].

3.2.2.2 Vaccin érythrocytaire

Il cible les formes non sexuelles du parasite à développement intra érythrocytaire, à l'origine de la maladie. En outre, les anticorps de type IgG purifiés d'adultes africains semi-immuns ont éliminé les parasites sanguins chez des enfants infectés, ce qui en fait une cible vaccinale prioritaire. Cependant, plusieurs obstacles demeurent pour un vaccin érythrocytaire efficace, en particulier le temps court des mérozoïtes sous forme libre, le polymorphisme des antigènes de surface des mérozoïtes, la redondance des voies d'invasion des globules rouges, enfin, le surcharge pour le système immunitaire en ce stade. Entre les années 2000 et 2015, plus de 30 essais cliniques ciblaient le stade érythrocytaire, principalement les antigènes AMA-1 et MSP-1 [55]. Par ailleurs, la fonction exacte de la MSP-1 reste cependant inconnue, néanmoins elle semble intervenir dans l'attachement des mérozoïtes à la surface des érythrocytes. En outre, de nombreuses études séro-épidémiologiques montrent une corrélation entre la présence et le degré d'anticorps anti-MSP-1, dénotant de sa propriété inhibitrice à l'invasion des érythrocytes. Malgré l'efficacité des tests d'inhibition en in vitro par la production d'anticorps de hauts degrés, les essais cliniques se sont pourtant avérés non satisfaisants. Actuellement, deux (2) antigènes PhRH5 et le complexe AMA1-RON2 se sont montrés promoteurs, outre leurs rôles centraux sur les voies d'invasion. En effet PfrH5 (*P. falciparum* reticulocyte-binding protein homologue 5), est une protéine du groupe des antigènes d'attache à l'érythrocyte identifiée en premier chez *P. yoelii*, indispensable à la survie du parasite et qui est reconnu par des anticorps neutralisants. A posteriori, en ces observations fleurissent l'espoir d'un candidat vaccin, malgré l'absence des IgGs anti-PfrH5 chez certaines populations et sa faible immunogénicité [2]. En ce qui est du complexe AMA1-RON2, chez *P. falciparum* emploi un mécanisme très sophistiqué en accédant à l'interface parasite-hématie nommé Jonction mobile (MJ) par la formation d'anneau dense en électrons, où il l'envahit. La MJ est constituée par la protéine de surface Apical Membrane Antigen 1 (AMA1) et son récepteur, le complexe Rhoptry Neck Protein (RON) est la cible membranaire lors de l'invasion de l'hématie. Les structures cristallines de AMA1 montrent une boucle peu mobile dite boucle DII, sillon profond dans le domaine I et chevauche le site de liaison RON2. Les études menées, indiquent que les deux constructions du Pf AMA1 réagissent DII augmente la demi-vie soit 18 fois du complexe. Suite à un processus de dissociation plus

lent, cela relève le rôle à la fois inédit et majeur de la boucle DII dans le verrouillage cinétique du complexe binaire fonctionnel, nécessaire et permettant l'invasion des cellules hôtes [56].

3.2.2.3 Vaccins bloquants la transmission

Cette stratégie vaccinale innovante mais limitée à l'individu, visant ainsi à couper la chaîne de transmission par la production d'anticorps au sein du vecteur. En outre, les antigènes Pfs25 et Pfs230 sont les portes étendards de cette stratégie. En ce qui est relative au paludisme placentaire, l'objectif est d'empêcher le blocus placentaire des hématies parasitées, dont la cible est VAR2CSA assurant la liaison à la chondroïtine sulfate A (CSA). En outre, les moyens sont très limités pour des candidats vaccins pour *P. vivax* [55]. En effet, la protéine VAR2CSA est la principale cible vaccinale et fait partie de la famille des antigènes de surface variants PfEMP1 (*P. falciparum*-Erythrocyte Membrane Protein-1), bien que de nombreux obstacles entravent l'obtention d'un vaccin anti-PM, en particulier sa grande taille (~ 350 kD), sa teneur élevée en cystéine et sa variation de séquence de VAR2CSA. Cependant plusieurs approches ont permis l'identification de la combinaison des domaines et d'allèles VAR2CSA plus immunogènes, plus spécifiques, pour induire des anticorps anti-adhésifs ou réactifs en surface. A posteriori les fragments VAR2CSA N-terminaux et les protéines supplémentaires exprimées préférentiellement par les parasites placentaires semblent être à l'avenir jouer un rôle majeur à un vaccin contre les particules [57].

3.2.3 Les étapes de l'essai clinique

La recherche clinique est un enjeu scientifique majeur indispensable à la mise en place de nouveaux médicaments tels que les vaccins. En effet, il est donc impératif de tester le candidat médicament sur le modèle animal bien que limité, mais permet par ailleurs de collecter les premières informations sur la tolérance, sur les caractéristiques pharmacocinétiques... avant de passer à l'homme. Ensuite le test du candidat en zone d'intérêt épidémiologique catalyse les différentes étapes nécessaires à l'évaluation de l'efficacité, de la tolérance et de la sécurité afin de l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [58, 59]. Ce qui exige la mise place de cadre scientifique rigoureux, éthique validé, un système logistique adéquat [2].

3.2.3.1 Les essais de phase I

Première administration du candidat vaccin chez l'homme sain sur une cohorte de 10 – 120. En outre, lorsque la phase I se porte sur les volontaires non exposés à la maladie (paludisme), elle est dite phase Ia, en revanche elle est dite phase Ib quand elle se porte sur les volontaires exposés naturellement à la maladie [2].

Cette phase permet de fournir chez l'homme les informations telles que :

- ✓ les caractéristiques pharmacologiques ;
- ✓ les caractéristiques toxicologiques ;
- ✓ et de préciser les premières manifestations d'intolérance [60].

3.2.3.2 Les essais de phase II

Effectuer sur une cohorte de 200 – 600 volontaires homogènes atteints de la pathologie concernée se distinguant aussi en phase 2a et 2b. En outre, ces essais permettent de recueillir des informations sur les champs d'applications potentielles du produit, les doses actives en plus d'une approche plus précise en ce qui est de la tolérance. En effet, ces résultats décideront de la poursuite ou non du reste de l'essai clinique, dont les critères évalués sont entre autres :

- ✓ la confirmation de l'activité pharmacologique ;
- ✓ la recherche d'activité thérapeutique ;
- ✓ et la détermination du profil d'efficacité [2, 60].

3.2.3.3 Les essais de phase III

Ils confirment les résultats de la phase II sur une grande cohorte multicentriques de 1200 – 15000 volontaires, en plus de l'évaluation à grande échelle des effets secondaires, de la durée et du niveau de protection, dont les résultats de la phase III conditionnent, par ailleurs l'obtention de l'AMM [2, 60]. En principe, il s'agit d'étude comparative du candidat vaccin soit avec un traitement de référence, soit avec un placebo, le plus souvent elle se fait en double aveugle randomisé démontrant d'un côté l'intérêt thérapeutique et de l'autre côté l'évaluation du rapport bénéfice/risque [58].



Figure 3 : Les différentes phases d'un essai clinique.

3.2.3.4 Les essais de phase IV

Etudes post-commercialisation sont mises en place dès l'obtention de l'AMM afin de monitorer le produit et de récupérer des données supplémentaires concernant la sécurité et l'efficacité du médicament. En outre, ces études post-AMM apportent et approfondissent les connaissances sur l'usage d'un médicament sur une grande population et font parties d'un plan de gestion des risques rendu obligatoire dans le dossier de demande d'AMM. Notamment, l'obligation qui incombe à tout professionnel de santé de déclarer les effets indésirables qui lui sont rapportés auprès des autorités compétentes en charge de la pharmacovigilance [60]. En ce qui est du paludisme, elles se résument ainsi :

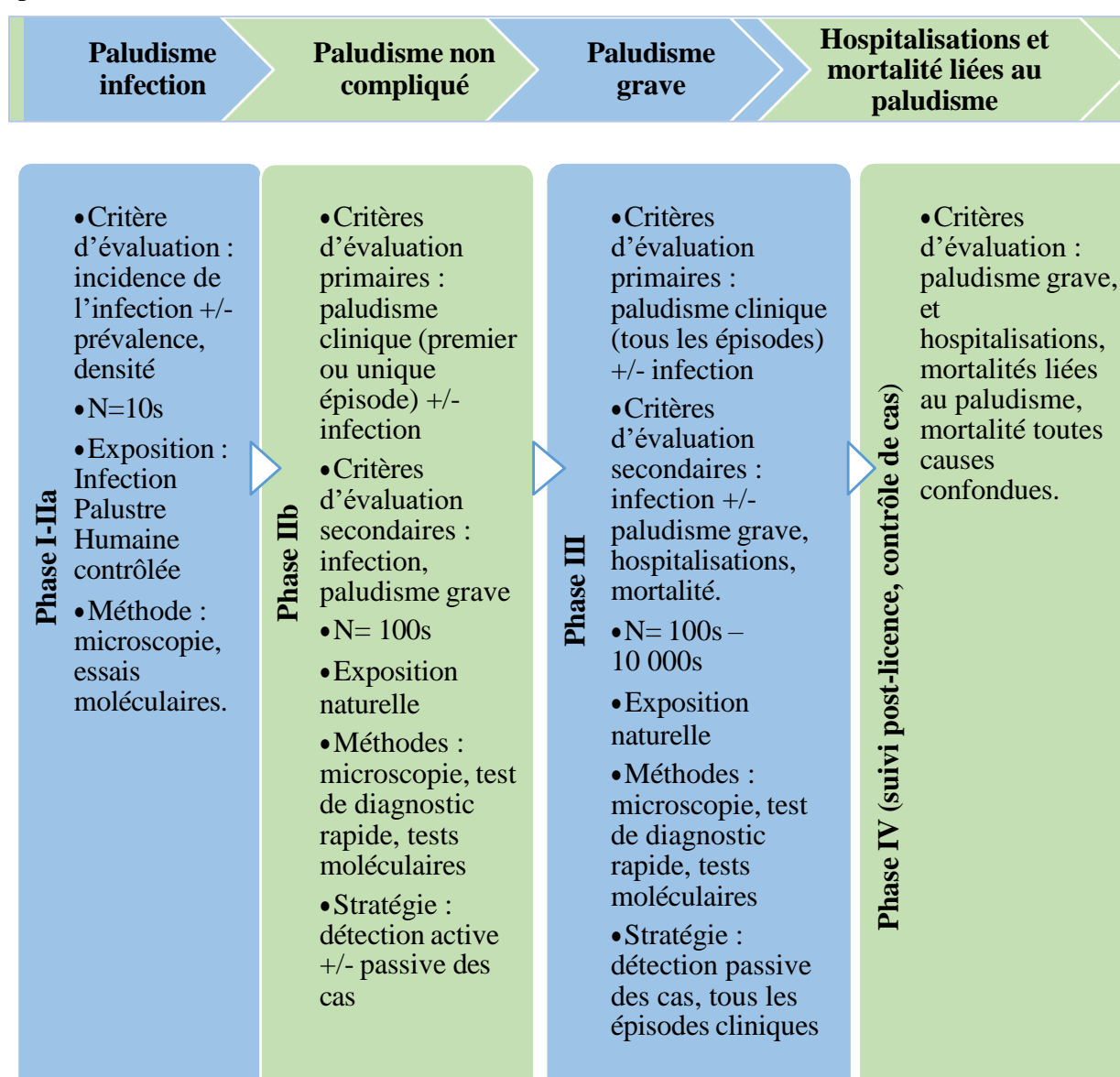


Figure 4 : Critères d'évaluation clinique et stratégies analytiques pour les AcM réduisant morbi-mortalité palustre.

3.3 Généralité sur les Anticorps monoclonaux

De prime abord les anticorps (Ac) sont des glycoprotéines complexes produites par le système immunitaire notamment par des plasmocytes ou lymphocytes activés, en réponse à une stimulation, et qui neutralisent en se fixant de façon spécifique à un élément en général étranger nommé antigène, en plus de recruter des effecteurs du système immunitaire, tels que les macrophages, les cellules NK ou encore le système du complément afin d'éliminer les microorganismes ou les cellules qui expriment ces antigènes. Un anticorps monoclonal est une immunoglobuline (Ig), en général une IgG produite par un même clone de plasmocytes descendant d'un seul lymphocyte B, dont le paratope a une spécificité et une affinité fixe pour un seul épitope de l'immunogène. Bien que les AcM soient d'origine biologique, cependant pour leurs usages thérapeutiques, ils sont produits au laboratoire grâce à la fusion cellulaire entre un lymphocyte B et une cellule cancéreuse (myélome) donnant naissance à une cellule immortelle appelée hybridome [61, 62].

Pourtant les AcM existent depuis plus d'une trentaine d'année et ont été l'origine de grandes révolutions thérapeutiques ces 130 dernières années, touchant plusieurs domaines avec différentes dénominations utilisées en occurrence la biothérapie, l'immunothérapie, la thérapie ciblée, ou encore biomédicaments... A cet effet les AcM constituent le pain béni de la médecine au travers ces 3 principaux intérêts tels qu'économique, médical (diagnostic, et thérapeutique) et scientifique [63]. Partant du côté économique, les AcM représentaient près de 400 milliards d'euros en 2021 soit environ 33% du marché pharmaceutique mondial dont un médicament sur deux en développement [64] et à 192,04 milliards USD en 2022, pour environ 542,80 milliards USD d'ici 2030 soit un Taux de Croissance Annuel Composé (TCAC) de 13,9 % [65]. Scientifique, en plus des progrès réalisés dans l'élucidation de la structure des anticorps et de leurs sites de liaisons aux antigènes suite fécond des études portant sur les mécanismes de synthèse et d'assemblage des chaînes H et L, véritable rencontre pluridisciplinaire [66]. En fin médical, avec leur efficacité thérapeutique spectaculaire, des indications inédites sur les maladies rares, la faible attrition des AcM et ainsi que le nombre potentiel de cibles antigéniques semble infini [67]. En outre, la mise en place de techniques novatrices ont permis de réduire le temps nécessaire pour isoler, caractériser, mais aussi de faciliter la production à grande échelle, d'augmenter la puissance ainsi que de prolonger la demi-vie des AcM. De plus, l'objectif ultime de l'usage des AcM contre le paludisme vise la réduction de la morbi-mortalité palustre, soit de façon directe ou indirecte en cassant la chaîne de transmission [17].

Par ailleurs, ces AcM font maintenant partie des armes issues de l'arsenal de l'immunothérapie, qu'il s'agisse de lutter contre les maladies infectieuses, cancéreuses, ainsi que d'induire la tolérance, en particulier les greffes ou de guérir les maladies auto-immunes [68]. En effet, cette spécificité trouve son origine pour leur capacité à atteindre leur cible, en occurrence une protéine, un agent infectieux avec une grande précision, faisant des AcM l'un des outils les plus puissants de la médecine moderne. En plus de la prise en charge de nombreuses maladies notamment celles caractérisées par une inflammation chronique, comme le lupus érythémateux, la maladie de Crohn en passant par bon nombre de cancers, ont pu bénéficier d'une thérapie médicamenteuse efficace [69].

Dans le cadre diagnostique, en particulier pour les laboratoires d'analyses biomédicales, les AcM sont aussi utilisés comme réactifs à l'origine de cette spécificité pour l'immunodosage en milieu biologique, ainsi que la purification et l'enrichissement d'antigènes, de molécules associées à un antigène ou de cellules exprimant un antigène, aussi pour la recherche fondamentale ou appliquée. Bien qu'il existe de nombreuses variantes d'immunodosages, en général deux types sont fréquemment utilisés, notamment les immunocompétitifs et les immunométriques. En effet, l'avenir des AcM, pour ce qui est de l'imagerie médicale performante semble avoir de beau jour derrière lui, du fait de la combinaison d'une excellente sensibilité et d'une excellente spécificité permettant d'obtenir la précision diagnostique recherchée en la matière d'où leur utilisation en *in vivo* [68, 70].

En dépit de leurs utilisations depuis fort longtemps, c'est en effet l'arrivée en fin 1990 des AcM dits humanisés qui facilita leurs usages, toutefois ils doivent leurs vulgarisations à la Covid-19, notamment en octobre 2020 lorsque le président Donald Trump, recevait en urgence un traitement à base d'AcM, suite à son infection à la Covid-19 [69]. Ainsi en fin 2018, 570 AcM étaient en cours de développement clinique dans le monde, dont 62 en phase III, en plus 29 étaient des nouveaux traitements en essai clinique avancé épousant diverses pathologies hormis le cancer, où 40% concernaient les maladies issues des désordres immunitaires. En 2020, 80 AcM étaient en cours de commercialisation dans le monde [71], et 2022 plus de 130 AcM ont été approuvés, 90 étaient en cours de développement clinique, dont 11 AcM concernaient les maladies infectieuses, dénotant la mise en place des lignes directives spécifiques pour les AcM contre les pathologies infectieuses en général. Mais aussi des difficultés qui peuvent résulter dans l'accessibilité de ces AcM dans les pays à revenu faible ou moyen [65].

3.3.1 Historique

L'historique des AcM a évoluée de la sérothérapie à l'utilisation thérapeutique des Ac jusqu'aux AcM, géniteur d'une meilleure connaissance du système immunitaire [63]. Elle débute en 1890, lorsque Emil Adolf von Behring et Shibasaburo Kitasato ont protégé les animaux contre des doses létales de toxine diphtérique [61]. En effet, le succès des AcM, est la suite féconde de découverte et de recherche scientifique majeure, pavés de nombreux Prix Nobels [68]. Ainsi les premières générations d'AcM produites en 1986, ont montrés leur limité en raison de leur immunogénicité élevée, leur demi-vie trop courte. Les progrès réalisés en génie génétique ont ainsi permis de disposer de nouvelles générations d'AcM mieux tolérées [63, 72]. Le tableau ci-dessous retrace un peu le parcours chronologie des AcM.

Tableau IV : Quelques avancés historiques des AcM [64, 66, 69, 73].

1975	Création par Köhler et Milstein technique de production des AcM.
1977	Découverte du mécanisme génétique de la diversité des Ac par Susumu Tonegawa.
1984	Production d'Ac monoclonaux chimériques souris/homme
1986	Séquençage complète du génome humain, fruit d'une collaboration internationale.
1986	Commercialisation du premier Ac monoclonal, muromomab.
1989	Production d'Ac monoclonaux humanisés.
1990	Développement des AcM chimériques.
1997	Rutiximab AcM anti-C20
1994	Production d'Ac monoclonaux humains 1999.
1999	AMM européenne pour l'inflximab (Remicade®).
2000	AMM européenne pour le trastuzumab (Herceptin®).
2002	Développement des AcM entièrement humains.
2005	AMM européenne pour le bévacizumab (Avastin®).
2009	Développement du premier Ac conjugué comme thérapie ciblée.
2011	Implémentation des Ac bispécifiques.
2018	James P. Allison et Tasuku Honjo ont découvert le traitement du cancer par des AcM.
2018	Gregory P. Winter, pour l'invention de la technique du Phage display, qui permet de produire de nouveaux anticorps monoclonaux en utilisant des virus.
2019	Sur 80 Ac en essais cliniques dans le monde dont 4 ont été validé par la FDA.
2020	Le Centre européen valide l'abandon de la méthode de l'ascite sur les animaux

3.3.1 Développement des Anticorps Monoclonaux contre le paludisme

La recherche est en plein essor dans l'optique de permettre un meilleur contrôle, voire l'élimination du paludisme face l'émergence à la fois des souches de *P. falciparum* résistantes à l'artémisinine et d'anophèles aux pyrèthrinoïdes ainsi que l'impact de la pandémie à Covid-19 sur un système sanitaire déjà défaillant. Malgré que, l'OMS ait approuvé l'utilisation du vaccin R21/Matrix-M et du vaccin RTS,S/AS01 chez les enfants en zone d'endémie palustre, en revanche aucun des deux n'atteint le seuil d'efficacité fixée par cette dernière, qui est de 75 % pour un vaccin antipaludique [74]. Ainsi face la complexité inhérente du paludisme, le développement de médicaments ou de vaccins ou d'AcM efficaces pour le contrôle et l'élimination du paludisme se heurtent à d'énormes difficultés liés à la présence de souches multirésistantes, ainsi l'adoption de stratégies multicouches semble être à mesure d'atteindre cet objectif [73]. En effet, il ressort d'une étude que l'administration d'AcM anti-CSP à des souris jadis immunisées par le vaccin R21 montre une synergie protectrice contre les sporozoïtes nettement supérieure aux AcM ou au vaccin R21 pris seul [75]. La recherche sur le paludisme montre que la protéine CSP est présente dans 100% des souches de *P. falciparum*, ainsi l'isolement d'un certain nombre d'AcM humains issus de sujets immunisés avec un vaccin atténué contre les sporozoïtes entiers de *P. falciparum* confèrent plus de protection que le vaccin RTS,S/A01 cependant ont le même site d'action de la protéine CSP [76].

La voie d'or pour atteindre cet objectif fixé par l'OMS semble être plus du côté des AcM, à posteriori l'AcM CIS43 confère une protection stérile de haut niveau dans deux des modèles murins par clivage protéolytique du CSP sur PfSPZ au cours de l'infection paludique, ainsi l'affinité et la stœchiométrie de la liaison de CIS43 à PfCSP concernent deux événements de liaisons séquentielles multivalents au niveau répétitif. D'un côté la liaison concerne un épitope « jonctionnel » unique positionné entre l'extrémité N-terminale et de l'autre côté le domaine de répétition central de PfCSP [77]. A fortiori, l'AcM L9LS qui constitue la deuxième génération de l'AcM CIS43LS et qui lors de la phase II de l'essai clinique a permis d'obtenir des résultats suivants dont l'objectif était de vérifier la sécurité et l'efficacité de ce dernier. En effet sur les deux phases aucun problème de sécurité n'a été identifié, et l'efficacité de l'AcM L9LS a été évaluée ainsi :

- L'efficacité contre le paludisme clinique était de 67 à la dose de 150 mg et de 77 % avec la dose de 300 mg avec $P < 0,001$ pour les deux comparaisons ;

- L'efficacité sur la survenue de l'infection asymptomatique à *P. falciparum*, où elle était de 61 participants soit 81 % dans le groupe placebo, de 36 participants soit 48 % dans le groupe 150 mg, puis de 30 participants soit 40 % du groupe 300 mg ;
- L'efficacité comparative à l'infection à *P. falciparum* de l'AcM L9LS contre le placebo, où elle était de 66 % à la dose de 150 mg, et de 70 % à la dose de 300 mg [78].

L'élimination du paludisme passe aussi par l'interruption de la chaîne de transmission des parasites *P. falciparum* entre l'homme et les moustiques. En effet, cette stratégie est mise en pratique par un certain nombre d'AcM dont le TB31F, forme humanisée de l'AcM de rat 85RF45.1 capable de se fixer sur la protéine de surface des gamètes Pfs48/45 et bloque la formation des ookinètes dans l'estomac du vecteur. En outre, sur la phase I, l'évaluation en ce qui est de l'innocuité aucun événement indésirable n'a été apporté et sur l'escalade de dose l'efficacité s'est avéré très prometteurs jusqu'à plus de trois mois de protection, assez pour couvrir les zones de transmission saisonnière [16].

3.3.2 Etude de l'AcM L9LS

Les AcM agissent à tous les niveaux du cycle biologique du paludisme, en ce qui de la phase hépatique, la phase érythrocytaire asexuée et la phase érythrocytaire sexuée. Cela empêche d'abord l'infection du foie et la diminution du sporozoïte formé chez le moustique [79].

3.3.2.1 Mode d'action

L'AcM L9LS cible la partie spécifique de l'épitope jonctionnel du CSP1, empêchant ainsi la formation de la conformation adhésive du CSP1. Ce qui lui confère une puissance trois fois supérieure aux Anticorps Anti-CSP1. En effet, la protéine CSP1 est divisée en deux états conformationnels : lisse et adhésive. Au niveau de sa conformation lisse, la région « collante » est protégée par rabattage d'une extrémité là-dessus et l'autre extrémité qui facilitera ainsi l'adhésion aux hépatocytes, par des sporozoïtes migrants. Au sein de sa conformation adhésive la stratégie est l'exposition de la région collante. Toutefois l'invasion des hépatocytes requiert le clivage de la protéine CSP1, où elle mute sa conformation lisse en sa conformation adhésive. Par ailleurs, le CSP1 est la protéine principale du sporozoïte donc une cible idéale du fait de son accessibilité, et aussi que le cycle est initié par les sporozoïtes. En plus cette stratégie présente deux avantages comparés précédents : La spécificité, en plus de la forte affinité du L9LS à la CSP1 et la mutation LS prolonge la demi-vie à environ 56 jours dans le sang [79].

3.4 Généralités sur les Paramètres biologiques

Les paramètres biologiques sont des outils indispensables à l'orientation du diagnostic, du pronostic, ainsi qu'au suivi pharmacologique. En outre, les techniques de dosage, et les unités de mesure utilisées ont considérablement évoluées avec les progrès mathématiques par la définition de l'intervalle normalité. De plus cet intervalle est fonction de la population de référence indispensable à toute interprétation de valeurs ou de dosage [80].

3.4.1 Les paramètres hématologiques

Le maintien de la santé passe par l'équilibre et le bon fonctionnement de l'organisme en particulier du sang. Cet équilibre est menacé lorsque l'organisme fait face à un corps étranger (métaux lourds, agents infectieux), en plus le fonctionnement de l'organisme requiert une quantité suffisante d'éléments figurés. Ainsi les paramètres hématologiques fournissent des informations sur les cellules sanguines indispensables au maintien de l'intégrité de l'organisme en particulier l'oxygénation des tissus, la défense de l'organisme contre les agents pathogènes, la prévention du risque hémorragique mais aussi à la détection des hémopathies. En effet, il s'agit d'un test clé pour évaluer l'innocuité d'un produit d'investigation mais aussi donne des informations sur la pharmacocinétique du ou des produit(s) d'investigation [81].

3.4.1.1 Hémogramme

L'hémogramme est l'étude quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. En effet sa réalisation se fait en deux (2) étapes qui sont :

- l'étude quantitative : Numération Formule Sanguine (NFS) s'opérant par comptage du nombre de globules rouges (GR), de globules blancs (GB), de plaquettes (PLT), taux d'hémoglobine (Hb) et d'hématocrite (Hte) ainsi que les constantes hématimétriques ;
- et l'étude qualitative : Frottis sanguin permettant de faire la formule leucocytaire, et d'apprécier la morphologie des cellules sanguines [82].

Par ailleurs, les techniques de numération des cellules sanguines se fondent sur le comptage direct au microscope, des globules obtenus dans un volume déterminé de liquide dilué suivant une proportion connue. Cependant, elle est de plus en plus réalisée par des automates [83].

3.4.1.1.1 Les principes de fonctionnement de l'automate

Trois procédés sont utilisés par les appareils de mesure :

➤ **La détection du volume des particules par variation d'impédance**

Principe : cette technique a été mise au point par COULTER, et repose sur la détection de la charge électrique spécifique à chaque type de cellule. En effet, ces cellules sont mises en suspension dans un conducteur fluide où elles passeront à travers un orifice, causant ainsi des vibrations mesurables. Le nombre de vibrations indique le nombre de particules. Chaque particule est identifiée puisque l'amplitude de chaque vibration est proportionnelle au volume de la particule [84].

➤ **La détection optique**

Principe : consiste à faire passer le sang dans un micro-canal dont le très faible diamètre contraint les cellules à passer une par une. Ce micro-canal est traversé transversalement par un faisceau lumineux. L'interaction comporte également une diffusion et une diffraction de la lumière dépendant de plusieurs paramètres dont la taille et la forme de la cellule. La lumière est essentiellement recueillie par une cellule photoélectrique et chaque variation d'intensité lumineuse est convertie en signal électrique [84].

➤ **La détection par la cytométrie en flux**

Principe : la cytométrie en flux consiste à analyser les signaux optiques émis par une particule coupant le faisceau lumineux d'un laser. En outre, ces signaux sont séparés par des filtres optiques, collectés par des photomultiplicateurs, amplifiés, numérisés, traités et stockés par un ordinateur. Ce procédé analyse cellule par cellule est multiparamétrique (forme, taille et la granularité) s'effectuant à la vitesse de plusieurs milliers d'événements par seconde [84].

❖ **Les paramètres de l'hémogramme**

➤ **Etude quantitative**

➤ **Etude quantitative des Globules rouges**

Elle consiste à mesurer quantitativement le nombre des globules rouges et leurs contenus notamment la mesure du taux l'hématocrite, du taux d'hémoglobine dans un échantillon de sang à volume connu à travers l'automate. Ces valeurs varient en fonction de l'âge, du sexe, de la race mais également des facteurs environnementaux [85].

Tableau V : Valeurs normales de Globules rouges en fonction de l'âge et du sexe [86].

Statut / âge	1-4 ans	5-9	10-14
Nombre GR G/l	4 - 5,2	4,2 - 5,3	4,5 - 5,7

✚ L'Hématocrite

Il représente le volume occupé par les globules rouges dans un volume sanguin donné, prélevé sur anticoagulant en général EDTA. Il est obtenu manuellement par centrifugation rapide, à cet effet, sa valeur est calculée de plus en plus par les automates à partir du volume globulaire moyen. L'hématocrite varie en fonction de l'âge et du sexe [85].

Tableau VI : Taux d'hématocrite en fonction de l'âge et du sexe [85].

Statut	Homme	Femme	Enfant ≥ 1 an	Nouveau-né.
Taux d'Hte %	40 - 54	35 - 47	36 - 44	44 - 62

✚ Le taux d'hémoglobine

L'hémoglobine est composée de deux parties, la globine et l'hème dont la principale fonction est le transport de l'oxygène. On dose l'hémoglobine dans un échantillon de sang par diverses méthodes, notamment celle du cyan méthémoglobine dans laquelle l'hémoglobine et tous ses dérivés sont transformés par un réactif à base d'acide cyanhydrique en cyan méthémoglobine qui est dosée sur un spectrophotomètre à 540nm (nanomètre) [59].

Tableau VII : Taux d'hémoglobine en fonction de l'âge et du sexe [86].

Statut / âge	1-4 ans	5-9	10-14
Taux d'Hb g/dl	Garçons	11,43-15,13	12,40-15,77
	Filles	11,1-14,49	12,40-14,50

✚ Les constantes hématimétriques ou indices érythrocytaires

Ils comprennent le Volume Globulaire Moyen (VGM), la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH) et la Concentration Globulaire Moyenne de l'Hémoglobine (CGMH). En outre, ces constantes sont obtenues en fonction du volume et contenu globulaire.

✓ Le volume globulaire moyen (VGM)

Indique le volume des hématies et est utilisé pour diagnostiquer et classifier les anémies selon sa variation et rend compte de la taille de celle-ci. Sa valeur est obtenue à travers la formule ci-dessous : Pour se fait en divisant le volume globulaire compris dans 1mm³ de sang (fourni par l'hématocrite) par le nombre de globules rouges contenus dans le même volume (fourni par la numération) [59].

$$VGM = \frac{Hte (\%)}{\text{Nombre de Globule Rouge}} \text{ Femtolitre (fl)}$$

Tableau VIII : Variation et dénomination du VGM [86].

Dénomination	Microcytose	Normocytose	Macrocytose
VGM (fl)	< 70 avant 2 ans		
	< 73 de 2 à 6 ans	[80,98]	> 98
	< 80 de 6 à 14 ans		

Cependant, il existe chez le petit enfant une microcytose (75-80 fl) d'ordre physiologique.

✓ **La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH)**

La CGMH indique la concentration d'hémoglobine dans le sang. Dans le cas d'une anémie liée à une insuffisance rénale chronique (IRC), la CCMH est dite normochrome parce que la concentration d'hémoglobine est normale et, conséquemment à la couleur [81]. D'autre part le calcul consiste à diviser le résultat du dosage d'hémoglobine par celui de l'hématocrite. On rapporte ainsi la quantité d'hémoglobine à l'unité de volume de globules rouges.

$$CCMH = \frac{Hb}{(g/dl)} (\%)$$

Tableau IX : Variation et dénomination du CCMH [85].

Dénomination	Hypochrome	Normochrome
CCMH %	< 32	[32,36]

✓ **La Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH)**

Elle mesure la quantité, plus précisément la masse d'hémoglobine contenue dans un globule rouge [81]. Le résultat obtenu est mis en corrélation avec celui du VGM. En outre sa valeur s'obtient par la formule suivante :

$$TCMH = \frac{Hb (g/dl)}{\text{Nombre de GR / l}} \text{ Picogramme (pg)}$$

Tableau X : Variation et dénomination du TCMH [85].

Dénomination	Hypochrome	Normochrome
TCMH (pg)	< 27	[27,32]

➤ **La numération des réticulocytes**

Les réticulocytes sont des précurseurs directs des globules rouges qui acquièrent leur maturité en 24 heures après leur passage dans le sang périphérique. Ils sont caractérisés par une substance reticulo-filamenteuse qui est mise en évidence après coloration par le bleu de méthylène. La numération se fait sur frottis mince après coloration au bleu de crésyl brillant. Le nombre de réticulocyte est déterminé après un décompte de 1000 globule rouge. La numération des réticulocytes dans le sang permet d'apprécier la production médullaire visant à maintenir un taux normal de globule rouge dans le sang circulant [85], et varie souvent avec l'âge. Ainsi les valeurs normales pour un taux d'hémoglobine normal sont :

Tableau XI : Valeur du Taux de Réticulocyte (TR) selon l'âge et le sexe [85].

Statut	Adulte	Enfant	Nouveau-né
Taux de réticulocyte (G/l)	25-100	10-100	150

Si TR > 120 G/l alors l'anémie est dite régénérative et arégénérative, si TR < 120 G/l.

➤ **Étude quantitative des globules blancs**

La formule leucocytaire indique la proportion des différents globules blancs présents dans un échantillon sanguin, à l'aide d'un automate, ainsi que de calculer les valeurs absolues de chaque catégorie de leucocytes et permet de donner un meilleur reflet de la normalité, en plus de définir les anomalies. Les leucocytes sont divisés en deux groupes : les polynucléaires (neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles) et les mononucléaires (les lymphocytes et les monocytes) dont le rôle principal est la protection de l'organisme contre les agressions et sont activés par les messagers chimiques. En outre, l'augmentation ou diminution de l'une de ces cellules peut indiquer le pathogène en face, la pathologie et la nature de la prise en charge. Cependant leurs valeurs peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe, de la race mais aussi la pathologie et les médicaments pris [59, 81].

Tableau XII : Valeurs normales des GB en fonction de l'âge et du sexe.

Les Valeurs G/l	Homme	Femme	Enfant	Nouveau-né
Leucocytes	4 - 10	4 - 10	4,5 - 12	10 - 25
PN	1,8 - 7	1,8 - 7	1,5 - 8	6 - 25
PE	0,05 - 0,5	0,05 - 0,5	0,05 - 0,7	0,05 - 0,6
PB	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05	0 - 0,05
Lymphocytes	1,5 - 4	1,5 - 4	1,5 - 6,5	2 - 15
Monocytes	0,1 - 0,9	0,1 - 0,9	0,1 - 0,6	0,1 - 1,5

❖ **Étude quantitative des plaquettes**

Ce sont des petites cellules de 2 à 4µm de diamètre, anuclées dans lesquelles, on distingue quelques granulations colorées, en plus elles sont les principaux acteurs de l'hémostase primaire. Auparavant leur numération nécessitait une demande spécifique, de nos jours elle est incluse dans la demande standard d'un hémogramme. Elle peut être contrôlée sur tube citrate afin d'éliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA par agglutination des plaquettes, mais aussi faire le frottis sanguin [59].

Tableau XIII : Valeurs normales des Plaquettes [87].

Les Valeurs	5 – 9 ans	10 – 14 ans
Plaquettes (G/l)	187,55 – 536,38	160,63 – 445,50

➤ **Analyse qualitative**

Elle est réalisée en étalant une fine goutte de sang environ 10µl sur une lame de verre et en l'examinant au microscope après coloration. Le colorant le plus utilisé est le May-Grunwald Giemsa. Cet examen au microscope permet d'étudier la morphologie des hématies et de faire la « formule sanguine », mais aussi, de différencier les lymphocytes, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles, basophiles, et éosinophiles et cellules immatures éventuelles. En seconde lieu sur le frottis sanguin, les érythrocytes ou hématies sont des cellules anuclées, sans organites, contenant de l'hémoglobine dont l'aspect normal à la forme d'un disque biconcave, de couleur rose vif ou orangée avec une dépression claire au centre lorsqu'il est coloré par la technique de May Grunwald Giemsa (MGG). A l'état normal, tous les globules rouges ont sensiblement la même taille, la même forme, la même coloration et ne contiennent pas d'inclusions intra cytoplasmiques. Toute modification de ces critères traduit un phénomène

pathologique. Le frottis sanguin est une étude qualitative des éléments figurés du sang. Cette analyse consiste à utiliser une mince couche de sang étalé sur une lame de verre déposée sur un microscope. À l'aide d'un microscope, on examine l'apparence des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. Cette analyse hématologique manuelle est faite lorsque la numération des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs n'est pas normale [85].

3.4.2 Les paramètres biochimiques

En effet, l'organisme est le siège de multiples réactions métaboliques, ainsi des catabolites formés présentes un intérêt à la fois thérapeutique et diagnostic. De plus, la plupart des maladies entraînent en effet, des répercussions sur leur production donc leur étude permet d'aider à diagnostiquer, à surveiller l'évolution des maladies, ainsi que la surveillance thérapeutique.

3.4.2.1 Créatininémie

La créatine est la forme anhydre de la créatinine qui sert de réserve énergétique dans le muscle sous sa forme phosphorylée, catabolite de la créatinine musculaire squelettique, dont l'élimination se fait dans les urines. En outre, chez un sujet donné la quantité de créatinine éliminée quotidiennement est fixe, proportionnellement à sa masse musculaire, et est éliminée par le rein uniquement par filtration. A posteriori existe une corrélation entre la concentration plasmatique de la créatinine et la filtration glomérulaire. Autrement dit lorsque le débit de filtration glomérulaire baisse, entraînant une concentration plus élevée dans le sérum, et donc dans le filtrat glomérulaire, permet d'éliminer autant de créatinine. En cela la concentration de créatinine plasmatique dans le sang est un « indicateur » du débit glomérulaire et donc du fonctionnement rénal [88, 89].

3.4.2.1.1 Prélèvement et condition de Prélèvement

- ✚ Prélèvement veineux sur tube sec ou hépariné ;
- ✚ Possibilité d'un prélèvement capillaire chez le nourrisson.
- ✚ Patient à jeun de préférence (en dehors d'urgence) ;
- ✚ A distance des repas et des exercices physiques ;
- ✚ Eviter un jeun prolongé : formation de corps cétoniques qui en résulte interfère avec la méthode de dosage [90].

3.4.2.1.2 Méthode de dosage de la créatininémie

La créatinine peut être mesurée dans le sang et dans les urines suivant différentes méthodes de dosage en occurrence : les méthodes calorimétriques basées sur la réaction de Jaffé, celles enzymatiques et celles chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse. En outre, les méthodes chromatographies sont essentiellement utilisées que dans les laboratoires de référence et les laboratoires nationaux métrologiques [90].

❖ Méthodes colorimétriques

Méthode décrite en 1886 par Jaffé qui portera son nom avec deux (2) variants : méthode de Jaffé en cinétique et celle compensée. Elle est caractérisée par la réaction entre le picrate et la créatinine qui en milieu alcalin donne une solution de couleur rouge-orange dont la vitesse de formation de cette couleur est proportionnelle à la concentration en créatinine présente dans l'échantillon et l'intensité est mesurée à une longueur d'onde de 510 nanomètres (nm). De nombreuses interférences ont été décrites [59, 91] dont Hunter donne une liste de 38 pseudochromogènes (protéines, acétoacétate, pyruvate...) Interférant jusqu'à 15 à 20% avec la réaction globale pour une créatinine à concentrations normales. Cependant, il est indispensable de passer par une étape déprotéinisation par l'acide trichloracétique, l'acide sulfurique ou le tungstate de sodium pour éliminer l'interférence des pseudochromogènes [92], en revanche elle demeure cependant la méthode la plus simple et la moins coûteuse.

❖ Méthodes enzymatiques

Elles se classent en deux (2) classes de techniques enzymatiques : celles qui reposent sur la détection spectrorélectométrique et celles basées sur la détection spectrophotométrique (dans l'Ultra-violet (UV) ou dans le visible) dont le principe est cependant identique, entraînant ainsi une cascade de réactions enzymatiques qui aboutit au produit final contenant du chromogène. Par ailleurs la méthode enzymatique la plus utilisée de nos jours pour le dosage de la créatinine débute donc par la dégradation de la créatinine par la créatininase (ou créatinine amidohydrolase) suivie de la conversion en sarcosine par la créatinase qui aussi sera convertie en formaldéhyde, glycine, et eau oxygénée par une sarcosine peroxydase. Ainsi l'eau oxygénée produite sera quantifiée par une dernière réaction enzymatique fabricant dépendants. Le second type de réaction fait intervenir la créatinine iminohydrolase qui transforme la créatinine en N-méthylhydantoïne et en ammoniac, ce dernier donnant une coloration bleue en réaction avec le bleu de bromo-phénol. La méthode analytique est plus sensible et spécifique que celle de Jaffé.

En plus des interférences sur la méthode de Jaffé, il faut par ailleurs noter l'impact de cette variation lorsque les valeurs sont basses (en pédiatrie) sur les résultats de la créatinine sont plus important, de ce fait les méthodes enzymatiques sont à favoriser chez des populations spécifiques notamment les patients pédiatriques ou les patients en hyperfiltration. La réaction est illustrée ci-dessous [90].

✓ **Point final ou cinétique**

Créatinine + Acide picrique (NaOH) Picrate de créatinine

Créatinine + H₂O $\xrightarrow{\text{Créatininase}}$ Créatine

Créatine + H₂O $\xrightarrow{\text{Créatine/Amidinohydrolase}}$ Sarcosine + Urée

Sarcosine + O₂ + H₂O $\xrightarrow{\text{Sarcosine / oxydase}}$ Glycine + Formaldéhyde + H₂O₂

H₂O₂ + Leucodérivé $\xrightarrow{\text{Peroxydase}}$ coloration proportionnelle à la concentration en créatinine [90].

3.4.2.1.3 Indications

L'insuffisance rénale étant le plus souvent asymptomatique :

- ✚ Examen systématique en urologie et en néphrologie ;
- ✚ Recherche d'une insuffisance rénale au cours des affections retentissant sur le rein ;
- ✚ Suivie thérapeutique notamment des médicaments potentiellement néphrotoxiques [88].

Tableau XIV : Valeurs normales de la créatininémie en fonction de l'âge et sur sexe [87].

Statut	5 – 9 ans	10 -14 ans
Valeurs usuelles $\mu\text{mol/l}$	39,98 – 80,78	46,80 – 74,15

3.4.2.1.4 Interprétation

❖ **Insuffisance rénale chronique (IRC)**

- ✚ La créatininémie permet de suivre les progrès lors d'une insuffisance rénale chronique ;
- ✚ La relation entre la filtration glomérulaire et créatinine est une hyperbole (dont l'abscisse est la créatinine) ;

- ✚ Au début de l'IRC, à des diminutions déjà fortes de la filtration glomérulaire correspondent des augmentations modestes de créatininémie.

❖ **Insuffisance rénale avancée**

Une réduction modeste de la filtration glomérulaire se traduit par une élévation sensible de la créatinine plasmatique.

❖ **Insuffisance rénale aiguë (IRA)**

Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë ne se fonde pas sur des critères de diurèse, car l'insuffisance rénale peut être anurique (< 100 ml d'urines), oligo-anurique (de 100 à 500 ml) ou à diurèse conservée, qui se fonde sur l'élévation rapide de la créatinine jugée sur deux (2) examens successifs. Une IRA peut être obstructive, fonctionnelle ou organique [88].

3.4.2.2 Transaminases

Les transaminases ou aminotransférases, catalysent la réaction de transfert d'un groupe amine d'un acide aminé soit de l'acide aspartique, soit de l'alanine à l'acide α -cétoglutarique qui sont des enzymes du foie, du cœur, des muscles et passent dans le sérum en cas de cytolyse hépatique ou musculaire. Elles sont constituées d'Alanine-Amino-Transférase (ALAT) ou encore appelée sérum glutamate-pyruvate transaminase (SGPT) donc ont une grande importance dans le cycle du citrate et l'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate-aminotransférase (ASAT) ou encore appelée sérum glutamate-oxaloacétate transaminase (SGOT). En outre des transaminases élevées peuvent refléter une atteinte hépatocellulaire ou une perturbation de l'écoulement de la bile [93], en revanche une augmentation des transaminases n'est pas forcément synonyme de pathologie en particulier :

- ✚ une alimentation riche en saccharose ;
- ✚ une consommation importante de vitamine C ;
- ✚ une consommation importante d'alcool ;
- ✚ un excès alimentaire ;
- ✚ un surpoids ;
- ✚ une activité physique intense ;
- ✚ l'utilisation de contraceptifs, d'antiépileptiques, ou encore de paracétamol.

Par ailleurs, l'ALAT est une enzyme exclusivement hépatique donc un marqueur très spécifique d'une atteinte hépatocellulaire, composé de 496 acides aminés, qui sont codés par un gène situé au niveau du chromosome 8, avec une demi-vie est de 47 heures. De plus, les niveaux d'ALAT varient selon le sexe, en effet, les valeurs sont plus élevées chez les hommes.

D'autre part l'ASAT est une enzyme surtout présente dans le cœur et le foie, en plus d'autres organes tels que le pancréas, un peu moins dans les muscles puis les reins, et possède une isoforme cytoplasmique (demi-vie \approx 40 heures) et une isoforme mitochondriale (demi-vie \approx 10 heures). Des dommages cellulaires sérieux entraîneront la libération mitochondriale [94, 95].

3.4.2.2.1 Prélèvement et conditions de prélèvement

- ✚ Sang veineux sur tube sec.
- ✚ Éviter toute hémolyse car l'activité transaminasique des globules rouges est dix fois celle du plasma.
- ✚ Éviter de prélever après un frisson, un exercice physique ou une injection IM qui libèrent des enzymes musculaires et augmentent les transaminases (ASAT surtout) [88].

3.4.2.2.2 Méthode de dosage des transaminases

Le dosage des transaminases sériques est une prescription biologique fréquente en médecine générale. Ces tests sont pratiqués non seulement pour des patients suspects de maladie hépatique, mais aussi pour des patients asymptomatiques. Ils sont régulièrement utilisés pour des bilans de santé, des bilans d'assurance, ou lors d'hospitalisations sans rapport avec une pathologie hépatique [96].

❖ Méthode de dosage de l'ALAT

En effet, trois méthodes sont utilisées pour mesurer les concentrations de l'ALAT dans le sérum en occurrence la technique de dinitrophénylhydralazine colorimétrique, le dosage enzymatique fluorescent et la méthode enzymatique basée sur l'œuvre de Wróbleswski et La Due qui demeure la plus utilisée. Par ailleurs, la Fédération Internationale de Chimie Clinique (FICC) a recommandé une procédure modifiée de ce dernier pour être utilisable avec l'analyseur Piccolo Abaxis. En outre, cette cascade de réaction où l'ALAT catalyse le transfert d'un groupe amine de L-alanine en α -cétoglutarate afin de former du L-glutamate et du pyruvate. Le lactate déshydrogénase (LDH) catalyse la conversion du pyruvate en lactate. En même temps, la NADH est oxydée en NAD⁺, tel qu'illustré dans le plan de réaction suivant.



Le taux de variation de la différence d'absorbance entre 340 nm et 405 nm est causé par la conversion de NADH en NAD⁺ et est directement proportionnel à la quantité d'ALAT présente dans l'échantillon [96].

3.4.2.2.3 Indications

- ❖ La vérification de la bonne tolérance hépatique d'un médicament ;
- ❖ La recherche de la cause d'une hépatomégalie, classement d'un ictère ;
- ❖ La recherche d'une maladie hépatique augmentant les transaminases ;
- ❖ La recherche de la cause d'une « fatigue » ;
- ❖ La prescription quasi systématique chez certains médecins [88].

➤ Valeurs de la transaminase

La valeur des transaminases dépend du sexe, de l'âge (augmentation au-delà de 60 ans), de la température corporelle, de l'indice de masse corporelle (IMC), ainsi que de facteurs héréditaires et aussi selon le laboratoire [94].

Tableau XV : Valeurs des transaminases en fonction du sexe [87].

Statut	5 – 9 ans	10 – 14 ans
ALAT U/L	10,93 – 53,00	9 – 57,49

3.4.2.2.4 Interprétation

- ❖ Un taux élevé de transaminase ALAT signifie une destruction de cellules hépatiques, avec une libération d'ALAT dans le sang.

Cette altération des cellules peut avoir une origine hépatique, due :

- ✚ À une hépatite (virale, médicamenteuse, toxique) ;
- ✚ À une nécrose du foie lors d'une cirrhose ou d'un cancer ;
- ✚ À une cholestase : les voies biliaires sont obstruées et il y a une accumulation des sels biliaires dans le foie ;
- ✚ À un syndrome de Budd-Chiari ;
- ✚ À une stéatose hépatique.

L'augmentation du taux de transaminases ALAT peut aussi provenir :

- ✚ D'une angiocholite ;
- ✚ D'une maladie de Wilson ;
- ✚ D'une parasitose (parasites dans le sang) ;
- ✚ De la dengue.

❖ Un taux faible de transaminases

Un taux faible de transaminases est assez rare, et est a priori sans gravité. C'est un taux élevé qui est le plus souvent recherché dans le sang. Cependant, un taux bas peut être observé chez les femmes enceintes ou lors d'une carence en vitamine B6 [94].

4 Matériels et Méthodes :

4.1 Site de l'étude

Le village de Kalifabougou se trouve dans la région de Koulikoro cercle de Kati, situé à 46 km de Bamako dans une zone sahélienne avec une transmission saisonnière du paludisme, ayant ainsi constitué de notre cadre d'étude.

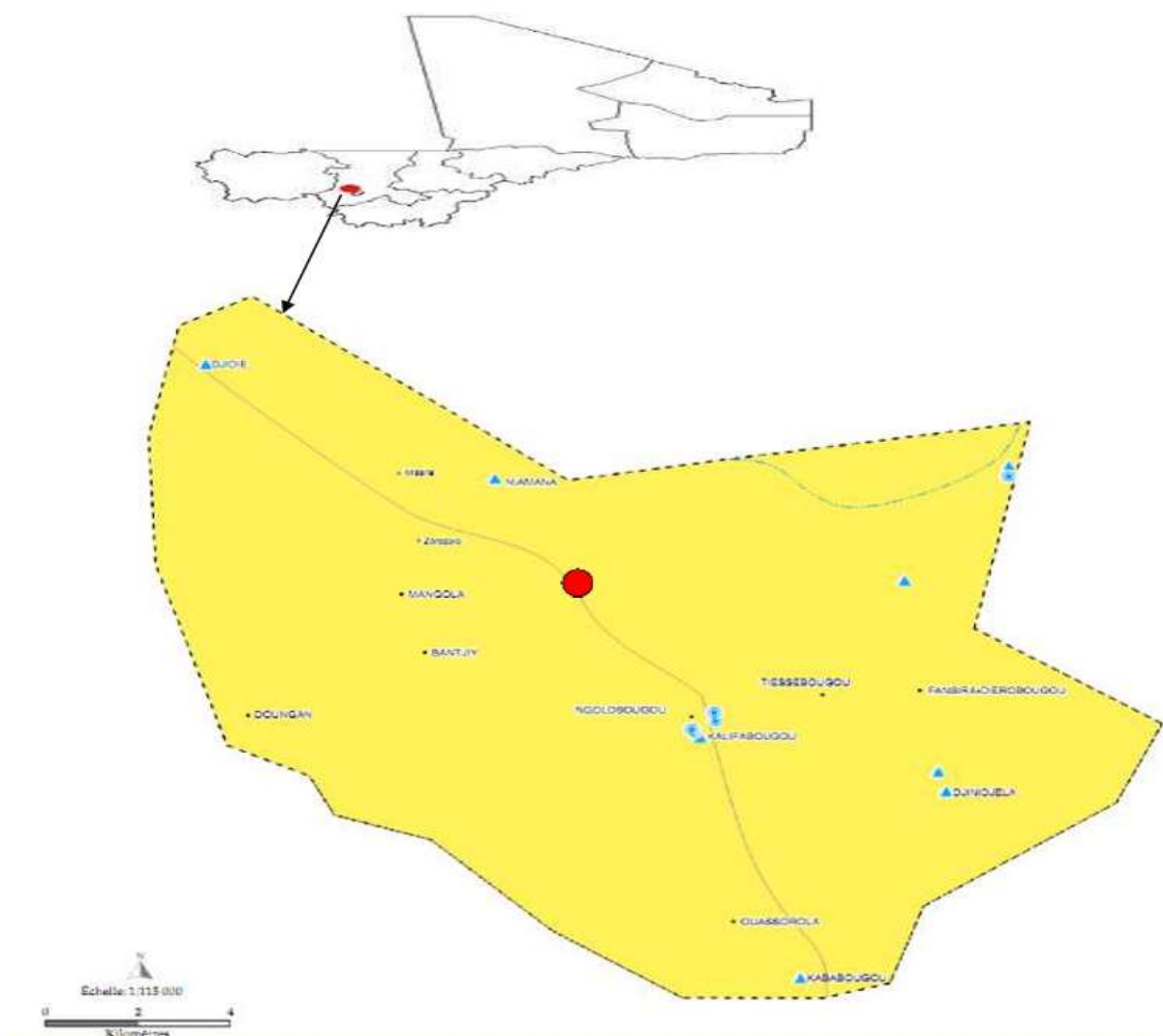


Figure 6 : Carte sanitaire de Kalifabougou (Source : Mairie de Kalifabougou)

4.1.1 Choix du site de l'étude

La commune rurale de Kalifabougou a été choisie comme site d'étude pour son accessibilité, son endémicité, sa densité, sa concentration et surtout sa bonne représentativité de la population dans un rayon moindre ainsi que la présence d'étude antérieure, en plus de l'existence d'un centre de santé, et l'absence d'essais cliniques en cours ont favorisé ce choix.

4.1.2 Historique

La commune rurale de Kalifabougou a pris le nom de son chef-lieu de commune. Le nom Kalifabougou vient du mot bambara « Kalifa » qui veut dire « confier », c'est-à-dire qu'il y a plusieurs centaines d'années que les familles Konaré et Diarra sont venues se confier aux esprits du site et s'y sont installées. On y rencontre d'autres noms de famille comme les Traoré, les Doumbia, les Coulibaly etc. L'ethnie prédominante est le Bambara qui cohabite avec les peulhs et les Sarakolés. La commune de Kalifabougou est érigée en commune rurale par la loi n° 96-059 du 04 Novembre 1996 portant création des communes en République du Mali, et appartient à l'arrondissement central du cercle de Kati.

4.1.3 Géographie

La commune rurale de Kalifabougou est située à 46 km au Nord-Ouest de Bamako (la capitale/ville principale malienne) dans le cercle de Kati, région de Koulikoro, coordonnées 12°56'39''N et 8°10'15''W avec une superficie de 241.29 km². Elle est située en zone de savane soudanienne nord avec la présence de rivières temporaires qui entourent le village, limité par :

- à l'Est, la commune rurale de Yelekebougou ;
- au Sud-est, la commune rurale de Kambila ;
- au Sud, la commune rurale de Diago ;
- au Sud-ouest, la commune rurale de Dio-gare ;
- à l'Ouest, la commune rurale de Bossofala ;
- au Nord-ouest, la commune rurale de Tjiba-Faladiè ;
- et au Nord, la commune rurale de Diedougou.

La grande piste de l'Office de la Haute Vallée de Niger (OHN) Kati Faladiè sert d'accès aux différents villages.

4.1.4 Démographie

La commune rurale de Kalifabougou compte une population d'environ 18972 habitants en 2020, avec une densité de 47 habitants au km². La population est très jeune, dont plus de 45 % ont moins de 15 ans. Le taux de natalité est d'environ 53 pour 1000 habitants, le taux de mortalité est de 9,2% et le taux d'accroissement est d'environ 4,4%. La religion dominante est l'islam avec 95% de la population, et 5% repartis entre christianismes et animismes, l'ensemble sous l'administration de la Mairie de Kalifabougou, de plus les habitations sont faites de

maisons en banco recouvertes de tôles, et les activités économiques sont essentiellement basées sur l'agriculture, l'élevage et le commerce.

4.1.5 Ressources naturelles

- Sol : il a une superficie de 241,29 km² avec 8000 hectares (ha) de terres cultivables, dont 4000 ha sont exploités ;
- Eau : la commune compte quelques marigots et des mares constituant des gîtes larvaires qui tarissent très tôt après l'hivernage ;
- Forêt et faune : la végétation est en perpétuelle dégradation suite aux coupes abusives et aux feux de brousse incontrôlés. Cependant, on y rencontre quelques arbres tels que : karité (*Butyrospermum parkii*), Néré (*Parkia biglobosa*), Zaban (*Saba senegalensis*), Pekou (*Lannea microcarpa*) ou Raisin africain, Baobab (*Adansonia digitata*), Caïlcédrat (*Khaya senegalensis*) etc. Les animaux sauvages se font très rares dans la zone, on y rencontre quelques lapins, pintades et perdrix etc....
- Carrière : la commune possède une carrière semi-industrielle dans le village de Kababougou qui est exploitée pour l'entretien de la piste principale Kati-Faladiè (N'Tjiba) et pour les chantiers de Kati et Bamako.

4.1.6 Infrastructures

Le village de Kalifabougou possède trois écoles publiques, plus cinq écoles communautaires, ajouté à un lycée et d'une école professionnelle (CSCoM). En plus 22 puits grand diamètre et 34 forages, le tout sous l'administration de la mairie. Le centre de santé est dirigé par un médecin, qui reçoit tous les malades de l'aire du CSCoM ; les références sont faites au centre de référence de Kati et à Bamako. C'est au sein de ce CSCoM que siège la clinique d'essai où tous les volontaires sont reçus, avec des procédures préétablis selon les protocoles des études.

4.1.7 Description du CSCoM et du centre de recherche du PMRTC

La commune dispose également de maternités à Dougan, Kababougou, Niamana, Djini djela, Mangola, Djidiè, Tiècorobougou (qui est un des hameaux). Le centre de santé communautaire de Kalifabougou comprend : deux salles de consultation générale, deux salles d'observations, deux salles de garde, une salle de chaîne de froid, une salle de soins, un dépôt de vente, une salle de stérilisation, un laboratoire, un bureau pour le Directeur Technique du Centre (DTC), une salle pour le gardien, trois magasins, huit toilettes et une maternité (une salle d'accueil, une salle de consultation prénatale, une salle d'accouchement, une salle pour les suites de couche).

Le personnel du centre se compose d'un Technicien Supérieur de Santé faisant fonction de DTC, d'un infirmier d'Etat, d'une sage-femme, deux matrones, d'un aide-soignant, d'un gérant de pharmacie et d'un gardien. L'équipe de recherche du PMRTC se compose d'une coordinatrice clinique, de l'équipe clinique, de l'équipe du laboratoire, de l'équipe de pharmacie, de l'équipe de la réanimation, des vaccinateurs, des internes et des guides.

4.1.8 Le climat

Le climat est de type soudanien et caractérisé par deux saisons :

- une saison sèche de novembre à mai qui se divise en une saison froide (de novembre à février) et une saison chaude (de mars à mai).
- une saison des pluies de juin à octobre, avec le maximum de précipitation en août septembre. La pluviométrie annuelle varie entre 800-1200 mm d'eau/an.

La pluviométrie moyenne sur les quatre saisons de notre étude était d'environ 910,125 mm³ de pluie par an avec un maximum de 992,2 mm³ en 2016.

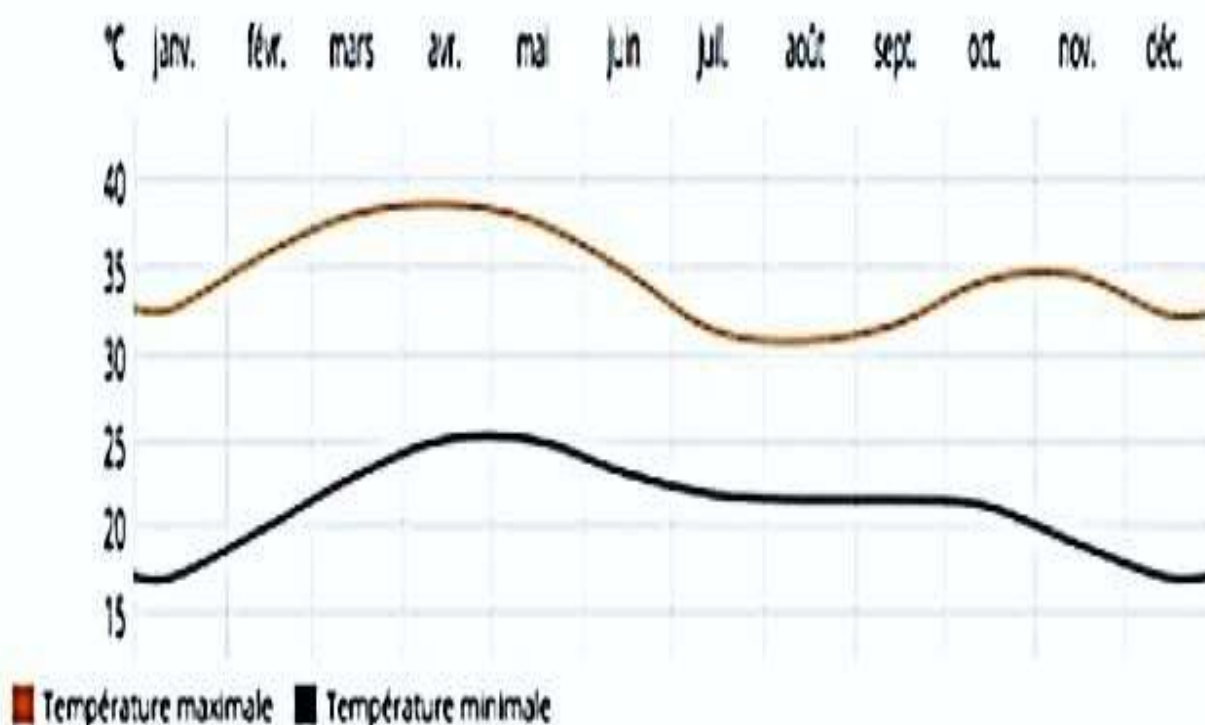


Figure 7 : Courbe de température de Kalifabougou en 2016.

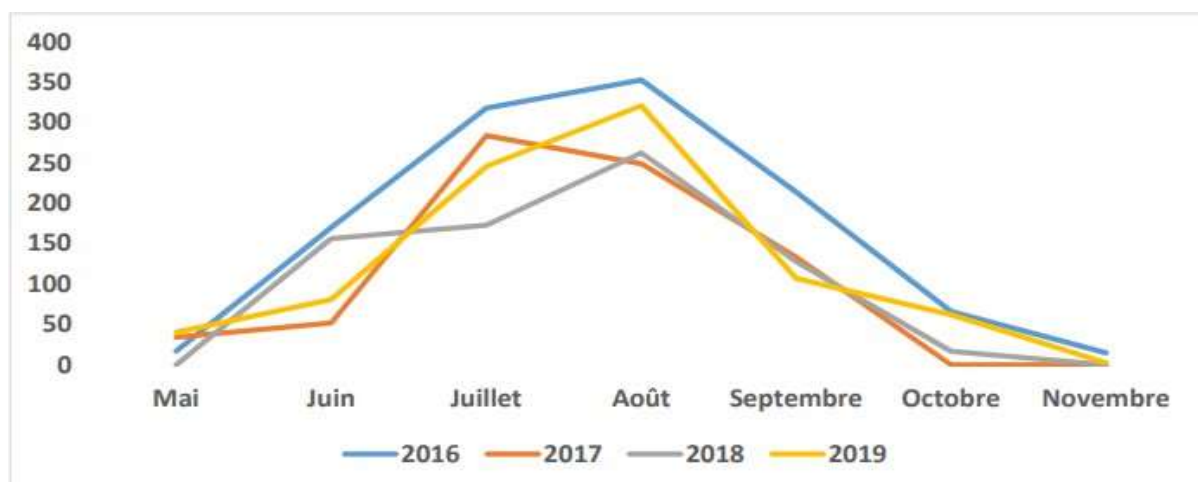


Figure 8 : Courbe de pluviométrie de Kalifabougou (Source : OHVN).

4.2 Type d'étude

Il s'agissait d'analyse secondaire des données hématologiques et biochimiques faisant suite à l'essai clinique de l'AcM L9LS de Phase II, randomisée double-aveugle chez les enfants à Kalifabougou, au Mali.

4.3 Période de l'étude

Elle s'est étalée sur deux ans allant de 18 mars 2022 au 22 mars 2024.

4.4 Population d'étude

Elle était constituée d'enfants de sexe masculin et féminin âgés de 6 à 10 ans qui résidaient à Kalifabougou ou à Torodo, recrutés selon le protocole et randomisés, sur la base d'un fichier de recensement du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP).

4.5 Echantillonnage

Il fut exhaustif sur l'ensemble des volontaires enfants bien portant participants à l'essai clinique de l'AcM L9LS en phase II à Kalifabougou selon le protocole.

4.6 Calcul de la taille de l'échantillon

4.6.1 Détermination de la taille de l'étude d'efficacité du produit

Au total, l'étude se composait de deux cohortes établies en deux phases selon les objectifs consignés. Une phase évaluant la sécurité était composée de 36 volontaires enfants répartis en trois bras pour un essai d'escalade de dose et une seconde évaluant l'efficacité protectrice composée de 225 volontaires enfants répartis en trois bras de 75 participants en fonction de la dose et du produit d'investigations.

4.7 Critère de sélection et de recrutement des volontaires

4.7.1 Critère d'inclusion

Pour pouvoir participer à l'étude, il était impératif de répondre aux critères suivants :

- Les enfants : Âgés de ≥ 6 ans et ≤ 10 ans.
- Être en mesure de fournir une preuve de l'identité à la satisfaction du clinicien de l'étude qui effectue les procédures d'enrôlement.
- Être en bonne santé générale et sans antécédents médicaux cliniquement significatifs.
- Accepter que les échantillons de sang et les données soient conservés pour des recherches futures.
- Résider à Kalifabougou ou Torodo et environnement et disponible pour la durée de l'étude.

4.7.2 Critère de non-inclusion

L'un des critères suivants exclut la participation à l'étude :

- Pour les enfants, un poids corporel < 15 Kg ou > 30 Kg ;
- Recevant ou prévu pour recevoir CPS pendant la durée de l'étude ;
- Maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis du chercheur, affecte la capacité du sujet à comprendre et à respecter le protocole de l'étude.
- Score de l'examen de compréhension de l'étude des parents de $< 80\%$ de bonnes réponses ou à la discrétion de l'investigateur.
- Taux d'hémoglobine, de globules blancs, de neutrophiles absolus ou de plaquettes en dehors des limites de la normale définies par le laboratoire PMRTC.
- Taux d'alanine de la transaminase (ALAT) ou de créatininémie (CRT) supérieur la limite supérieure de la normale définie par le laboratoire PMRTC.
- Infection par le VIH, le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB).
- Drépanocytose connue ou documentée par les antécédents.
- Anomalie cliniquement significative de l'électrocardiogramme.
- Preuve d'une maladie neurologique, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocrinienne, rhumatologie, auto-immune, hématologique, oncologique ou rénale cliniquement significative par l'histoire, l'examen physique et/ou les études de laboratoire, y compris l'analyse de l'urine.
- Avoir reçu tout produit expérimental au cours des 30 derniers jours.
- Participation ou participation prévue à un essai interventionnel avec un produit expérimental jusqu'à la dernière visite obligatoire du protocole ;

- Problèmes médicaux, professionnels ou familiaux résultant de la consommation d'alcool ou de drogues illicites au cours des 12 derniers mois.
- Antécédents de réaction allergique grave ou d'anaphylaxie.
- Asthme sévère (définie comme un asthme instable)
- Ou ayant nécessité des soins urgents, une hospitalisation ou une intubation au cours des dernières années, ou ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes oraux ou parentéraux à tout moment au cours des 2 dernières années).
- Troubles des glandes salivaires diagnostiqués par un médecin.
- Maladies auto-immunes ou à médiation par anticorps préexistantes, y compris, mais sans s'y limiter : lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, syndrome de Sjögren ou thrombocytopénie auto-immune.
- Syndrome d'immunodéficience connu.
- Asplénie connue ou asplénie fonctionnelle.
- Utilisation de corticostéroïdes chroniques (≥ 14 jours) par voie orale ou IV.
- Réception d'immunoglobulines et/ou de produits sanguins au cours des 6 derniers mois.
- Réception antérieure d'un vaccin expérimental contre le paludisme ou d'un anticorps monoclonal au cours des 5 dernières années.

4.8 Enrôlements des volontaires

La sélection des volontaires cliniquement bien portant a été faite selon les critères d'éligibilité, ainsi que le nombre de participant requis pour l'intervention. Les points focaux et les canaux de communications traditionnels ainsi que modernes ont servi de base à l'équipe afin d'expliquer et de répondre aux interrogations de la population sur l'étude en français ainsi qu'en langue locale sous le contrôle d'un interprète de ladite communauté.

4.9 Organisation du travail

Le dépistage a eu lieu au site de Kalifabougou, où les participant/parent/tuteur ont bénéficié d'information sur l'étude par le personnel, à la suite de laquelle ils ont passé l'examen de compréhension où les personnels ont évalué leur éligibilité. Le consentement ainsi obtenu, le participant s'est vu attribuer un numéro d'identification d'étude unique dans la base de données clinique, qui sera relié aux échantillons, et aux données recueillies tout au long de l'étude. A noter que les évaluations sont effectuées dans les 7 à 56 jours avant l'intervention de l'étude et la sélection à plusieurs visites selon le besoin.

- Confirmation de l'identité, de l'âge et du lieu de résidence.

- Examen complet des antécédents médicaux, en relation avec à la sécheresse récurrente ou persistante de la bouche ou le gonflement des glandes Salivaires.
- Revue complète des antécédents de prise de médicaments.
- Examen physique complète, y compris la taille et le poids.
- Prise des signes vitaux (température, tension artérielle et pouls).
- Effectuer l'ECG à 12 dériviations.
- Collecte d'urines pour une analyse d'urine
- Prélèvement sanguin par ponction veineuse pour les évaluations de dépistage.
- Conseils sur VIH avant et après le test.

4.10 Techniques de laboratoire

4.10.1 Mesures hématologiques

Ces mesures se font sur tube EDTA à l'aide de l'appareil BECKMAN Coulter DxH520, un analyseur d'hématologie différentiel à tube fermé en 5 parties, conçu pour aider le laboratoire à améliorer les soins aux patients grâce à une productivité accrue avec des coûts réduits. En outre, ce système est idéal pour les échantillons pédiatriques. L'appareil compte, détecte les cellules selon le changement de résistance électrique, ainsi chaque particule est suspendue dans un liquide conducteur. Lorsque chaque cellule traverse l'ouverture, elle agit comme un isolant et augmente momentanément la résistance du chemin électrique entre les électrodes immergées de chaque côté de l'ouverture. Cela provoque une impulsion électronique mesurable. Un vide réglé est utilisé pour tirer la suspension cellulaire diluée à travers l'ouverture pour le comptage. Alors que le nombre d'impulsions indique le nombre de particules, la taille de l'impulsion électrique est proportionnelle au volume de la cellule fournissant ainsi un résultat de haute qualité. Ce système offre la technologie à tubes fermés, offrant une sécurité optimale contre les agents pathogènes transmissibles par le sang.

4.10.2 Mesures biochimiques

Les prélèvements se font sur tube SST pour les déterminations biochimiques (ALAT, CRT) sur HORIBA Pentra C200, un analyseur de chimie clinique, avec paillasse entièrement automatisé. Le Pentra C200 est économique, combine l'automatisation et la qualité des résultats dans un système compact. Le modèle fonctionne via un concept « plug and play » pour les réactifs, les échantillons, les cuvettes et la gestion des déchets. Le lecteur de code-barres interne, garantit l'identification des échantillons et des réactifs avant utilisation en scannant, et le compartiment réfrigéré fermé, étend leur stabilité à bord. Le système accepte divers tubes, godets pour couvrir

tous types d'échantillons tels que sérum, plasma, urine, liquide céphalorachidien ou fluides homogènes. Plusieurs cassettes avec panel de réactifs sont disponibles pour effectuer des dosages spécifiques sur les électrolytes (Sodium), les enzymes (ALAT), la chimie générale (Cholestérol) ou les protéines (Hb A1c). Une grande capacité de cuvette embarquée garantit plus de deux heures de temps de marche sans aucune intervention de l'utilisateur. La mesure des échantillons est faite par absorbance lumineuse bichromatique, avec 8 longueurs d'onde différentes allant de 340 à 700 nm à une vitesse maximale de 360 échantillons par heure dont la détection par un capteur photodiode fournit un résultat de qualité.

4.11 Procédure d'administration des produits d'investigations

Ainsi confirmer l'éligibilité des participants, ils sont identifiés par un numéro d'étude unique, puis ont reçu la première dose d'artéméther-luméfantrine. En effet, les participants sont repartis en trois groupes ou bras selon la dose et le produit d'investigation, avec un code de randomisation 1 : 1 : 1. Après administration au J0 du produit, le suivi est fait à 1, 3, 7, 14, 21, et 28 jours plus tard, puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 24. Par ailleurs, des visites non programmées sont admises pour le paludisme ou autres symptômes, toutefois les évaluations finales de l'étude sont faites en 28 semaines soit 196 jours.

Tableau XVI : Affectation et dosage de produit d'étude par groupe.

Bras	Effectif	Produit d'intervention et la dose
1	75	L9LS 150 mg
2	75	L9LS 300 mg
3	75	Placebo

4.12 Considérations éthiques

Le protocole de recherche a été approuvé à la fois par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et la Faculté de Pharmacie (FMOS/FAPH) du Mali ainsi que celui du National Institutes of Health (NIH). En outre, le processus de consentement éclairé doit être d'abord obtenu au niveau communautaire par des autorisations puis au niveau individuel. Ce qui nous a ainsi permis de démarcher les autorités communautaires, administratives, ainsi les chefferies traditionnelles des zones d'intérêts, pour ainsi échanger sur l'étude, ses objectifs, ses débouchés, les méthodes utilisées, les difficultés, les résultats attendus mais surtout un accent particulier sur la confidentialité des données recueillies, selon l'éthique et requise à la matière.

4.13 Collecte, saisi et traitement des données

Les données ont été collectées directement sur des volontaires à partir de leurs dossiers médicaux, reportées au CRF (Case Report Forms) et enregistrées sur DATA FAX. Ensuite, le logiciel Microsoft Excel 2019 a servi pour la saisie des données et qui furent analysées à partir du logiciel R 4.4.2 et le logiciel SPSS 27.0. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs, en pourcentage, et celles quantitatives en moyennes, en écart type. Le test d'ANOVA nous a permis de déterminer la force de liaison inter-variable. Les médianes et les plages de référence ont été calculées pour les paramètres hématologiques, et biochimiques, puis comparés avec ceux de la référence, et le test Pearson a été utilisé pour la corrélation. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

5 Résultats

5.1 Données socio-démographiques

Nous avons randomisé dans notre étude 261 enfants répondant à nos critères d'inclusion.

a. Le site

Tableau XVII : Répartition des participants selon le site.

Site	Fréquence	Pourcentage
Kalifabougou	193	73,9
Torodo	68	26,1
Total	261	100,0

La majorité des participants provenaient de **Kalifabougou**, soit 73,9%.

b. L'ethnie

Tableau XVIII : Répartition des participants selon l'ethnie

Ethnie	Fréquence	Pourcentage
Bambara	257	98,47
Peulh	4	1,53
Total	261	100,0

Le **Bambara** était l'ethnie prédominante avec 257 participants, soit 98,47%.

c. Le genre

Tableau XIX : Répartition des participants selon le genre.

Genre	Fréquence	Pourcentage
Masculin	137	52,50
Féminin	124	47,50
Total	261	100,0

Le sexe masculin était majoritaire soit **52,50%**, avec un sex-ratio de **1,104** en faveur du sexe masculin.

d. La tranche d'âge

Tableau XX : Répartition des participants par tranche d'âge

Tranche d'âge (Année)	Fréquence	Pourcentage
5 – 9	230	88,12
10 – 14	31	11,88
Total	261	100,0

La tranche d'âge [**5-9**] était prédominante, soit **88,12%** avec une moyenne d'âge de **7,69 ans**.

5.2 Résultats hématologiques

a. Hémoglobine

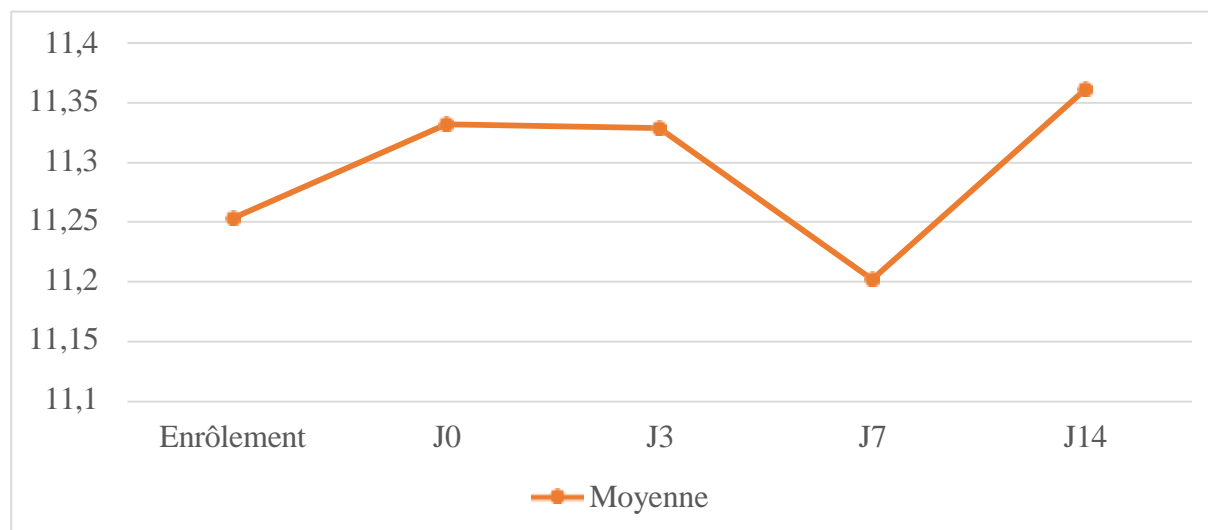


Figure 9 : Distribution du taux d'hémoglobine selon les visites.

La moyenne du taux d'hémoglobine était de $11,30 \pm 0,91$ g/dl, en plus aucune variation statistiquement significative n'a été observé pendant les différentes visites ($p=0,191$), et la valeur la plus basse était observé à J7 et le pic le plus était observé à J14.

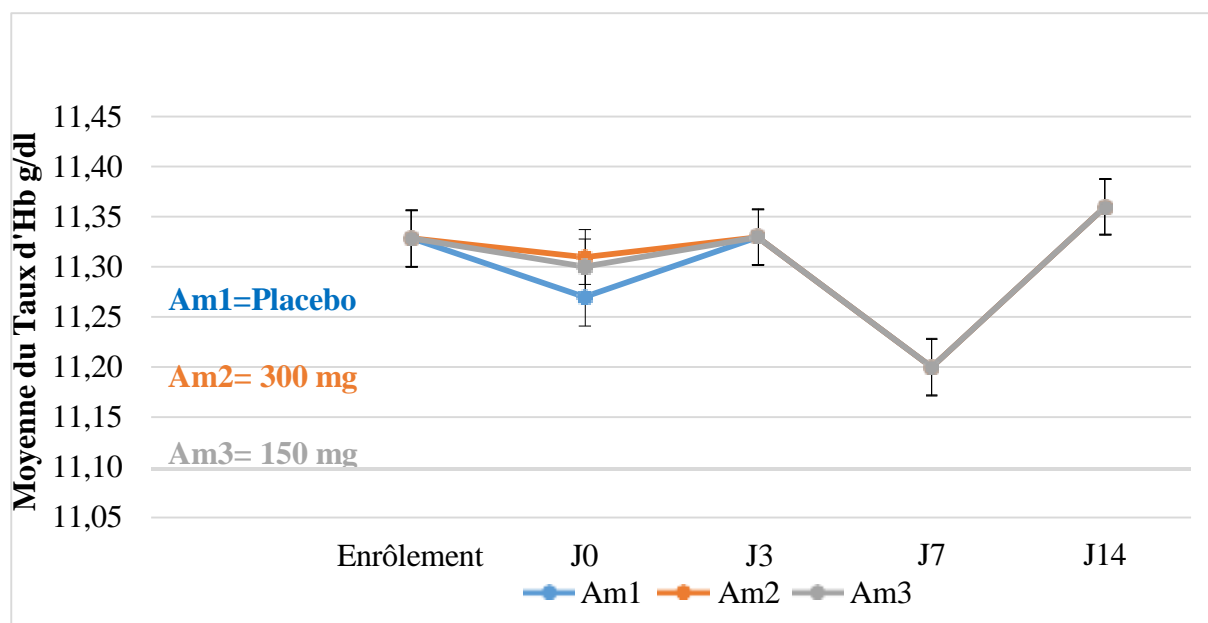


Figure 10 : Evolution des moyennes du taux de l'hémoglobine selon les visites et les bras.

De l'enrôlement jusqu'à J14, il n'y'avait aucune variation statistiquement significative du taux moyen d'hémoglobine en fonction des 3 bras d'intervention, avec un $p=0,316$.

EVOLUTION DES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES AU COURS DE L'ESSAI
CLINIQUE DE PHASE II DE L'ANTICORPS MONOCLONAL L9LS CHEZ LES ENFANTS A
KALIFABOUGOU, MALI.

Tableau XXI : Corrélation entre les valeurs d'étude du taux d'hémoglobine et celles de référence.

Age / ans	Genre	Paramètres	Hémoglobine de référence g/dl	Hémoglobine de l'étude g/dl	Corrélation
5-9	Combiné	Médiane	11,50	11,49	p=0,034
		Min (2,5)	9,17	9,53	
		Max (97,5)	13,26	13,28	
	Masculin	Médiane	11,44	11,45	p=0,022
		Min (2,5)	9,13	9,68	
		Max (97,5)	13,23	13,00	
	F éminin	Médiane	11,54	11,51	p=0,02
		Min (2,5)	9,52	9,41	
		Max (97,5)	13,33	13,59	
10-14	Combiné	Médiane	12,21	11,90	p=0,03
		Min (2,5)	10,01	10,06	
		Max (97,5)	14,09	13,50	
	Masculin	Médiane	12,10	11,90	p=0,028
		Min (2,5)	9,91	10,05	
		Max (97,5)	14,31	13,50	
	Féminin	Médiane	12,30	12,19	p=0,046
		Min (2,5)	10,07	9,70	
		Max (97,5)	14,09	13,73	

Nous avons constaté que les valeurs de l'étude du taux moyen d'hémoglobine étaient parfaitement corrélées avec celles de la référence locale du Clinical Laboratory du PMRTC, avec $p < 0,05$ dans toutes les tranches d'âges.

b. Plaquette

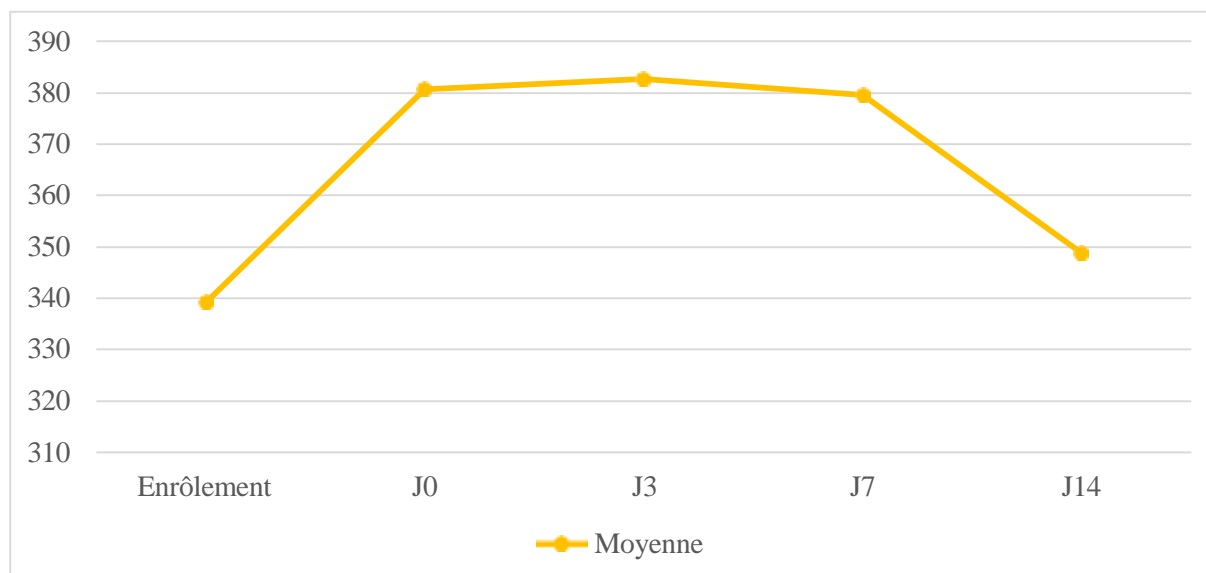


Figure 11 : Distribution de la numération plaquettaire selon les visites.

La moyenne de la numération plaquettaire était de $366,55 \pm 90,40$ G/l, selon les visites, nous avons observé que de J0 à J7 la numération plaquettaire avait légèrement fluctué marquant le plus haut pic à J3, pour ensuite chutée à J14 à un taux supérieur à celui de l'enrôlement, et donc des variations statistiquement significative $p < 0,0001$.

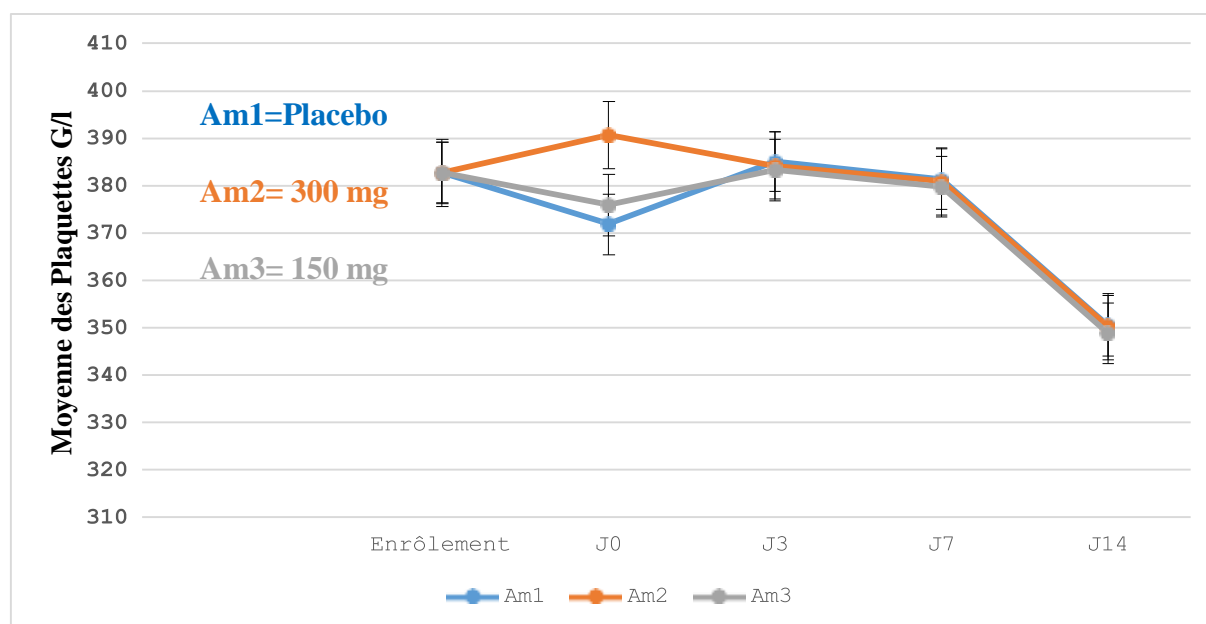


Figure 12 : Evolution de la numération plaquettaire selon les visites et les bras.

De l'enrôlement à J14 du suivi, il n'y'avait aucune variation statistiquement significative de la numération plaquettaire en fonction des 3 bras d'intervention pour un $p=0,58$.

Tableau XXII : Corrélation entre les valeurs d'étude de la numération plaquettaire et celles de référence.

Age / ans	Genre	Paramètres	Numération plaquettaire de référence G/l	Numération plaquettaire de l'étude G/l	Corrélation
5-9	Combiné	Médiane	346,00	341,20	p=0,012
		Min (2,5)	187,55	189,68	
		Max (97,5)	536,38	535,85	
	Masculin	Médiane	338,95	338,90	p=0,023
		Min (2,5)	172,69	175,69	
		Max (97,5)	565,04	534,42	
	Féminin	Médiane	353,50	345,30	p=0,041
		Min (2,5)	194,75	198,41	
		Max (97,5)	518,78	537,13	
10-14	Combiné	Médiane	296,00	318,15	p=0,047
		Min (2,5)	160,63	183,86	
		Max (97,5)	445,50	510,67	
	Masculin	Médiane	297,80	318,50	p=0,061
		Min (2,5)	152,20	183,17	
		Max (97,5)	446,00	511,40	
	Féminin	Médiane	294,70	310,00	p=0,019
		Min (2,5)	169,09	170,10	
		Max (97,5)	471,05	529,15	

Nous avons constaté que les valeurs de l'étude de la numération plaquettaire étaient corrélées avec celles de la référence du clinical laboratory du PMRTC, avec $p < 0,05$ dans toutes les tranches d'âge, sauf celle de la tranche [10-14] ans masculin ($p = 0,061$).

c. Globules blancs

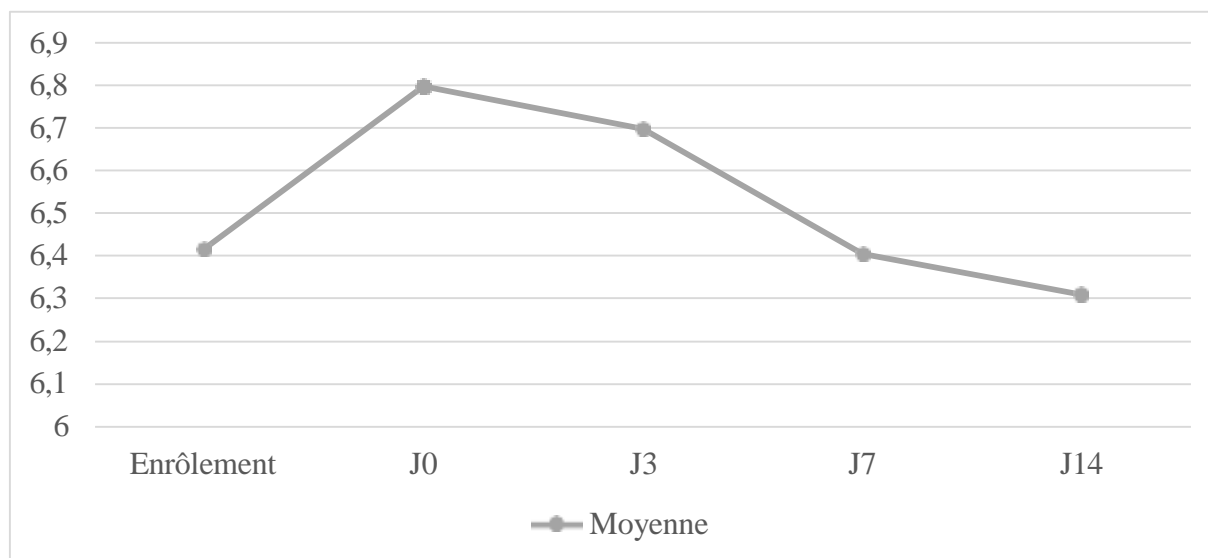


Figure 13 : Distribution de la numération des globules blancs selon les visites.

La moyenne de la numération des globules blancs était de $6,53 \pm 1,92$ G/l, et avait baissé progressivement de J0 à J14, avec point culminant J0, sans variation statistiquement significative $p=0,07$.

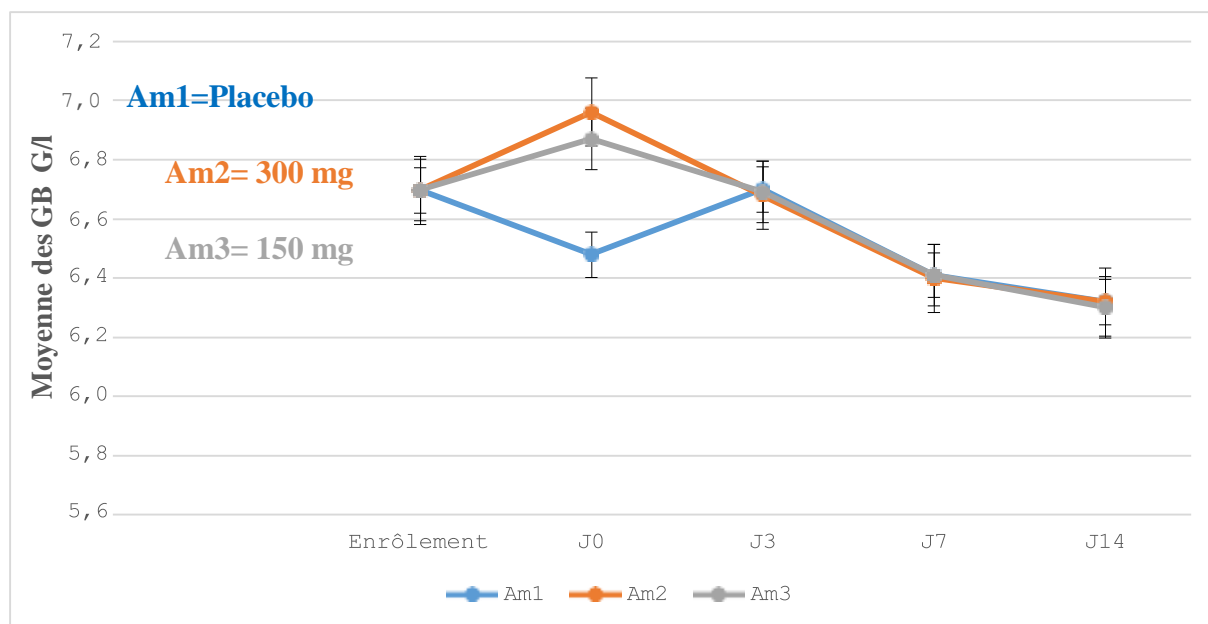


Figure 14 : Evolution de la numération des globules blancs selon les visites et les bras.

Nous constatons que de l'enrôlement à J0 la moyenne de la numération des globules blancs avait baissé pour le placebo et augmenté pour la dose 150 mg, 300 mg de l'AcM L9LS ; de J0 à J3 il s'ensuit une évolution opposée observer entre l'enrôlement et J0, ensuite ils évoluent dans le même sens, toutefois les variations n'étaient pas statistiquement significatives $p=0,097$.

EVOLUTION DES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES AU COURS DE L'ESSAI
CLINIQUE DE PHASE II DE L'ANTICORPS MONOCLONAL L9LS CHEZ LES ENFANTS A
KALIFABOUGOU, MALI.

Tableau XXIII : Corrélation entre les valeurs d'étude de la numération des globules blancs et celles de référence.

Age/ ans	Genre	Paramètres	Numération des globules blancs de référence G/l	Numération des globules blancs de l'étude G/l	Corrélation	
5-9	Combiné	Médiane	7,29	6,10	p=0,045	
		Min (2,5)	4,89	3,98		
		Max (97,5)	11,65	11,27		
	Masculin	Médiane	7,22	6,06	p=0,063	
		Min (2,5)	4,78	4,00		
		Max (97,5)	11,56	11,63		
	Féminin	Médiane	7,41	6,11	p=0,018	
		Min (2,5)	5,04	3,94		
		Max (97,5)	11,88	10,70		
	10-14	Combiné	Médiane	6,50	6,12	p=0,028
			Min (2,5)	4,15	3,6	
			Max (97,5)	10,93	11,81	
Masculin		Médiane	6,87	6,12	p=0,06	
		Min (2,5)	4,15	3,6		
		Max (97,5)	11,10	11,81		
Féminin		Médiane	6,18	6,2	p=0,046	
		Min (2,5)	3,97	3,9		
		Max (97,5)	10,48	12,3		

Nous avons constaté que les valeurs de la numération des globules blancs de l'étude étaient corrélées avec celles de la référence du clinical laboratory du PMRTC dans toutes les tranches d'âge, avec $p < 0,05$, sauf celle de la tranche [10-14] ans sexe masculin ($p = 0,06$) et la tranche [5-9] ans sexe masculin ($p = 0,063$).

d. Valeur absolue de neutrophile (VAN)

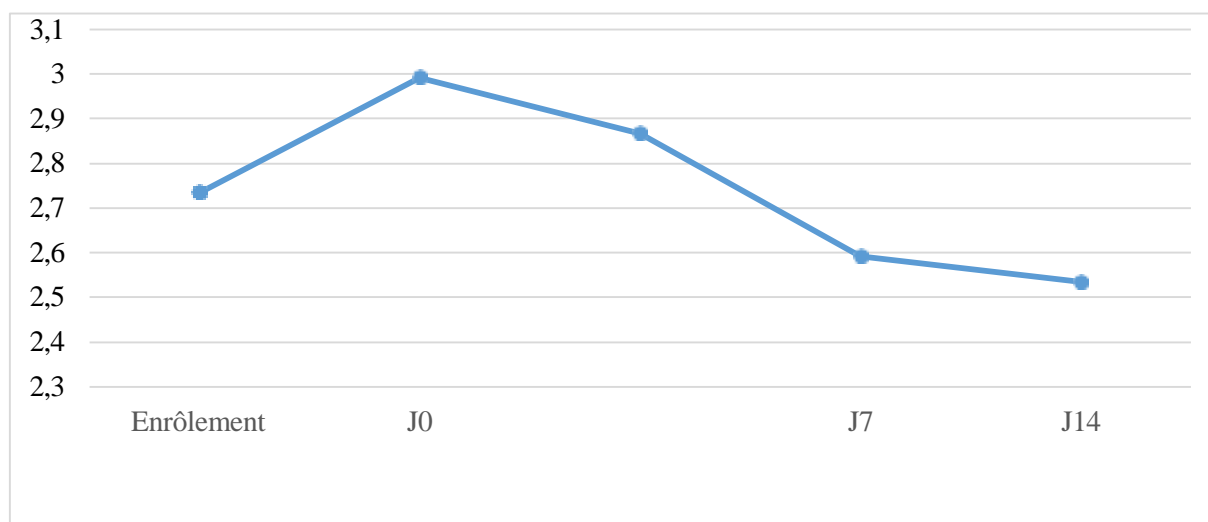


Figure 15 : Distribution de la valeur absolue de neutrophile selon les visites.

La moyenne du taux de la valeur absolue de neutrophile était de $2,75 \pm 1,27$ G/l, selon les visites, nous avons constaté que la moyenne suit une évolution descendante, J0 était le point culminant selon les visites $p < 0,001$.

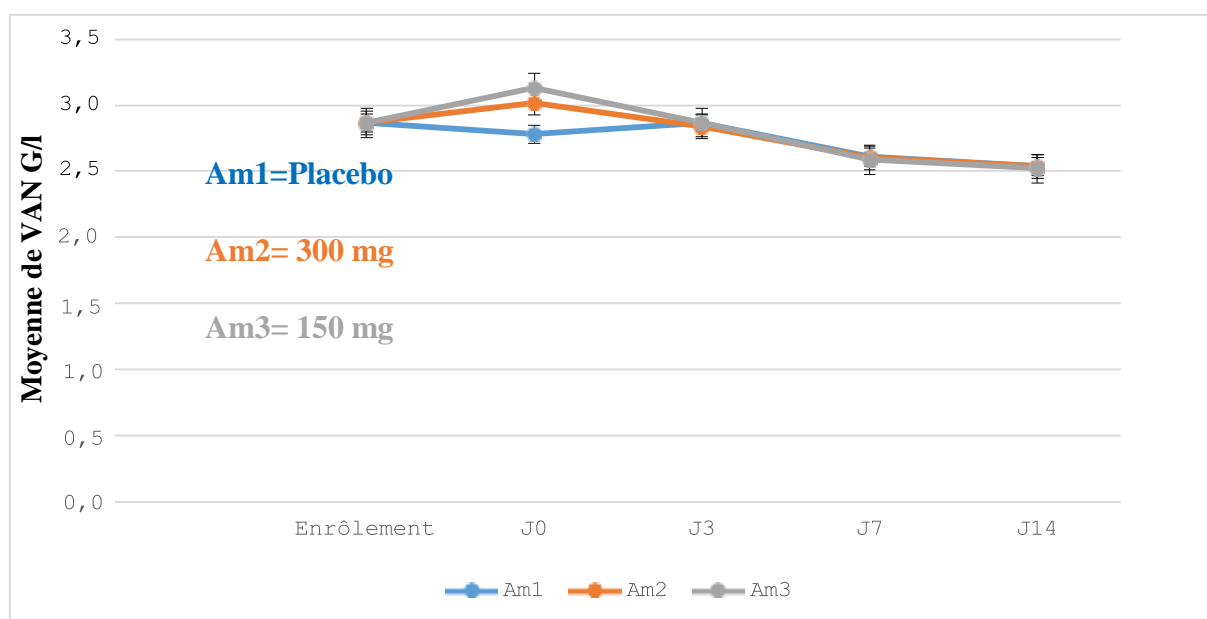


Figure 16 : Evolution de la valeur absolue de neutrophile selon les visites et les bras.

L'évolution du taux moyen de la valeur absolue de neutrophile était identique entre les 3 bras et sont demeurés pratiquement confondus de J3 jusqu'à J14, en plus les variations n'étaient pas statistiquement significatives avec $p=0,76$.

Tableau XXIV : Corrélation entre les valeurs d'étude de la valeur absolue des neutrophiles et celles de référence.

Age / ans	Genre	Paramètres	Numération de la valeur absolue de neutrophile de référence G/l	Numération de la valeur absolue de neutrophile de l'étude G/l	Corrélation
5-9	Combiné	Médiane	2,75	2,45	p=0,012
		Min (2,5)	1,46	1,19	
		Max (97,5)	5,88	5,77	
	Masculin	Médiane	2,69	2,49	p=0,011
		Min (2,5)	1,58	1,22	
		Max (97,5)	5,82	5,79	
	Féminin	Médiane	2,82	2,38	p=0,025
		Min (2,5)	1,39	1,15	
		Max (97,59)	6,05	5,69	
10-14	Combiné	Médiane	2,28	2,36	p=0,021
		Min (2,5)	1,20	1,05	
		Max (97,5)	4,70	5,76	
	Masculin	Médiane	2,36	2,39	p=0,008
		Min (2,5)	1,09	1,01	
		Max (97,5)	5,14	5,58	
	Féminin	Médiane	2,10	2,36	p=0,022
		Min (2,5)	1,20	1,11	
		Max (97,59)	4,64	6,58	

Nous avons constaté que les valeurs de l'étude de la moyenne numéraire de la valeur absolue de neutrophile étaient parfaitement corrélées avec celles de la référence locale du Clinical Laboratory du PMRTC, avec $p < 0,05$ dans toutes les tranches d'âges.

5.3 Résultats biochimiques

a. Créatininémie

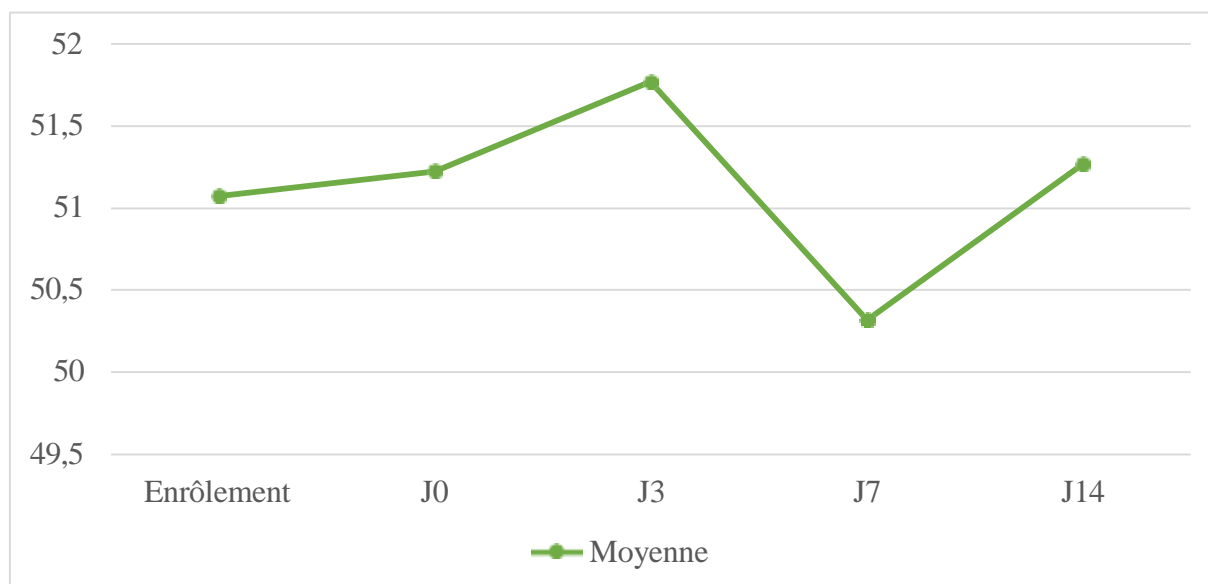


Figure 17 : Distribution de la Créatininémie selon les visites.

La moyenne du taux de créatininémie était de $51,13 \pm 5,70$ µmol/l. En outre, selon les visites ce taux suivait une variation à tendance sinusoïdale de l'enrôlement à J14, et le point culminant était observé à J3, pour un $p=0,043$.

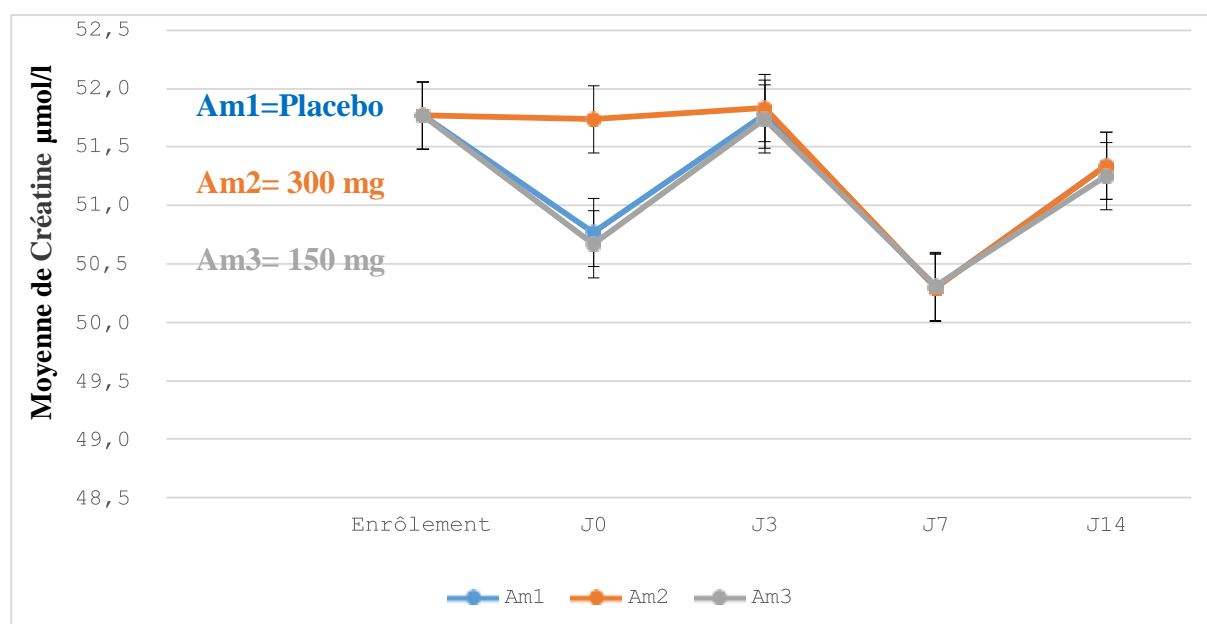


Figure 18 : Evolution de la moyenne de créatininémie selon les visites et les bras.

De l'enrôlement jusqu'à J14 de suivi, il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux moyen de créatininémie en fonction des 3 bras d'intervention $p=0,608$.

Tableau XXV : Corrélation entre les valeurs d'étude de CRT et celles de référence.

Age / ans	Genre	Paramètres	Créatininémie de référence $\mu\text{mol/l}$	Créatininémie de l'étude $\mu\text{mol/l}$	Corrélation
5-9	Combiné	Médiane	53,50	50,42	p=0,093
		Min (2,5)	39,98	40,46	
		Max (97,5)	80,78	62,10	
	Masculin	Médiane	53,39	50,78	p=0,104
		Min (2,5)	39,96	41,77	
		Max (97,5)	86,46	62,50	
	Féminin	Médiane	53,60	50,08	p=0,049
		Min (2,5)	39,89	40,27	
		Max (97,5)	75,33	61,85	
10-14	Combiné	Médiane	59,31	53,76	p=0,049
		Min (2,5)	46,80	44,34	
		Max (97,5)	74,15	68,49	
	Masculin	Médiane	58,92	55,28	p=0,031
		Min (2,5)	43,49	45,24	
		Max (97,5)	87,62	70,76	
	Féminin	Médiane	6,87	52,37	p=0,097
		Min (2,5)	47,67	43,14	
		Max (97,5)	72,66	66,44	

Nous avons constaté que la corrélation n'était pas statistiquement significative entre les valeurs de l'étude du taux moyen de la créatininémie et celles de la référence locale du Clinical Laboratory de la PMRTC, avec $p > 0,05$ dans toutes tranches d'âges, excepté la tranche [5-9] sexe féminin et la [10-14] sexe combiné et masculin.

b. Transaminases (ALAT)

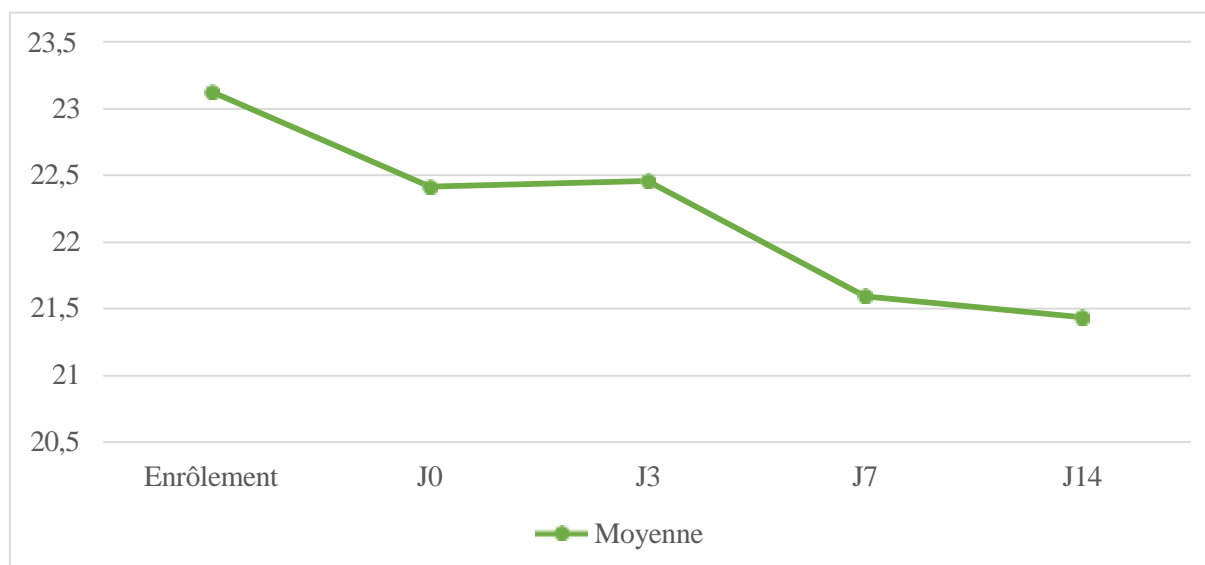


Figure 19 : Distribution de l'ALAT selon les visites.

La moyenne du taux de l'ALAT était de $22,20 \pm 11,040$ UI/L. Le taux d'ALAT avait observé une courbe à tendance sinusoïdale en légère décroissance, cependant ces variations étaient non statistiquement significatives $p=0,348$.

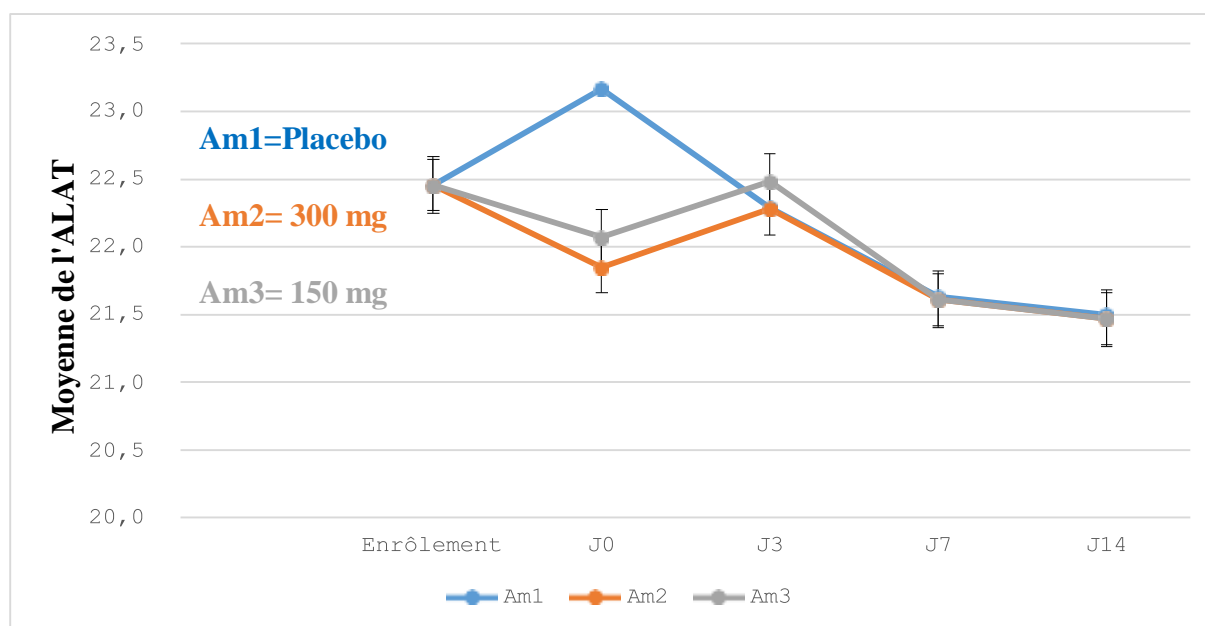


Figure 20 : Evolution du taux moyen d'ALAT selon les visites et les bras.

De l'enrôlement jusqu'à J14 de suivi, il n'y avait aucune variation statistiquement significative du taux moyen d'ALAT en fonction des 3 bras d'intervention $p=0,477$.

EVOLUTION DES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES AU COURS DE L'ESSAI
CLINIQUE DE PHASE II DE L'ANTICORPS MONOCLONAL L9LS CHEZ LES ENFANTS A
KALIFABOUGOU, MALI.

Tableau XXVI : Corrélation entre les valeurs d'étude d'ALAT et celles de référence.

Age / ans	Genre	Paramètres	LAT de UI/L	ALAT de l'étude UI/L	Corrélation
5-9	Combiné	Médiane	18,15	20,30	p=0,084
		Min (2,5)	10,93	9,30	
		Max (97,5)	53,00	46,37	
	Masculin	Médiane	18,15	20,30	p=0,063
		Min (2,5)	9,45	9,43	
		Max (97,5)	58,54	49,35	
	Féminin	Médiane	18,10	20,30	p=0,108
		Min (2,5)	11,70	9,11	
		Max (97,5)	53,00	44,57	
10-14	Combiné	Médiane	17,55	20,10	p=0,06
		Min (2,5)	9,01	9,51	
		Max (97,5)	57,49	49,21	
	Masculin	Médiane	19,30	21,70	p=0,089
		Min (2,5)	9,00	13,30	
		Max (97,5)	79,10	43,10	
	Féminin	Médiane	17,10	18,30	p=0,034
		Min (2,5)	9,25	9,17	
		Max (97,5)	38,38	50,88	

Nous avons constaté que la corrélation n'était pas statistiquement significative entre les valeurs de l'étude du taux moyen l'ALAT et celles de la référence locale du Clinical Laboratory de la PMRTC, avec $p > 0,05$ dans toutes les tranches d'âges, excepté la tranche [10-14] sexe féminin.

6 Discussion

6.1 Limité de l'étude

Le suivi-évaluation des paramètres biologiques de l'anticorps monoclonaux L9LS, nous a permis d'observer des limites qui sont entre autres : l'absence de recherche préalable sur le sujet, la durée courte des suivis, la mesure utilisée pour collecter les données, le problème d'attribution des effets, les pertes de vue et les cas d'abandon. En outre, la taille de l'échantillon dans la tranche d'âge 10-14 ans n'est pas statistiquement représentative.

6.2 Aspects socio-démographiques

Notre étude était axée sur le suivi de l'évolution des paramètres biologique au cours de l'essai clinique phase II de l'anticorps monoclonal L9LS au Mali, dans le cadre de la transmission saisonnière du paludisme (6 mois) chez les enfants de 6 à 10 ans en bonne santé, établie selon le titre du protocole innocuité et efficacité de L9LS, un anticorps monoclonal humain contre *Plasmodium falciparum*, dans un essai d'escalade de dose chez des adultes et des enfants et un essai randomisé en double aveugle chez des enfants au Mali.

Notre population d'étude était composée de 261 volontaires enfants en bonne santé et traités au préalable par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine, d'âge compris entre 6 et 10 ans. Le nombre de participants était bien conforme aux directives recommandées par la Clinical & Laboratory Standard Institute (CLSI) où la taille de l'échantillon doit être ≥ 120 participants [97]. Elle était composée de 98,47% de Bambara, dont 73,9% résidaient à Kalifabougou, avec un sex-ratio de 1,104 en faveur du sexe masculin, de plus la tranche d'âge de 5-9 ans était prédominant, soit 88,02%.

6.3 Aspects hématologiques

6.3.1 Hémoglobine

Dans notre étude, la moyenne du taux d'hémoglobine était de $11,30 \pm 0,91$ g/dl, ce qui se trouvait dans la fourchette de normalité établie par le Clinical Laboratory du centre de recherche et de formation sur les parasites et les microbes (PMRTC) à partir de la population. Des légères fluctuations non-significatives ont été observé au cours des différentes visites ($p=0,191$), ce qui a été rapporté Steiger A (2018 Suisse) [98] dans un contexte physiologique normale. Notre résultat était différent de celui de DIABATE D [43] qui avait observé une baisse du taux d'hémoglobine. Cette différence semblerait se traduire par l'âge, le sexe, le régime alimentaire. Cependant, nous n'avons observé aucune différence significative entre le placebo, la dose 150 mg et 300 mg de l'AcM L9LS. En plus les valeurs du taux d'hémoglobine établies selon les

résultats de notre étude étaient parfaitement corrélées avec celles établies de la référence locale du Clinical Laboratory du centre de recherche et de formation sur les parasites et les microbes (PMRTC), ($p < 0,05$) pour toutes les tranches d'âge.

6.3.2 Plaquette

La moyenne du nombre de plaquette, était de $366,55 \pm 90,40$ G/l, ce qui est similaire à celui de Schmidt et al [98], et Steiger A [97], caractérisé par une numération plaquettaire supérieure à 350 G/l. Cela étant, toutes ces valeurs se trouvaient, par ailleurs dans la fourchette de référence établie par le Clinical Laboratory du PMRTC, de plus ces valeurs étaient parfaitement corrélées avec celles établies par le Clinical Laboratory du PMRTC, sauf pour la tranche [10-14] ans sexe masculin ($p = 0,061$). Ce qui pourrait s'expliquer par la non-représentative de cette tranche.

6.3.3 Globules blancs

La moyenne du nombre de globules blancs était de $6,53 \pm 1,92$ G/l, dont l'évolution dans le temps à travers les différentes visites se trouvaient, dans la fourchette de référence avec des fluctuations rapporté par Nah et al [100], et Steiger A [98] dans un contexte physiologique normale chez l'enfant. En outre, les valeurs de l'étude de la numération des globules blancs étaient corrélées avec celles de la référence du Clinical Laboratory du PMRTC dans la majeure partie des tranches d'âge, avec $p < 0,05$, sauf celle de la tranche [10-14] ans sexe masculin ($p = 0,06$) et la tranche [5-9] ans sexe masculin ($p = 0,063$).

6.3.4 Valeur absolue de neutrophile

La moyenne de la valeur absolue des neutrophiles était de $2,75 \pm 1,27$ G/l et nous avons observé une baisse significative ($p < 0,001$), selon les visites à partir de J0 (jour d'inoculation du produit d'investigation), cependant ces valeurs restaient dans la fourchette de référence du Clinical Laboratory du PMRTC. Notre hypothèse est que cette baisse significative de la valeur absolue de neutrophile à partir de J0 pourrait probablement être liée à l'administration du produit d'investigation, mais il faudrait plus d'investigations immunologiques et des tests d'associations pour valider notre hypothèse. Cependant il n'y avait pas de variation significative entre les bras de traitement, en plus une parfaite corrélation était observée entre les valeurs de l'étude et celles du Clinical Laboratory du PMRTC [101].

Les valeurs hématologiques étaient globalement corrélées avec celles de la référence du Clinical Laboratory du PMRTC témoignant de l'innocuité biologique du produit d'investigation à la dose de 150 mg et 300 mg. En plus, la tolérabilité est traduite par les minimales variations, probablement physiologique et qui se trouvaient dans la normalité dont la nécessité et la

pertinence ont été décrit par DOUCOURE M et al [101].

6.4 Aspects biochimiques

6.4.1 Créatininémie

Dans notre étude la moyenne du taux de Créatininémie était de $51,13 \pm 5,69$ $\mu\text{mol/l}$, avec des pics sinusoïdaux. Ce résultat était relativement inférieur à celui de DIABATE D [43] qui avait trouvé $82,2 \pm 12,21$ $\mu\text{mol/l}$. Cette différence de résultat pourrait s'explique par le régime alimentaire, l'âge et l'intervalle de validité des normes [102], l'activité physique, aussi la prise de certains médicaments. Cependant, notre résultat était similaire à celui de DIABATE D [43], pour ce qui est des variations non-statistiquement significatives en fonction des jours de suivi. Par ailleurs, la corrélation n'était pas statistiquement significative entre les valeurs de l'étude du taux moyen de la créatininémie et celles de la référence locale du Clinical Laboratory du PMRTC, avec $p > 0,05$ dans la majorité des tranches d'âges, excepté la tranche [5-9] sexe féminin et la tranche [10-14] sexe combiné et masculin.

6.4.2 Transaminases

Dans notre étude la moyenne du taux de l'ALAT était de $22,20 \pm 11,04$ UI/L. Ce résultat était différent de celui de DIABATE D [43], qui avait trouvé au cours de son étude $17,41 \pm 7,29$ UI/L. Cette différence pourrait s'explique par l'âge, les habitudes alimentaires, et l'activité physique. Ces 3 bras étaient uniformes, en dehors de quelques variations au tout début des suivis. En outre, la corrélation n'était pas statistiquement significative entre les valeurs de l'étude du taux moyen l'ALAT et celles de la référence locale du Clinical Laboratory du PMRTC, avec $p > 0,05$ dans toutes les tranches d'âges, excepté la tranche [10-14] sexe féminin.

Malgré, quelques corrélations statistiquement significatives observées de part et d'autre des paramètres hémato-biochimiques, ces valeurs étaient, par ailleurs normales selon les normes du Clinical Laboratory du PMRTC, toutefois l'hypothèse selon l'effet du L9LS mériterait plus d'exploration.

7 Conclusion et Recommandations

7.1 Conclusion

En somme l'ensemble des paramètres hémato-biochimiques ont connu, d'une part des fluctuations par rapport à l'évolution des visites, toutefois ils se trouvaient tous dans l'intervalle de normalité validé par le Clinical Laboratory du centre de recherche et de formation sur les parasites et les microbes (PMRTC) ; il pourrait s'agir de l'impact probable des facteurs environnementaux, alimentaires, et médicamenteux. Et d'autre part nos valeurs de l'étude ont observé globalement une forte corrélation avec celles de la référence locale du PMRTC, cela pourrait traduire l'innocuité et la tolérance des produits d'investigations vis-à-vis des paramètres hémato-biochimiques.

7.2 Recommandations

A la lumière de notre étude nous formulons :

Aux décideurs politiques

- ❖ Diligenter la phase III de l'AcM L9LS ;
- ❖ Sensibilisation sur l'automédication ;
- ❖ Promouvoir les essais des anticorps monoclonaux
- ❖ Vulgariser la thérapie des anticorps monoclonaux, en tenant compte du pouvoir d'achat.

Au Sponsor

- ❖ Déterminer à l'étude d'autres paramètres comme ceux de l'inflammation, et celui permettant l'exploration de l'hématopoïèse ;
- ❖ Promouvoir les activités de pharmacovigilance au sein de la population.

Aux chercheurs

- ❖ Mettre en place des suivis à long terme des Anticorps Monoclonaux L9LS ;
- ❖ Conduire et faire des études de comparaison dans d'autres zones du Mali.

8 Références bibliographiques

- [1] OMS. Malaria [Internet], <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria>. 11 dec 2024 (accessed 2 October 2024).
- [2] Thera M. Développement clinique d'un vaccin antipaludique de stade sanguin et diversité antigénique de *Plasmodium falciparum* à Bandiagara, Mali. Thèse de Medecine: ISFRA: 2015. 156p.
- [3] WHO. Global messaging briefing kit : World malaria report 2023 [Internet]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2023-global-briefing-kit-eng.pdf?sfvrsn=75d033f8_8&download=true. 30 nov 2023. 23p.
- [4] WHO. World-malaria-report-2024-global-briefing-kit-eng [Internet]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2024-global-briefing-kit-eng.pdf?sfvrsn=affbbec7_4. 11 dec 2024. 21p.
- [5] WHO. World-malaria-report-2023-regional-briefing-kit-eng [Internet]. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2023-regional-briefing-kit-eng.pdf> (accessed 22 December 2023). 30 nov 2023. 15p.
- [6] WHO. Regional data & trends briefing kit : World malaria report 2024, eng [Internet]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2024-regional-briefing-kiteng.pdf?sfvrsn=bceac4ae_9&download=true. 14p.
- [7] Medicines for Malaria Venture (MMV). Severe Malaria Observatory [En ligne]. Mali. Medicines for Malaria Venture (MMV). 2024. <https://www.severemalaria.org/fr/pays/mali> (accessed 22 October 2024).
- [8] Cellule de Planification et de Statistique du secteur Sante, Développement Social et Promotion de la Famille. Annuaire 2023 du Système National d'Information Sanitaire et Social (SNISS) [En ligne]. Mai 2025. 206 p. <https://fr.scribd.com/document/933968373/ANNUAIRE-SNISS-2023-17-06-2025->

- [9] Sandra Y. Oketch. Les produits médicaux à base d'anticorps monoclonaux peuvent-ils renforcer la lutte contre le paludisme en Afrique ? African Institute for Development Policy - AFIDEP. 17 Mai 2023. Disponible : <https://afidep.org/fr/les-produits-medicaux-a-base-danticorps-monoclonaux-peuvent-ils-renforcer-la-lutte-contre-le-paludisme-en-afrique/> (2023, accessed 15 June 2024).
- [10] Danis M, Mouchet J, Ambroise-Thomas P (eds). Paludisme. Paris : Ellipses, 1991. 249p.
- [11] Kayentao K, Ongoiba A, Preston AC, et al. Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody against Malaria in Mali. *N Engl J Med* 2022 ; 387 : 1833–1842.
- [12] OMS. Conseils actualisés en matière de vaccination : l'OMS recommande le vaccin R21/Matrix-M pour prévenir le paludisme chez l'enfant [Internet]. Genève. Octobre 2023.
- [13] Paintaud G, Diviné M, Lechat P, et al. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme. *Therapies* 2012 ; 67: 319–327.
- [14] Nekkab N, Penny MA. Accelerated development of malaria monoclonal antibodies. *Cell Rep Med* 2022 ; 3 : 100786.
- [15] Tsanni A. Un anticorps prometteur pour la prévention du paludisme. *Nat Afr*. Epub ahead of print 10 January 2023. DOI: 10.1038/d44148-023-00002-9.
- [16] Saskia C van der Boor , Merel J Smit et al. Safety, tolerability, and Plasmodium falciparum transmission-reducing activity of monoclonal antibody TB31F: a single-centre, open-label, first-in-human, dose-escalation, phase 1 trial in healthy malaria-naïve adults. *PubMed*, Epub 2022 Aug 10 doi: 10.1016/S1473-3099(22)00428-5.
- [17] OMS. Monoclonal Antibodies for Malaria Prevention: Preferred Product Characteristics and Clinical Development Considerations [Internet]. 1st ed. Geneva : World Health Organization, 2023.

- [18] Fondation pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). Essai clinique - De la recherche au traitement [En ligne]. France : Fondation pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) (accessed 23 September 2024) <https://www.frcneurodon.org/informer-sur-la-recherche/la-recherche-sur-le-cerveau/essai-clinique-de-la-recherche-au-traitement/>.
- [19] Eurofins Biomnis. Paludisme [En ligne]. Lyon : Eurofins Scientific. 2015 ; (accessed 8 June 2024).
- [20] Yaya HS. Le fardeau socio-économique du paludisme en Afrique. Presses de l'Université Laval, 2013.
- [21] Journal le Monde. Chaque minute, un enfant de moins de 5 ans meurt du paludisme dans le monde. France : 25 April 2022 [cité 18 août 2024]. Disponible : <https://www.lemonde.fr/idees/article/2022/04/25/chaque-minute-un-enfant-de-moins-de-cinq-ans-meurt-du-paludisme-dans-le-monde>.
- [22] Alliance des dirigeants Africains contre le paludisme (ALMA). Rapport global d'ALMA - 2 trimestre 2025 : "Mieux ensemble" [Internet]. 22 Sep 2025, (accessed 23 January 2025).
- [23] Sarma N, Patouillard E, Cibulskis RE, et al. The Economic Burden of Malaria : Revisiting the Evidence. *Am J Trop Med Hyg* 2019 ; 101 : 1405.
- [24] Measure Evaluation. Surveillance, suivi, et évaluation des programmes de lutte contre le paludisme. 2020. (accessed 20 June 2024).
- [25] The GBIF Backbone Taxonomy. *Plasmodium falciparum* Welch, 1897 - Agent du paludisme, Agent de la malaria. (accessed 16 Jun 2025). <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2025-10-24. 28 août 2023.
- [26] Fernet N. Actualités sur le vaccin antipaludique et rôle du pharmacien d'officine dans la vaccination. France : Thèse de pharmacie, UFR DE Pharmacie de GRENOBLE ; 2023. 85p.

- [27] Programme National de Lutte contre le Paludisme de la Cote d'ivoire. Paludisme Généralités. Côte d'ivoire (accessed 25 September 2024).
- [28] Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Paludisme. France. UMVF - Université Médicale Virtuelle, 2014. 27 p.
- [29] Leroy. J. Paludisme en 2025. Service de Parasitologie-Mycologie CHU Lille. 2025. 86 p. <https://www.gilar.org/UserFiles/File/diaporamas/2024/2024-duacai-paludisme-leroy.pdf>.
- [30] Niangaly A. Étude des paramètres paludométrique pulvérisation intra domiciliaire (PID) de Koulikoro, Mali. These de Pharmacie, USTTB/FAPH : 2014. 72 p.
- [31] Della Torre A, Fanello C, Akogbeto M, et al. Molecular evidence of incipient speciation within *Anopheles gambiae* s.s. in West Africa. *Insect Mol Biol* 2001 ; 10 : 9–18.
- [32] Coetzee M, Hunt RH, Wilkerson R, et al. *Anopheles coluzzii* and *Anopheles amharicus*, new members of the *Anopheles gambiae* complex. *Zootaxa* 2013 ; 3619 : 246–274.
- [33] Della Torre A, Tu Z, Petrarca V. On the distribution and genetic differentiation of *Anopheles gambiae* s.s. molecular forms. *Insect Biochem Mol Biol* 2005 ; 35 : 755–769.
- [34] Yossi O. Suivi de la transmission vectorielle du paludisme dans un village sahélien de 2012 à 2016 au Mali. These de Pharmacie, USTTB/FAPH : 2019. 82 p.
- [35] Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Médecine Mal Infect* 2007 ; 37 : 153–161.
- [36] Maiga D. Transmission vectorielle du paludisme à Kalifabougou et villages environnants dans le cercle de Kati, Mali. Thèse de Médecine, USTTB/FMOS : 2024. 80 p.
- [37] Renaud Lacroix , Wolfgang R Mukabana , Louis Clement Gouagna , Jacob C Koella. Malaria Infection Increases Attractiveness of Humans to Mosquitoes. *Biol.* 2005 Aug 9;3(9): e298.

- [38] Frédéric Tripet, Fred Aboagye-Antwi, Hilary Hurd. Ecological immunology of mosquito–malaria interactions. *Parasitol.* 2008 May ; 24(5-3) :219–227.
- [39] Pierre Aubry, Bernard-Alex Gaüzère. Paludisme actualité 2024. *Médecine Tropicale. Parasitologie.* 2025 Mar 25 ; 36 p. Disponible <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf> (accessed 20 June 2024).
- [40] Yao SS. Réponses des anticorps anti-plasmodiaux dirigées contre un panel d'antigènes et leur effet à l'issue du traitement contre le paludisme simple en Côte d'Ivoire : These de Doctorat (Spécialité : Biologie fonctionnelle et moléculaire), Université Félix Houphouët-Boigny ; 2018. 166 p.
- [41] Roetynck S, Baratin M, Vivier É, et al. Cellules natural killer et immunité innée contre le paludisme. *médecine/sciences* 2006; 22: 739–744.
- [42] Driss A, Hibbert JM, Wilson NO, et al. Polymorphismes génétiques liés à la susceptibilité au paludisme. *PMCID : PMC3184115. Malar J.* 2011 Sep 19 : 10 : 271.doi : 10.1186/1475-2875-10-271.
- [43] Drissa MD. Evolution des paramètres biologiques chez les adultes dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 utilisant l'anticorps monoclonal [CIS43LS] contre le paludisme à Kalifabougou 2021-2022. Mali : These en Medecine, USTTB/FMOS ; 2023. 83 p.
- [44] Fry AE, Griffiths MJ, Auburn S, et al. Common variation in the ABO glycosyltransferase is associated with susceptibility to severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Hum Mol Genet* 2008 ; 17 : 567–576.
- [45] Torcia MG, Santarlaschi V, Cosmi L, et al. Functional deficit of T regulatory cells in Fulani, an ethnic group with low susceptibility to *Plasmodium falciparum* malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 ; 105 : 646.
- [46] Programme mondial de lutte antipaludique. Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme. OMS, 10.2471/B09145,13 août 2025. 494p.

- [47] Programme mondial de lutte antipaludique. Examen microscopique des frottis minces et des gouttes épaisses pour l'identification de parasites du paludisme. OMS, 16 jan 2016. 3p.
- [48] Wassima El ANKOURI. Les outils de diagnostic dans le suivi thérapeutique du paludisme. Maroc : Thèse de Pharmacie, Université de Rabat/Faculté de Médecine et de Pharmacie ; 2022. 145p.
- [49] Fanta MS. Etude de la prévalence de *Plasmodium malariae* et de sa susceptibilité ex-vivo aux molécules à activité antiplasmodiale à Faladjé, Mali. Thèse de Pharmacie, USTTB/FAPH : 2021. 133 p.
- [50] Didier L AM, Laupèze B, Di Pasquale A, et al. Adjuvant system AS01 : helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2017 ; 16 : 55–63.
- [51] Guimezanes A, Mathieu M. Les vaccins : Approche immunologique. Inserm, 2014. 46p.
- [52] Inserm. Vaccins et vaccinations : bénéfice individuel et collectif ·[En ligne].France. Inserm, 29 Jul 2017. (accessed 20 June 2024) Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>.
- [53] Roetynck S, Baratin M, Vivier É, et al. Cellules natural killer et immunité innée contre le paludisme. *médecine/sciences* 2006; 22: 739–744.
- [54] Linda Geddes. R21 / Matrix-M Malaria Vaccine. OMS. Oct 2023. (accessed 26 September 2025). <https://www.vax-before-travel.com/vaccines/r21-matrix-m-malaria-vaccin>.
- [55] MURA M. Vaccination contre le paludisme. *Médecine Trop Santé Int* 2023 ; 3 : mtsi.v3i2.2023.325.
- [56] Delgadillo RF, Parker ML, Lebrun M, et al. Stability of the *Plasmodium falciparum* AMA1-RON2 Complex Is Governed by the Domain II (DII) Loop. *PLOS ONE* 2016 ; 11 : e0144764.

- [57] Fried M, Duffy PE. Designing a VAR2CSA-based vaccine to prevent placental malaria. *Vaccine* 2015 ; 33 : 7483–7488.
- [58] Direction de la Recherche et la Commission Scientifique et Pédagogique du CHIVA CHPO. Guide de Bonnes Pratiques en Recherche Clinique. Directrice Formation-Recherche-Développement Professionnel, 2015. 36p.
- [59] Sacko MI. Evaluation des normes biologiques des adultes à Bamako dans les perspectives d'un essai clinique de candidat vaccin contre le paludisme. Mali : These de Médecine, USTTB/FMOS ; 2022. 89 p.
- [60] Varenne L. Méthodologie des essais cliniques : entre obligations réglementaires et urgence sanitaire. France : Thèse de Pharmacie, UFR DE Pharmacie de Grenoble : 2020. 232 p.
- [61] Manon Broutin, Hervé Watier. Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques. apbg Biologie Géologie n°2-2016 <https://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments2.pdf> (accessed 21 July 2024).
- [62] Adam, A. Anticorps monoclonaux et immunothérapie : théorie et applications. Faculté de pharmacie – Travaux et publications. <https://doi.org/1866/32800>. 2024. 136 p.
- [63] Lebranchu Y. Histoire des anticorps thérapeutiques. *Bull Académie Natl Médecine* 2018 ; 202 : 1909–1915.
- [64] L'association pour la production de biomédicaments en France. Dossier de presse France BioLead. France Biolead. (accessed 4 August 2024). 16p.
- [65] The Insight Partners. Tendances et croissance du marché des anticorps monoclonaux thérapeutiques (mAB) (2022-2030) [En ligne]. The Insight Partners, (accessed 28 December 2024). <https://www.theinsightpartners.com/fr/reports/monoclonal-antibody-therapeutics-market>.
- [66] Diallo BK, Riffard C, Gouge KL, et al. Les anticorps monoclonaux - L'histoire d'une recherche fondamentale ou la curiosité comme source de richesse. *médecine/sciences* 2019; 35: 926–936.

- [67] Paintaud G, Diviné M, Lechat P, et al. Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme. *Therapies* 2012 ; 67 : 319–327.
- [68] Scheen AJ, Moutschen M. Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. EDITORIAL. *Rev Med Liège* 2009 ; 64 : 5-6 : 233-236.
- [69] Sylvie R, Bernard M (CEA-JOLIOT). Soigner avec des anticorps monoclonaux. -CEA · [En ligne]. CEA.fr.2022. (accessed 27 July 2024). 03 p, https://www.cea.fr/multimedia/Documents/infographies/250_anticorps-monoclonaux.pdf.
- [70] Mistretta VI, Cavalier E, Collette J, et al. Intérêt des anticorps monoclonaux dans le laboratoire d'analyses biomédicales. *RRev Med Liège* 2009 ; 64 : 5-6 : 233-236
- [71] Servier. Les anticorps monoclonaux, rôles et perspectives. Servier, 4 juin 2020. (2020, accessed 21 July 2024). <https://servier.com/newsroom/dossiers/les-anticorps-monoclonaux-roles-et-perspectives/>.
- [72] Mistretta VI, Cavalier E, Collette J, et al. Production des anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège* 2009 ; 64 : 5-6 : 248-252.
- [73] Wells T, Donini C. Monoclonal Antibodies for Malaria. *N Engl J Med* 2022 ; 387 : 462–465.
- [74] Baudon D. Un anticorps monoclonal pour prévenir le paludisme. *JIM*, 28 Mai 2024. (accessed 27 July 2024). <https://www.jim.fr/viewarticle/anticorps-monoclonal-pr%C3%A9venir-paludisme-2024a10009yo>.
- [75] Wang LT, Pereira LS, Kiyuka PK, et al. Protective effects of combining monoclonal antibodies and vaccines against the circumsporozoite protein. *PLoS Pathog* 2021 ; 17 : e1010133. *Plasmodium falciparum*.
- [76] Murugan R, Scally SW, Costa G, et al. Evolution of protective human antibodies against *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein repeat motifs. *Nat Med* 2020 ; 26 : 1135–1145.

- [77] Kisalu NK, Idris AH, Weidle C, et al. A human monoclonal antibody prevents malaria infection by targeting a new site of vulnerability on the parasite. *Nat Med* 2018 ; 24 : 408–416.
- [78] Kayentao K, Ongoiba A, Preston AC, et al. Subcutaneous Administration of a Monoclonal Antibody to Prevent Malaria. *N Engl J Med* 2024 ; 390 : 1549–1559.
- [79] Wells T, Donini C. Monoclonal Antibodies for Malaria. *N Engl J Med* 2022 ; 387 : 462–465.
- [80] C. Clec'h, F. Gonzalea, Y Cohen. Paramètres biologiques valeurs normales et unités de mesure. *Scribd*. 5p.
- [81] Cloutier L, Amélie R, Annick jutras. La formule sanguine complète. *Perspective infirmière* (Vol. 11, n° 1, Janv./Fév. 2014). p. 28-32.
- [82] Krim DA. Hémogramme normal et pathologique. Algérie, Service d'hématologie - CHU Constantine. 14p.
- [83] OUAFIANE Widad, REGGANI Lalla Cherifa, ELMAHDI Fadila. Intérêts des dosages des paramètres biochimiques et hématologiques au niveau des services des urgences (EPH d'Reggane Seddiki Mohamed). Algérie : Mémoire, Université Ahmed DRAÏA - Adrar/FST. 2022. (accessed 15 June 2024). 83p.
- [84] N. SALHI. L'hémogramme normal et pathologique. Algérie. Université de Constantine Salah Boubenider 3, Faculté de médecine, Département de médecine. 17p.
- [85] Coulibaly M. Profil de l'hémogramme des enfants hospitalisés pour paludisme en pédiatrie générale du CHU Gabriel TOURE. Mali : Thèse de Médecine, USTTB/FMOS, 2022. 99p.
- [86] Swaanenburg JCJM, Rutten WPF, Holdrinet ACJM, Van Strik R. The determination of references values for hematologic parameters using results obtained from patient populations. *Am J Clin Pathol* 1987; 88 : 182-91.
- [87] Clinical laboratory. Reference values MD. PMRTC.

- [88] René Caquet, Anne Bru. Guide infirmier des examens de laboratoire. Elsevier Masson SAS, 2008, 978-2-294-70220-4. 369p.
- [89] Ouafiane W, Reggani LC, Elmahdi F, et al. Intérêts des dosages des paramètres biochimiques et hématologiques au niveau des services des urgences. Algérie : Thesis; Université Ahmed Draïa- Adrar/FST. 2022. 106 p.
- [90] TIRICHNINE A Z. Dosage de la créatinine : la méthode de jaffé modifiée versus la méthode enzymatique (étude comparative). Algérie : Thèse de Pharmacie ; Université de Saad Dahlab-Blida/FM, 2021. 143.
- [91] Benlachhab Z, Benjelloun Z, Tazi Moukha H, et al. Test de perméabilité du péritoine : quelle méthode de référence ? Néphrologie Thérapeutique 2018 ; 14 : 294.
- [92] Haute Autorité de la Santé. Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique [Internet]. HAS. Mai 2011. 39 p. (accessed 27 June 2024).
- [93] Berg PV, Stärkel P. Comment interpréter et bilancer une perturbation des transaminases ?
- [94] Elsan. Transaminases : normale, basse, haute, interprétation des résultats [Internet]. *Elsan*, <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-generale/transaminases-causes-traitements> (accessed 28 June 2024).
- [95] Diaby V. Etudes biochimique, hématologique et histologique du sulfate de cadmium chez les rats WISTAR. Cote d'ivoire : These de Pharmacie, Université Félix Houphouët- Boigny, 2017. 195p.
- [96] OULDELHADJ .M D BISSATI .S Beriala Asma Mahamadi Naima. Aperçu sur quelques techniques d'analyses hématologiques : cholestérol, créatinine et transaminases. Cas de la méthode spectrophotométrique. Algérie : Université Kasdi Marbah Ouargla. 2007. 87p. (accessed 29 June 2024).
- [97] Clinical & Laboratory Standard Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. Third Edition. EP28-A3c, Vol .28 No 30 Oct 2010. 12p. (accessed 16 May 2025)

- [98] Annette Steiger. Intervalle de référence des paramètres hématologiques [En ligne]. Hôpital Universitaire de Zurich (MQZH). MQZH 2018-01. 2p. https://www.mqzh.ch/cm/images/mq20181/pdf/bph2018_1_f.pdf.
- [99] Schmidt B-M, Tameris M, Geldenhuys H, et al. Comparison of haematology and biochemistry parameters in healthy South African infants with laboratory reference intervals. *Trop Med Int Health* 2018 ; 23 : 63–68.
- [100] Nah EH, Kim S, Cho S, et al. Complete Blood Count Reference Intervals and Patterns of Changes Across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages in Korea. *Ann Lab Med* 2018 ; 38 : 503–511.
- [101] Doucoure M, Zeguime A, Niangaly A, et al. Normal Clinical Laboratory Ranges by Age and Sex, and Impact on Study Screening Outcomes in Rural Mali. Epub ahead of print 1 May 2024. DOI : 10.4269/ajtmh.23-0719.
- [102] ANAES/Service des Références Médicales/. Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. ANAES/Service des Références Médicales/. Sep 1997. 37p. (accessed 17 May 2025).

9 Annexes

Annexe : Appareil BECKMAN Coulter Dax H520



Annexe 2 : Appareil HORIBA Pentra C200



Fiche squelettique en Français

Nom : TEME

Prénom : Issa Ingri dit Seydou

Téléphone : 00223 92 79 44 45

Email : issateme2@gmail.com

Nationalité : Malienne

Année Universitaire : 2024-2025

Section : Pharmacie

Ville de soutenance : Bamako

Secteur d'intérêt : Biologie clinique, parasitologie, et Santé publique.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et de la Faculté de Pharmacie, Bamako, Mali.

Titre du thème : Evolution des paramètres hématologiques et biochimiques au cours de l'essai clinique de phase II de l'anticorps monoclonal L9LS chez les enfants à Kalifabougou, Mali.

Résumé :

Notre étude s'est déroulée à Kalifabougou au niveau du Laboratoire d'Immuno- Génétique (LIG) du Centre de recherche et de Formation sur les Parasites et les Microbes (PMRTC). Son l'objectif principal était d'évaluer la distribution des paramètres hématologiques et biochimiques lors d'essai clinique de phase II de l'AcM L9LS chez les enfants, à Kalifabougou, contre le paludisme, dans un essai d'escalade de dose randomisé en double aveugle chez des enfants au Mali. Elle a mobilisé 261 volontaires enfants en bonne santé, âgés de 6 à 11 ans traités au préalable par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine, et répartis en trois bras selon le produit et la dose (Placebo et AcM L9LS (150 mg et 300 mg)) pendant la période allant de mars 2022 à mars 2024. Les échantillons ont été analysés pour l'hématologie par DxH520 et pour la biochimie par HORIBA PentraC200, avec un intervalle de confiance fixé à 95%.

Elle était composée à 98,47% de Bambara, dont 73,9% résidaient à Kalifabougou, pour un sex-ratio de 1,104 en faveurs du sexe masculin, de plus 88,02% était de la tranche de 5-9 ans.

Le taux moyen d'hémoglobine était de $11,30 \pm 0,91$ g/dl ($p = 0,316$), celui des plaquettes était de $366,55 \pm 90,40$ G/l ($p < 0,0001$), celui des globules blancs était de $6,53 \pm 1,92$ G/l ($p = 0,097$), la valeur absolue de neutrophile était $2,75 \pm 1,27$ G/l ($p = 0,001$), et celui du taux de Créatininémie était de $51,13 \pm 5,70$ μ mol/l ($p = 0,608$), taux de ALAT était de $22,20 \pm 11,040$ UI/L ($p = 0,477$) au sein des trois bras d'investigation, pendant le suivi aucune différence imputable à l'AcM L9LS n'a été observée.

En somme, ces résultats montrent l'existence de quelques variations des paramètres hématobiochimiques relatif à l'administration de l'AcM L9LS selon l'évolution des visites, d'une part, toutefois elles se trouvaient toutes dans la plage de normalité validé par le Clinical Laboratory du PMRTC ; il pourrait s'agir de l'impact probable des facteurs environnementaux, alimentaires, et médicamenteux. Et d'autre part nos valeurs de l'étude ont observé globalement une forte corrélation avec celles de la référence locale du PMRTC, et en plus ceux qui n'étaient pas se trouvaient dans la plage de normalité du PMRTC. Ceux-ci pourront traduire l'innocuité et la tolérance du produit d'investigation vis-à-vis des paramètres hématobiochimiques.

Mots-clés : Paludisme, Anticorps monoclonal, paramètres hématobiochimiques, enfant.

Skeletal datasheet in English

Name : TEME

First name : Issa Ingri dit Seydou

Phone : 00223 92 79 44 45

E-mail : issateme2@gmail.com

Nationality : Malian

Year Academic : 2024-2025

Section : Pharmacy

City of defense : Bamako

Area of interest : Clinical biology, parasitology, and public health.

Drop-off location: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology and of the Faculty of Pharmacy, Bamako, Mali.

Theme title : Evolution of hematological and biochemical parameters during the phase II clinical trial of the monoclonal antibody L9LS in children in Kalifabougou, Mali.

Summary :

Our study took place in Kalifabougou under the guidance of the Immunogenetics Laboratory (LIG) of the The Research and Training Center on Parasites and Microbes (PMRTC), whose main objective was to evaluate the distribution of hematological and biochemical parameters during a phase II clinical trial of the monoclonal antibody L9LS in children, in Kalifabougou, against malaria, in a dose-escalation trial in adults and children and a randomized, double-blind trial in children in Mali. She randomized 261 healthy child volunteers, aged 6 to 11, previously treated with artemisinin-based combination therapy (artemether-luméfantine), and divided into three arms according to product and dose (Placebo and AcM L9LS (150 mg and 300 mg)) during the period from March 2022 to March 2024. Samples were analyzed for hematology by DxH520 and for biochemistry by HORIBA PentraC200, with a confidence interval set at 95%.

It was composed of 98.47% Bambara, of whom 73.9% resided in Kalifabougou, for a sex ratio of 1.104 in favor of the male sex, moreover 88.02% was in the 5-9 year old range.

The mean hemoglobin level was 11.30 ± 0.91 g/dL ($p = 0.316$), and the mean platelet level was 366.55 ± 90.40 G/L ($p = 0.316$) < 0.0001), that of white blood cells was 6.53 ± 1.92 G/l ($p=0.097$), the absolute value of neutrophils was 2.75 ± 1.27 G/l ($p=0.76$), and that of the

Creatinine level was $51.13 \pm 5.70 \mu\text{mol/l}$ ($p=0.608$), ALAT level was $22.20 \pm 11.040 \text{ IU/L}$ ($p=0.477$) within the three investigation arms, during the follow-up no difference attributable to AcM L9LS was observed.

In short, these results show the existence of some variations in hematological and biochemical parameters related to the administration of the L9LS monoclonal antibody according to the evolution of visits. On the one hand, however, all the values were within the normal range validated by the PMRTC Clinical Laboratory; this could be due to the likely impact of environmental, dietary, and medication-related factors. On the other hand, our study values showed a strong overall correlation with the local PMRTC reference range, and those values that were not within the normal range were also within the PMRTC range. These values may reflect the safety and tolerability of the investigational product with respect to hematological and biochemical parameters.

Keywords : Malaria, Monoclonal antibody, hematological and biochemical parameters, child.

Serment de Galien

- ❖ ***En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de L'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :***
 - ❖ ***D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;***
 - ❖ ***D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;***
 - ❖ ***De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.***
- ❖ ***Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,***
- ❖ ***Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.***