

## Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako



**U.S.T.T-B**

## Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)



Année universitaire : 2022 - 2023

Thèse N°...../

### THESE

**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**

Présentée et soutenue publiquement le 07/12/2023

Devant la faculté de médecine et d'odonto- stomatologie

Par :

**M. DIABATE Drissa**

**Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat).**

**JURY :**

**Président :** Mr Boubacar TRAORE, *Professeur*

**Membres :** Mr Aldiouma GUINDO, *Professeur*

Mr Kassoum KAYENTAO, *Directeur de Recherches*

**Directrice de Thèse :** Mme Doumbo Safiatou NIARE, *Professeure*

## **DEDICACES:**

### **Je dédie ce travail**

**A ALLAH** Le tout puissant, le Tout miséricordieux de m'avoir donné la force, le courage et la santé pour réaliser ce travail. Que ta bénédiction soit sur notre Prophète MOHAMED (Paix et Salut sur Lui), sur ses compagnons et sur tous ceux qui le suivent sur le droit chemin. Par tes plus beaux noms, Seigneur je te demande de mettre de la sincérité dans ce travail et que m'en fasse bénéficier dans ce monde et dans l'au-delà.

**A mon cher père DAOUA** Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer ma reconnaissance. Tu as fait de moi ton enfant préféré tout simplement que je travaillais à l'école, Tu as toujours placé nos études au-dessus de tout. Tu as consacré tous tes efforts et de lourds sacrifices afin de nous assurer un avenir meilleur malgré tes modestes moyens. Je suis fier d'avoir reçu de toi une éducation de qualité. Ton souci constant pour la réussite de tes enfants fait de toi un père exemplaire, admiré de nous tous. Ce travail est avant tout le tien ! Père puisse-t-il représenter la récompense de tes années de labeur.

### **A mes chères mères MAH BAGAYOKO et MASSIA DIARRA**

Vous avez guidé mes premiers pas, vous vous êtes beaucoup sacrifiées afin de nous donner une bonne éducation. Vos conseils et vos encouragements m'ont toujours accompagné durant toutes mes études et ont fait de moi un homme fier d'être votre fils. Malgré vos moyens limités, vous n'avez ménagé aucun effort pour me venir en aide afin que je puisse étudier dans les conditions les plus possibles. Que le tout puissant vous garde longtemps auprès de moi afin que je continue de bénéficier de vos bénédictions et de vous honorer. Chères mamans, ce travail est le fruit de votre lutte.

**REMERCIEMENTS** vont à l'endroit de

**A mes frères et sœurs :**

Je sais la fierté et la confiance que vous portez à mon égard, vous avez toujours suivi mes études avec intérêt, je tiens donc à vous exprimer mes sentiments fraternels. Puisse Allah vous donner longue vie dans la santé et bonheur. Amina yarabi

**A mes Tontons et tantes :** Merci pour vos soutiens, vos bénédictions et vos conseils durant tous mes cursus universitaires. Vous m'avez appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. Que le bon Dieu vous accorde une longue vie dans la santé et dans le bonheur. Amina yarabi

**A mes oncles et tantes :**

Plus particulièrement à oncle DIAFFE BAGAYOKO, ma référence, Merci pour votre soutien moral, financier et matériel. Vous avez été sans cesse là pour nous et n'avez ménagé aucun effort pour notre bien-être. Vous avez honoré votre sœur en m'orientant et m'accompagnant dans mes études. Ce travail me donne l'occasion de vous témoigner mon immense gratitude.

**A mes cousins et cousines :** spécialement Famourou Kanté Je me garde de citer des noms pour ne pas en oublier. Que la solidarité et l'amour qui nous unissent ne disparaissent jamais. En témoignage de notre fraternité et de notre union sacrée ; trouvez ici l'expression de toute mon affection et de mon respect

**A mon pays, le Mali**

Merci de ton enseignement gratuit, de ton soutien tout au long de mon parcours.

**A tous mes enseignants du primaire, du secondaire ainsi que du lycée, Au corps professoral de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie**

Merci d'être si encourageant et de faire tout votre possible pour nous garder motivés et soutenus tout au long de notre formation du primaire au cursus universitaire. Vos connaissances et votre leadership nous fournissent un modèle inestimable pour nos propres carrières.

**Au Professeur Doumbo Safiatou Niaré :** Chère Maître, merci pour la confiance que vous m'avez accordé en me donnant ce sujet. Vous m'avez accueilli à bras ouverts dès notre premier contact, et depuis, je me souviens comme si c'était hier, votre disponibilité, votre abord facile, votre soutien indéfectible, votre sympathie, votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait ont accompagné la réalisation de ce travail. Merci pour vos conseils précieux et votre encadrement de qualité. Ce travail est tout à fait à votre honneur. Qu'il soit le témoin de ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse et vous accorde tout ce que votre cœur désire.

**A toute l'équipe du Laboratoire d'Immuno-Genétique (LIG) Point G :** Prof Boubacar Traore, Prof Kassoum Kayentao, Prof Doumbo Safiatou Niaré, Dr Didier Doumtabé, Dr Abdrahamane Traoré, Dr Hamidou Cissé, Biologiste Samba Sacko. Merci de m'avoir admis au sein de votre unité, de m'avoir supporté malgré mes défauts, Vous avez participé de façon active à la réalisation de ce travail. Votre disponibilité, dans le perfectionnement de ce travail ne m'a jamais fait défaut. Sincères remerciements pour tout ce que j'ai pu apprendre avec vous. Ce travail est le vôtre. Qu'Allah bénisse le LIG.

**A mes aînés et collaborateurs :** Dr Mahamadou Dembele, Dr Salif Thiam, Dr Ahmed Konaté, Dr Mohamed Nantoumè, Dr Ingénieur Moussa Thiam, Dr André Pascal, Dr Hamidou Cissé, Dr Amady Sissoko, Merci pour l'aide que vous m'aviez apporté pour le perfectionnement de ce travail : Que le Seigneur vous le récompense au centuple.

**A toute l'équipe du Laboratoire d'Immuno-Genétique (LIG) de Kalifabougou :**

Votre encouragement, votre soutien et votre conseil ont été déterminants au cours de l'élaboration de ce travail. Ainsi, le temps, l'attention, l'intérêt que vous avez bien voulu me témoigner lors de ma formation à Kalifabougou n'ont pas été perdus. Vous m'avez donné envie de persévérer dans ce métier. Mes sincères remerciements.

**Aux chauffeurs, aux gardiens et tous les collaborateurs du MRTC** dont les noms ne sont mentionnés ; Merci à vous

**A la population de Kalifabougou et Torodo :** merci pour votre participation à l'étude

**A nos guides de Kalifabougou et Torodo :** Merci immensément pour votre accompagnement afin d'atteindre nos objectifs

**A tous les personnels du CSCom de Kalifabougou et Torodo :** ma profonde gratitude et mes sincères remerciements

**A toute l'équipe de l'UCRC :** merci de votre franche collaboration, votre courtoise, je me suis vraiment senti en famille avec vous durant cette période d'élaboration de ma thèse, qu'ALLAH nous facilite la réalisation de nos projets d'avenir et nous aide à faire avancer la science là où il y'a encore point d'ombre.

**A mes amis et camarades :**

Que de chemin parcouru ensemble ! J'espère que notre vie de famille future ne sera pas un obstacle à notre amitié et que nous continuerons toujours à nous chamailler et à nous réconcilier de la plus belle manière. Plein de succès à tous

**A tous mes camarades de la 12<sup>ème</sup> promotion :**

La grande affection qui nous a tous lié a été un stimulant efficace tout au long de ce parcours. Courage, la délivrance est toute proche, le succès est au bout.

**A NOTRE TRES CHER REGRETTE PROFESSEUR FEU OGOBARA K DOUMBO**

Je me rappelle encore le jour où j'ai décidé d'être chercheur, c'était lors du cours du paludisme que vous nous avez dispensé, ce jour-là, vous m'avez donné l'amour de la recherche par votre pédagogie, votre simplicité et votre humanisme.

De votre vivant, vous avez toujours œuvré pour notre formation et réussite, c'est le fruit de vos efforts. Vous avez été un maître exemplaire pour nous. Dormez en paix cher maître.

Amina yarabi !

**HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY :**

**A notre maître et président du jury ;**

**PROFESSEUR Boubacar TRAORE ;**

- **Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie ;**
- **Doyen de la Faculté de Pharmacie ;**
- **Chef de l'unité du laboratoire immunogénétique (LIG) du centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) ;**
- **Directeur Scientifique ICER / Mali,**
- **Enseignant-Chercheur,**
- **Membre fondateur de la SOPAMYM et de la SOMI.**

**Cher Maître,**

C'est pour nous un immense honneur de vous avoir comme président et juge de ce travail malgré vos multiples responsabilités. Votre grande pédagogie, votre rigueur scientifique et vos qualités humaines font de vous un maître très distingué et respecté. Recevez cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et toutes nos considérations de haute estime.

**A Notre Maître et juge de thèse ;**

**PROFESSEUR Aldiouma GUINDO ;**

- **Pharmacien PhD.**
- **Directeur Général du Centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD) ;**
- **Professeur Titulaire d'Hématologie à la Faculté de Pharmacie ;**
- **Chef de l'unité polymorphisme des globules rouges et paludisme ;**
- **Secrétaire général de la SO.MA.HO (Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie) ;**

**Honorable Maître,**

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre Pédagogie et votre amour pour le travail bien et la qualité de votre raisonnement scientifique font de vous un Maître admiré de tous.

C'est le lieu de vous adresser nos sincères remerciements. Que Dieu vous procure santé et longévité.

**A notre Maitre et juge de thèse ;**

**PROFESSEUR Kassoum KAYENTAO ;**

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

**Cher maitre,**

C'est pour nous un grand honneur et un réel plaisir que vous nous avez fait en nous confiant ce travail malgré vos multiples occupations. L'accueil que vous nous avez réservé ne nous a pas laissé indifférent. Votre gentillesse, votre chaleur humaine, votre ardeur et votre rigueur scientifique font de vous un homme aux qualités indéniables. Veuillez trouver ici, cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance. Qu'ALLAH vous prête longue vie.

**A notre Maitre et directrice de thèse**

**Professeure Titulaire DOUMBO Safiatou NIARE MD, PhD**

- **Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine et d'OdontoStomatologie (FMOS)/USTTB ;**
- **Conseillère chargée de la prospection du PTR-SANTE du CAMES au Mali ;**
- **Responsable du laboratoire de l'unité d'immunogénétique (LIG) du Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) ;**
- **Chef de laboratoire de diagnostic mycologique du MRTC/ Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) ;**
- **Secrétaire générale de l'Association des Femmes Scientifiques du Mali (AFSM).**

Chère Maitre,

vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous proposant ce travail. Nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail. Vous avez cultivé en nous, l'endurance, la persévérance, le sens du travail bien fait et surtout la patience. Votre simplicité, votre disponibilité, votre rigueur, votre dynamisme font de vous une femme respectueuse, respectable et d'une immense grandeur.

Chère Maître veuillez recevoir en toute modestie l'expression de notre immense gratitude.

## **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

**ALT** : Alanine transaminase

**CLSI**: Clinical and Laboratory Standards Institute

**Cr** : Créatinine

**CRF** : Case report form

**CSCoM** : Centre de Santé Communautaire

**DL** : décilitre

**ECG** : Électrocardiogramme

**EDTA** : Ethylenediaminetetraacetic acid

**G** : gramme

**GB** : Globules Blancs

**Hb** : Hémoglobine

**IFCC**: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

**IR** : Intervalles de Référence

**L** : litre

**LED**: light-emitting diode

**MRTC**: Malaria Research and Training Center

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PLQ** : Plaquettes

**SST** : Serum-separating tube

**TDR** : Tests de Diagnostic Rapide

**UI** : unité internationale

**B-hCG** : Beta-human choriogonadotropin

**UL** : microlitre

**Umo** : micromole

## 1. Table des matières

1	INTRODUCTION .....	1
2	OBJECTIFS .....	3
2.1	Objectif général .....	3
2.2	Objectifs spécifiques.....	3
3	GENERALITES .....	4
3.1	Généralité sur le paludisme.....	4
3.1.1	Définition .....	4
3.1.2	Historique .....	4
3.1.3	Epidémiologie .....	5
3.1.4	Groupes vulnérables.....	7
3.1.5	Agents pathogènes .....	7
3.1.6	Vecteur .....	9
3.1.7	Cycle biologique des plasmodies.....	9
3.1.8	Physiopathologie du paludisme .....	12
3.1.9	Immunité antipaludique .....	14
3.1.10	Symptomatologie du paludisme.....	15
3.1.11	Formes cliniques du paludisme .....	17
3.1.12	Diagnostic biologique .....	19
3.1.13	Prise en charge du paludisme.....	21
3.1.14	Mesures préventives de lutte contre le paludisme .....	23
3.2	Généralités sur les vaccins antipaludiques.....	25
3.2.1	Définition .....	25
3.2.2	Développement clinique d'un vaccin antipaludique .....	25
3.2.3	Les différents types du candidat vaccin.....	26
3.2.4	LES DIFFERENTS TYPES DE VACCIN ANTIPALUDIQUÉ TESTÉS AU MALI PAR LE MRTC : .	28
3.3	Généralité sur les paramètres biologiques.....	33
3.3.1	Explorations de laboratoire couramment utilisées dans l'essai clinique pour l'évaluation de l'innocuité et la tolérance des produits d'investigation .....	33
4	MATERIELS ET METHODES.....	39
4.1	Cadre d'étude .....	39
4.1.1	Choix du site d'étude .....	40
4.1.2	Historique .....	40
4.1.3	Géographie .....	40

**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 2021-2022**

4.1.4	Démographie .....	41
4.1.5	Infrastructures .....	41
4.2	Type d'étude .....	41
4.3	Période d'étude .....	41
4.4	Population d'étude .....	41
4.5	Echantillonnage .....	41
4.6	SELECTION ET RECRUTEMENT DES VOLONTAIRES .....	42
4.6.1	Critères d'inclusion .....	42
4.6.2	Critères de non-inclusion.....	43
4.7	ENROLEMENT DES VOLONTAIRES.....	44
4.8	ORGANISATION DU TRAVAIL.....	45
4.9	TECHNIQUES D'ETUDE.....	46
4.9.1	Mesures hématologiques .....	46
4.9.2	Mesures biochimiques .....	46
4.10	Procédure d'administration du médicament.....	47
4.11	CONSIDERATIONS ETHIQUES .....	48
4.12	COLLECTE, SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES .....	48
5	RESULTATS.....	49
5.1	Résultats descriptifs.....	49
5.2	Résultats analytiques.....	51
	Evolution des paramètres biologiques en fonction des jours de suivi .....	51
	Evolution des paramètres biologiques en fonction des jours de suivi et en fonction des bras d'intervention.....	53
6	DISCUSSION/COMMENTAIRE .....	56
6.1	Résultats descriptifs.....	56
6.2	. Résultats analytiques.....	57
7	CONCLUSION .....	59
8	RECOMMANDATIONS.....	60
9	REFERENCES .....	61
10	ANNEXES:.....	68

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères de gravité du paludisme à <i>plasmodium falciparum</i> .....	17
Tableau II: Présentation et Posologie de l'Artemether 20 mg - Lumefantrine 120 mg, comprimé.....	21
Tableau III: Présentation et Posologie de l'artesunate-amodiaquine[48] .....	22
Tableau IV : Affectation et dosage de produit d'étude par groupe .....	47
Tableau V:Caracteristiques sociodémographiques et biologiques des participants de l'étude	49

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : carte de l'aire sanitaire de Kalifabougou .....	39
Figure 2:Taux moyen d'hémoglobine par bras de traitement pendant le suivi.....	53
Figure 3:Taux moyen de la Créatinine par bras de traitement pendant le suivi.....	54
Figure 4:Taux moyen des ASAT/ALAT par bras de traitement pendant le suivi.....	55

## 1 INTRODUCTION

Le paludisme (Malaria en anglais) est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante causée par le développement et la multiplication dans l'organisme d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'hôte vertébré par la piqure infestante d'un moustique femelle du genre *Anopheles* lors de son repas sanguin[1].

Il constitue de nos jours, la première endémie parasitaire mondiale et demeure un véritable problème de santé publique. En 2022 le rapport de l'organisation Mondiale de la santé (OMS) a enregistré une hausse du nombre de cas de paludisme entre 2020 et 2021, mais à un rythme beaucoup plus lent que de 2019 à 2020 : le nombre de cas a été estimé à 247 millions en 2021, contre 245 millions en 2020 et 232 millions en 2019 dans le monde. Par contre le nombre de décès imputable à cette maladie parasitaire n'a pas augmenté en 2021. En 2019, avant que la pandémie de covid-19 ne frappe, le nombre de décès associé au paludisme était estimé à 568 000 au niveau mondial, cette estimation a atteint 625 000 durant la première année de la pandémie (2020), avant de retomber à 619 000 en 2021[2].

L'Afrique étant le continent où le paludisme sévit le plus lourdement, la région Afrique de l'OMS a enregistré à elle seule 234 millions de cas de paludisme estimés et 593 000 décès associés en 2021, soit 95% des cas et 96% des décès au niveau mondial[2]. Parmi ces décès les enfants paient le plus lourd tribut avec 80% des décès[3].

Au Mali, le paludisme est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité, au niveau mondial, le Mali fait partie des dix (10) pays où le nombre de cas et des décès dus au paludisme est le plus élevé (3% des cas et des décès dans le monde et 6% des cas d'Afrique de l'ouest)[4].

Selon l'annuaire statistique du Système Local d'Information Sanitaire (SLIS 2020), le Mali a enregistré 2 666 266 cas de paludisme, dont 843 961 cas graves et 1698 cas de décès. Cependant le paludisme affecte la croissance économique annuelle du Mali et demeure l'une des principales causes d'absentéisme au travail ou à l'école[5].

En plus des stratégies thérapeutiques et de prévention actuellement mises en œuvre, le développement de vaccins sûrs et efficaces contre le paludisme ou de protection par des anticorps pour la prévention complète et l'élimination ultime du paludisme restent un besoin médical pour réduire sa prévalence dans les zones endémiques.

Plusieurs candidats ont été testés sur des enfants et des adultes vivants dans les zones endémiques à savoir : le vaccin PfSPZ ama1-c1/alhydrogel, bsam-2/ alhydrogel® +cpG 7909,

fmp1/as02a, fmp2.1/as02a, Pfs 25-epa/ alhydrogel, pfs230d1m-epa/as01 et pfs25-epa/as01, R21 , et le vaccin RTS, S[5–8].

En 2021 le RTS, S/ASO1 est devenu le premier vaccin contre le paludisme à être recommandé par l'organisation mondiale de la santé (OMS) dans un essai de phase 3 ; RTS / ASO1 a montré une efficacité de 36% contre le paludisme clinique sur une période de 4 ans chez les enfants âgés de 5 à 17 mois ayant reçu quatre doses. Jusqu'à ce que des vaccins induisant une protection durable et de haut niveau contre lorsque des infections à *Plasmodium falciparum* sont développées. De nouveaux outils comme les anticorps monoclonaux, sont nécessaires pour compléter ou remplacer les contre- mesures existantes [9].

C'est ainsi que le Centre de Recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) en partenariat avec le centre de recherche sur les Vaccins (VRC), NIAID, NIH, a mis au point un anticorps monoclonal (MAb) appelé CIS43LS comme traitement préventif possible contre l'infection à *Pf*. CIS43LS qui a été évalué aux Etas Unis dans le cadre d'une étude en phase 1 , chez des volontaires sains au VRC[10]. À la suite de l'étude VRC, au cours d'un essai clinique de phase 2, utilisant l'anticorps monoclonal CIS43LS contre le paludisme à Kalifabougou, Mali, où l'infection palustre à *Pf* est endémique, il est pertinent de mettre en évidence l'évolution des paramètres biologiques. D'où nous avons initié ce travail ayant pour but d'évaluer l'évolution des paramètres hémato-biochimiques chez les participants à l'étude.

## **2 OBJECTIFS**

### **2.1 Objectif général**

Évaluer l'évolution des paramètres hémato biochimiques des participants de l'essai clinique de phase 2, de l'anticorps monoclonal CIS43LS à Kalifabougou, Mali

### **2.2 Objectifs spécifiques**

- Déterminer le taux moyen d'hémoglobine chez les volontaires de l'essai clinique CIS43LS par bras de traitement pendant le suivi.
- Déterminer le taux moyen de la créatinine chez les volontaires de l'essai clinique CIS43LS par bras de traitement pendant le suivi.
- Déterminer le taux moyen d'alanine transaminase chez les volontaires de l'essai clinique CIS43LS par bras de traitement pendant le suivi.
- Comparer le taux moyen d'hémoglobine des volontaires par bras de traitement et par jours de suivi
- Comparer le taux moyen de la créatinine et le taux moyen de l'alanine transaminase des volontaires par bras de traitement et par jours de suivi.

### 3 GENERALITES

#### 3.1 Généralité sur le paludisme

##### 3.1.1 Définition

Première endémie parasitaire mondiale, le paludisme est transmis par les moustiques, causé par un hématozoaire du genre *Plasmodium* qui touche environ 200 à 400 millions de personnes chaque année, provoquant près de 400 000 décès annuels et affectant de manière disproportionnée les enfants en Afrique subsaharienne [10]. Les jeunes enfants, les femmes enceintes et les voyageurs non immunisés venant de régions exemptes de paludisme sont particulièrement vulnérables à la maladie. Il existe aussi d'autres moyens de transmission que sont les voies sanguines (transfusion sanguine), la transplantation d'organe et la transmission foëto-maternelle[11].

##### 3.1.2 Historique

Le paludisme ou malaria est connu en Europe depuis l'Antiquité. Pendant longtemps, il y fait des ravages et à partir du XVIe siècle, il se propage aux Amériques avec le progrès du commerce d'esclave. En 1630, le tout premier remède contre malaria a été mis en évidence par Don Francisco Lopez du Pérou en Europe : la « poudre des jésuites », issue de l'écorce d'un arbre, le quinquina. Jusqu'à la mise au point de traitements antipaludéens de synthèse, la quinine demeura le seul traitement efficace contre cette maladie. Le paludisme (malaria) est une des plus anciennes maladies de l'homme dont les manifestations cliniques sont décrites par les premières civilisations : les médecins de l'inde védique et brahmanique distinguaient déjà, 1000 ans avant JC, des fièvres intermittentes caractéristiques. Ainsi, Hippocrate décrivait brièvement des fièvres tierce et quarte. Les principaux événements ayant marqué l'évolution du paludisme sont :

- 1630 : Emploi de l'écorce de quinquina contre les « fièvres des marais » ;
- 1820 : Découverte de la quinine par Pelletier et Caventou ;
- 1880 : Découverte du parasite par Laveran ;
- 1885-90 : Découverte de trois premières espèces parasites de l'homme *P vivax*, *P. malaria* et *P falciparum* par Marchiafava et Celli ;
- 1897 : Découverte du rôle des moustiques dans la transmission du paludisme par Ross
- 1922 : Découverte de *P. ovale* par Stephens ;
- 1940 : Découverte des antimalariques de synthèse (Nivaquine) ;
- 1948 : Découverte du stade hépatique ;
- 1957 : L'OMS entreprit l'éradication de paludisme ;

- 1960 : Apparition des premiers cas de chloroquinorésistance, en Colombie, puis en Asie du Sud-Est ;
- 1968 : L'OMS renonça à l'éradication et entreprit la lutte contre le paludisme ;
- 1976 : Culture in vitro de *P. falciparum* ;
- 1980 : Mise en évidence des hypnozoïtes ;
- 1983 : Premières tentatives de vaccination antipalustre ;
- 1990 : chloroquinorésistance a été décelée dans tous les pays tropicaux[12].

Depuis octobre 2021, l'OMS recommande aussi une large utilisation du vaccin antipaludique RTS, S/AS01 chez l'enfant dans les zones à transmission modérée à forte de paludisme à *P. falciparum*. Il est démontré que le vaccin réduit considérablement la morbidité et la mortalité palustres chez le jeune enfant[13].

### 3.1.3 Epidémiologie

#### 3.1.3.1 Définitions opérationnelles

Dans une population donnée, un certain nombre de paramètres paludologiques permettent de quantifier rapidement la situation épidémiologique du paludisme à savoir :

- L'indice plasmodique (IP) : correspond au nombre de personnes présentant des parasites dans le sang par rapport à 100 sujets examinés[14]
- L'indice splénique (IS): Il correspond au nombre de grosses rates palpées chez 100 sujets examinés[15]
- L'indice sporozoïtique : C'est le pourcentage d'anophèle femelle présentant des sporozoïtes dans les glandes salivaires[15]
- La parasitémie asymptomatique : présence de parasites asexués dans le sang, en l'absence de symptômes de maladie[16].
- L'incidence clinique (IC) : désigne le nombre de nouveaux cas de maladie ou d'infection qui se sont produits dans une population au cours d'une période déterminée.[14]
- La prévalence clinique ( PC ) (prévalence du parasite) : dans une population définie, proportion de personnes souffrant d'une infection palustre à un moment donné[16]
- L'indice gamétocytaire (IG) : correspond au nombre de personnes présentant des gamétocytes dans le sang par rapport à 100 sujets examinés[14]
- L'indice d'antropophilie : désigne le nombre de nouveaux cas de maladie ou d'infection qui se sont produits dans une population au cours d'une période déterminée[17]
- Le taux d'inoculation entomologique (TIE) : est généralement interprété comme le nombre de piqûres infectantes de *P. falciparum* reçu par un individu au cours d'une

période donnée. Le TIE estime le niveau d'exposition aux moustiques infectés par *Plasmodium falciparum* et est la mesure la plus utilisée pour évaluer l'endémicité et l'intensité de la transmission du paludisme[18].

- La densité parasitaire (DP) : nombre de formes parasitaires asexuées par unité de volume de sang ou par nombre d'hématies [16].

L'épidémiologie du paludisme varie d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est fonction de multiples facteurs tels que la distribution des anophèles et de leur pouvoir vectoriel, des caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium* et de l'hôte. La distribution géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois au sein d'un même village[19]

Le cycle de transmission nécessite trois acteurs : le parasite, le vecteur et l'homme, tous trois en relation étroite avec les facteurs environnementaux et les conditions socio-économiques. Ces différents facteurs conditionnent l'épidémiologie du paludisme dans une région donnée[20]

### 3.1.3.2 Faciès épidémiologique

L'indice de stabilité déterminé par MAC DONALD en 1957 permet de distinguer :

- Zones de paludisme stable : La prémunition n'empêche guère d'être parasité, mais freine les manifestations pathologiques aux plus jeunes.
- Zones de paludisme instable : La transmission épisodique ne favorise pas le développement de la prémunition, la maladie sévit sous forme d'épidémie meurtrière ciblant tous les âges. Entre ces deux extrêmes, existent différents stades intermédiaires .Au Mali, nous avons 5 faciès épidémiologiques décrits par Doumbo et al en 1989[21] :
- Zone de transmission saisonnière longue : supérieur à six (6) mois : allant de mai à novembre avec 1500 mm d'eau /an ; un portage parasitaire chez les sujets de moins de 5 ans avec un indice plasmodique variant entre 80 – 85% et une prémunition. Dans cette zone, l'anémie chez la femme enceinte peut atteindre 41,2%. C'est la zone Soudano Guinéenne, le paludisme y est holo-endémique.
- Zone de transmission saisonnière courte : trois (3) mois : Sahel avec 200-800 mm d'eau/an atteignant en particulier les enfants de six (6) mois à neuf (9) ans. Le paludisme y est hyperendémique avec un indice plasmodique qui varie entre 50 et 75%.

- Zone Sub-saharienne : hypo-endémique : les précipitations atteignent seulement 200 mm d'eau/an ; le Paludisme se manifestant de façon épidémique. L'indice plasmodique est inférieur à 5%.
- Zone urbaine (population des gites ; médicalisation, etc.....) : hypo endémique, indice plasmodique inférieur à 10%
- Zone de transmission bimodale ou plurimodale en début de pluies, c'est le delta inférieur du fleuve Niger et les zones de retenues d'eau et des casiers de riziculture (barrage) ; l'indice plasmodique est inférieur à 40%. Le paludisme y est méso-endémique[22].

### 3.1.4 Groupes vulnérables

#### 3.1.4.1 Enfants

L'enfant est sensible au paludisme après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels et le remplacement progressif de l'HbF par l'HbA1C, après l'âge de 3 mois.

Au prix de nombreux accès palustres graves, l'enfant développe un système immunitaire labile et incomplet face au paludisme [23].

Le paludisme étant la première cause de morbidité et de mortalité infantile dans le monde et premier responsable des convulsions fébriles en Afrique noire. Le diagnostic, parfois difficile, doit être envisagé devant tout syndrome fébrile et d'où la nécessité de la mise en place d'une stratégie de thérapie rapide et efficace devant tout cas confirmé de paludisme[11].

#### 3.1.4.2 Femmes enceintes

Le paludisme est grave chez la femme gestante, avec un double risque :

- Risque d'accès palustre grave chez la mère ; anémie, décès maternel
- Risque pour le fœtus et le nouveau-né : avortement spontané ou accouchement prématuré, petit poids de naissance, souffrance fœtale, mortalité néonatale[24].

Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte par de la quinine ou par les dérivés de l'artémisinine au deuxième et troisième trimestre. En revanche il faut savoir que le risque d'hypoglycémie au cours de l'accès à *P. falciparum*, majoré par la quinine, est plus fréquent chez la femme enceinte[25].

#### 3.1.5 Agents pathogènes

Les parasites responsables de paludisme chez l'homme appartiennent :

- Règne : animal
- Sous règne : Protozoaires Phylum : Apicomplexa
- Classe : Sporozoa

- Sous classe : Coccidia
- Ordre : Eucoccidia
- Famille : Plasmodiidae
- Genre : *Plasmodium*

Les espèces pathogènes se différencient au niveau de leur capacité de multiplication durant la phase sanguine, la durée des cycles de schizogonies, la possibilité de séquestration des globules rouges infectés dans la microcirculation vasculaire et de leurs préférences du type de globule rouge pour l'invasion (jeunes, adultes, âgés)[26].

Cent soixante-douze (172) espèces de *Plasmodium* ont été répertoriées et possèdent des cycles biologiques similaires, parmi lesquelles cinq (5) sont inféodées à l'homme à savoir :

- ***Plasmodium falciparum*** : c'est la plus répandue et la plus désastreuse surtout en Afrique. Il représente 80 à 95% de la formule parasitaire. Il est transmis pendant toute l'année avec des recrudescences saisonnières dans les régions tropicales. Cette transmission s'interrompt lorsque la température chute en dessous de 18°C. Son incubation est de 7 à 12 jours et il est responsable des formes cliniques graves notamment le neuropaludisme[27] *Plasmodium falciparum* provoque la fièvre tierce maligne, de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, et de paludisme viscéral évolutif[14]
- ***Plasmodium vivax*** : elle est la deuxième espèce la plus fréquente des parasites de paludisme humain, *Plasmodium vivax* affecte environ 75 millions de personnes chaque année. Il est cependant très rare en Afrique de l'ouest et en Afrique centrale, en raison de la forte prévalence du phénotype Duffy négatif dans cette population humaine[28].
- ***Plasmodium malariae*** : Il sévit en Afrique de manière beaucoup plus sporadique. Il est aussi responsable des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques de ces formes tardives ne sont toujours pas élucidés, certains évoquent la présence de mérozoïtes latents dans les voies lymphatiques. Les manifestations cliniques secondaires à l'infection sont bénignes mais cette infection entraîne parfois des complications rénales. Son incubation peut aller de 15 à 21 jours [29].
- ***Plasmodium ovale*** : Cette espèce est beaucoup plus rencontrée en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest, et dans certaines régions du Pacifique. Tout comme *P. vivax*, elle est responsable d'une fièvre tierce bénigne. Son incubation est de 15 jours au minimum, mais peut aller à plusieurs semaines. *P. ovale* peut causer des rechutes tardives 4 à 5 ans après comme celles observées avec *P. vivax* par la réactivation des hypnozoïtes. Dans des

zones où *P. vivax* est absente *P. ovale* serait géographiquement distribuée. Des études ont révélé que l'espèce *Plasmodium ovale* était représentée par deux sous espèces. Le sous type classique nommé *Plasmodium ovale curtisi* et le sous type variant appelé *Plasmodium ovale wallikeri*. Ces deux sous espèces ont été caractérisées grâce aux séquences des gènes suivants ; la cystéine protéase, la protéine de surface de l'ookinète et le cytochrome b. Une étude plus récente a montré que ces deux sous espèces constituent deux nouvelles espèces plasmodiales non recombinantes et sympatriques. Elles seraient responsables de plus de 15 millions de cas annuels de paludisme en Afrique au Sud du Sahara[30].

- ***Plasmodium knowlesi*** : Il sévit en Asie du Sud-Est, en zone forestière, il se distingue des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne.

Une sixième espèce, *Plasmodium cynomolgi*, une souche animale a été accidentellement décrite dans les infections humaines. Au Mali, la formule parasitaire se caractérise par 80 à 85% de *P. falciparum*, 10 à 15% de *P. malariae*, 1% de *P. ovale*[14]

### 3.1.6 Vecteur

Le vecteur du paludisme est un moustique du genre Anophèles. Les anophèles appartiennent au règne animal, à l'embranchement des arthropodes, à la classe des insectes, à l'ordre des diptères nématocères, à la famille des Culcidae et à la sous-famille des Anophelinae. Les principaux vecteurs en Afrique sub-saharienne et plus particulièrement au Mali sont : *Anophèles funestus* et *Anophèles gambiae* s.l. Le complexe *Anophèle. gambiae* comprend sept espèces jumelles dont les plus importantes sont *an. gambiae s.s* et *an. arabiensis*. Au Mali, *An. gambiae s.s.* comprend trois formes chromosomiques (Bamako, Mopti, et Savane) entre lesquelles il existe un certain degré d'isolement reproductif. A noter qu'il n'existe que deux formes moléculaires ("M" qui est la forme Mopti (*Anophèle coluzzii*) et "S" qui regroupe les formes chromosomiques Bamako et Savane (*Anophèle gambiae Giles*)[31].

### 3.1.7 Cycle biologique des plasmodies

Le cycle se déroule successivement chez l'Homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif)

#### ✓ Chez l'Homme ou Schizogonie

Chez l'Homme, le cycle est lui-même divisé en deux phases de multiplication asexuée (schizogonie ou mérogonie) :

La phase hépatique ou pré-érythrocytaire (ou exo-érythrocytaire), qui correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique ;

La phase sanguine ou érythrocytaire, qui correspond à la phase clinique de la maladie[32]

- **Schizogonie pré-érythrocytaire ou exo-érythrocytaire**

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent moins d'une trentaine de minutes dans la peau, la lymphe et le sang avant de gagner les hépatocytes. Une fois qu'il a pénétré dans un hépatocyte, le parasite toujours mononuclé prend le nom de trophozoïte. Lors de la schizogonie, le noyau du parasite amplifie son ADN et se divise de façon binaire, alors que son cytoplasme ne se divise pas. Les sporozoïtes se transforment en schizontes pré-érythrocytaires. Ceux-ci se développent en quelques jours, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang. Le délai entre l'infection par les sporozoïtes et la détection des stades sanguins dure de 1 à 2 semaines et est variable selon les espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute). Ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae* malgré l'existence de rechutes tardives et à *P. knowlesi*. Seuls *P. vivax* et *P. ovale* peuvent entrer dans une phase dormante (hypnozoïtes) avant l'entrée en schizogonie pré-érythrocytaire, et entraîner des reviviscences tardives[32].

- **Schizogonie érythrocytaire**

Cette phase commence par l'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes hépatiques libérés dans le sang par un mécanisme complexe.

Après l'invasion, chaque mérozoïte évolue au sein de l'érythrocyte au stade de jeune trophozoïte (anneau ou ring) qui se transforme en trophozoïte mature.

Le trophozoïte se transforme en schizonte par la multiplication de son noyau. Le schizonte mature (stade en rosette) éclate en provoquant la rupture de la membrane de l'hématie pour libérer entre 8 à 32 mérozoïtes dans le sang.

Ces mérozoïtes infectent de nouvelles hématies (dans un délai de 15 à 30 mn) réalisant ainsi un nouveau cycle schizogonique érythrocytaire (qui dure 48 heures chez *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. vivax*, et 72 heures chez *P. malariae*). Les symptômes de la maladie ne se manifestent qu'au cours de la schizogonie érythrocytaire. En effet, l'éclatement des globules rouges contenant les schizontes matures libère outre les mérozoïtes, de l'hémoglobine (pigment malarique provenant de la dégradation de l'hémoglobine) et des substances toxiques inductrices des accès fébriles caractéristiques de la maladie. Après quelques schizogonies érythrocytaires, certains mérozoïtes arrêtent leur prolifération asexuée et initient une différenciation sexuée pour devenir des gamétocytes femelles et males. Les gamétocytes de *P. falciparum* ne sont produits qu'au bout de 7 à 15 jours après le premier cycle érythrocytaire [30].

### ✓ Chez l'anophèle

Lors d'un repas sanguin sur un individu infecté, l'anophèle femelle ingère des gamétocytes à potentiel sexuel mâle ou femelle. Ceux-ci parviennent dans l'estomac du moustique et se transforment en gamètes. Le gamète mâle subit un processus d'ex-flagellation, et donne naissance à 8 gamètes mobiles ayant chacun une longévité de quelques minutes, à la suite de laquelle les gamètes femelles sont fécondés. Il en résulte un zygote mobile appelé ookinète. Celui-ci s'implante sur la paroi stomacale en formant l'oocyste. Cette brève phase diploïde s'achève par une division méiotique et est suivie par plusieurs milliers de mitoses qui conduisent au développement de sporozoïtes. L'éclatement de l'oocyste libère les éléments mobiles et haploïdes dans l'hémolymphe. Il a été prouvé que les oocystes extraient leurs nutriments de l'hémolymphe. Les sporozoïtes gagnent préférentiellement les glandes salivaires du moustique d'où ils pourront être injectés avec la salive lors d'une piqûre infectante. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule entre 10 et 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause[31].

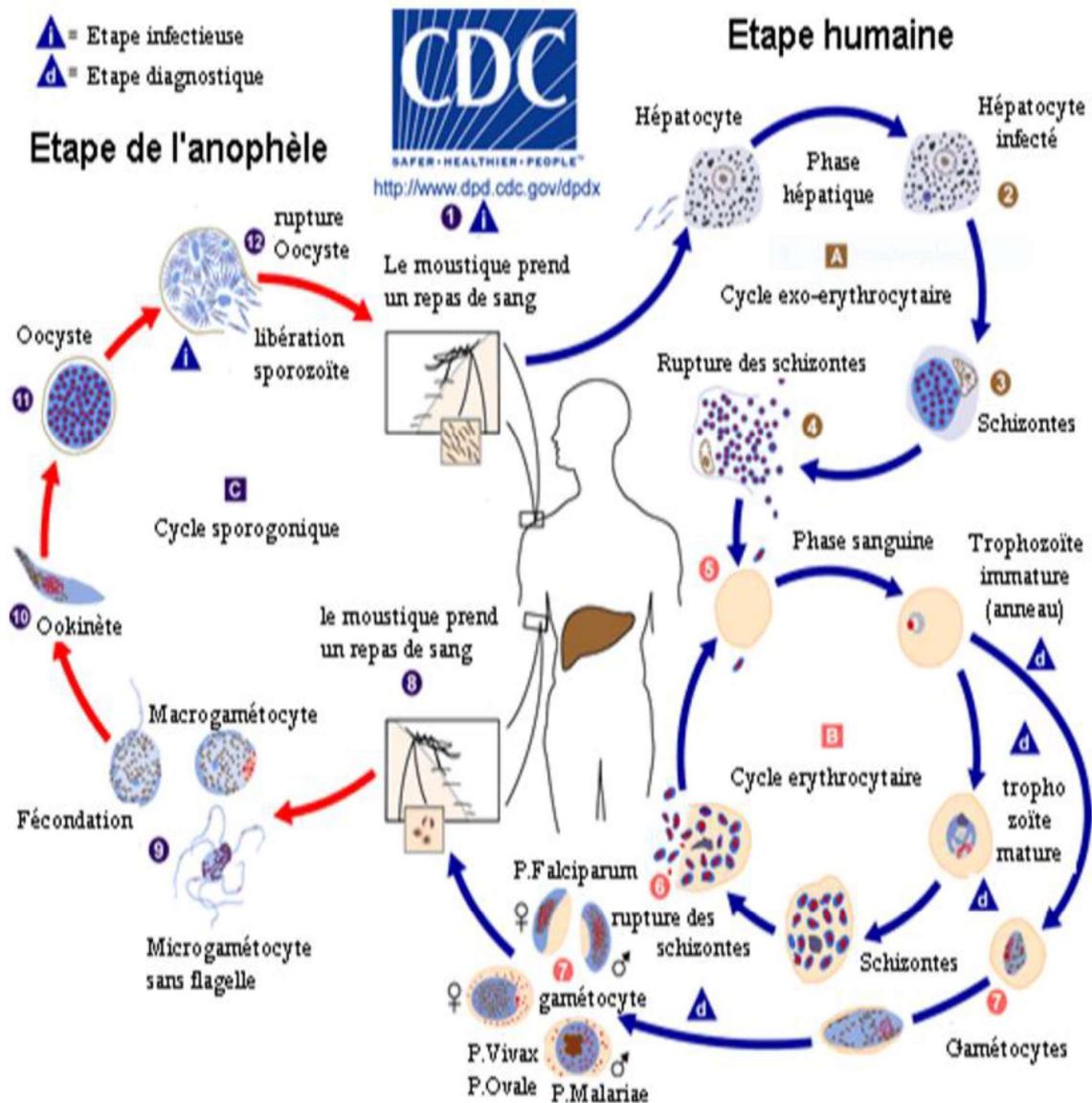


Figure2:cycle des plasmodies [33]

### 3.1.8 Physiopathologie du paludisme

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites.

- **Le sang**

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la

précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne), dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Le pigment, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes. Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes mélanifères).

Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre[34].

- **La rate**

La rate est hypertrophique, molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncé, parfois brune est due à l'accumulation du pigment internalisé par les phagocytes. L'augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages ) [35].

- **Le foie**

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue. On observe une hyperplasie des cellules de Kupffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hémosidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires[34].

### 3.1.9 Immunité antipaludique

#### ➤ Immunité naturelle ou immunité innée

Est un état réfractaire d'un hôte vis à vis d'un parasite, relevant de la constitution génétique de l'hôte. Elle se distingue de l'immunité acquise par le fait qu'elle s'active très rapidement, sans immunisation, sans vaccination préalable. L'immunité innée est ainsi considérée comme la première ligne de défense de l'organisme. Elle aide à la mise en place de l'immunité acquise qui est plus ciblée et spécifique du pathogène. Plusieurs cellules interviennent dans l'immunité innée dont certaines ont été décrites dans les mécanismes de défense contre le paludisme. Des études récentes suggèrent que les cellules Natural Killer (NK) seraient capables de reconnaître directement les hématies infectées par *falciparum*. Les NK seraient également à l'origine de la production d'interleukine et d'interféron (interleukine 8 et interféron  $\gamma$ ). Une collaboration avec les macrophages serait requise pour une réponse optimale. Les mécanismes innés de l'inhibition de la croissance des parasites par l'hôte humain seraient probablement la cause du faible taux de parasitémie observé au cours des infections aiguës à *P. falciparum*. Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle ou tout au moins partielle. Ainsi on évoque :

- Des facteurs érythrocytaires tel que le trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS).
- Des facteurs non érythrocytaires tels que les Groupes HLA, le polymorphisme de la réponse immune, les facteurs ethniques (comme susceptibilité des Dogons de Koro au Mali par rapport à leurs voisins peuls etc.)

L'immunité acquise (prémunition palustre) intervient plus tard après de nombreuses années d'exposition aux antigènes de *Plasmodium falciparum* [36].

#### ➤ Immunité acquise

Elle joue un rôle crucial au cours du paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Elle n'est pas stérilisante (elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé) et ne permet pas de se débarrasser totalement des parasites. En revanche, elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Cela explique qu'en zone de transmission saisonnière intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie à partir de l'âge de 4 à 6 mois lorsque la protection conférée par les anticorps maternels transmis s'amenuise. Il existe une fenêtre de susceptibilité accrue entre 6 mois (absence d'anticorps maternels) et jusqu'à 5 à 6 ans (immaturité du système infantile). Progressivement, le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère la parasitémie de

plus en plus importante tout en restant cliniquement asymptomatique. Ainsi, les adultes bien que pouvant être infectés ne développent pas les formes sévères de la maladie. Cette immunité n'est pas totale et définitive, une personne émigrée en zone tempérée pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection et devient vulnérable au même titre qu'un sujet «neuf» récemment arrivé en zone d'endémie[37].

### **3.1.10 Symptomatologie du paludisme**

Les manifestations cliniques du paludisme sont polymorphes. Elles varient selon l'espèce plasmodiale et sont directement ou indirectement liées à la schizogonie érythrocytaire tandis que la schizogonie hépatique est asymptomatique. Leur degré de gravité en fonction de l'espèce plasmodiale ou du degré de prémunition du patient.

#### **✓ L'accès de primo-invasion**

Il se voit chez les sujets neufs, non immunisés. L'incubation est muette et dure habituellement 7 à 21 jours. L'invasion est marquée par une fièvre progressivement croissante qui devient continue en plateau, ou avec de grandes oscillations irrégulières avec plusieurs pics à jour, pouvant atteindre 39 40°C. Les myalgies, les céphalées et douleurs abdominales sont au premier plan. Des nausées ou vomissements s'y ajoutent, évoquant une gastro-entérite fébrile. La palpation retrouve un foie sensible, la rate n'est pas palpable. L'oligurie est présente.

#### **✓ L'accès palustre à fièvre périodique ou accès palustre typique**

Les accès se déroulent en 3 stades

- **Stade de frissons** : le malade est agité par de violents frissons et se plaint d'une sensation de froid intense. La température s'élève à 39°C, avec claquement de dents. La rate s'hypertrophie, la tension artérielle baisse. Ce stade dure une heure environ.
- **Stade de chaleur** : les frissons cessent, la peau devient sèche et brûlante. La température atteint 40 à 41°C. Le malade rejette ses couvertures. Une soif intense s'installe, les urines sont rares et la splénomégalie régresse. Ce stade dure 3 à 4 heures.
- **Stade de sueurs** : la température va s'effondrer brusquement, avec une phase d'hypothermie ; de sueurs abondantes baignent le malade ; la tension artérielle remonte. Ce stade dure 2 à 4 heures. Il est parfois suivi d'une singulière sensation d'euphorie ou de bien-être concluant la crise [16]. Cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire. Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

Fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5... Elle correspond à une schizogonie de 48 heures. Elle peut correspondre à une infection par *P. vivax* ou *P. ovale* (fièvre tierce bénigne) ou peut faire suite à un accès de primo-invasion à *P. falciparum* (fièvre tiercé maligne).

Fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7...Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *P. malariae*.

Fièvre quotidienne avec clocher thermique survenant toutes les 24 heures pour les rares accès dus à *P. knowlesi* ou, parfois pour des infections par deux clones de *P. falciparum* décalés de 24heures[14]

#### ✓ **Paludisme grave et compliqué**

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant de moins de 5 ans en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel. Il est donc absolument fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme pour identifier les patients qui nécessitent une hospitalisation en urgence, si nécessaire dans une unité de soins intensifs. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions. Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale[38].

On regroupe sous le terme de neuropaludisme ("cerebral malaria" chez les anglosaxons) toutes les manifestations neurologiques conséquences de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions. Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30%). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic[39].

#### **Définition**

L'OMS a défini en 2000 le paludisme grave comme la présence des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans le sang, associée à un ou plusieurs critères de gravités dits majeurs[33].

**Tableau I : Critères de gravité du paludisme à *plasmodium falciparum*[29].**

<b>Troubles de la conscience</b>	Score de Glasgow modifié $\leq 9$ chez l'adulte et enfants de plus de 5 ans Score de Blantyre $\leq 2$ chez le petit enfant
<b>Convulsions répétées</b>	$\geq 2/24$ heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
<b>Prostration</b>	Extrême faiblesse Ou chez l'enfant : impossibilité de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis.
<b>Détresse respiratoire</b>	Définition clinique
<b>Ictère</b>	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$ )
<b>Hémoglobinurie macroscopique</b>	Urines rouge foncé ou noires ; hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette. Absence d'hématurie microscopique
<b>Collapsus circulatoire</b>	TAS $< 80\text{mmHg}$ chez l'adulte TAS $< 50\text{mmHg}$ chez l'enfant
<b>Œdème pulmonaire</b>	Définition radiologique
<b>Saignement anormal</b>	Définition Clinique
<b>Anémie grave</b>	Adulte : Hb $< 7\text{g/dl}$ ou Hte $< 20\%$ Enfant : Hb $< 5\text{g/dl}$ ou Hte $< 15\%$
<b>Hypoglycémie</b>	Glycémie $< 2,2 \text{ mmol/L}$
<b>Acidose métabolique</b>	Ph $< 7,35$ ou bicarbonates $< 15\text{mmol/L}$
<b>Hyperlactatémie</b>	Lactates plasmatiques $> 5 \text{ mmol/L}$
<b>Hyperparasitémie</b>	$> 40\%$ / sujet non immun
<b>Insuffisance rénale</b>	Créatininémie $> 265 \mu\text{mol/L}$ après réhydratation Ou diurèse $< 400 \text{ ml/24h}$ chez l'adulte ( $< 12\text{mL/kg/24h}$ chez l'enfant)

### 3.1.11 Formes cliniques du paludisme

- **Paludisme viscéral évolutif**

Il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées, ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficace et qui se situent en début de la période d'acquisition de l'immunité. Ce sont des enfants des régions rurales d'endémie, entre 2 et 5 ans, parfois plus âgés dans les zones de savane à transmission saisonnière. La symptomatologie est subaiguë ou chronique : elle associe une anémie avec pâleur, asthénie, anorexie, parfois dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, souffle systolique anorganique. La splénomégalie, constante chez l'enfant, est volumineuse et sensible. La température est variable. Ce tableau d'évolution prolongée entraîne chez l'enfant un retard staturo-pondéral. Chez l'adulte l'anorexie est très marquée avec des nausées, diarrhées entraînant un amaigrissement rapide. En l'absence d'un traitement, l'évolution est variable. Pour *P. falciparum*, des accès palustres surviennent à répétition. Cependant sous traitement adéquat la guérison est rapide, avec une régression spectaculaire de la

splénomégalie. Des complications sont possibles à type de rupture traumatique de la rate hypertrophiée, et ou d'infarctus splénique[40].

- **La fièvre bilieuse hémoglobinurique**

Il s'agit d'une réaction anaphylactique qui se traduit par une fièvre élevée plus une hémoglobinurie macroscopique (urines vin porto) due à une hémolyse intra vasculaire aiguë. On note aussi un choc, une hypotension artérielle, un ictère, une anémie aiguë et une insuffisance rénale aiguë. La pathologie est en rapport avec la prise intempestive de quinine en zone d'endémie de *P. falciparum* avec résurgence. Mais quelques cas ont été récemment signalés avec la méfloquine. Le bilan biologique sanguin confirme l'hémolyse massive : anémie et bilirubinémie. La parasitémie est faible ou même absente. En pareil cas, le traitement en urgence nécessite une épuration extra-rénale et se poursuit avec les dérivés de l'artémisinine [41]

- **Splénomégalie palustre hyperréactive (SPH)**

Autrefois confondue dans un ensemble dit « splénomégalies tropicales », ce paludisme chronique correspond à une réponse immunologique anormale. Plutôt rare, il se rencontre chez quelques individus qui vivent dans une zone où la malaria est endémique. Il se distingue du paludisme viscéral évolutif par une splénomégalie importante et une hépatomégalie, l'élévation d'un certain type d'immunoglobulines dans le sang (IgM, anticorps anti-palustres) et du nombre de lymphocytes à l'intérieur des sinusoides hépatiques. La parasitémie est le plus souvent indétectable. La biopsie du foie et l'examen au microscope optique permettent de porter le diagnostic. L'évolution très lente peut être défavorable par rupture de rate, surinfection, ou apparition d'un syndrome lymphoprolifératif malin[42].

- **Paludisme congénital**

L'infection Trans placentaire du nouveau-né est liée au passage de globules rouges parasités du placenta vers le nouveau-né à travers le cordon. Le paludisme congénital est assez rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours après l'accouchement et le signe clinique constant est la fièvre. Il est rare en zone d'endémie à cause des anticorps maternels transmis par la mère qui confèrent à l'enfant une certaine immunité. Les espèces les plus fréquemment rencontrées sont *P. falciparum* et *P. vivax* ; mais toutes les autres espèces peuvent être retrouvées. Le diagnostic ne sera affirmé qu'après avoir éliminé toute possibilité de contamination anophélienne (enfant né en Europe) ; identifié le parasite dans le sang du cordon après la naissance et retrouvé la même espèce plasmodiale chez la mère [43] .

- **Le paludisme transfusionnel**

Il survient 2 à 3 semaines après une transfusion. Dans les pays développés, le dépistage se fait chez les donneurs de sang ayant séjourné en zone d'endémie palustre depuis plus de 4 mois et jusqu'à la 3ème année après leur retour. Un séjour remonte à moins de quatre mois en zone d'endémie est une contre-indication absolue à un don homologue [44].

### 3.1.12 Diagnostic biologique

#### ❖ Diagnostic direct

*Plasmodium falciparum* peut être retrouvé sous différentes formes :

- Trophozoïtes (formes en anneau) bague en chaton fin et fragile ;
- Poly parasitisme fréquent ;
- Trophozoïtes possédant deux grains de chromatine ;
- Formes marginales ou appliquées ;
- Schizontes (rosaces) rares dans le sang périphérique ;

#### • La Goutte épaisse (GE)

La goutte épaisse est l'examen de référence selon l'organisation mondiale de la santé. Elle est largement utilisée pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité est 10 à 20 fois plus élevée que celle du frottis mince. Le problème du diagnostic d'espèce se pose plus rarement et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique. La densité parasitaire est estimée par la quantification leucocytaire. La GE détecte des parasitemies de 25 à 50 parasites /microlitre de sang.

La lecture au microscope se fait avec l'objectif x 100 en utilisant l'huile d'immersion, au cours de laquelle différentes observations sont faites :

- Gamétocytes en formes de croissant ou banane, mâles (cytoplasme bleu mêlé de rouge, extrémités arrondies) et femelles (cytoplasme bleu, extrémités pointues) ;
- Des tâches de Maurer peuvent être présentes

La goutte épaisse permet aussi la quantification de la parasitemie[11]

#### • Le frottis mince (FM)

Permet l'étude morphologique des hématozoaires, le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales. Son délai d'exécution est court (15mn) par rapport à celui de la GE (30mn). Son inconvénient est qu'il ne permet pas de détecter des parasitemies de faible densité, 100 à 300 parasites/ microlitre de sang[45].

#### • La technique Quantitative Buffy Coat

Il s'agit d'une technique basée sur une centrifugation en tube capillaire et un marquage non spécifique des parasites par un fluorochrome (acridine orange). C'est une technique de

concentration, donnant une sensibilité équivalente à celle de la goutte épaisse. En revanche, elle nécessite un matériel spécifique (microscope à fluorescence, filtre de longueur d'onde spécifique de l'acridine orange, centrifugeuse et capillaires) et les réactifs sont difficilement disponibles. De plus, elle ne permet pas d'identifier l'espèce plasmodiale ni de déterminer la parasitémie[46].

- **La détection des antigènes du parasite par immuno chromatographie : les tests de diagnostic rapide (TDR)**

Plusieurs TDR par immun chromatographie sont disponibles, classés en fonction du nombre d'antigènes détectés. La plupart, à l'exception de la série Optimal, permettent la mise en évidence de l'HRP2 (Histidine Rich Protéine 2), spécifique de *P. falciparum* ; certains permettent la mise en évidence de la pLDH (*Plasmodium* lactate déshydrogénase) : *Pf* pour *P. falciparum*, *Pv* pour *P. vivax* ; Pan-LDH commune aux quatre espèces plasmodiales. La sensibilité et la spécificité revendiquées par les constructeurs de ces tests sont comparables [44].

- **Les méthodes d'amplification génique (PCR et LAMP)**

L'amplification génique représente la technique la plus sensible et la plus spécifique pour la recherche des plasmodies. Leur sensibilité est excellente et elles permettent un diagnostic d'espèce. Elles peuvent donc constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles. Mais leur temps de réalisation et leur coût ne permettent pas, à l'heure actuelle, de les envisager en diagnostic de routine mais une nouvelle technique, de type Loop Mediated isothermal Amplification (LAMP), permet de réduire ce temps et de replacer ainsi la biologie moléculaire en première place dans le diagnostic du paludisme[11]

- ❖ **Diagnostic indirect**

La sérologie n'a aucun apport pour le diagnostic d'urgence de l'accès palustre ; une sérologie positive dénote uniquement un contact préalable avec le parasite. Les indicateurs de la sérologie sont :

- Le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre (par exemple, patient traité en zone d'endémie sans argument biologique de certitude) ;
- Le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie palustre hyperréactive ;
- Le contrôle des donneurs de sang ou d'organes à risque ;
- Les enquêtes épidémiologiques[14]

### 3.1.13 Prise en charge du paludisme

Au Mali, la gratuité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), des tests de diagnostic rapide (TDR) et des kits de traitement du paludisme grave (artésunate, artéméther ou quinine) aux femmes enceintes et aux enfants de moins de cinq ans d'une part et la forte subvention chez les adolescents et les adultes venant en consultation curative dans les structures publiques, parapubliques de santé d'autre part est une stratégie permettant de réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme . Avant de choisir la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre, il convient de déterminer si le patient est atteint d'une forme grave ou non de paludisme. Pour cela, L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme, la présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic de paludisme grave[47].

#### ❖ Prise en charge du paludisme simple

##### ✓ Accès palustre à *P. falciparum*

Il se caractérise essentiellement par une fièvre (Température axillaire  $\geq$  à 37,5°C) ou antécédent de fièvre avec souvent des maux de tête, des douleurs musculaires, de la faiblesse articulaire, des troubles digestifs, des frissons, et des courbatures, confirmé par un examen biologique (TDR ou GE/FM positif) Le paludisme simple se traite efficacement par voie orale. Les traitements les plus efficaces aujourd'hui sont les Combinaisons Thérapeutique à base d'artémisinine (CTA). Elles permettent de traiter efficacement le paludisme simple en 3 jours.

L'ASC prend en charge les cas avec fièvre après confirmation par le TDR :

- Enveloppement humide, Paracétamol
- Traitement spécifique (CTA) :
- Artéméther + Luméfantrine (ALU)[48].

Tableau II: Présentation et Posologie de l'Artemether 20 mg - Lumefantrine 120 mg, comprimé[48]

Tranches d'âge/Poids	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
05 14 Kg (2 mois à 3 ans)	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp
15 - 24 Kg (4 à 6 ans)	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp	2 cp
25 – 34kg (7à 10 ans)	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp	3 cp
$\geq$ 35 Kg et adultes	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp	4 cp

NB : Pour les enfants de 2 mois à 6 ans (5 kg à 24 kg) les comprimés dispersibles sont utilisés.

Tableau III: Présentation et Posologie de l'artesunate-amodiaquine[48]

<b>Intervalle de poids (Intervalle d'âge approximatif)</b>	<b>Présentation</b>	<b>1er jour de traitement</b>	<b>2ème jour de traitement</b>	<b>3ème jour de traitement</b>
≥ 4,5kg à <9kg (2 à 11 mois)	25mg/67,5mg blister de 3 cp	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥ 9kg à <18kg (1 à 11 ans)	50mg/135mg blister de 3 cp	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥ 18kg à <36kg (6 à 13 ans)	100mg/270 mg blister de 3 cp	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥ 36kg (14 ans et plus)	100mg/270 mg blister de 6 cp	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés

✓ **Prise en charge du paludisme grave et compliqué**

• **L'Artésunate injectable**

C'est le médicament de première intention selon la nouvelle recommandation de l'OMS dans le traitement du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte ainsi que chez l'enfant. Elle doit être administrée en raison de 2,4 mg/kg (adultes et enfants de plus de 20kg) et 3mg/kg (enfants de moins de 20kg) de poids corporel par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t = 0), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. Si l'on n'a pas d'artésunate injectable, il peut être remplacé par :

• **Artéméther injectable**

Il est donné en raison de 3, 2 mg/kg de poids corporel en une injection intramusculaire à l'admission (sans dépasser 160mg) suivi de 1,6 mg/kg (sans dépasser 80mg par injection quel qu'il soit le poids) par jour pendant 4 jours.

• **Quinine injectable**

Dose de charge est de 20 mg de sel de quinine/kg à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8h. Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure. Tout ceux-ci par IV jusqu'à ce que la voie orale soit possible. Lorsque le malade est en mesure de prendre les médicaments par voie orale, on poursuit la prise en charge en faisant un traitement complet de CTA [33].

**3.1.14 Mesures préventives de lutte contre le paludisme**

• **Lutte contre les vecteurs du paludisme**

- la promotion de moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action (MILDA)
- la promotion de l'utilisation de bio larvicide pour la destruction des gîtes larvaires ;
- la recherche opérationnelle dans ses composantes biologique, chimique et génétique.
- la pulvérisation intra domiciliaire dans les zones ciblées ;
- la promotion de l'hygiène et de l'assainissement

• **Chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois (CPS)**

→ (Sulfadoxine Pyriméthamine et Amodiaquine)

• **Lutte contre les épidémies de paludisme**

Gestion de l'épidémie dans le cadre du système de la Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte (SIMR)

- le traitement complet en 3 jours des cas de paludisme simple par les CTA ;
- le traitement de cas graves par l'artésunate ou l'artéméther ou la quinine injectable ;

- la pulvérisation intra domiciliaire ;
- la destruction des gîtes larvaires par l'utilisation des larvicides ;
- et la distribution de MILDA[48].

## 3.2 Généralités sur les vaccins antipaludiques

### 3.2.1 Définition

La vaccination est un procédé consistant à introduire un agent dans un organisme vivant afin de créer une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse. Le principe actif d'un vaccin est un antigène destiné à stimuler les défenses naturelles de l'organisme[4].

### 3.2.2 Développement clinique d'un vaccin antipaludique

Le développement clinique d'un vaccin suit une série logique d'évaluations liées les unes aux autres dans un processus itératif qui vise à définir les caractéristiques du produit en termes de tolérance, de réponse immunitaire induite, de schéma de vaccination et d'efficacité. Au terme du développement clinique, le candidat vaccin antipaludique devient un vaccin aux indications précises. Le développement clinique intervient à la suite des études sur le modèle animal et représente un parcours de combattant jalonné d'essais cliniques chez l'homme. Les modèles animaux ne peuvent reproduire de façon satisfaisante l'infection à *P. falciparum*, ni la réponse immune qu'induirait un vaccin chez l'homme. Les conclusions de ces essais ne peuvent être extrapolées à l'homme de façon fiable. Il est impératif que le candidat vaccin antipaludique soit testé sur les sujets à risque de paludisme vivant en zone d'endémie, et qui aussi bénéficieraient le plus du vaccin. Dans le cas des vaccins des stades sanguins asexués, les essais d'efficacité à petite échelle, conduits en zone de forte incidence du paludisme apparaissent comme le chemin le plus court dans le développement clinique pour arriver à un produit fini et commercialisable. Ces essais en zone d'endémie exigent qu'il existe des sites capables de les conduire. Les candidats vaccins antipaludiques doivent être rigoureusement évalués. Les études sur l'efficacité et les effets secondaires interviennent avant et après la mise sur le marché du vaccin pour usage. Les évaluations avant la mise sur le marché ("prelicensing vaccine trials") comportent classiquement 3 phases[49] :

- ✓ **Phase I ou phase précoce** : Constitue la première étape d'une étude chez l'homme. Les essais de phase I sont conçus pour évaluer : l'innocuité, la tolérance et les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit. Les participants sont généralement des volontaires sains peu nombreux (<20-80). Les essais de phase I incluent une augmentation progressive des doses ou une étude de dosage, et la dose de départ à utiliser chez l'homme est déterminée en fonction des études faites chez l'animal. Étant donné que le produit utilisé dans un essai de phase I est peu connu, il est important

que le protocole de l'essai clinique définisse les règles d'arrêt de façon prospective, notamment en cas de toxicité inacceptable [50].

- ✓ **Phase II ou phase intermédiaire** : Les essais de phase II sont réalisés auprès d'une population de patients plus importante (100-300). Le design est axé sur la maladie et évalue l'efficacité clinique du produit ainsi que son profil de tolérance à court terme dans la population choisie. Les essais de phase II peuvent se définir comme des « essais pilotes de phase II » conçus pour évaluer l'efficacité préliminaire ou bien la dose-réponse ou la posologie, à titre d'exemple. Il permet le choix de dose minimale efficace chez l'homme, un choix de traitement parmi plusieurs disponibles, évalue la tolérance (fréquence des effets indésirables) et étudie la pharmacocinétique chez l'homme[7].
- ✓ **Phases III** : Elle confirme l'efficacité du candidat vaccin qui a donné ses preuves en phase II. Ces essais portent sur un grand échantillon (n=1200-15000) Les critères de jugement peuvent comprendre la mortalité liée au paludisme ou l'incidence des formes graves et compliquées. La phase III permet aussi d'évaluer le niveau et la durée de protection, l'importance des effets secondaires dans une plus large population. Les résultats de phase III sont critiques pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché[26].
- ✓ **Phase IV (pharmacovigilance)** : Les études de phase IV sont des études entreprises après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. Ils sont conçus pour détecter toute réaction indésirable rare ou à long terme ou toute interaction avec- d'autres médicaments dans une population générale ou dans un groupe de population spécifique. Les essais de phase IV peuvent également inclure des « études pharmaco-économiques»[28].

### 3.2.3 Les différents types du candidat vaccin

#### ❖ Candidat vaccin du stade pré-érythrocytaire

A ce niveau il existe plusieurs candidats vaccins pré-érythrocytaires dont le plus avancé en développement clinique est le RTS, S / AS01 qui a comme cible la protéine circumsporozoïte pré-érythrocytaire (CSP) de *P. falciparum*. La CSP contient une région de répétition centrale qui déclenche des réponses d'anticorps, flanquée de chaque côté de régions non répétitives contenant des épitopes de lymphocytes T. Les anticorps dirigés contre la région centrale répétée provoquent la desquamation de l'enveloppe protéique et bloquent l'invasion. Les trois pays pilotent pour l'essai de RTS, S/AS01 sont à savoir : le Ghana, le Kenya et le Malawi ont commencé à introduire le vaccin en 2019 dans des hépatocytes, ce qui suggère que les anticorps induits par le vaccin pourraient prévenir l'infection. Le RTS / S est le seul vaccin

antipaludique ayant atteint la phase III d'essai clinique. Son utilisation lors d'essais cliniques à grande échelle chez des enfants avec l'administration dans les zones déterminées où la transmission du paludisme est modérée ou élevée mais l'efficacité du vaccin était inférieure à 50% chez les enfants et les nourrissons. Le vaccin était administré dans le cadre du programme élargi de vaccination de chaque pays[51].

#### ❖ **Candidat vaccin du stade érythrocytaire**

Ce sont des vaccins conçus pour éviter l'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes ou inhiber leur développement intra érythrocytaire et prévenir l'apparition des signes cliniques. De nos jours certains vaccins du stade sanguin ont fait l'objet de plusieurs essais cliniques. Ce sont : Apical Membran Antigen 1 (AMA-1), Erythrocyte Binding Antigen-175 (EBA-175), Glutamate Rich Protein (GLURP), le Merozoite Surface Antigen-1 (MSP-1), MSP-2, MSP-3 et le Serine Repeat Antigen-5 (SERA-5). Ils sont hautement exprimés à la surface des mérozoïtes. Compte tenu de leur polymorphisme AMA-1 et MSP-1 n'ont pas fait preuve d'efficacité en Afrique. Pour accroître l'efficacité de ces vaccins, des stratégies comme l'utilisation de nouvel adjuvant, de vecteur viral ou la combinaison d'AMA-1 et de MSP-1 sont en cours d'investigation. En théorie il est possible de développer un vaccin qui pourrait protéger les enfants contre les accès palustres. La diversité génétique du parasite, la pression sélective de l'immunité de l'hôte sont des facteurs à prendre en compte pour le développement effectif de vaccins contre le stade sanguins [52].

#### ❖ **Candidat vaccin bloquant la transmission**

Vaccins spécifiquement destinés à bloquer les molécules cibles de transmission qui sont propres aux gamétocytes ou aux stades ultérieurs des moustiques. Les anticorps dirigés contre de telles cibles sont capables de bloquer le développement des stades du moustique, interrompant ainsi la transmission. Plusieurs candidats vaccins ont été développés dont 7 ont montré qu'ils induisaient une immunité bloquant la transmission. Ce sont Pfs25, Pfs 28, HAP2, Pfs48/45, Pfs230, Pf77 et PfMDV-1. Seulement 4 ont fait l'objet d'un essai clinique avec des résultats encourageants.

La stratégie du vaccin bloquant la transmission consiste à réduire le risque pour les autres individus de la communauté de se faire infecter par un moustique infecté d'où le terme vaccin altruiste. Une immunisation communautaire simultanée avec un vaccin bloquant la transmission pourrait entraîner une baisse drastique du nombre de parasites circulant chez les moustiques et diminuer la transmission du paludisme à d'autres personnes. Cette stratégie peut réduire l'incidence de la maladie et procurer une immunité dite communautaire. L'utilisation d'un tel vaccin en zone de faible transmission peut conduire à l'éradication du

paludisme alors qu'en association avec d'autres mesures de contrôle en zone de forte intensité de transmission, on réduirait sensiblement la morbidité et la mortalité dues au paludisme[46].

Au Mali Pfs230 a fait l'objet d'un essai de phase 2 dont les résultats semblent prometteurs (données MRTC, non publiées). En plus de ces candidats vaccins des différents stades, il existe des candidats vaccins multi-stades et multi-antigènes et les vaccins contre tout le parasite entier[51].

### **3.2.4 LES DIFFERENTS TYPES DE VACCIN ANTIPALUDIQUÉ TESTÉS AU MALI PAR LE MRTC :**

#### **✓ LE VACCIN RTS, S**

Le vaccin RTS, S est un vaccin à base de protéines recombinantes, dirigé contre les protéines de surface des sporozoïtes du *Plasmodium falciparum*, principal parasite responsable du paludisme. C'est le seul vaccin antipaludique en phase III de son développement clinique à travers l'Afrique. Il se présente sous forme de 25 µg d'une poudre en suspension dans un solvant pour injection. Le principe actif du vaccin RTS,S, est constitué de la séquence répétitive de l'épitope de lymphocyte T de la protéine circumsporozoïte (CSP) de *P. falciparum* fusionnée avec l'extrémité N-terminale de la protéine HBsAg de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, formant l'antigène RTS du vaccin, et de la protéine S de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, ces deux protéines étant exprimées par des cellules de levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*), à l'intérieur desquelles elles s'assemblent spontanément en formant des particules pseudovirales non infectieuses (VLP, pour virus-like particles). Il réduit l'incidence de cas de paludisme de 39% et réduit les cas de paludisme grave de 31,5% chez les enfants de 5 à 17 mois ayant reçu les quatre doses de vaccins. Le RTS, S vient d'être autorisé par l'OMS en octobre 2021[53].

#### **✓ LE VACCIN PfSPZ**

Le candidat vaccin PfSPZ contient des sporozoïtes de *P. falciparum* de la souche NF54 atténués par irradiation, dans les conditions aseptiques, purifiés, conditionnés dans des flacons et cryoconservés. Le produit final est distribué dans des flacons à bouchon à vis qui sont stockés dans l'azote liquide en phase de vapeur entre -196°C et -150°C. Le vaccin PfSPZ est le premier vaccin administré par voie veineuse. Une étude pilote a d'abord été conduite à Donéguébougou et dans les villages environnants en 2014. Cette étude a été conduite chez les adultes sains de 18-35 ans qui ont été répartis au hasard, avec stratification par village et randomisation en bloc pour recevoir soit cinq doses de  $2,7 \times 10^5$  PfSPZ, soit une solution de chlorure de sodium en injection intra veineuse aux jours J0, J28, J56, J84 et J140 de janvier à juillet. L'étude principale a enrôlé 93 volontaires dont 46 participants dans le groupe recevant

le vaccin. Le reste des 47 volontaires a reçu le placebo faute de vaccin homologué disponible pour l'injection intra veineuse. Une seconde étude avec le candidat vaccin PfSPZ ou le placebo ou le challenge PfSPZ chez 175 volontaires adultes sains âgés de 18 à 50 ans a été menée dans la même localité de 2016 à 2017. Une troisième étude avec le candidat vaccin PfSPZ chez 300 femmes saines en âge de procréer à Oulessebouyou et le challenge PfSPZ chez 300 personnes à Bancoumana a été menée en 2019. Les volontaires ont reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo (saline) selon la liste de randomisation[5].

#### ✓ **AMA1-C1/Alhydrogel**

La protéine AMA1, « Apical Membrane Antigen 1 » pour antigène 1 de la membrane apicale est localisée au niveau du complexe apical et joue un rôle dans l'invasion du globule rouge par le mérozoïte. Les réponses immunitaires induites par AMA1 du Plasmodium peuvent avoir des effets inhibiteurs parasitaires élevés, à la fois mesurés in vitro et dans les modèles d'infection animale, suggérant AMA1 comme composant vaccinal potentiel. Chaque dose du vaccin AMA1-C1 Alhydrogel® /CPG 7909 contenait 80 µg de l'antigène AMA1-C1 adsorbé dans 424 µg d'Alhydrogel®. Le second adjuvant CPG 7909 a été conditionné dans des seringues à dose unique de 0,08 ml à 10mg/ml dans du chlorure de sodium. Ce candidat vaccin a été testé à Donéguébougou chez 24 volontaires adultes en bonne santé d'Octobre 2007 à mai 2008 dans un essai de phase Ib randomisé en double aveugle et contrôlé. Les volontaires ont été répartis au hasard à la proportion 1 :1 en bloc de 6 pour recevoir le vaccin AMA1-C1 l'Alhydrogel® avec ou sans le second adjuvant CPG 7909 aux jours J0 et J28[54].

#### ✓ **BSAM-2/ Alhydrogel® +CPG 7909**

BSAM-2 est constitué par un mélange à part égale d'AMA1-C1 (AMA1-FV0+AMA1-3D7) et de MSP142 -C1 (MSP142 -FV0+MSP142 -3D7). Une étude de phase I à doses croissantes a été menée chez des adultes sains à Bancoumana de 2009 à 2012 pour évaluer l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin antipaludique du stade sanguin BSAM2 / Alhydrogel® + CPG 7909. Trente volontaires ont été enrôlés dans deux groupes de doses, 15 volontaires recevant jusqu'à trois doses de 40 µg de protéines totales aux jours 0, 56 et 180, et 15 volontaires recevant jusqu'à trois doses de 160 µg de protéines selon le même calendrier[55].

#### ✓ **FMP1/AS02A**

Le FMP1, est une version recombinante de la protéine C-terminale du fragment 42KDa de la MSP1, fabriqué et développé par le WRAIR, provient de la souche 3D7 de *Plasmodium falciparum*. Cet antigène est marqué par l'histidine et exprimé dans E. coli. Une étude de

phase I randomisée à double aveugle chez 40 volontaires âgés de 18 à 55 ans a été menée à Bandiagara entre 2003 et 2004[56].

#### ✓ **FMP2.1/AS02A**

L'antigène FMP2.1 est constitué de 83-531 d'acides aminés correspondant à l'ectodomaine d'AMA-1 dérivé du Clone 3D7 de *P. falciparum*. Un essai de phase I randomisé double aveugle à dose croissante a été mené à Bandiagara chez 60 volontaires entre 2004 et 2005. Le vaccin était fourni en seringues préremplies contenant l'antigène lyophilisé auquel 1 ml d'eau stérile était ajouté comme diluant avant l'injection. Les volontaires ont été assignés séquentiellement à deux cohortes de 30 chacune. Au sein de chaque cohorte, les participants ont été randomisés selon un mode 2 : 1 pour recevoir le vaccin FMP2.1 / AS02A ou le vaccin antirabique (vaccin contre la rage). Après reconstitution, la dose de FMP2.1/AS02A était d'environ 25 µg de FMP2.1 dans un volume final de 0,25 ml d'AS02A dans la cohorte 1 (demi-dose), et d'environ 50 µg de FMP2.1 dans un volume final de 0,5 ml Cohorte 2 (dose complète). Les vaccins ont été administrés à J0, J30 et J60. La première vaccination a eu lieu au début décembre 2004 à la fin de la saison de transmission du paludisme. La seconde et les troisièmes doses ont été administrées respectivement en janvier et février 2005, loin de la saison de forte transmission. Le vaccin FMP2.1 / AS02A avait un bon profil d'innocuité, était bien toléré et était hautement immunogène chez les adultes exposés au paludisme. Le vaccin FMP2.1/AS02A a été utilisé une deuxième fois en 2006-2007 à Bandiagara chez 100 enfants âgés de 1-6 ans dans un essai de phase I b contrôlé et randomisé en double aveugle pour évaluer sa tolérance et son immunogénicité. Les enfants ont été séquentiellement assignés en 3 cohortes de 20, 40 et 40 volontaires stratifiés comme suit:(1-2 ans, 3-4 ans, et 5-6 ans). Au sein de chaque cohorte, les participants ont été randomisés au mode 3 : 1 pour recevoir 10 µg, 25 µg ou 50 µg du vaccin FMP2.1 avec un volume proportionnel de l'adjuvant AS02A ou le vaccin antirabique RabAvert. Cet essai a donné suite à un troisième essai de phase IIb conduit également à Bandiagara en 2007-2009 chez 400 enfants âgés de 1 à 6 ans. Les enfants ont été répartis au hasard dans deux cohortes à la proportion 1 : 1 pour recevoir 50µg de l'antigène FMP2.1 lyophilisé remis en suspension peu de temps avant la vaccination dans 0,5 ml de AS02A ou le vaccin antirabique RabAvert aux jours J0 ; J30 et J60. L'antigène FMP2.1 et l'adjuvant AS02A étaient conservés entre 2°C à 8°C[57].

#### ✓ **Pfs 25-EPA/ Alhydrogel®**

Pfs25 est majoritairement synthétisé chez le moustique après la fécondation des gamètes mâles et femelles. C'est le candidat vaccin bloquant la transmission le plus étudié. Ce vaccin

visé à empêcher la transmission du paludisme des hommes aux moustiques empêchant le développement du parasite du paludisme chez le moustique. L'antigène Pfs25, est une protéine de 25 kDa exprimée à la surface des zygotes et des ookinètes chez le moustique. Le vaccin Pfs 25 est une protéine recombinante exprimée dans *P. pastoris*. Le recombinant EPA est une protéine mutante non toxique correspondant à la séquence d'exo protéine A de *Pseudomonas aeruginosa*, exprimée dans *E. coli*. Le conjugué Pfs25-EPA est adsorbé sur l'adjuvant Alhydrogel® et conservé entre 2°C à 8°C. Ce vaccin a été testé à Bancoumana de 2013 à 2016 chez 120 volontaires sains âgés de 18 à 45 ans repartis en trois groupes. Le premier groupe de 20 volontaires a été randomisé 1 :1 pour recevoir la dose de 16µg du vaccin Pfs 25 ou le vaccin comparateur Euvax B aux jours J0 et J56. Le deuxième groupe de 30 volontaires a été randomisé 1 :1 pour recevoir la dose de 47 µg du vaccin Pfs25 ou les vaccins comparateurs Euvax B ou le vaccin contre la méningite (Menactra) aux jours J0, J56, J112 et la dose de rappel à J480 au début de la saison de transmission. Le dernier groupe de 70 volontaires a été randomisé 1 :1 pour recevoir les vaccins selon le même calendrier que le groupe 2. Les volontaires ont été suivis pendant 12 mois après leur dernière dose respective[5].

#### ✓ Pfs230D1M-EPA/AS01 et Pfs25-EPA/AS01

L'antigène Pfs230 est une protéine de 230 kDa exprimée chez le gamétocyte de *P. falciparum*. Cet antigène est impliqué dans la fécondation des macrogamètes par les microgamètes. L'antigène Pfs 230 D1M est une protéine recombinante exprimée dans *P. pastoris* et conjugué à EPA pour donner le candidat vaccin Pfs 230D1M-EPA. Le candidat vaccin Pfs 230D1M-EPA / Alhydrogel® a été testé avec le vaccin Pfs25 -EPA/ Alhydrogel® à Bancoumana chez 225 adultes sains âgés de 18 à 50 ans en 2014-2017 dans un essai de phase I b randomisé en double aveugle en comparaison avec le vaccin contre le virus de l'hépatite A et l'hépatite B Twinrix d'une part, et d'autre part Menactra (le vaccin anti-méningococcique spécifique aux méningocoques des groupes A, C, Y et W-135). Tous les vaccins étaient conservés entre 2°C et 8°C. Les deux candidats vaccins Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA ont été utilisés avec l'adjuvant AS01B dans un essai clinique de phase Ib en 2015-2017 chez 305 volontaires à Sotuba, Bancoumana et Donéguébougou, pour recevoir des doses croissantes des vaccins administrés isolement ou simultanément ou un vaccin comparateur, le vaccin contre l'hépatite B (ENGERIX-B®). L'étude de Sotuba a constitué la phase pilote avec 65 volontaires adultes âgés de 18 à 50 ans. Dans cet essai les vaccins Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA étaient conservés entre -80 et 60°C. L'adjuvant AS01B et le vaccin comparateur étaient conservés entre 2°C et 8°C. Une étude de phase II en double

aveugle du vaccin Pfs230D1M -EPA/AS01 se déroule à Doneguebougou chez 1449 volontaires. Les volontaires âgés de 5 ans ou plus ont reçu soit le vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 soit un comparateur tel qu'attribué par leur randomisation en bloc de composés. Avant de recevoir le vaccin, tous les sujets ont reçu un traitement complet par artéméther / luméfantine (AL). Le HAVRIX, Menactra et TYPHIM ont été utilisé comme comparateur[5].

### 3.3 Généralité sur les paramètres biologiques

#### 3.3.1 Explorations de laboratoire couramment utilisées dans l'essai clinique pour l'évaluation de l'innocuité et la tolérance des produits d'investigation

##### 3.3.1.1 L'Hémogramme [58]

Appelé aussi Numération Formule Sanguine (NFS) se définit comme l'étude quantitative et qualitative des constituants du sang. l'hémogramme permet de comptabiliser les éléments du sang, à savoir les globules rouges (hématies), les globules blancs (leucocytes) et les plaquettes :

- Les globules rouges contiennent l'hémoglobine, la protéine de transport de l'oxygène
- Les globules blancs ont comme fonction principale de protéger l'organisme contre les infections causées par des bactéries, des champignons ou des virus
- Les plaquettes interviennent quant à elles dans le processus de l'hémostase en comblant les brèches dans les vaisseaux sanguins abîmés. L'hémogramme permet une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. 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. L'hémogramme est de plus en plus réalisé par des automates.

- **Les Paramètres de l'hémogramme**[58,59].

##### ➤ L'analyse quantitative

##### ○ **Mesure quantitative sur les globules rouges et leur contenu**

La quantité de globules rouges présente dans un échantillon de sang peut être appréciée par trois mesures : celle du nombre de globules rouges, celle de l'hématocrite et celle du taux d'hémoglobine.

Les globules rouges ou hématies sont des cellules anucléées, sans organites, contenant de l'hémoglobine. Le globule rouge normal a 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 MGG. Les globules rouges assurent le transport de l'oxygène dans l'organisme.

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.

##### ○ **L'Hématocrite**

Il représente l'espace occupé par les globules rouges dans un volume sanguin donné, prélevé sur anticoagulant. Il est obtenu manuellement par centrifugation rapide. L'hématocrite varie en fonction de l'âge et du sexe et les valeurs usuelles se situent :

40% à 54% chez l'homme,  
35% à 47% chez la femme,  
36% à 44% chez l'enfant à partir de 1 an,  
44% à 62% chez le nouveau-né.

○ **Le taux d'hémoglobine**

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. Les résultats sont exprimés en 100ml de sang.

13 à 18g/100ml chez l'homme,  
12 à 16g/100ml chez la femme,  
12 à 16g/100ml chez l'enfant (>2ans),  
14 à 20g/100ml chez le nouveau-né.

○ **Volume et contenu des globules rouges**

Le contenu des globules rouges dépend de la quantité d'hémoglobine synthétisée au cours de l'érythropoïèse et du volume de l'hématie. On les apprécie essentiellement par le calcul des constantes de Wintrobe :

- Volume globulaire moyen (VGM)
- Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCHM)
- Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH).

○ **Calcul du volume globulaire moyen (VGM)**

Il se fait en divisant le volume globulaire compris dans 1mm<sup>3</sup> de sang (fourni par l'hématocrite) par le nombre de globules rouges contenus dans le même volume (fourni par la numération)

$$. VGM = Hte (l/l) / \text{Nombre de GR/l}$$

La normale se situe entre 85 et 95fl. En dessous de 85fl, on parlera de microcytose, au-dessus de 95fl de macrocytose, dans la limite normale de normocytose. Il existe chez le petit enfant une microcytose (75-80fl) qui semble physiologique.

○ **La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)**

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 = Hb (g/dl) / Hte (l/l) Le résultat normal est compris entre 0,32 et 0,36 généralement exprimé en pourcentage (%). La CCMH peut être abaissée en dessous de 32 quand le contenu en hémoglobine des globules rouges par unité de volume est insuffisant : il y a hypochromie.

Lorsque la CCMH est comprise entre 32 et 36 il y a normochrome. En revanche, il n'existe pas d'hyperchromie.

▪ **La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)**

Elle s'obtient en divisant le résultat du dosage de l'hémoglobine par le nombre de globules rouges et indique le poids moyen d'hémoglobine par globule, la normale se situe entre 27 et 32pg/cellule. Elle dépend à la fois du contenu en hémoglobine par unité de volume et du volume globulaire.

○ **La numération des réticulocytes**

Les réticulocytes sont des globules rouges immatures qui acquièrent leur maturité 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 GR. La numération des réticulocytes dans le sang permet d'apprécier la production médullaire visant à maintenir un taux normal de GR dans le sang circulant. Elle varie souvent avec l'âge. Ainsi les valeurs normales pour un taux d'hémoglobine normal sont : Nouveau-né :150.000/mm<sup>3</sup> (150.109/l) Enfant : 10.000 à 100.000/mm<sup>3</sup> (10 à 100.109/l) Adulte : 25.000 à 100.000/mm<sup>3</sup> (25 à 100.109/l)

✓ **Étude quantitative des globules blancs**

Les globules blancs ou leucocytes sont des cellules mobiles possédant tous des organites fondamentaux des cellules animales et qui jouent le rôle de défense de l'organisme. Le comptage des globules blancs est fait sur le même prélèvement que les globules rouges et par le même appareil. Les valeurs normales sont de 4 à 10000/mm<sup>3</sup> chez l'adulte.

✓ **Étude quantitative des plaquettes**

Ce sont des petites cellules de 2 à 4µm de diamètre, anucléés dans lesquelles on distingue seulement quelques granulations colorées. Les plaquettes sont les principaux acteurs de l'hémostase primaire. Les compteurs électroniques les plus perfectionnés assurent simultanément sur le même prélèvement des comptes de globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. L'intervalle de variation normale est très large de 150000 à 450000 par mm<sup>3</sup>.

➤ **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-GrünwaldGiemsa. Cet examen au microscope permet d'étudier la morphologie des hématies et de faire la « formule sanguine ». Elle permet en outre de différencier les lymphocytes, les

monocytes, les polynucléaires neutrophiles, basophiles, et éosinophiles et cellules immatures éventuelles.

### **Les analyses biochimiques [59]**

Il s'agit d'un ensemble de procédures chimiques permettant d'estimer les quantités des constituants des liquides biologiques (sang, urines, épanchements, sécrétions, etc.). La plupart des maladies ont en effet des répercussions sur leur composition et leur étude peut aider au diagnostic et au suivi de nombreuses maladies.

#### **○ Les transaminases hépatiques**

La fonctionnalité du foie peut être mesurée par les enzymes appelés transaminases (ASAT-ALAT) qui sont des enzymes importants de l'organisme dont le rôle est de transférer un groupe amine lors de nombreux processus chimiques se déroulant au niveau hépatique[59]

Ils catalysent en présence d'une coenzyme, le pyridoxal-5-phosphate, le transfert des groupes d'alpha – aminés de l'acide - aspartique ou de l'alanine sur le groupe alpha-cétonique de l'acide cétooglutarique pour produire l'acide oxaloacétique et l'acide pyruvique

Nous avons donc :

#### **○ L'alanine Amino-Transférase (allât) ou glutamate pyruvate transaminase**

Bien qu'abondant dans le foie, on le trouve dans le rein, le cœur, les muscles squelettiques, la rate, les poumons. Toute altération de ces organes libère des transaminases dont les valeurs normales se situent pour les ASAT entre 20 et 40 UI/l et pour les ALAT entre 20 et 40 UI/l[60].

Une altération de la fonction hépatique résulte d'une augmentation de ces enzymes dans le sang. Les causes de l'élévation de ces enzymes peuvent être de plusieurs ordres puisque leurs origines sont nombreuses. Les causes hépatiques (avec élévation des ALAT) : Les hépatites virales ou microbiennes, l'hépatite toxique ou médicamenteuse, alcoolique, l'insuffisance cardiaque et l'état de choc, les infiltrations hépatiques (tuberculose, sarcoïdose, lymphomes), l'obstruction veineuse (syndrome de Budd Chari), les stéatoses hépatiques aiguës. Les causes musculaires et cardiaques (avec élévation des ASAT) : Il s'agit de l'infarctus du myocarde, les myocardites, l'arrêt cardiaque (en particulier si massage cardiaque), la chirurgie cardiaque, les injections intra musculaires répétées, les polymyosites, les dermatomyosites, l'hypothyroïdie, l'hyperthermie maligne[58].

#### **○ Méthodes de dosages de l'ALAT**

L'alanine amino transférase (ALAT) est mesurée à l'aide de trois méthodes. Deux de ces méthodes, la technique de dinitrophénylhydralazine colorimétrique et le dosage enzymatique fluorescent sont rarement utilisées [61,62].

Une 3<sup>ème</sup> méthode enzymatique basée sur l'œuvre de Wróbleswski et la DUE est la technique la plus fréquemment utilisée pour déterminer les concentrations de l'ALAT dans le sérum. Une procédure modifiée de Wróbleswski et La Due ont été proposées comme procédure recommandée par la Fédération internationale de chimie clinique (FICC)[63].

La méthode développée afin d'être utilisée avec l'analyseur Piccolo Abaxis est une modification de la procédure recommandée par la Fédération internationale de chimie clinique (FICC). Dans cette réaction, l'ALAT catalyse le transfert d'un groupe amine de L-alanine en  $\alpha$ -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<sup>+</sup>. Le taux de variation de la différence d'absorbance entre 340 nm et 405 nm est causé par la conversion de NADH en NAD<sup>+</sup> et est directement proportionnel à la quantité d'ALAT présente dans l'échantillon[58].

- **L'Asparagine Amino-Transférase (ASAT) ou Glutamate Oxaloacétique Transaminase[64]**

Il se retrouve dans le cœur, le foie, les muscles squelettiques, le rein, le pancréas, la rate, les poumons, les globules rouges

- **Méthodes de dosage de l'ASAT**

Le test de l'aspartate aminotransférase (ASAT) se base sur la méthode de dosage de Karmen. Telle que modifiée par Bergmeyer. La méthode de Référence de la Fédération internationale de chimie clinique (FICC) utilise la technique Karmen /Bergmeyer de couplage de malate déshydrogénase (MDH) et nicotinamide dinucléotide réduite (NADH) dans la détection de l'ASAT dans le serum. Le lactate déshydrogénase (LDH) est ajouté à la réaction dans le but de réduire l'interférence causée par le pyruvate endogène. L'ASAT catalyse la réaction de L-aspartate et  $\alpha$ -cétoglutarate en oxalate et Lglutamate. L'oxaloacétate est converti en malate et en NADH est oxydée en NAD<sup>+</sup> par le catalyste MDH.

Le taux de variation d'absorbance à 340nm/405nm causé par la conversion de NADH en NAD<sup>+</sup> est directement proportionnel à la quantité de l'ASAT présente dans l'échantillon.

- **La Créatinine : (créatininémie)[65]**

La créatinine dans l'organisme provient de la dégradation de la créatine qui est d'une part contenue dans l'alimentation d'autre part produite par l'organisme (principalement localisée

dans les muscles). La créatinine est exclusivement éliminée par les reins, ce qui en fait un très bon marqueur de la fonction rénale.

Les valeurs normales sont de 7 à 13 mg/l (62 à 115 mmol/l) chez l'homme et de 5 à 10 mg/l (44 à 88 mmol/l) chez la femme. Les normes dépendent aussi du poids du patient. Le véritable marqueur de la fonction rénale est la clairance de la créatinine qui se calcule à partir de la créatininémie, du poids, et du sexe. La formule de Cockcroft :  $F_x = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine plasmatique}}$  est utilisée, F= 1,04 pour la femme et 1,23 pour l'homme. Le taux de la créatinine peut être diminué (en cas d'hémodilution, de dénutrition sévère, dans certains cas de myopathie). Le taux de la créatinine s'élève par accumulation dans toutes les infiltrations rénales, par augmentation de production dans les cas de rhabdomyolyse ou de crush syndrome.

#### ○ Méthodes de dosages de la créatinine

La méthode de Jaffé, introduite en 1886, est toujours utilisée de façon courante pour déterminer les niveaux de créatinine dans le sang. La méthode de référence actuelle combine l'utilisation de la terre à foulon (floridine) et la technique de Jaffé afin d'accroître la spécificité de la réaction. Il existe des méthodes enzymatiques qui sont plus spécifiques pour la créatine que les diverses modifications de la technique de Jaffé. Les méthodes qui utilisent l'enzyme créatine amidohydrolase éliminent le problème de l'interférence de l'ion ammonium présent dans les techniques qui utilisent la créatine iminohydrolase. Deux cuvettes sont utilisées pour déterminer la concentration de créatinine dans l'échantillon. La créatine endogène est mesurée dans la réaction de blanc, qui est soustraite de la combinaison de la créatine endogène et de la créatine formée à partir des réactions enzymatiques dans la cuvette d'essai. Lorsque la créatine endogène est éliminée des calculs, la concentration de créatinine est proportionnelle à l'intensité de la couleur rouge produite. La réaction au point final est mesurée comme étant la différence d'absorbance entre 550nm et 630nm.

## 4 MATERIELS ET METHODES

### 4.1 Cadre d'étude

Cette étude sur l'évolution des paramètres hémato biochimiques pour déterminer l'impact de l'anticorps monoclonal [CIS43LS] sur ces paramètres s'inscrit dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 qui s'intitule *la tolérance et l'efficacité d'un anticorps monoclonal VRC-MALMAB0100-00-AB (CIS43LS) dirigé contre le parasite du paludisme dans un essai randomisé en double aveugle chez des adultes au Mali.*

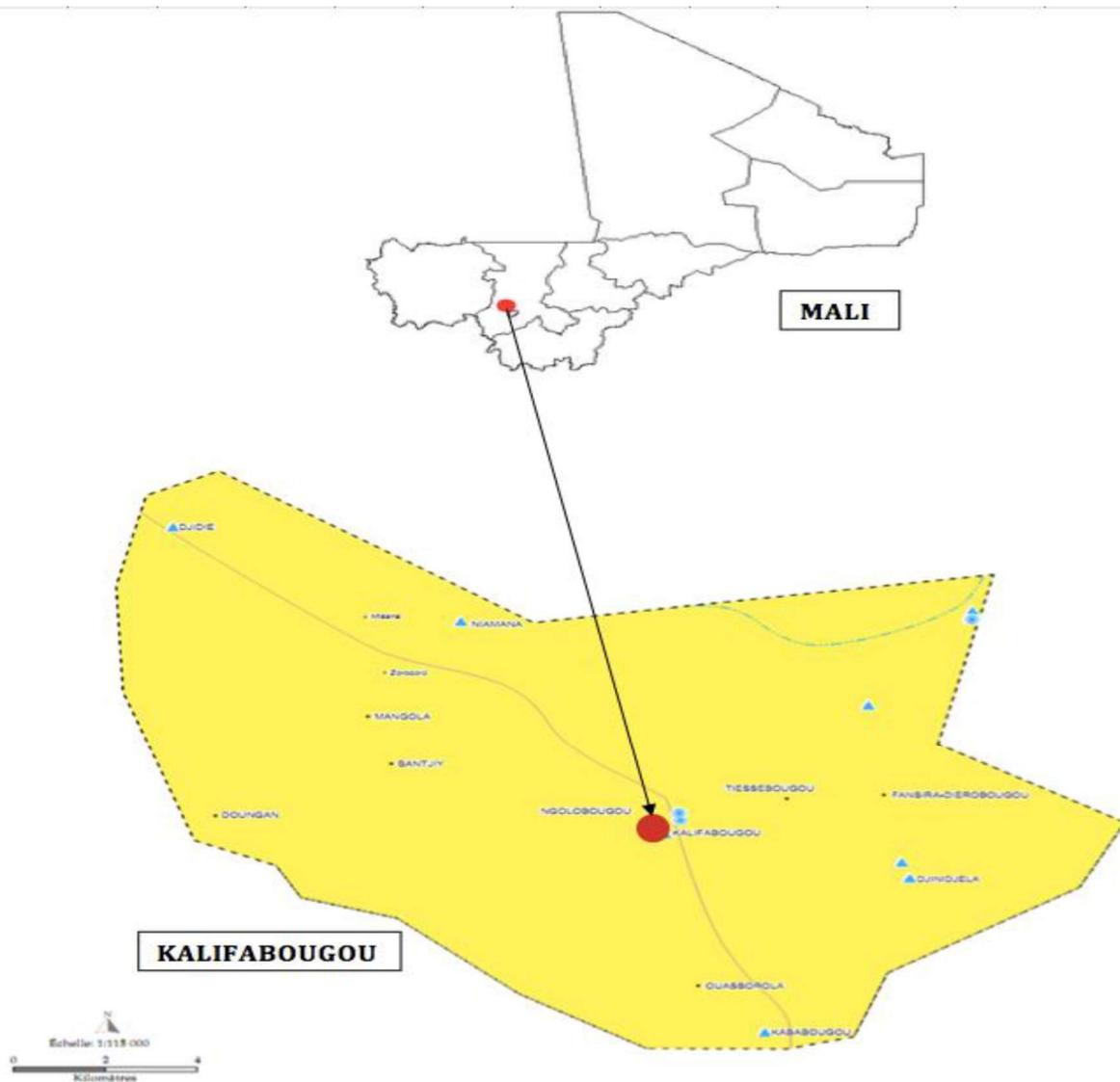


Figure 1 : carte de l'aire sanitaire de Kalifabougou

#### 4.1.1 Choix du site d'étude

La commune rurale de Kalifabougou a été choisie comme site d'étude parce qu'elle est facile d'accès, la densité, la concentration et la bonne représentativité de la population dans un rayon moindre ainsi l'absence d'étude antérieure, l'existence d'un centre de santé, et l'essai clinique en cours ont également 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 érigée en commune rurale par la loi n° 96-059 du 04 Novembre 1996 portant création des communes en République du Mali, 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 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 km<sup>2</sup>. Elle est située en zone de savane soudanienne nord avec la présence de rivières temporaires qui entourent le village. Il est limité :

A 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 ;
- A l'Ouest, la commune rurale de Bossofala ;
- Au Nord-ouest, la commune rurale de Tjiba-Faladiè
- Au Nord, la commune rurale de Diedougou

L'accès aux différents villages de cette commune se fait à partir de la grande piste OHVN KatiFaladiè. 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 végétation de la

commune est en perpétuelle dégradation par suite des coupes abusives et des feux de brousse incontrôlés. Cependant on y rencontre quelques grands arbres tels que le karité, le néré, le baobab, le c ailcédrat etc....

#### **4.1.4 Démographie**

La commune rurale de Kalifabougou compte près de 11621 habitants avec une densité de 47 habitants / km<sup>2</sup> (PDESC 2005-2009). La population est très jeune car plus de 45% de la population ont moins de 15 ans. Le village de Kalifabougou compte environ 5000 habitants (recensement de 2010 /MRTC/DEAP/FMPOS). Le taux de natalité est d'environ 53 pour 1000, le taux de mortalité 9,2% et le taux d'accroissement est de 4,4%. La population de Kalifabougou est essentiellement composée de Bambaras, de Sarakolés, de Malinkés, de Peuhls, de Dogons, de Mossis et de Bozos.

La religion dominante est l'islam avec 95% de la population, que côtoient des chrétiens et des animistes qui représentent 5%

Les habitations sont faites de maisons en banco couvertes de tôles. Les activités économiques sont essentiellement basées sur l'agriculture, l'élevage et le commerce.

#### **4.1.5 Infrastructures**

Le village de Kalifabougou possède une école publique dont un premier cycle, un second cycle et un lycée ; un CSCom qui abrite en son sein une pharmacie et une maternité. 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 où tous les volontaires sont reçus et où les procédures sont réalisées.

#### **4.2 Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude longitudinale transversale dans le cadre d'un essai clinique de l'anticorps monoclonal CIS43LS à Kalifabougou.

#### **4.3 Période d'étude**

L'étude s'est déroulée du 15 février 2021 au 15 juillet 2021.

#### **4.4 Population d'étude**

Notre population d'étude était composée de participants masculin et féminin âgés de 18 ans à 55 ans résidants à Kalifabougou et Torodo recrutés sur la base d'une randomisation à travers un fichier de recensement du DEAP.

#### **4.5 Echantillonnage**

Nous avons réalisé un échantillonnage exhaustif de l'ensemble des volontaires inclus dans le cadre de cette étude d'essai clinique à Kalifabougou et Torodo et cliniquement bien portant.

▪ **Calcul de la taille de l'échantillon**

- **Détermination de la taille de l'étude d'efficacité du produit (randomisation 1 :1 :1)**

L'étude d'efficacité est conçue pour évaluer l'efficacité protectrice (EP) en testant l'hypothèse nulle ( $H_0 : EP \leq 0\%$ ) par rapport à l'hypothèse alternative ( $H_1 : EP > 0\%$ ), où EP est 1 moins le rapport entre le taux d'infection sous CIS43LS et le taux d'infection sous placebo. Les considérations relatives à la taille de l'échantillon sont fondées sur le pouvoir de rejeter  $H_0$  dans une gamme d'effets protecteurs possibles et de taux d'infection sous placebo. Un total de 110 sujets doit être enrôlé dans chaque groupe (330 pour les trois groupes). Cette taille est obtenue en supposant :

- Un taux d'abandon de 10 %,
- Une puissance d'au moins de 80% dans chaque comparaison,
- Une efficacité sous-jacente du produit supérieure ou égale à 0,5 et
- D'un taux d'infection sous placebo de plus de 0,4.

Au total, 330 sujets (phase d'efficacité) devaient être enrôlés et bénéficier du produit d'investigation. Afin d'atteindre cet objectif, 379 personnes ont été dépistées.

## **4.6 SELECTION ET RECRUTEMENT DES VOLONTAIRES**

### **4.6.1 Critères d'inclusion**

Les participants doivent remplir tous les critères suivants pour pouvoir participer à l'étude :

- Âge  $\geq 18$  ans et  $\leq 55$  ans.
- Capable de fournir une preuve d'identité à la satisfaction du clinicien participant au processus d'inscription.
- En bonne santé générale et sans antécédents médicaux cliniquement significatifs.
- Capable de donner un consentement éclairé.
- Accepter le prélèvement de sang ainsi que le stockage des données pour des recherches futures.
- Réside à ou près de Kalifabougou ou Torodo, Mali, et disponible pour la durée de l'étude.
- Les femmes en âge de procréer doivent être prêtes à utiliser une méthode contraceptive fiable à partir de 21 jours avant le jour J0 de l'étude.

-

#### 4.6.2 Critères de non-inclusion

Les personnes répondant à l'un des critères suivants seront exclues de la participation à l'étude

- Grossesse, déterminée par un test positif dans les urines ou le sérum bêta-choriogonadotropine humaine ( $\beta$  - hCG) (si elle est une femme).
  - Allaitement en cours.
  - Maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis du chercheur, affecte la capacité du sujet à comprendre le protocole de l'étude et à s'y conformer.
  - Test de compréhension avec un score de moins 80% ou selon la discrétion de l'investigateur
  - Hémoglobine, globules blancs, neutrophiles absolus ou nombre de plaquettes hors des limites de la normale définies par le laboratoire. (Les sujets peuvent être inclus à la discrétion de l'enquêteur pour les valeurs « non cliniquement significatives ».)
  - Alanine transaminase (ALT) ou taux de créatinine (Cr) supérieurs à la limite supérieure de la normale définie par le laboratoire. (Les sujets peuvent être inclus à la discrétion de l'enquêteur pour les valeurs « non cliniquement significatives ».)
  - Infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), le virus de l'hépatite C (HCV) ou le virus de l'hépatite B (HBV).
  - Antécédents de drépanocytose connus ou documentés. (Remarque : le trait S connu de drépanocytose n'est PAS une exclusion).
  - Électrocardiogramme anormal cliniquement significatif (ECG ; QTc > 460 ou autres anomalies significatives, y compris tachycardie ou bradycardie inexplicée).
  - Preuve d'une maladie neurologique, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocrinienne, rhumatologique, auto-immune, hématologique, oncologique ou rénale cliniquement significative par des antécédents, un examen physique et / ou des études de laboratoire incluant une analyse d'urine
  - Réception de tout produit expérimental dans les 30 derniers jours.
  - Participation ou participation prévue à un essai interventionnel avec un produit expérimental jusqu'à la dernière visite de protocole requise. (Note : Le passé, en cours, ou la participation prévue dans les études d'observation n'est pas d'exclusion.)

- Problèmes médicaux, professionnels ou familiaux liés à la consommation d'alcool ou de drogues illicites au cours des 12 derniers mois.
- Antécédents de réaction allergique grave ou d'anaphylaxie.
- Asthme sévère (défini comme un asthme instable ou nécessitant des soins d'urgence, une urgence, une hospitalisation ou une intubation au cours des 2 dernières années, ou ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes oraux ou parentéraux à un moment quelconque au cours des 2 dernières années)
- Maladies préexistantes auto-immunes ou à médiation anticorps, y compris mais sans s'y limiter : lupus érythémateux disséminé, 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 intraveineuse (à l'exclusion des corticostéroïdes topiques ou nasaux) à des doses immunosuppressives (p. ex., prednisone >10 mg/jour) ou de médicaments immunosuppresseurs dans les 30 jours suivant le jour 0.
- Réception d'un vaccin vivant au cours des 4 dernières semaines ou d'un vaccin tué au cours des 2 semaines précédant l'administration du produit à l'étude.
- Réception d'immunoglobulines et / ou de produits sanguins au cours des 6 derniers mois.
- Réception d'un vaccin expérimental contre le paludisme au cours des 5 dernières années.
- Allergies connues ou contre-indications à l'artéméther - luméfantrine.
- Autre (s) condition (s) qui, de l'avis de chercheur ou l'enquêteur, mettrait en péril la sécurité ou les droits du sujet participant à l'essai, entraverait l'évaluation des objectifs de l'étude ou le rendrait incapable de se conformer au protocole.

#### **4.7 ENROLEMENT DES VOLONTAIRES**

Des volontaires adultes en bonne santé ont été sélectionnés en fonction des critères d'éligibilité. Les sujets ont été inscrits tout au cours de l'étude. Des efforts ont été faits pour inclure les femmes dans des proportions similaires à celle de la communauté dans laquelle elles sont recrutées. La sélection des sujets n'a pas été limitée en fonction du sexe, de la race ou de l'origine ethnique.

L'équipe d'étude a tenu une réunion communautaire à Kalifabougou et Torodo pour expliquer et discuter de l'étude et obtenir la permission de la communauté des anciens du village, des chefs de famille et d'autres membres de la communauté dans chaque village où l'étude aura lieu. Par la suite, une annonce via la radio locale ou un autre canal de communication traditionnel a été faite pour inviter les ménages à se rendre dans les cliniques participantes pour se renseigner sur l'étude.

#### **4.8 ORGANISATION DU TRAVAIL**

Le dépistage était effectué sur le site d'étude de Kalifabougou. Le personnel de l'étude expliquait l'étude au sujet potentiel, passait l'examen de compréhension de l'étude et obtenait le consentement avant d'évaluer l'éligibilité. Le consentement était obtenu avant la réalisation de toute procédure liée à l'étude.

- Les procédures de sélection et les évaluations suivantes ont été effectuées dans les -56 à -7 jours suivant l'intervention de l'étude. Le dépistage pouvait s'effectuer en plusieurs visites si nécessaire.
- Confirmation d'identité, l'âge et la résidence.
- Examen complet des antécédents médicaux et de l'utilisation de médicaments.
- Examen physique complet, incluant la taille et le poids.
- Signes vitaux (température, tension artérielle et pouls).
- ECG 12 dérivations.
- Collecte d'urine pour analyse.
- Pour les femmes, test de grossesse -hCG sérique.
- Collecte de sang par ponction veineuse pour les évaluations de dépistage :
- Formule sanguine complète (CBC) avec différentiel.
- ALT.
- Cr.

## **4.9 TECHNIQUES D'ETUDE**

### **4.9.1 Mesures hématologiques**

Ces mesures s'effectuaient sur tube EDTA à l'aide de l'appareil BECKMAN Coulter Dax H520 qui est 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. Le système fournit des résultats critiques du premier coup avec précision, avec un volume de remplissage de tube aussi faible que 375  $\mu$ L et une aspiration de seulement 17  $\mu$ L, idéal pour les échantillons pédiatriques ou à prélèvement difficile. L'appareil compte et dimensionne les cellules en détectant et en mesurant les changements de résistance électrique lorsqu'une particule (telle qu'une cellule) est suspendue dans un liquide conducteur et passe à travers une petite ouverture. 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. L'analyseur d'hématologie DxH 520 a également l'une des plus petites empreintes de sa catégorie, n'utilise que trois réactifs et dispose d'une grande capacité de stockage de données patient et de gestion du contrôle qualité. Les tâches opérationnelles automatisées favorisent la facilité d'utilisation, l'efficacité et la disponibilité, libérant ainsi plus de temps pour les soins aux patients.

### **4.9.2 Mesures biochimiques**

Les prélèvements étaient faits sur tube SST pour les déterminations biochimiques ALT, Cr sur HORIBA Pentra C200 qui est un analyseur de chimie clinique de paillasse entièrement automatisé. Conçu comme une option économique pour les petits laboratoires, le Pentra C200 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. Tous les échantillons et réactifs sont scannés par le lecteur de code-barres interne qui garantit une identification positive avant utilisation. Le compartiment réfrigéré fermé étend la stabilité à bord des échantillons et du réactif. Le système accepte divers tubes et 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 (ALT), la chimie générale (Cholestérol) ou les protéines (Hb A1c). Une grande capacité de cuvette embarquée garantit plus de deux heures de véritable temps de marche sans aucune intervention de l'utilisateur requise. Les échantillons sont mesurés en utilisant l'absorbance lumineuse bichromatique dans 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.

#### 4.10 Procédure d'administration du médicament

L'étude portant sur l'efficacité est un essai randomisé contrôlé, à double aveugle avec placebo (N=330), réparti à 3 groupes de 110 volontaires.

Les participants ont eu une dose du produit d'étude et ont été suivis lors des visites d'étude régulières pendant environ 6 mois. Les évaluations primaires étaient l'examen physique et le prélèvement de sang pour les évaluations de laboratoire de recherche, y compris l'évaluation de la protection contre l'infection naturelle par le *Pf* sur une période de six mois (une seule saison de lutte contre le paludisme). Le paramètre primaire / principal est l'absence de parasites *Pf* détectés à la goutte épaisse, obtenue entre 1 semaine et 6 mois après l'administration du produit à l'étude chez les receveurs de CIS43LS et de placebo.

**Tableau IV : Affectation et dosage de produit d'étude par groupe**

Groupe	Effectif	Produit d'étude et dose
1	110	10mg /KG IV
2	110	40mg/kg IV
3	110	Placebo (serum saline normal) IV

#### **4.11 CONSIDERATIONS ETHIQUES**

Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et la Faculté de Pharmacie (FMOS/FAPH) du Mali et celui du National Institutes of Health (NIH).

Après l'approbation du protocole par le comité d'éthique, nous avons reçu la permission des autorités communautaires, administratives, des chefs et conseillers traditionnels du village car le processus de consentement éclairé pour cette étude impliquait l'obtention d'une autorisation communautaire initiale suivie d'un consentement éclairé individuel.

Pour cela, nous leur avons expliqué le but de l'étude, la méthodologie, les contraintes liées à l'étude ainsi que les résultats attendus.

Tous les dossiers ont été gardés confidentiels dans la mesure prévue par les lois fédérales, étatiques et locales.

#### **4.12 COLLECTE, SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES**

Les données ont été collectées directement auprès des sujets ou extraits des dossiers médicaux, reportées dans CRF (Case Report Forms) et enregistrées sur DATA FAX.

A la suite, elles ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2013 et analysées à partir du logiciel SPSS 22.0. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentage, les variables quantitatives en moyennes.

Le test ANOVA 1 facteur a été utilisé pour comparer les moyennes et le test chic carré pour les variables qualitatives.

Le seuil statistique a été fixé à 0.05.

## 5 RESULTATS

### 5.1 Résultats descriptifs

Au total parmi 379 volontaires, 330 ont été inclus et repartis entre 3 bras d'intervention de façon égale.

Tableau V:Caracteristiques sociodémographiques et biologiques des participants de l'étude

Variables	Effectifs	Pourcentage
<b>Age (en années)</b>		
Moyenne (SD)	34,01 (9,66)	
18 - 24 ans	80	21
25 - 35 ans	120	32
36 - 45 ans	131	35
46 -55 ans	48	13
<b>Genre</b>		
Masculin	213	56,2
Féminin	166	43,8
<b>Jours d'évaluation</b>		
Dépistage	379	
Enrôlement	379	
Jour 0	355	
Jour 3	351	
Jour 7	350	
Jour 14	351	
<b>Fonction Hématologique (Taux Hémoglobine)</b>		
Moyenne en g/dl (SD)	13,22 (1,32)	
<b>Anémie</b>		
Oui	0	0
Non	335	88,4
Manquant	44	11,6
<b>Fonction Hépatique (ASAT/ALAT)</b>		
Moyenne en u/l (SD)	17,41 (7,29)	
<b>Fonction Rénale (Créatinémie)</b>		
Moyenne en µmol/l (SD)	82,20 (12,21)	

La tranche d'âge de 36-45 ans était majoritaire avec 35 % et une moyenne d'âge de 34,01 ans.

Dans notre population d'étude, le sex-ratio était de 1,28 en faveur des hommes.

Le nombre de volontaire variait en fonction des jours de suivi.

Le taux moyen d'Hémoglobine était de 13,22 g/dl avec un écart type de 1,32 ;

Aucun cas d'anémie n'a été observé au cours du suivi ;

Le taux moyen des ASAT/ALAT était 17,41 UI/L avec un écart type de 7,29 ;

Le taux moyen de la créatinémie était 82,20  $\mu\text{mol/l}$  avec un écart type de 12,21.

## 5.2 Résultats analytiques

### Evolution des paramètres biologiques en fonction des jours de suivi

**Tableau VII : Evolution du taux moyen d'Hb en fonction des jours de suivi**

Jours d'évaluation	N	Moyenne d'HB (g/dl)	Ecart type
Dépistage	379	13,449	1,4731
Enrôlement	335	13,222	1,3211
Jour 0	355	13,370	1,3616
Jour 3	350	13,081	1,4249
Jour 7	349	13,134	1,3303
Jour 14	349	13,156	1,3844

De J0 à J3 il y'a une baisse statistiquement significative du taux moyen d'Hb de 0,2890 [0,084 - 0,494] p-value= 0,006 ;

De J0 à J7 le taux moyen d'Hb baisse de 0,2360 [0,031 - 0,441] p-value= 0,023 ;

De J0 à J14 le taux moyen d'Hb baisse de 0,2140 [0,009 - 0,419] p-value= 0,041 ;

**Tableau VIII : Evolution du taux moyen de la créatinémie en fonction des jours de suivi**

Jours d'évaluation	N	Moyenne Créat ( $\mu\text{mol/L}$ )	Écart type
Dépistage	379	84,6711	13,85528
Enrôlement	335	82,1970	12,21594
Jour 0	355	82,7867	12,94796
Jour 3	350	82,3646	12,62163
Jour 7	349	82,9602	12,92839
Jour 14	349	83,4792	12,45738

De l'enrôlement jusqu'à J14 de suivi, il n'y'avait aucune différence statistiquement significative du taux moyen de la créatinémie, p-value = 0,11.

**Tableau IX : Evolution de la moyenne des ASAT/ALAT en fonction des jours de suivi.**

Jours d'évaluation	N	Moyenne ALT (UI/L)	Écart type
Dépistage	379	17,383	7,1978
Enrôlement	335	17,410	7,2907
Jour 0	355	19,861	23,8772
Jour 3	350	18,479	11,4978
Jour 7	349	18,295	8,4138
Jour 14	349	18,326	7,8751

De l'enrôlement à J0 de suivi il y'a une augmentation statistiquement significative du taux moyen des ASAT/ALAT de 2,4504 [0,578 - 4,322] p-value= 0,010 ;

A partir de J0 de suivi les différences du taux moyen des ASAT/ALAT ne sont plus statistiquement significatives jusqu'à J14.

## Evolution des paramètres biologiques en fonction des jours de suivi et en fonction des bras d'intervention

### ❖ HÉMOGLOBINE

De l'enrôlement jusqu'à J14 de suivi, il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux moyen d'hémoglobine en fonction des 3 bras d'intervention p-value =0,65

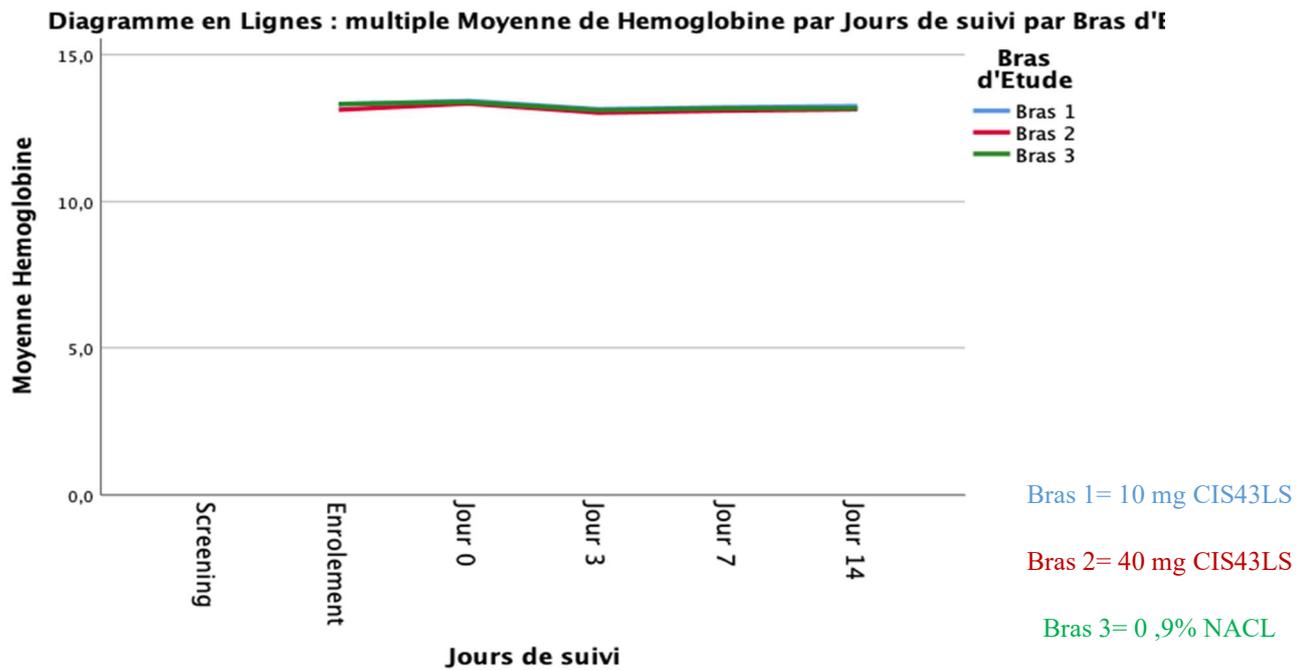


Figure 2: Taux moyen d'hémoglobine par bras de traitement pendant le suivi.

## ❖ CRÉATININE

De l'enrôlement jusqu'à J14 de suivi, il n'y'a aucune différence statistiquement significative du taux moyen de la créatinémie en fonction des 3 bras d'intervention p-value = 0,99

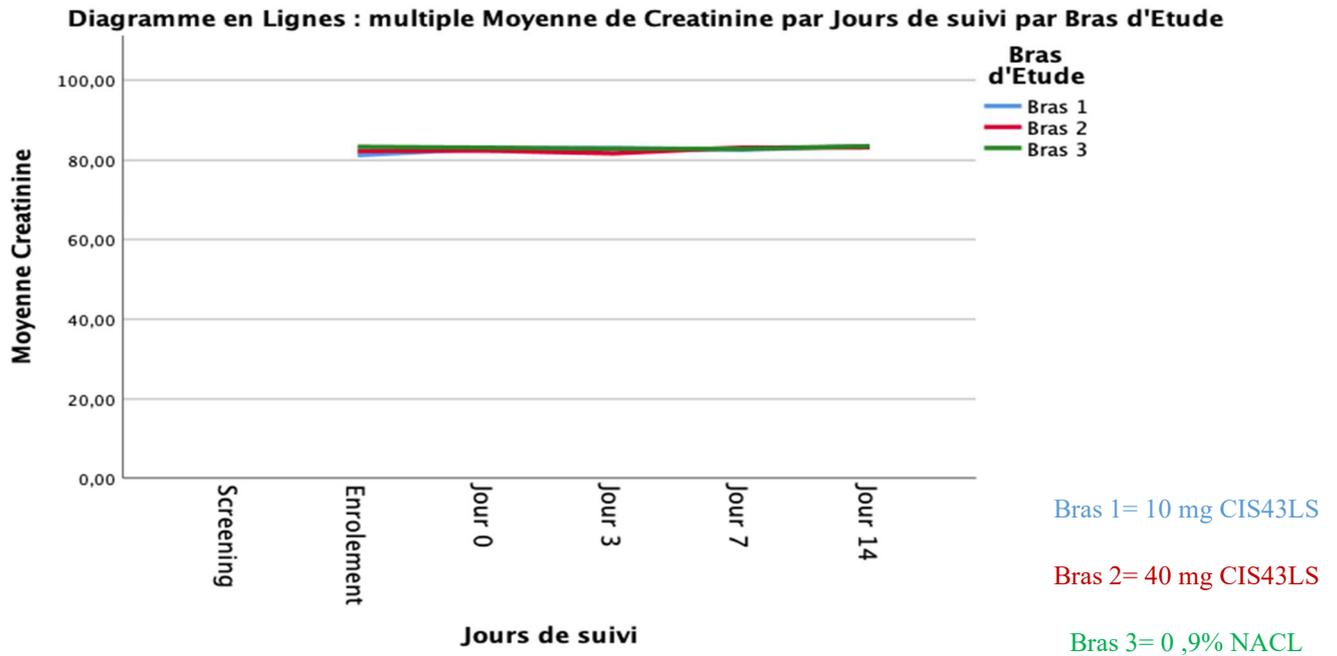


Figure 3:Taux moyen de la Créatinine par bras de traitement pendant le suivi.

### ❖ ALANINE TRANSAMINASE

De l'enrôlement jusqu'à J14 de suivi, il n'y'a aucune différence statistiquement significative du taux moyen des ASAT/ALAT en fonction des 3 bras d'intervention p-value = 0,686.

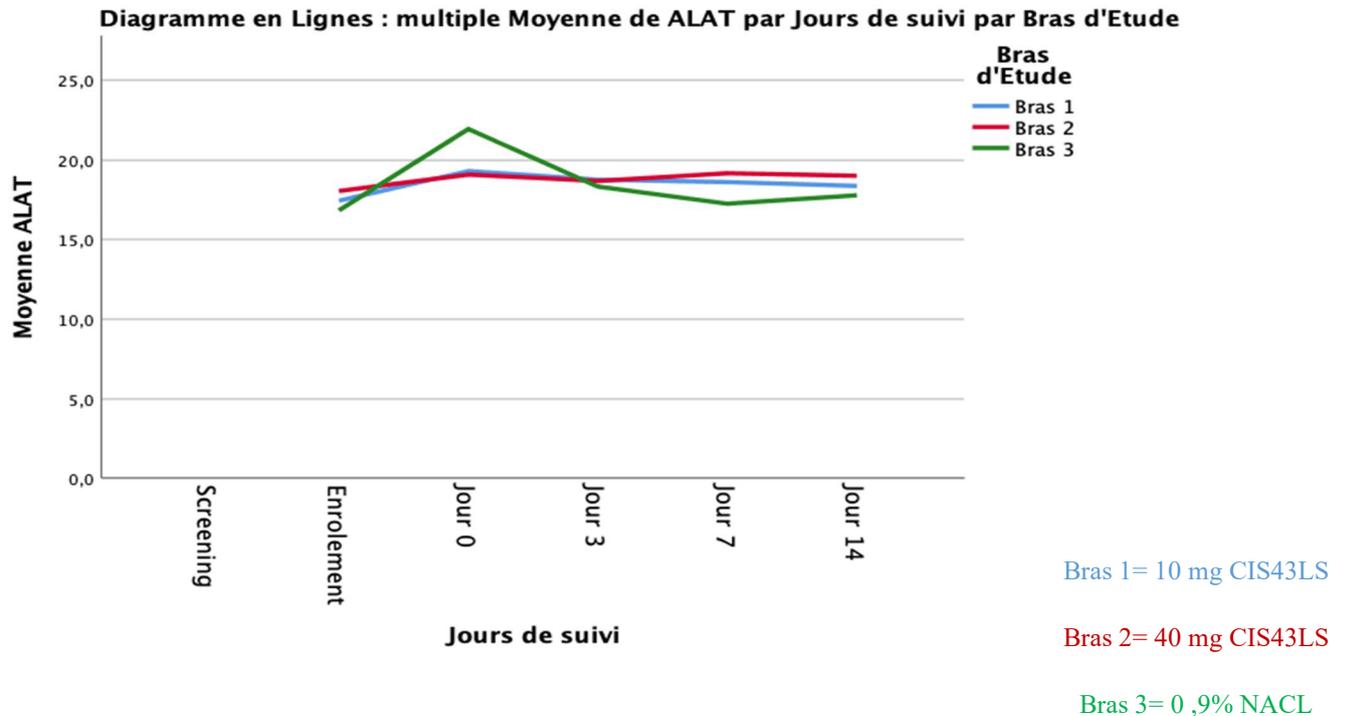


Figure 4: Taux moyen des ASAT/ALAT par bras de traitement pendant le suivi.

## 6 DISCUSSION/COMMENTAIRE

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'évolution des paramètres hémato biochimiques des participants de l'essai clinique, de phase 2 utilisant CIS43LS à Kalifabougou, Mali, une zone de transmission saisonnière du paludisme.

Nous avons choisi comme cadre d'étude le village de Kalifabougou situé dans une zone de transmission saisonnière intense de paludisme au Mali, par sa proximité par rapport au laboratoire du MRTC (<60km) et son accessibilité géographique en toutes saisons.

### 6.1 Résultats descriptifs

Au cours de cette étude relative à l'évaluation des paramètres hémato biochimiques des participants âgés de 18 – 55 ans de l'essai vaccinal CIS43LS à Kalifabougou. Un total de 330 individus a été inclus et la population était jeune avec l'âge moyen de 34,01 ans et un écart type de 9,66 ans avec un minimum de **18** ans et un maximum de **54** ans et équitablement répartie entre 3 bras d'intervention, ce qui est bien conforme aux recommandations d'International federation of clinical chemistry and laboratory medicine -clinical and laboratory standards institute. l'IFCC- CLSI (nombre d'individus  $\geq 120$ )[66].

Le taux moyen d'hémoglobine était de 13,22 g/dl avec un écart type de 1,32, ce résultat était comparable à ceux de certaines études réalisées en Mozambique[67], Bancoumana[68], Malaisie[69] qui avaient trouvé respectivement 13,3 g/dl , 13,2 g/dl et 13,05 g/dl. Notre résultat était aussi inférieur à ceux de certaines études comme celles effectuées en Marrakech[70], Bamako[58] qui ont observé respectivement 14,39 g/dl , 13,82 g/dl. Ces différences pourraient être dues aux conditions de vie de la population.

Dans la population totale, la moyenne de la créatinine était de 82,2  $\mu\text{mol/l}$  avec un écart type de 12,21. Notre résultat était proche à ceux de Sankare et al à Bancoumana[68] ;Cissé et al à Kalifabougou[71] qui ont respectivement noté 83,6  $\mu\text{mol/l}$ , et 85,5  $\mu\text{mol/l}$ . Par contre, les résultats obtenus en Mozambique[67], Bamako[58] étaient inférieurs au nôtre , soit respectivement 57,5  $\mu\text{mol/l}$  et 68,3  $\mu\text{mol/l}$ . Les raisons de cette dispersion pourraient être dues aux habitudes alimentaires.

Il y avait dans la population générale un taux moyen de l'alanine transaminase de 17,41 UI/L avec un écart type de 7,29, notre résultat est similaire à celui d'une étude effectuée à Bamako [58] qui a trouvé 17,80 UI/L, inférieur à celui d'une étude de Kalifabougou[71] qui a noté 18,5 UI/L et aussi supérieur au résultat obtenu à Bancoumana[68] soit 16,6 UI/L .Cette différence pourrait s'expliquer par la consommation d'alcool ou certains médicaments .

## 6.2 . Résultats analytiques

Dans la population générale pendant le suivi ; nous avons remarqué :

- De J0 à J3 une baisse statistiquement significative du taux moyen d'hémoglobine de 0,2890 avec p-value= 0,006
- De J0 à J7 le taux moyen d'hémoglobine diminue de 0,2360 avec p-value= 0,023;
- De J0 à J14 le taux moyen d'hémoglobine baisse de 0,2140 avec p-value= 0,041.

Cette diminution du taux d'hémoglobine a été observée dans une étude réalisée à NETHERLANDE[72]

Cette baisse du taux moyen d'hémoglobine pourrait être due à plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, les carences nutritionnelles ; certaines immunoglobulines monoclonales, certains parasites comme les plasmodies , et le cycle menstruel [58].

- De l'enrôlement jusqu'à J14 de suivi, il n'y'a aucune différence statistiquement significative de la moyenne de la créatinémie.
- De l'enrôlement à J0 de suivi il y'a une augmentation statistiquement significative du taux moyen des ASAT/ALAT de 2,4504 avec p-value= 0,010, ce résultat est similaire à celui d'une étude menée à FINLANDE[73] ceci pourrait s'expliquer par certaines affections hépatiques ou la consommation de certains médicaments[74]ou même le produit d'étude.
- A partir de J0 de suivi les différences du taux moyen des ASAT/ALAT ne sont plus statistiquement significatives jusqu'à J14.

Cependant, dans les 3 bras d'intervention, le taux moyen d'Hb, le taux moyen des ASAT/ALAT et le taux moyen de la créatinine étaient statistiquement non significatifs respectivement p-value=0,65 ; p-value=0,99 et p-value=0,686. Cette similarité des paramètres chez les participants recevant le produit d'étude et ceux recevant le placebo pourrait expliquer la bonne tolérabilité de l'anticorps pendant le suivi.

Les études menées dans différents pays convergent toutes sur la variabilité des valeurs de référence des paramètres hémato-biochimiques selon plusieurs facteurs comme l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le tabagisme ou la consommation d'alcool ou de médicament[69,70,75]. Vu la disparité de ces valeurs disponibles dans la littérature, on a établi une comparaison de nos résultats, à d'autres résultats de plusieurs études effectuées à l'échelle nationale et internationale.

### **LIMITES DE CETTE ETUDE**

La non-détermination d'autres paramètres hémato biochimiques lors du suivi afin de voir l'impact de l'anticorps monoclonal CIS43LS sur les autres fonctions de l'organisme.

La non prise en compte de la possible parasitémie à *Plasmodium falciparum* au cours du suivi.

La non prise du poids corporel.

## **7 CONCLUSION**

Notre étude montre que l'administration de l'anticorps monoclonal CIS43LS entraîne une variation dans les paramètres biologiques sans aucune incidence clinique chez les adultes à Kalifabougou. Il serait nécessaire de poursuivre l'évaluation de ces paramètres et leur traduction clinique dans la même population au cours des études à venir.

## 8 RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons quelques recommandations

### **Aux Autorités Maliennes**

- Encourager les études sur les anticorps monoclonaux pour le bien-être de la population.

### **Aux sponsors**

- Soutenir la détermination d'autres paramètres biologiques au cours de l'essai clinique de l'anticorps monoclonal CIS43LS.
- Encourager l'étude des paramètres biologiques locales sur les autres sites d'essai clinique.

### **Aux chercheurs.**

- Etendre ces études à d'autres populations maliennes.

## 9 REFERENCES

- [1] Variante de l'expression génique de l'antigène dans le paludisme - Dzikowski - 2006 - Microbiologie cellulaire - Wiley Online Library n.d.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1462-5822.2006.00760.x> (accessed May 17, 2023).
- [2] Questions & answers on the World malaria report 2022 n.d.  
<https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022/questions-and-answers> (accessed May 17, 2023).
- [3] Dara J. Incidence du paludisme et portage asymptomatique de parasites dans la cohorte du vaccin Pfs230DM1/AS01 à Donéguébougou et environs de 2019 à 2020. Thesis. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2021.
- [4] Sidibe M. Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de Plasmodium falciparum (souche NF54) dans le monde. Thesis. USTTB, 2021.
- [5] Danté D. La gestion et la formulation des candidats vaccins bloquant la transmission du paludisme et des candidats vaccins à base de sporozoïtes au MRTC, Mali. Thesis. USTTB, 2021.
- [6] Collins KA, Snaith R, Cottingham MG, Gilbert SC, Hill AVS. Enhancing protective immunity to malaria with a highly immunogenic virus-like particle vaccine. *Sci Rep* 2017;7:46621. <https://doi.org/10.1038/srep46621>.
- [7] Diarra SDK. Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité des vaccins Pfs230DM1-EPA/Alhydrogel et Pfs25M-EPA/Alhydrogel, un vaccin bloquant la transmission du paludisme à Plasmodium Falciparum chez les adultes à Bacoumana et environnants, MALI 2019.
- [8] Laurens MB. RTS, S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccines Immunother* 2019; 16:480–9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1669415>.
- [9] RTS, S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS, S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015; 386:31–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60721-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60721-8).
- [10] Gaudinski MR, Berkowitz NM, Idris AH, Coates EE, Holman LA, Mendoza F, et al. A Monoclonal Antibody for Malaria Prevention. *N Engl J Med* 2021; 385:803–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034031>.

- [11] Konaté AM. Dynamique de l'infection palustre dans une étude de cohorte d'enfant à Bandiagara, Mali. Thesis. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2020.
- [12] Touré Z. Diagnostic du paludisme : utilisation de la PET-PCR comme outil de diagnostic moléculaire de l'infection palustre. Thesis. USTTB, 2022.
- [13] Paludisme n.d. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed December 5, 2022).
- [14] Diarra D. Prévalence de l'infection palustre et signes associés dans l'aire du centre de santé communautaire de Torodo, Kati, 2020. Thesis. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2022.
- [15] Niangaly DAB. Président : Pr Boubacar TRAORE Membres : Pr Amagana DOLO 2019 :80.
- [16] Koné M. Prévalence de l'infection palustre et de l'anémie en fin de saison de transmission chez les scolaires de 6 à 12 ans dans le district sanitaire de Bougouni en 2015 et 2016 dans un contexte de mise en oeuvre de la Chimio-prévention du paludisme saisonnier associée ou non à l'Azithromycine chez les enfants de 3 à 59 mois 2018.
- [17] Goita MK. Connaissance, attitudes et pratique des populations face au paludisme à « Ouélessebouyou » de Novembre 2009 à Août 2011. 2012.
- [18] Koné K. Profil de pitting (épépinage) des globules rouges parasités chez les enfants atteints de paludisme grave traités par l'artémisinine au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré. Thesis. USTTB, 2021.
- [19] Keita B. Etude prospective des indicateurs du paludisme de 2008 à 2011 dans les villages de Kéniéroba, Fourda et Bozokin dans la commune rurale de Bancoumana, Mali : Influence des polymorphismes du globule rouge. Thesis. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2016.
- [20] Diallo SMK. Prévalence des polymorphismes érythrocytaires chez les patients atteints de paludisme dans deux zones d'endémicité différentes au Mali : Dangassa et Nioro du sahel. Thesis. 2019.
- [21] Coulibaly I. Etude des stratégies préventives du paludisme chez les gestantes au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako. Thesis. USTTB, 2021.
- [22] Traoré Y. Evaluation de la concordance entre les résultats de la Goutte Epaisse (GE) et ceux du test de Diagnostic rapide (CTK-Biotech), dans le diagnostic du paludisme, aux santés communautaires de Filamana, cercle de Yanfolila, Mali. Thesis. USTTB, 2022.

- [23] Guindo D. Présentée et soutenue publiquement le ..../..../2020 devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie n.d.:74.
- [24] Ouattara L. Connaissances et pratiques des femmes enceintes sur les mesures préventives du paludisme pendant la grossesse dans le CScom de Koulouba 2018.
- [25] Sagara A. Etude des connaissances, attitudes, et pratiques des mères d'enfants de 0 à 59 mois sur le paludisme dans la commune urbaine de Fana 2018.
- [26] Sabé EHM. Revue de la littérature sur la réponse immunitaire humorale des vaccins bloquant la transmission du paludisme. Thesis. USTTB, 2021.
- [27] Sissoko N. Relation entre l'incidence du paludisme et les titres IgG contre les antigènes du mérozoite de plasmodium falciparum chez les enfants de Kéniéroba : impact des hémoglobines S et C 2014.
- [28] Tolérance de la primo- vaccination avec le candidat vaccin de Sporozoïtes de Plasmodium falciparum NF54 Atténués par Irradiation (Vaccin PfSPZ) contre le paludisme chez les adultes Africains en bonne santé de 18 à 35 ans à Ouelessebougou, Mali. n.d. :94.
- [29] Traore PSF, Cisse DI, Tounkara DM, Toure DM, Doumbia PS. Co-directeur : Directeur : 2021 :90.
- [30] Sogoré F. Etude de la prévalence de Plasmodium malariae et de sa susceptibilité ex-vivo aux molécules à activité antiplasmodiale à Faladjé, Mali.de de la prévalence de Plasmodium. Thesis. USTTB, 2021.
- [31] Traoré Y. Etude épidémiologique clinique et biologique du paludisme grave et compliqué chez les enfants de 0 à 14 ans après la mise à échelle de la chimio-prévention du paludisme saisonnier dans le district sanitaire de la commune I de Bamako. Thesis. USTTB, 2022.
- [32] Oureïba A. Evaluation du paludisme chez les enfants De 0 à 5 ans au CSCCom de kalifabougou (Kati). Thesis. USTTB, 2021.
- [33] Traoré S. Efficacité de la Dihydroartémisinine-Pipéraquine comparée à la Sulfadoxine Pyriméthamine plus Amodiaquine dans la Chimio prévention du paludisme saisonnier chez les enfants d'âge scolaire à Bandiagara, Mali. Thesis. USTTB, 2022.
- [34] Sidibé M. Analyse de tendance du paludisme à Sirakorola dans le district sanitaire de Koulikoro de 2015 à 2018. Thesis. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2020.

- [35] Koné B. Etude des sous-populations lymphocytaires dans la susceptibilité et la protection contre le paludisme chez deux groupes ethniques vivant en sympatrie au Burkina Faso. Thesis. USTTB, 2020.
- [36] Togo B. Etude de la Morbidité Palustre Dans La Population De 6 Mois à 65 Ans De Février 2018 à janvier 2020 Dans Un Site D'essai Clinique De Vaccin Antipaludique, Bancoumana, Mali. Thesis. USTTB, 2022.
- [37] Keita B. Etude prospective des indicateurs du paludisme de 2008 à 2011 dans les villages de Kéniéroba, Fourda et Bozokin dans la commune rurale de Bancoumana, Mali : Influence des polymorphismes du globule rouge. Thesis. USTTB, 2016.
- [38] Traoré A. Etude épidémiologique du paludisme en 2019 dans une cohorte de volontaires à Kalifabougou. Thesis. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2020.
- [39] Doucoure FS. Tendances des indicateurs palustres au cours des consultations de routine après l'implémentation de la chimioprévention du paludisme saisonnier à Nioro du Sahel 2018.
- [40] Koné J. Impact de la mise en oeuvre de la politique de gratuité de la prise en charge du paludisme sur la fréquence des consultations chez les enfants de 0-59 mois en 2006 et 2012 dans le CSCom de Koumantou. Thesis. USTTB, 2016.
- [41] Coulibaly M. Epidémiologie du neuropaludisme à l'hôpital Gabriel Touré avant et après l'introduction de la chimioprévention du paludisme saisonnier à Bamako. Thesis. USTTB, 2021.
- [42] Diarra S. Les facteurs de risque associés à l'infection palustre chez les enfants de 0 à 10 ans à Ouelessebougou, Mali. Thesis. USTTB, 2021.
- [43] Koné K. Prévalence de la parasitémie palustre, de la malnutrition et de l'anémie à la fin de la saison de transmission du paludisme à Koumantou (Mali) en 2018. Thesis. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2020.
- [44] Traoré A. Epidémiologie du paludisme grave avant et après la mise en échelle de la chimioprévention du paludisme saisonnier dans le service de pédiatrie de l'hôpital du Mali chez les enfants de 3 mois à 15 ans. Thesis. USTTB, 2021.
- [45] Sissoko D. Caractéristiques épidémiologiques du paludisme asymptomatique au sein d'une cohorte à Kalifabougou, Kati/Mali. Thesis. USTTB, 2017.
- [46] Diabaté D. Dynamique des réponses sérologiques contre l'antigène merozoite surface protein 11 (MSP-11) de *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 0 à 15 ans à Samako, Mali. Thesis. USTTB, 2022.

- [47] Sissoko H. Connaissances et attitudes pratiques des volontaires d'une étude cohorte de la fièvre hémorragique de lassa face au paludisme et le profil clinique du paludisme à Fakola, cercle de Kolondieba. Thesis. USTTB, 2022.
- [48] Ballo AN. Couverture en moustiquaire imprégnée d'insecticides et incidence du paludisme dans trois zones de facies épidémiologiques différents du mali en 2018. Thesis. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2020.
- [49] Fofana S. Effet de la vaccination de rappel avec le vaccin de sporozoïtes de Plasmodium falciparum NF54 atténués par irradiation (PfSPZ) durant la saison de transmission naturelle sur les sous populations des lymphocytes T mémoires chez les adultes à Ouelessebougou, Mali. Thesis. USTTB, 2021.
- [50] Poudiougou O. Etude de la morbidité dans un site d'essai communautaire de vaccin bloquant la transmission du paludisme, Doneguebougou, Mali. Thesis. USTTB, 2021.
- [51] Sissoko O. Dynamique et impact de la réponse sérologique à l'antigène Mérozoïte Surface Protein-3 (MSP-3) de Plasmodium falciparum chez les enfants à Samako, Mali. Thesis. USTTB, 2021.
- [52] Douyon AR. Analyse de la réponse anticorps naturelle contre trois antigènes de Plasmodium falciparum et protection contre les accès palustres chez les enfants de 1 à 5 ans vivant à Bandiagara ; Mali. 2013 :137.
- [53] Vandoolaeghe P, Schuerman L. Le vaccin antipaludique RTS, S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination. Pan Afr Med J 2018; 30:142. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.142.13152>.
- [54] Sagara I, Ellis RD, Dicko A, Niambéle MB, Kamate B, Guindo O, et al. A Randomized, Controlled, Phase 1 Study of the Safety and Immunogenicity of the AMA1-C1/Alhydrogel® + CPG 7909 Vaccine for Plasmodium falciparum Malaria, in Semi-immune Malian Adults. Vaccine 2009; 27:7292–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.087>.
- [55] Ellis RD, Wu Y, Martin LB, Shaffer D, Miura K, Aebig J, et al. Phase 1 Study in Malaria Naïve Adults of BSAM2/Alhydrogel®+CPG 7909, a Blood Stage Vaccine against P. falciparum Malaria. PLoS ONE 2012 ;7:e46094. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046094>.
- [56] Traore M, Sanogo M, Diallo G. Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité du candidat vaccin antipaludique FMP1/AS02A n.d.
- [57] Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Diallo DA, Kone AK, Guindo AB, et al. Safety and Immunogenicity of an AMA-1 Malaria Vaccine in Malian Adults: Results of a

- Phase 1 Randomized Controlled Trial. PLoS ONE 2008 ;3:e1465.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001465>.
- [58] Sacko I. Evaluation des normes biologiques des adultes à bamako dans les perspectives d'un essai clinique de candidat vaccin contre le paludisme. Thesis. USTTB, 2022.
- [59] Guide pratique des analyses médicales, 6e ed. - broché - Pascal Dieusaert - Achat Livre | fnac n.d. <https://www.fnac.com/a8239390/Pascal-Dieusaert-Guide-pratique-des-analyses-medicales-6e-ed> (accessed March 20, 2023).
- [60] Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics - E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011.
- [61] Karmen A, Wróblewski F, LaDue JS. Transaminase Activity in Human Blood. J Clin Invest 1955; 34:126–33. <https://doi.org/10.1172/JCI103055>.
- [62] Fedorovskii LL. [Transaminase activity of the blood as a sign of liver lesion in acute radiation sickne transaminase activity in human blood. Med Radiol (Mosk) 1964; 9:35–9.
- [63] Bergmeyer HU, Hørdler M. International federation of clinical chemistry. Scientific committee. Expert panel on enzymes. IFCC document stage 2, draft 1; 1979-11-19 with a view to an IFCC recommendation. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase. J Clin Chem Clin Biochem Z Klin Chem Klin Biochem 1980; 18:521–34.
- [64] Karmen A. A note on the spectrometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. J Clin Invest 1955; 34:131–3.
- [65] Fossati P, Prencipe L, Berti G. Enzymic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. Clin Chem 1983; 29:1494–6.
- [66] Clinical and Laboratory Standards Institute, editor. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. 3. ed. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- [67] Cumbane V, Imbach M, Chissumba RM, Macicame I, Eller LA, Lawlor J, et al. Determining hematological, biochemical and immunological reference values in healthy adults with high-risk for HIV acquisition in Mozambique. PLoS ONE 2020 ;15:e0232018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232018>.
- [68] Sankare S. Etude de la morbidité et des désordres biologiques chez les adultes âgés de 18 à 50 ans dans un site d'essai clinique de vaccin contre le paludisme en 2013, 2015, et 2017 à bancoumana, mali. 2019.

- [69] Roshan TM, Rosline H, Ahmed SA, Rapiaah M, Wan Zaidah A, Khattak MN. Hematological reference values of healthy Malaysian population. *Int J Lab Hematol* 2009; 31:505–12. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2008.01068.x>.
- [70] Bounid D, Haouach K. Estimation des valeurs normales de l'hémogramme à Marrakech : étude préliminaire au CHU Med VI de Marrakech. *Pan Afr Med J* 2018;30. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.249.14648>.
- [71] cisse hamidou. *HC\_Electronic\_Memoire\_Master\_Biologie\_Médicale.pdf* 2021.
- [72] Reijers JAA, Burggraaf J. Trastuzumab Induces an Immediate, Transient Volume Increase in Humans: A Randomised Placebo-Controlled Trial. *EBioMedicine* 2015; 2:953–9. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.05.002>.
- [73] Li S, Zhang D, Sun J, Li Z, Deng L, Zou B, et al. Pharmacokinetics and tolerability of human mouse chimeric anti-CD22 monoclonal antibody in Chinese patients with CD22-positive non-Hodgkin lymphoma. *mAbs* 2012; 4:256–66. <https://doi.org/10.4161/mabs.4.2.19136>.
- [74] Jean-Bosco KM, Bivens MV, Jean-Louis KM, Eric JM, Dieu-Merci ML, Jacques OB, et al. Les perturbations des enzymes ASAT, ALAT et LDH au cours du paludisme de l'adulte au Nord-est de la RDC 2022 ;12.
- [75] Buchanan AM, Muro FJ, Gratz J, Crump JA, Musyoka AM, Sichangi MW, et al. Establishment of haematological and immunological reference values for healthy Tanzanian children in Kilimanjaro Region. *Trop Med Int Health* 2010; 15:1011–21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02585.x>.

## 10 ANNEXES:

### Annexe 1 : Appareil BECKMAN Coulter Dax H520



### Annexe 2 : HORIBA Pentra C200



## FICHE SIGNALÉTIQUE EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

**Nom :** DIABATE

**Ville de soutenance :** Bamako

**Prénom :** DRISSA

**Section :** MEDECINE

**E-mail :** drissamahdiabate@gmail.com

**Téléphone :** 00223 75 40 11 16 / 65 40 11 16

**Nationalité :** Malienne

**Année universitaire :** 2022-2023

**Secteur d'intérêt :** Santé publique, Epidémiologie et Parasitologie

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

**Titre du thème :** L'évolution des paramètres biologiques chez les adultes dans le cadre d'un essai clinique de phase 2, utilisant l'anticorps monoclonal CIS43LS contre le paludisme 2022-2023, Kalifabougou, Mali

### Résumé :

Notre étude s'est déroulée à Kalifabougou sous la direction du laboratoire d'immunogénétique (LIG) du centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC). Le paludisme reste un problème de santé malgré les moyens de prévention mis en place. Dans le cadre de l'administration d'un anticorps monoclonal, nous avons initié ce travail dont le but est d'évaluer les paramètres biologiques (hématologiques et biochimiques) afin de les comparer par Bras de traitement et par jour de suivi chez une population adulte en bon état de santé apparente. Notre travail a porté sur 330 échantillons prélevés repartis entre 3 groupes d'étude en raison de 110 par groupe, au cours d'un essai clinique de Phase 2 utilisant anticorps monoclonal CIS43LS allant du février 2021 au juillet 2021. Les paramètres hématologiques et biochimiques ont été évalués à l'aide de (L'analyseur d'hématologie **DxH 520** et L'analyseur de chimie clinique **HORIBA Pentra C200**) avec un intervalle de confiance à 95%.

Un total de 330 participants a été inclus soit 110 par bras de traitement. Ils étaient âgés de 18 ans à 55 ans avec un âge moyen de 34,01 ans. Le sex-ratio était 1.28 en faveur des hommes.

Le taux moyen d'hémoglobine était 13,22 g/dl avec une diminution de 0,21 (p-value = 0,041), le taux moyen d'Alanine transaminase était 17,41 UI/L avec une augmentation de 2,45 (P-value = 0,010) et le taux moyen de la créatinine était 82,20  $\mu\text{mol/l}$  sans différence significative (P-value = 0,11) dans les 3 Groupes d'étude au cours du suivi.

Nos résultats montrent que l'administration de l'anticorps monoclonal CIS43LS a entraîné une variation dans les paramètres biologiques sans aucune incidence clinique chez les adultes à Kalifabougou. Il serait ainsi nécessaire de poursuivre l'évaluation de ces paramètres et leur traduction clinique dans la même population au cours des études à venir.

**MOTS-CLÉS : paludisme, anticorps monoclonal, taux d'hémoglobine, créatinine, alanine transaminase, Kalifabougou.**

**Last Name:** DIABATE

**City of defense:** Bamako

**First Name:** Drissa

**Section:** Medicine

**E-mail:** drissamahdiabate@gmail.com

**Nationality:** Malian

**Academic year:** 2022-2023

**Sectors of interest:** Public health, epidemiology, parasitology

**Place of deposit:** Library of the faculty of Medicine and Odontostomatology and the faculty of Pharmacy, Bamako, Mali.

**Title of the thesis:** the evolution of biological parameters in adults as part of a phase 2 clinical trial, using the monoclonal antibody CIS43LS against malaria 2022-2023, Kalifabougou, Mali

**Abstract :**

Our study took place in Kalifabougou under the direction of the immunogenetics laboratory (LIG) of the malaria research and training center (MRTC). Malaria remains a health problem despite the prevention measures put in place. As part of the administration of a monoclonal antibody, we initiated this work whose aim is to evaluate the biological parameters (hematological and biochemical) in order to compare them by treatment arm and by day of follow-up in an adult population. in apparently good health. Our work focused on 330 samples taken distributed between 3 study groups at a rate of 110 per group, during a Phase 2 clinical trial using monoclonal antibody CIS43LS running from February 2021 to July 2021. The hematological and biochemical parameters were evaluated using (The DxH 520 Hematology Analyzer and the HORIBA Pentra C200 clinical chemistry analyzer) with a 95% confidence interval.

total of 330 participants were included, i.e. 110 per treatment arm. They ranged in age from 18 to 55 years with an average age of 34.01 years. The sex ratio was 1.28 in favor of men. The average hemoglobin level was 13.22 g/dl with a decrease of 0.21 (p-value = 0.041), the average Alanine transaminase level was 17.41 IU/L with an increase of 2.45 (P-value = 0.010) and the mean creatinine level was 82.20  $\mu\text{mol/l}$  without significant difference (P-value = 0.11) in the 3 study arms during follow-up.

Our results show that the administration of the monoclonal antibody CIS43LS caused a variation in biological parameters without any clinical impact in adults in Kalifabougou. It would therefore be necessary to continue the evaluation of these parameters and their clinical translation in the same population during future studies.

**KEY WORDS: Malaria, Monoclonal antibody, Hemoglobin, Creatinine, Alanine transaminase, Kalifabougou.**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.

**Je le jure**