

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET  
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

**FACULTE DE PHARMACIE**



Année Universitaire 2020-2021

N°...../

**THESE**

Revue de la littérature sur la réponse  
immunitaire humorale des vaccins  
bloquant la transmission du paludisme.

Présentée et soutenue publiquement le...../...../2021 devant la  
Faculté de Pharmacie du Mali

**Par M. El Hadji Mamadou SABE**

**Pour Obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie**

**(DIPLOME D'ETAT)**

**JURY**

**Président :**

**Pr Issaka SAGARA**

**Membres :**

**Dr Mahamadoun H. Assadou MAIGA**

**Dr Souleymane DAMA**

**Co-directeur :**

**Dr Charles ARAMA**

**Directeur :**

**Pr Amagana DOLO**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

## ➤ ADMINISTRATION

**Doyen : Boubacar TRAORE**, Professeur.

**Vice-doyen : Sékou BAH**, Maître de conférences.

**Secrétaire principal : Seydou COULIBALY**, Administrateur civil.

**Agent comptable : Ismaël CISSE**, Contrôleur des finances.

## ➤ PROFESSEURS HONORAIRES

<i>N°</i>	<i>PRENOMS</i>	<i>NOM</i>	<i>SPECIALITES</i>
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie Thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
10	Alou A.	KEITA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
13	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

➤ **DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

**1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE**

<i>N°</i>	<i>PRENOMS</i>	<i>NOM</i>	<i>SPECIALITES</i>
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

**2. MAITRES DE CONFERENCE / MAITRE DE RECHERCHE**

<i>N°</i>	<i>PRENOMS</i>	<i>NOM</i>	<i>SPECIALITES</i>
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique /Bio-Statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie <b>chef de DER</b>
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé Environnement

**3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGE DE RECHERCHE**

<i>N°</i>	<i>PRENOMS</i>	<i>NOM</i>	<i>SPECIALITES</i>
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie Clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie Clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	DjénébaKoumba	DABITAO	Biologie Moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Kléligui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé Publique
16	Almoustpha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire

18	Fanta	SANGHO	Sante Publique/Sante Communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

#### 4. ASSISTANTS / ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Djénéba	Coulibaly	Nutrition /Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIWARA	Epidémiologie
4	Merepen Dite Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEITA	Santé Publique/Sante Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

#### ➤ DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

##### 1. PROFESSEURS / DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie <b>chef de DER</b>

##### 2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
-	Néant	-	-

##### 3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie Hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

##### 4. ASSISTANTS / ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie

3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
12	Aminata Tièba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
13	Mohamed Dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

➤ **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

**1. PROFESSEURS / DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

**2. MAITRES DE CONFERENCE / MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Sékou	BAH	Pharmacologie <b>chef de DER</b>

**3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Chimie
2	Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

**4. ASSISTANTS / ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou Dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

➤ **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

**1. PROFESSEURS / DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Mouctar	DIALLO	Biologie <b>chef de DER</b>
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

**2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliqué

**3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Biologie Végétale, Botanique
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie Médicale

**4. ASSISTANTS / ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

➤ **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITES
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit Commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I.	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie Organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie Organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
12	Fana	TANGARA	Mathématiques
13	Djénébou	TRAORE	Sémiologie Et Pathologie Médicale
14	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
15	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

## DEDICACES

Louange à **ALLAH**, le **tout Puissant**, le **Miséricordieux**.

Je dédie cette thèse de Doctorat :

**A mon père : Abdoulaye Dit Modibo SABE**

Ton affection et ton soutien sans cesse ont fait de moi ce que je suis. Cher papa ce travail modeste qu'il soit, est le fruit de ta rigueur dans le travail de l'enseignement et de l'éducation que nous avons reçu de toi. Que le tout puissant t'accorde une longue vie, de santé et de bonheur.

**A ma mère : Hassanatou TRAORE**

Tu as été pour nous une mère exemplaire. Merci pour tout ce que tu nous as donné en commençant par la vie. Ton affection, tes conseils et ton dévouement pour la réussite de tes enfants n'ont jamais fait défaut. Ce travail est le fruit de ta bravoure. Je prie Dieu pour que tes souffrances endurées ne soient pas vaines et qu'il te prête longue vie et une santé de fer afin que tu puisses continuer à nous conseiller, à nous consoler comme tu l'as toujours fait. Maman que tes attentes puissent être comblées. Amen !

**A mes frères et sœurs : Balla Modibo, Issiaka, Aly, Fatoumata, Feu Aissata, Fatoumata Dite M'Pah, Oumou Dili, Bintou, Assétou dite Bakou.**

Vous n'aviez pas manqué de m'entourer de la chaleur familiale, je vous en suis reconnaissant. Que **DIEU** vous donne la chance et le courage de faire toujours mieux que moi.

**A ma femme : Nana TRAORE**

Tu m'as assisté avec respect et spontanéité, je t'en suis chaleureusement reconnaissant et surtout ne change pas reste comme tu es, un jour tu seras la mère de mes enfants.

**A ma grande famille SABE à Mopti (Mossinkoré) : je cite précisément tonton Ousmane, tonton Lassine, tonton Baoumarou**

Pour m'avoir assisté avec patience et altruisme. Recevez ici toute notre gratitude et soyez rassurés de mon fidèle attachement.

## REMERCIEMENTS

### **A mes tantes : Fanta, Djénéba, Aïssata TRAORE et famille**

Vous m'avez entouré par vos conseils, je ne saurais jamais vous remercier assez pour vos soutiens.

### **A mon tonton : Aboubacar SISSOKO**

Retrouvez ici le fruit de vos conseils et je vous remercie infiniment pour le soutien moral et matériel. Vous m'avez considéré comme votre propre fils. Que Dieu vous donne longue vie.

### **A mon ami : Fadiala SISSOKO**

Un ami différent des autres, merci infiniment pour ton accompagnement et ton soutien. Sache que tu es un frère à moi je ne saurais te remercier assez.

### **A mes amis et coéquipiers : Dr Mahamadou SIDIBE, Dr Dramane DANTE**

C'est avec vous que je partage la réussite de ce travail. Veuillez croire à mon attachement fraternel très profond.

**A tous les Professeurs** responsables de cours à la FMPOS, pour la qualité de l'enseignement que nous avons reçu d'eux.

### **Aux Docteurs : Balla DIARRA, Karim BENKALY, Kalifa DIARRA, Niawanlou DARA**

Pour votre entière disponibilité, votre soutien, et votre sympathie. Ce travail est le vôtre. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

### **A Docteur Nouhou DIALLO de la Pharmacie BAZI GOURMA**

Nous ne saurions jamais vous remercier assez de votre soutien et votre engagement. Recevez ici l'expression de toute notre reconnaissance, soyez rassurés de notre fidèle attachement.

### **A Docteur Bakary KAMPO et famille**

Je vous dis un grand merci pour l'hospitalité. Rassurez-vous de ma profonde gratitude.

### **A tous les personnels de la Pharmacie BAZI GOUMA**

### **A tous les personnels de la Pharmacie DADY DIOP à SIKASSO**

**A mes maîtres et aînés :** Pr Issaka SAGARA, Pr Alassane DICKO, Pr Bouréma KOURIBA, Pr Boubacar TRAORE, Dr Amatigué ZEGUIME, Dr Merepen Dite Agnès GUINDO, Dr Abdoulaye KATILE, Dr Bourema KAMATE, Dr Mahamadou HAIDARA, Dr Sékou TRAORE, Dr Adama OUATTARA, Dr Ahamadou YOUSSEUF, Dr Barasse COULIBALY. Merci pour vos enseignements et vos soutiens.

**A mon groupe** d'exercice à la FAPH, Dr Lassine DIALLO, Dr Bakaina DIARRA, Dr Madiba SISSOKO, Dr Diata DIARRA, Dr Bacary DIOMBERA, Dr Marie Hortense THIENOU, Dr René DJOSSOU, et tous les membres du groupe CHISSYMA. Merci pour vos encouragements et vos conseils.



## HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

**A notre Maître et Président du jury**

**Professeur Issaka SAGARA**

- ❖ **Maître de recherche**
- ❖ **Médecin, biostatisticien chercheur au MRTC/DEAP/FMOS-FAPH,**
- ❖ **Chef de l'unité de biostatistique et de data management au MRTC/DEAP/FMOS de Bamako.**
- ❖ **Principal Investigateur (PI) des essais vaccinaux du site de Bancoumana, Donéguébougou, Sotuba et Konlondieba.**

Cher Maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre simplicité, votre modestie, votre rigueur scientifique et votre dévouement pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire, de renommé international et de surcroit, apprécié de tous.

Recevez cher maître, notre profond respect et toute notre reconnaissance.

**A notre Maître et juge**

**Docteur Mahamadoun Hamady Assadou MAIGA**

- ❖ **Médecin, Santé Publique, Epidémiologiste et chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH**
- ❖ **Coordinateur Clinique de l'essai vaccinal du site de Bancoumana.**
- ❖ **Candidat au PhD en Sciences de la Santé, option d'épidémiologie.**

Cher Maître

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre rigueur scientifique et votre dévouement constant font de vous un chercheur respecté et admiré par tous.

Recevez ici, cher maître notre reconnaissance et notre plus grand respect.

**A notre Maître et juge**

**Docteur Souleymane DAMA**

- ❖ **Maître-Assistant en Parasitologie-Mycologie ;**
- ❖ **PhD en Parasitologie-Mycologie ;**
- ❖ **Master en Parasitologie-Entomologie médicales ;**
- ❖ **Master en Pharmacologie préclinique ;**
- ❖ **Chercheur au MRTC/DEAP**

Cher Maître

Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de cette thèse et surtout votre sens élever de la responsabilité et de la rigueur dans le travail font de vous un maître respecté et admiré.

Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

**A notre Maître et Co-directeur de thèse**

**Docteur Charles ARAMA**

- ❖ **Maître-Assistant à Faculté de Pharmacie ;**
- ❖ **Chercheur à l'unité Immunologie Moléculaire et Cellulaire au MRTC/DEAP ;**
- ❖ **Master en Immunologie**
- ❖ **PhD en Immunologie**

Cher Maître

Nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, pour l'intérêt que vous avez apporté à ce travail.

Nous avons été impressionnés par vos qualités scientifiques, votre disponibilité et la simplicité avec laquelle vous avez accepté de co-diriger ce travail.

Retrouvez ici cher maître l'expression de nos sincères remerciements.

Nous prions le Seigneur de vous rendre vos bienfaits et de nous permettre de vous rendre hommage en ayant la force, le courage et la chance de suivre vos pas.

**A notre Maître et Directeur de thèse**

**Professeur Amagana DOLO**

- ❖ **Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la FAPH**
- ❖ **Directeur de l'Ecole Doctorale des Sciences et des Technologies du Mali (EDSTM)**
- ❖ **Coordinateur du D.E.S de Biologie Clinique**
- ❖ **Enseignant-Chercheur à la FAPH.**

Cher Maître

Vous nous avez fait un grand honneur en nous acceptant dans votre service et cela, avec la plus grande amabilité qui soit. Soyez-en remercié

Votre simplicité, votre générosité, votre culture scientifique et votre ouverture envers les étudiants, font de vous un homme remarquable et un professeur exemplaire.

Votre disponibilité, votre patience et votre encadrement à hauteur de souhait, ce travail n'aurait pas vu le jour.

Veillez agréer honorable maître, l'assurance de notre profonde reconnaissance.

## TABLE DES MATIERE

1	INTRODUCTION .....	2
2	OBJECTIFS .....	5
2.1	Objectif général .....	5
2.2	Objectifs spécifiques.....	5
3	GENERALITES .....	7
3.1	Généralités sur le paludisme.....	7
3.1.1	Définition : .....	7
3.1.2	Agent pathogène.....	7
3.1.3	Cycle biologique .....	9
3.1.4	Physiopathologie .....	12
3.2	Immunologie du paludisme .....	13
3.2.1	Immunité innée du paludisme .....	13
3.2.1.1	Rôles des cellules.....	13
3.2.1.1.1	Les granulocytes.....	13
3.2.1.1.2	Monocytes/macrophages.....	15
3.2.1.1.3	Cellules dendritiques .....	16
3.2.1.1.4	Cellules tueuses naturelles .....	18
3.2.1.1.5	Cellules T tueuses naturelles .....	18
3.2.1.1.6	Cellules T gamma-delta .....	19
3.2.1.2	Rôle du complément .....	19
3.2.2	Immunité adaptative du paludisme .....	20
3.2.2.1	Rôles des lymphocytes T et B dans le paludisme.....	20
3.2.2.2	Immunité humorale dans le paludisme .....	22
3.2.3	Immunité bloquant la transmission du paludisme.....	23
3.2.4	Les antigènes Pfs230 .....	24
3.2.5	Les antigènes Pfs25 .....	26
3.3	Vaccins anti-palustres.....	26
3.3.1	Définition : .....	26
3.3.2	Les différents types de candidats vaccins .....	27
3.3.2.1	Les vaccins pré-érythrocytaires ou hépatiques .....	27
3.3.2.2	Les vaccins érythrocytaires .....	27
3.3.2.3	Les vaccins ciblant le stade sexuel du parasite.....	27
3.3.3	Phases de développement clinique d'un vaccin .....	28

3.3.3.1	Les essais de Phase I.....	28
3.3.3.2	Les essais de Phase II .....	29
3.3.3.3	Les essais de Phase III .....	29
3.3.3.4	Les essais de Phase IV .....	29
3.3.4	Les adjuvants vaccinaux.....	29
3.3.4.1	Le QS-21 : Quillaja saponaria 21 (Stimulon <sup>TM</sup> QS-21 Adjuvant).....	30
3.3.4.2	Le MPL : monophosphoryl lipide A.....	30
3.3.4.3	Alhydrogel® .....	30
3.3.4.4	AS01 .....	31
3.4	Développement des vaccins bloquant la transmission du paludisme .....	31
4	MATERIEL ET METHODES.....	34
4.1	Type d'étude :.....	34
4.2	Période d'étude :.....	34
4.3	Collecte des données .....	34
□	Stratégies de recherches.....	34
4.4	Critères d'inclusion et de non-inclusion .....	34
4.5	Aspects éthiques .....	34
5	RESULTATS .....	36
5.1	Résultats globaux.....	36
5.2	Prévalence des anticorps aux antigènes.....	40
5.3	Tolérance et immunogénicité des vaccins bloquant la transmission du paludisme ..	41
5.4	Synthèse des résultats des essais cliniques du candidat TBV .....	42
6	DISCUSSION .....	47
7	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	50
7.1	CONCLUSION .....	50
7.2	RECOMMANDATIONS .....	51
8	REFERENCE.....	52
9	FICHE SIGNALÉTIQUE.....	59
	SERMENT GALIEN .....	61

## SIGLE DES ABREVIATIONS

**ADCI** : Antibody Dependent Cell Mediated Inhibition

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AgHBs** : Antigène de surface de l'Hépatite/hepatitis B surface antigen

**ALOOH** : Hydroxyde d'aluminium

**AMA1** : Apical Membrane Antigen 1

**AS01** : Adjuvant System 01

**BCR** : B-cell Receptor

**CD14** : Cluster de différenciation 14

**CD16** : Cluster de différenciation 16

**CD4** : Cluster de différenciation 4

**CD8** : Cluster de différenciation 8

**CDs** : Cellules dendritiques

**CSP** : Circum Sporozoite Protein

**DEAP** : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

**DMEVE** : Département d'entomologie médicale et des maladies à transmission vectorielle

**DSF** : Direct skin feed

**EI** : Effet indésirable

**ELISA** : enzyme-linked immunosorbent assay

**EPA** : ExoProtein A

**Fab** : Fragment antigen binding

**Fc** : Fragment cristallisable

**FMPOS** : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

**GSK** : GlaxoSmithKline

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**ICER** : Centre International d'Excellence de Recherche

**IFN- $\gamma$**  : Interféron gamma

**IgG** : Immunoglobuline G

**IL10** : Interleukine 10

**IM** : Intramusculaire



**IP** : Intrapéritonéale

**KDa** : Kilo Dalton

**LMIV** : Laboratory of Malaria Immunology et Vaccinology

**MA** : Macrophage

**MLB** : Mannose Binding Lectines

**MPL** : Monophosphoryl lipide A

**MRTC** : Malaria Research and Training Center

**MSP-1** : Mérozoïte Surface Protein 1

**NIAID** : National Institute of Allergy and Infectious Diseases

**NIH** : National Institutes of Health

**NK** : Cellule tueuse naturelle

**NKT** : Natural killer T cells

**NO** : Oxyde nitrique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**Pfs230** : un antigène parasitaire exprimé par le gamétocyte et sur la surface des gamètes émergents chez le moustique hôte.

**Pfs25** : un antigène de surface du zygote et de l'ookinete au stade du développement du parasite chez le moustique.

**QS-21** : Quillaja saponaria 21

**RTS, S** : Fusion protéique entre l'antigène circumsporozoïte protéique de Plasmodium falciparum et HbsAg (Antigène de surface du virus de l'hépatite B)

**SC** : Sous-cutané

**SMFA** : Standard Membrane Feeding Assay

**TBA** : Activité de blocage de la transmission

**TBV** : Transmission Blocking malaria Vaccines

**Th** : T Helper

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**TRA** : Activité de réduction de la transmission

**USA** : United States of America

**USTTB** : Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> Répartition des études cliniques des vaccins bloquant la transmission du paludisme selon les phases d'essais.....	36
<b>Tableau II :</b> Essais cliniques de vaccins bloquant la transmission du paludisme selon les voies d'administration. ....	37
<b>Tableau III :</b> Caractéristiques des études cliniques réalisées dans le monde. ....	38
<b>Tableau IV :</b> Prévalence des anticorps aux antigènes de gamétocytes largement étudiés.....	40
<b>Tableau V :</b> Tolérance des vaccins TVB .....	41
<b>Tableau VI :</b> Synthèse des résultats portant sur l'immunogénicité du candidat vaccin TBV	42
<b>Tableau VII :</b> Synthèse des résultats portant sur l'efficacité du candidat vaccin TBV .....	44

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Cycle du développement du <i>Plasmodium falciparum</i> .....	11
<b>Figure 2</b> : Structure des Granulocytes .....	14
<b>Figure 3</b> : Structure de monocyte/macrophage .....	15
<b>Figure 4</b> : Structure des cellules dendritiques .....	17
<b>Figure 5</b> : Réponse immunitaire innée et adaptative .....	22
<b>Figure 6</b> : structure de l'immunoglobuline G (IgG).....	23



# INTRODUCTION

## **1 INTRODUCTION**

Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique dans le monde surtout en Afrique subsaharienne. Le paludisme touche non seulement la santé de centaines de millions d'individus à travers le monde mais affecte également l'économie des pays endémiques (1).

Les progrès dans la réduction de la morbidité et de la mortalité dans le monde sont au point mort, l'Organisation mondiale de la santé faisant état d'une tendance à la hausse du nombre de cas cliniques entre 2014 (217 000 000) et 2019 (229 000 000) (OMS 2020) et aucun progrès significatif n'est noté dans la réduction de la mortalité au cours de l'année écoulée (411 000 décès en 2018, 409 000 décès en 2019). Les enfants de moins de 5 ans sont le groupe le plus vulnérable au paludisme, et constitue 67% des décès imputables au paludisme dans le monde (2).

En Afrique (continent le plus touché), l'OMS a enregistré 94% des cas de paludisme et des décès imputables à cette maladie en 2019 (2).

La stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 de l'OMS a été élaborée en vue d'aider les pays à réduire les souffrances humaines causées par ce qui est actuellement la maladie dont les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans constituent la population à risque en termes de morbidité et de mortalité. Adoptée par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015, elle donne aux pays et aux partenaires au développement des orientations techniques complètes pour les 15 prochaines années, soulignant l'importance d'amplifier l'action contre le paludisme et de tendre vers l'élimination. Elle fait valoir également qu'il est urgent de renforcer l'investissement pour toutes les interventions – y compris les mesures de prévention, les tests de diagnostic, le traitement et la surveillance de la maladie – mais aussi de mettre à profit l'innovation et de développer la recherche (3).

En adoptant cette Stratégie, les États Membres de l'OMS ont approuvé la vision audacieuse d'un monde sans paludisme et fixé une nouvelle cible ambitieuse consistant à réduire la charge mondiale du paludisme de 90 % d'ici à 2030. Ils sont également convenus de renforcer les systèmes de santé, de combattre la multirésistance aux médicaments et la résistance aux insecticides, et d'intensifier les efforts déployés à l'échelle nationale, transfrontalière et régionale en vue d'amplifier les interventions antipaludiques et de protéger toutes les personnes à risque (3). Le paludisme continue de faire plus de 435 000 morts chaque année, en grande partie en Afrique. Les enfants de moins de 5 ans sont particulièrement vulnérables ; le fait que toutes les deux minutes un enfant meurt de cette maladie évitable et curable est inacceptable (4).

Au Mali, le paludisme représente 39% des motifs de consultation dans les centres de santé, c'est la première cause de morbidité et de mortalité dans la population générale soit respectivement 15,6% et 13% (5). En 2017, au Mali, sur l'ensemble du territoire national 2.097.797 cas de paludisme confirmés ont été enregistrés avec 1.424.223 (67,9%) cas simples et 673.574 (32,1%) cas graves (4).

Les adultes qui vivent depuis l'enfance dans des zones caractérisées par une forte transmission palustre et qui continuent de résider dans ces zones ne risquent généralement pas de mourir de paludisme (prémunition) (6). La présentation clinique du paludisme grave chez l'enfant est le plus souvent dominée par une élévation importante de la température (40°C), associant des signes neurologiques. La mortalité du neuropaludisme s'élève parfois à 20 % chez les adultes et à 15 % chez les enfants (7). Plus de 25% des enfants rescapés de neuropaludisme peuvent présenter des séquelles neurologiques (8). Les enfants qui se rétablissent après un accès palustre cérébral présentent des troubles de l'apprentissage et des incapacités consécutives aux lésions cérébrales (9). Au niveau des services de santé, le paludisme constitue dans beaucoup de pays la première cause de consultation et une des principales causes d'hospitalisation. Les formes graves de paludisme constituent le gros lot des hospitalisations liées au paludisme (5) ; en plus, chez la femme enceinte le paludisme provoque une anémie, une augmentation du risque de petit poids à la naissance, de naissances prématurés et d'avortements (5).

La lutte antipalustre repose à présent sur l'utilisation des médicaments pour éliminer les parasites, des supports imprégnés d'insecticides contre les vecteurs et des combinaisons stratégiques de ces outils en fonction de l'environnement social, économique et écologique. Toutefois, l'émergence et l'extension du phénomène de résistance des parasites aux médicaments et des vecteurs aux insecticides handicapent sérieusement l'efficacité de ces outils (10).

Face à la résistance croissante du parasite aux antipaludiques en utilisation et du moustique vecteur aux insecticides, il est nécessaire de trouver de nouveaux outils de lutte contre le paludisme. Le seul vaccin autorisé à ce jour par l'OMS, la RTS, S dans zone d'endémicité spécifique à une efficacité très limitée (autour de 30%). A ce titre, un grand espoir repose sur les candidats vaccins bloquant la transmission (TBV) qui seraient un atout majeur pour combattre et éventuellement éliminer ce fléau. Les TBV ont le potentiel d'accélérer l'élimination du parasite du paludisme en induisant des anticorps qui bloquent la transmission du parasite par l'homme aux moustiques (11). Ces vaccins induisent des anticorps qui

empêchent la maturation des stades sexués du parasite chez le moustique. A la surface de *Plasmodium falciparum* au stade sexuel sont exprimés des antigènes tels que ; Pfs25 et Pfs230. Les anticorps contre ces antigènes ont montré une activité de blocage du développement du parasite. Avec une couverture large, ces vaccins pourraient réduire la transmission du paludisme dans les régions d'endémie en réduisant le nombre de moustiques infectants.

Un vaccin bloquant la transmission (TBV) contre le *Plasmodium falciparum* sera sans doute un outil précieux dans le cadre d'un programme d'éradication du paludisme. Le Pfs230 est l'un des principaux candidats vaccins TBV ayant induit des anticorps qui empêchaient la formation d'oocystes chez les moustiques (12). Nous nous proposons de faire une revue de la littérature sur les vaccins bloquant la transmission, en particulier sur les vaccins Pfs230, Pfs48/45 et Pfs25.

## **2 OBJECTIFS**

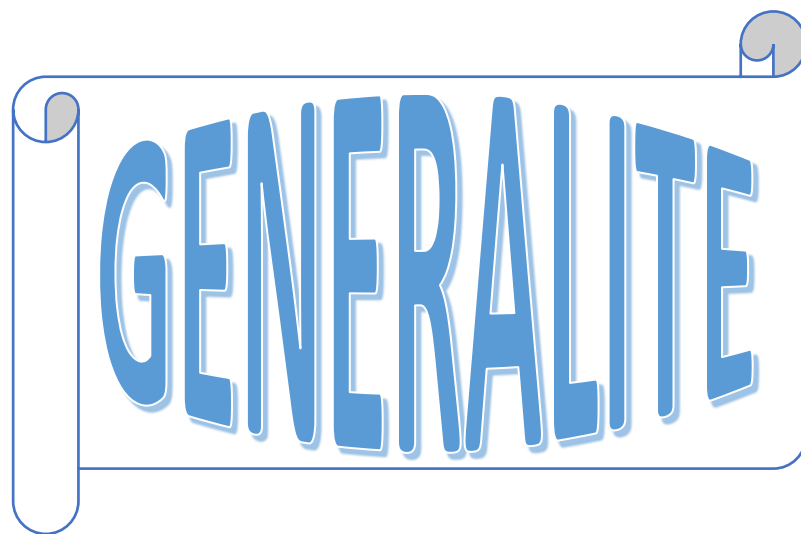
### **2.1 Objectif général**

Effectuer une revue de la littérature sur la réponse immunitaire humorale des vaccins bloquant la transmission du paludisme de 2010 à 2020 dans le monde.

### **2.2 Objectifs spécifiques**

- Décrire les vaccins bloquant la transmission du paludisme qui ont été testés dans les essais cliniques et épidémiologies dans le monde de 2010 à 2020 ;
- Décrire l'immunogénicité des vaccins bloquant la transmission du paludisme dans le monde de 2010 à 2020 ;
- Décrire l'efficacité des vaccins bloquant la transmission du paludisme dans le monde de 2010 à 2020 ;





# GENERALITE

### 3 GENERALITES

#### 3.1 Généralités sur le paludisme

##### 3.1.1 Définition :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolytante, causé par le développement et la multiplication d'abord dans le foie puis dans les globules rouges d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'Homme par la piqûre infectante des moustiques femelles du genre Anophèles (13). Cinq espèces différentes causent le paludisme chez l'homme (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. Knowlesi*). Parmi elles, *P. falciparum* est la plus dangereuse (3). Il existe aussi d'autres moyens de contaminations que sont les voies sanguines (transfusion sanguine), la transplantation d'organe et la transmission fœto-maternelle (14,15).

Cinq espèces sont reconnues pathogènes pour l'homme à savoir : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*. L'espèce *Plasmodium ovale* est constituée de deux sous-espèces *P. o. wallikeri* et *P. o. curtisi*, toutes deux également pathogènes pour l'homme. Une étude récente a rapporté l'évidence de cas d'infection humaine par *Plasmodium cynomolgi* (16).

##### 3.1.2 Agent pathogène

Les parasites responsables de paludisme chez l'homme appartiennent

Règnes : animal

Sous règnes : Protozoaires

Phylum : Apicomlexa

Classe : Sporozoea

Sous classe : Coccidia

Ordre : Eucoccidia

Famille : Plasmodiidae

Genre : *Plasmodium*

Les différences entre les espèces pathogènes résident 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).

*Plasmodium falciparum* est endémique essentiellement en zone tropicale : Afrique, Asie du sud-est, Amérique du sud, et Océanie. Il a une période d'incubation hépatique de 7-12 jours. Il provoque une fièvre tierce maligne et donne des formes graves et mortelles avec atteintes neurologiques (17). Il est capable d'envahir les hématies quel que soit leur âge. Le cycle intra érythrocytaire dure environ 36-48 heures. La taille des hématies parasitées est quasiment identique à celle des hématies non parasitées. A la microscopie, les parasites jeunes ont une forme en bague à chaton avec un anneau cytoplasmique mince appelés « rings ou anneaux » ; les trophozoïtes âgés ont une forme en bague plus élargie voir déformée. On note des tâches jaune orangé en coup d'ongle à la surface de l'hématie parasitée appelées tâches de Maurer (macules de formes et de dimensions inégales).

*Plasmodium vivax* est le plus répandu dans le monde. Il sévit en Asie du sud-est, Amérique du sud, Océanie et en Afrique sahélienne et de l'est. Il a une période d'incubation hépatique de 11-13 jours, il provoque une fièvre tierce bénigne et est responsable de recrudescence grâce aux formes dormantes dans le foie : hypnozoïtes (18). Dans le sang, il préfère envahir les réticulocytes pour engager une schizogonie de 48 heures. Il provoque la déformation irrégulière et l'augmentation considérable de la taille de la cellule hôte. A la microscopie, les anneaux ont une forme en bague avec un cytoplasme épais et un gros noyau ; les trophozoïtes âgés ont un cytoplasme digité ou fragmenté avec un gros noyau plus ou moins déformé et un pigment noir. On note des granulations de Schüffner dans l'hématie parasitée.

*Plasmodium ovale* sévit surtout en zone intertropicale africaine. Des études récentes ont montré l'existence de 2 sous-espèces sympatriques de *P. ovale* (*Plasmodium ovale curtisi* et *Plasmodium ovale wallikeri*)(19), présentes en Afrique et en Asie, non distinguables par la microscopie (20). Il a une période d'incubation hépatique de 15 jours. Il provoque une fièvre tierce bénigne et produit des hypnozoïtes. Il parasite les hématies jeunes pendant 48 heures en leur donnant une forme ovale et les hématies parasitées sont plus grande, par rapport aux hématies saines.

A la microscopie, les trophozoïtes jeunes ont une forme en bague avec un anneau cytoplasmique mince ; les trophozoïtes âgés ont une forme régulière avec des granulations et de pigment noir. On note l'apparition précoce des granulations de Schüffner dans l'hématie parasitée (granulations volumineuses). La gamétocytogénèse est inférieure à 7 jours et les gamétocytes sont arrondis (7-8 µm) avec un cytoplasme bleu pâle ou mauve et de fins pigments noirs peu

abondants. Les schizontes ont une taille moyenne de 10µm, 8-12 noyaux volumineux et de gros pigments noirs plus ou moins dispersés (18).

*Plasmodium malariae* est endémique dans les climats tropicaux : Afrique, Asie du sud, Amérique du sud et Océanie. Il a une période d'incubation hépatique de 15-21 jours. Il provoque une fièvre quarte. Il préfère se développer dans les hématies âgées et la schizogonie intra-érythrocytaire dure environ 72 heures. Il est associé à des faibles parasitémies inframicroscopiques pouvant durer toute la vie (18).

A la microscopie, les trophozoïtes ont une disposition en plaque équatoriale de la cellule hôte ; les trophozoïtes jeunes ont une forme en bague avec un anneau cytoplasmique épais et un gros noyau ; les trophozoïtes âgés ont une forme en bague très épaisse ou forme en drapeau (rectangulaire) avec un gros pigment noir, les schizontes ont un aspect en rosace avec 12 noyaux (18).

*Plasmodium knowlesi* est génétiquement proche de *P. vivax*. Cependant, microscopiquement il peut poser un problème de diagnostic différentiel avec *P. malariae*. Les schizontes comportent 16 noyaux. Il a une période d'incubation hépatique de 5 jours. Il est responsable de fièvre quotidienne avec une schizogonie intra-érythrocytaire de 24 heures (18).

### **3.1.3 Cycle biologique**

Les recherches entreprises ces dernières années pour la mise au point de nouveaux médicaments et de vaccins antipaludiques, ont considérablement enrichi la connaissance de la biologie du parasite. Ces recherches ont mis en évidence la complexité des relations hôtes parasite. Les plasmodies sont des protozoaires intra-cellulaires. Le cycle biologique des plasmodies est complexe du fait de l'existence de plusieurs stades parasitaires et de diverses niches de multiplication (21). Le cycle se déroule chez deux hôtes différents : l'anophèle (la reproduction sexuée et la sporogonie) et l'homme (les schizogonies hépatiques et intra érythrocytaire) (22).

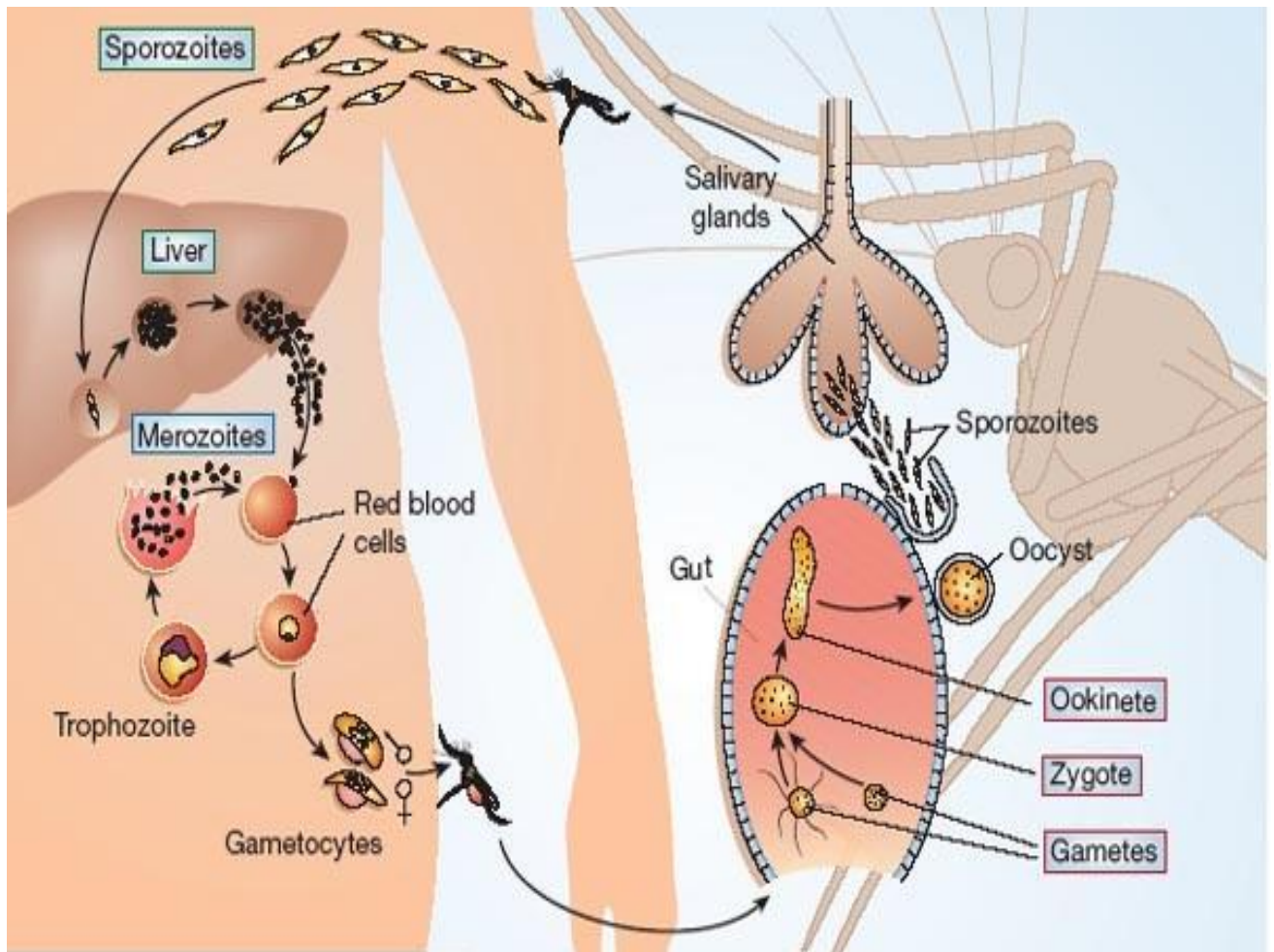
Le parasite sous forme de sporozoïte est injecté dans le sang chez l'homme par la piqûre de la femelle de l'anophèle, diptère culicidé et vecteur, à l'occasion d'un repas sanguin. Les sporozoïtes gagnent le système veineux porte qui les véhicule vers le foie en trente minutes – une heure. C'est la schizogonie hépatique. Des travaux ont montré que certains sporozoïtes restent plus longtemps au niveau des ganglions lymphatiques, constituant un premier point d'interaction avec le système immunitaire de l'hôte (23). Arrivés au niveau du foie, les sporozoïtes traversent plusieurs membranes cellulaires y compris celle des cellules de Küpffer et d'autres hépatocytes, pour finalement choisir un hépatocyte dans lequel le développement du

parasite se poursuit (24,25). Une multiplication intense se produit formant un corps bleu. Dans le cas de *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes restent à l'état latent sous formes dormantes, dénommées hypnozoïtes, responsables des accès de reviviscence à distance. A maturité, le corps bleu est lysé et il libère à partir de chaque sporozoïte, 20-30000 mérozoïtes selon l'espèce plasmodiale. Ces mérozoïtes sont libérés en paquets sous forme d'amas nommés mérosomes qui circulent dans le sinus hépatique et arrivés au niveau du capillaire extra hépatique, les mérozoïtes individuels sont libérés dans le torrent circulatoire. Chaque mérozoïte va envahir un érythrocyte et entamer le cycle de la schizogonie érythrocytaire. A l'intérieur de l'érythrocyte, chaque mérozoïte va former un anneau, ensuite un trophozoïte mur, puis un schizonte. A maturité l'érythrocyte infecté éclate et libère les mérozoïtes de seconde génération. En fonction de l'espèce, chaque schizonte donnera 8 à 32 mérozoïtes. L'éclatement synchrone des érythrocytes infectés est accompagné de la libération de médiateurs chimiques qui déclenchent l'accès fébrile. Dans le cas de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* cet événement se produit toutes les 48 heures donnant la fièvre tierce. Dans le cas de *P. malariae* l'éclatement synchrone survient toutes les 72 heures engendrant la fièvre quarte. Pour *P. knowlesi*, l'éclatement synchrone des schizontes survient toutes les 24 heures. Au bout d'un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes se différencient en formes sexuées : les gamétocytes mâles et femelle. Ces formes sont infectantes pour le moustique, hôte vecteur, permettent le cycle sporogonie et l'échange génétique entre les populations parasitaires (une des sources de diversité génétique) et la transmission à l'hôte humain.

Au moment d'un repas sanguin, en absorbant le sang, la femelle anophèle ingère tous les stades parasitaires et les éléments du sang. Seuls les gamétocytes échapperont en partie à la digestion en se transformant en zygote/ookinète. Le gamétocyte femelle suivra un processus biologique de maturation pour se transformer en macrogamète femelle à N chromosomes. Le gamétocyte mâle va subir un processus d'exflagellation, et donner des gamètes mâles à N chromosomes. Chaque gamétocyte mâle donne naissance à 6-8 microgamètes filiformes qui vont entrer en compétition pour féconder la macrogamète femelle ; un seul y parviendra formant le zygote. Le zygote évolue en œuf mobile ou ookinète qui se déplace, traverse la membrane péritrophique et échappe ainsi à la digestion du contenu de l'estomac du moustique.

L'ookinète se fixe sur la paroi externe de l'abdomen du moustique et se transforme en oocyste. L'oocyste se développe et à maturité, éclate pour libérer plusieurs centaines de sporozoïtes. Les sporozoïtes sont fusiformes et mobiles ; ils se déplacent vers la glande salivaire du moustique qu'ils envahissent. À ce stade, ils deviennent infectants, en l'attente d'un prochain repas de sang

au cours duquel ils seront injectés avec la salive du moustique chez un hôte humain, bouclant ainsi le cycle évolutif du parasite (26).



**Figure 1 :** Cycle du développement du *Plasmodium falciparum*

**Source :** Médecine : knockout malaria vaccine

### **3.1.4 Physiopathologie**

Les stades hépatiques et les gamétocytes ne donnent pas lieu à une manifestation clinique. L'éclatement des globules rouges infectés et la libération de pyrogènes malariques ou endogènes provoquent la fièvre (27). Au cours de la phase sanguine, les érythrocytes sont détruits par les parasites qu'ils hébergent.

En plus, les érythrocytes opsonines en présence de complément, subissent l'hémolyse ou sont phagocytés par les macrophages. Cette hémolyse contribue à l'implantation de l'anémie (28). L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée dans le foie en bilirubine. L'excès est éliminé dans les urines (hémoglobinurie). L'hémolyse brutale et massive est la cause du syndrome appelé "fièvre bilieuse hémoglobinurique" (29). Par ailleurs, l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite entraîne la précipitation dans son cytoplasme, de granules de pigment appelées hémozoïne (30). Ce pigment accumulé dans le cytoplasme du schizonte est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes. Il est phagocyté par les macrophages et les histiocytes (leucocytes mélanifères). Les thrombocytes, enfin, sont détruits par des mécanismes encore mal précisés (30).

L'augmentation du volume de la rate ou splénomégalie observée dans l'infection palustre est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (31). L'érythrophagocytose est accélérée par deux phénomènes : activation des macrophages et fixation d'immunoglobulines sur la paroi des érythrocytes, infectés ou non (31). L'activité de phagocytose concerne aussi le pigment parasitaire et les débris cellulaires. On observe une rate congestive, de consistance molle, dont la rupture est aisée à cause de la fragilité augmentée de la capsule.

L'hypertrophie des cellules de Küpffer chargées de la phagocytose des débris et des pigments avec obstruction des veines lobulaires (31). L'hépatomégalie est légère et ne survient qu'à la longue chez les sujets qui ont fait des accès palustres à répétition.

La formation de complexes antigènes-anticorps et leur dépôt dans la membrane basale cause une surcharge du rein et une diminution de la capacité d'épuration de cet organe, déjà anormalement sollicité en cas d'hémolyse (32). La thrombose des artérioles des glomérules rénaux, l'anoxie des cellules des tubes contournés et l'apparition de signes de glomérulonéphrite sont des phénomènes souvent observés. Une dégénérescence locale est possible, pouvant aboutir à la néphrose (complication fréquente pour *P. malariae*) (32). Le blocage rénal par destruction massive de globules rouges est le danger principal de la fièvre

bilieuse hémoglobinurique (29). La schizogonie de *P. falciparum* dans les organes nobles (cerveau, placenta) est à l'origine de complications redoutables dont le paludisme cérébral (31). Celle-ci se manifeste par des thromboses capillaires responsables de lésions vasculaires et hémorragiques, provoquant des altérations dégénératives des cellules nerveuses, entourées d'infiltrats cellulaires. Plusieurs théories expliquent ces phénomènes :

- Les obstacles mécaniques sur la circulation micro-capillaire et veineuse à cause d'une déformabilité diminuée des érythrocytes parasités et de la formation de "rosettes". Ces derniers sont constitués d'un globule rouge parasité auquel adhèrent, par un mécanisme non élucidé (les antigènes et les immunoglobulines exposés à sa surface joueraient un rôle), des érythrocytes normaux (31). Ces phénomènes causent une diminution du débit circulatoire et un coma métabolique réversible ;

- L'adhérence immunologique de globules rouges parasités à l'endothélium vasculaire postcapillaires causant des ralentissements circulatoires importants (33). Cette adhérence serait sous la dépendance de certaines protéines de surface des globules rouges parasités visibles au microscope électronique (protubérances ou "knobs"), des lymphocytes T CD4+, de certaines interleukines, en particulier du TNF, et de récepteurs endothéliaux du type ICAM-1 (33).

## **3.2 Immunologie du paludisme**

Elle se développe graduellement après une longue exposition aux infections plasmodiales à répétition dans les zones où le niveau de la transmission est élevé (zone stable). L'immunité stérilisante semble très rare puisque la prévalence parasitaire chez l'adulte approche 100% dans les zones endémiques (34). Les mécanismes exacts soutenant l'acquisition de l'immunité au paludisme sont mal compris, mais il est clair que les réponses innées jouent un rôle important (35).

Le système immunitaire humain comprend deux branches : l'immunité innée présente à la naissance, de mise en place rapide, non spécifique et l'immunité acquise, spécifique et de mise en place lente. Ces deux branches sont nécessaires et coopèrent pour assurer une réponse immunitaire anti-palustre efficace.

### **3.2.1 Immunité innée du paludisme**

#### **3.2.1.1 Rôles des cellules**

##### **3.2.1.1.1 Les granulocytes**

**Morphologie :**



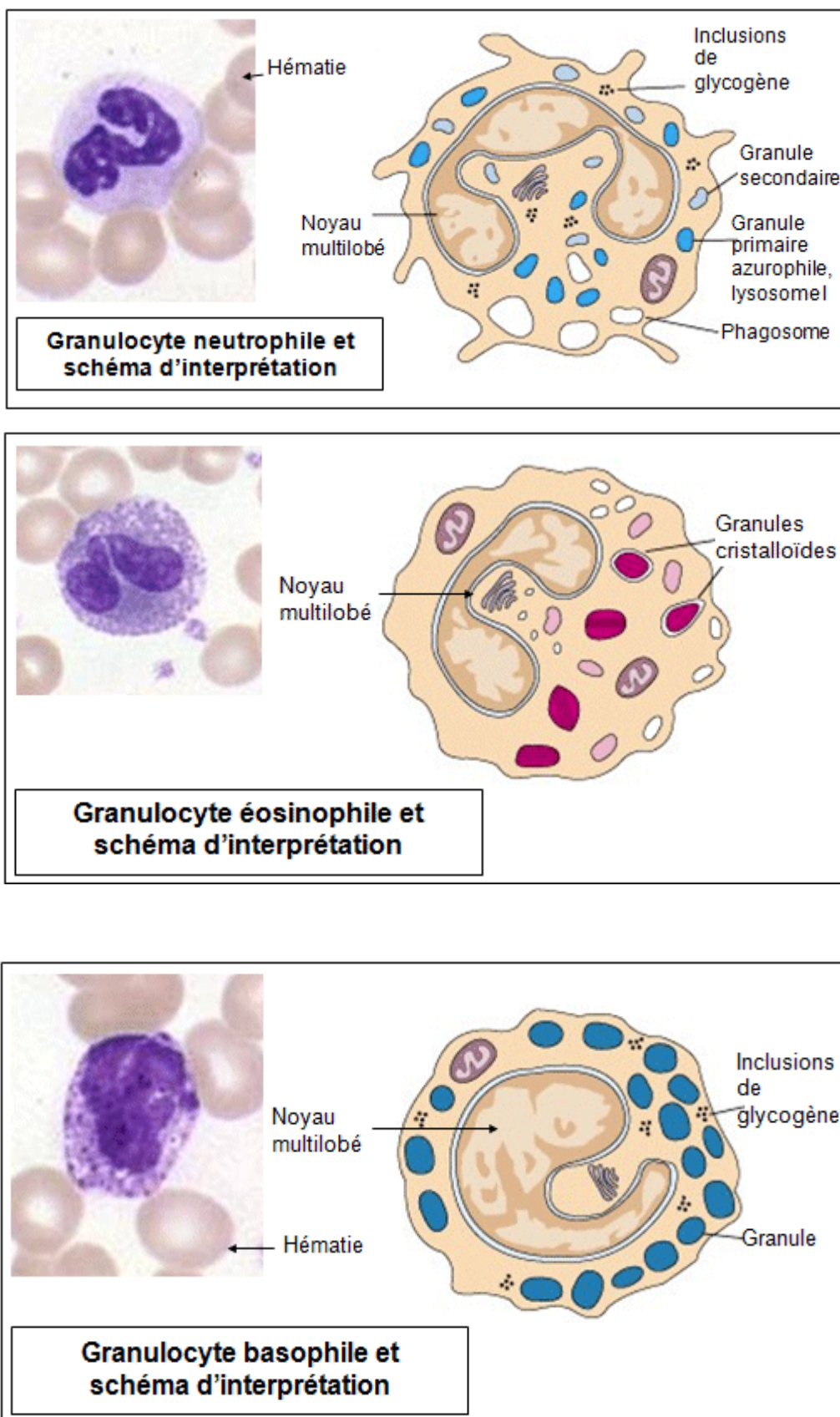


Figure 2 : Structure des Granulocytes

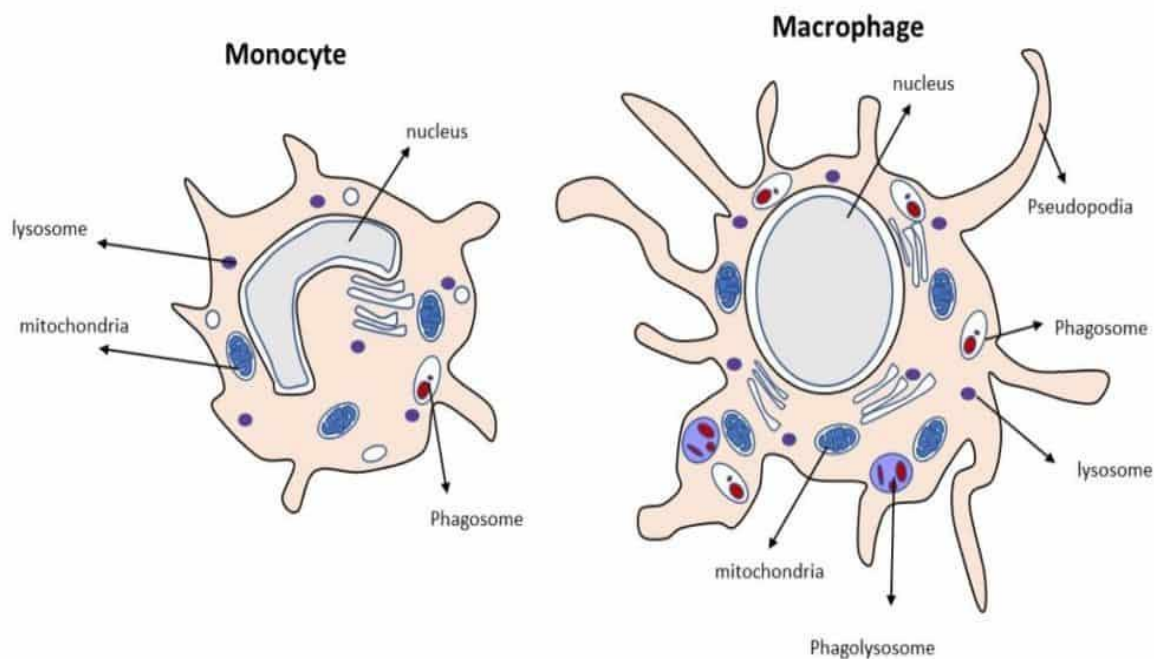
Source : acces.ens-lyon.fr

Les granulocytes ou polynucléaires sont des leucocytes caractérisés par un noyau polylobé et la présence de granules dans leur cytoplasme. Il existe 3 types de granulocytes : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles.

Les neutrophiles sont les plus nombreux et représentent les premières cellules phagocytaires. Il a été montré qu'ils sont capables de phagocyter les mérozoïtes (36). Ils expriment à leur surface des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et des récepteurs du complément. Ce qui facilite la phagocytose des parasites par l'intermédiaire du complément et des anticorps présents dans les sérums d'individus exposés (36). Des cytokines telles que le TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , le GM-CSF et IL-1 $\beta$  activent les neutrophiles et induisent significativement la phagocytose des mérozoïtes (37). L'expression du Human Leucocyte Antigen-B35 a été aussi associée à la résistance à l'infection palustre (38).

### 3.2.1.1.2 Monocytes/macrophages

#### Morphologie :



**Figure 3 :** Structure de monocyte/macrophage

Source : [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

Les monocytes ont pour origine la moelle osseuse et sont libérés dans la circulation périphérique. Ce sont de grosses cellules mesurant 15 à 30 µm, avec un noyau en réniforme caractéristique. La membrane plasmique à un contour irrégulier et le cytoplasme contient de nombreux lysosomes. Ils représentent 5-10% des leucocytes et sont morphologiquement et fonctionnellement hétérogènes (39).

Le marqueur spécifique des monocytes est le CD14. Ils peuvent exprimer également le CD16 et la co-expression de CD14 et de CD16 permet de distinguer 3 sous-classes de monocytes :

- les monocytes CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> dits « monocytes classiques » ; ayant pour rôle le recrutement des neutrophiles sur le site de l'inflammation.
- les monocytes CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> appelés « monocytes pro-inflammatoires » sécrétant de cytokines pro-inflammatoires et
- une population dite intermédiaire exprimant CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> appelés aussi monocytes anti-inflammatoires, sécrétant principalement l'IL-10.

Les monocytes se différencient en macrophages dans les tissus. Ces macrophages sont groupés en sous-populations ayant des fonctions différentes selon leur mode d'activation.

Les monocytes/macrophages secrètent des facteurs solubles comme les cytokines et libèrent l'oxyde nitrique (NO), les radicaux libres oxygénés (O<sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>) et le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Ces monocytes peuvent également inhiber la croissance des parasites par le mécanisme d'inhibition cellulaire dépendante des anticorps (ADCI) (40).

### **3.2.1.1.3 Cellules dendritiques**

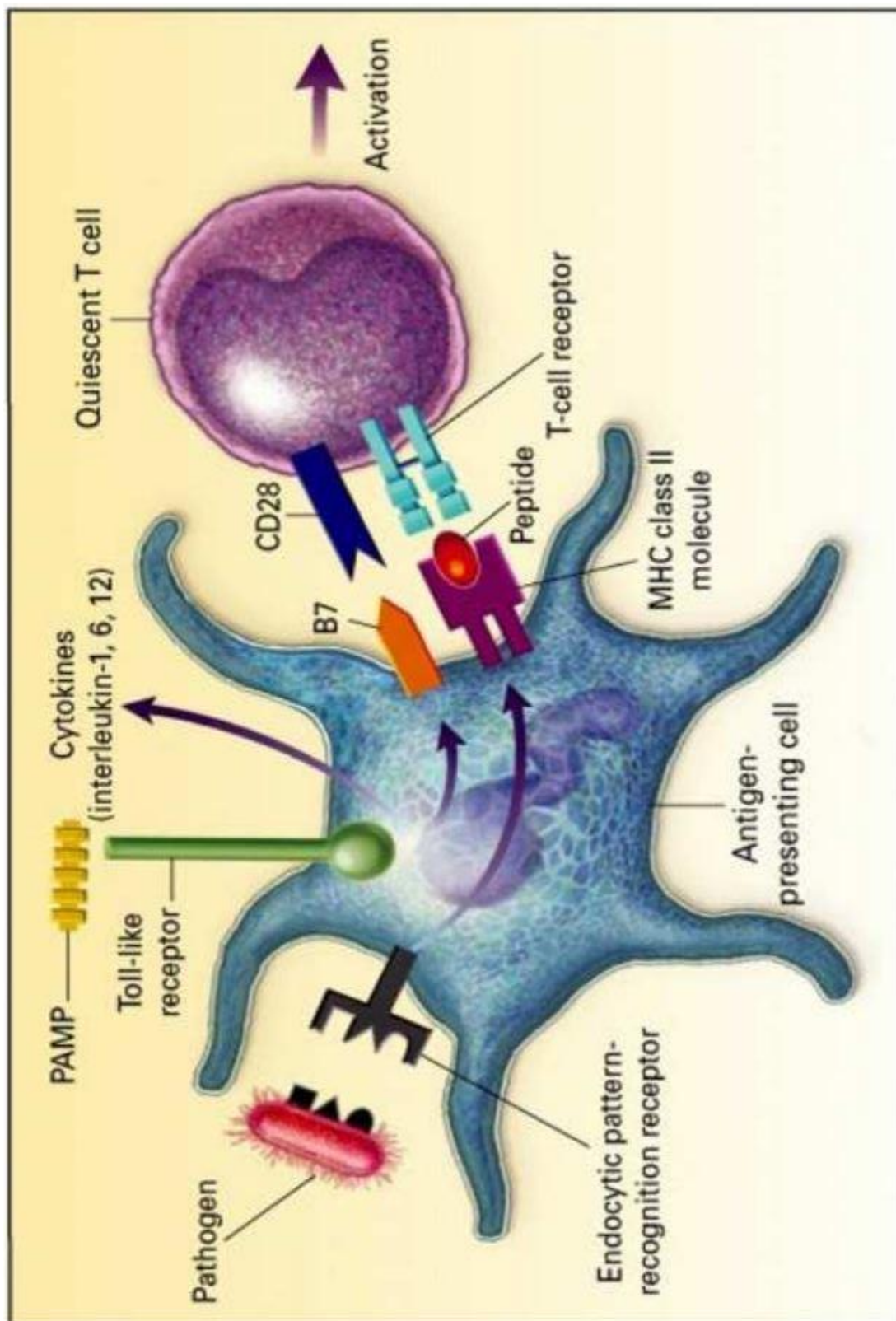


Figure 4 : Structure des cellules dendritiques

Source : medicinus.net

Les cellules dendritiques (CDs) constituent la première ligne de défense du système immunitaire. Elles sont issues de la moelle osseuse et se subdivisent en deux groupes : les CDs myéloïdes et les CDs plasmacytoïdes (41).

Les CDs plasmacytoïdes dérivent de cellules précurseurs issues de la moelle osseuse et colonisent primairement et secondairement les tissus lymphoïdes (thymus, rate, foie et ganglions lymphatiques) et y résident (42).

Les CDs ont une capacité migratoire et de présentation d'antigènes au niveau des organes lymphoïdes secondaires plus accrue que les macrophages qui vivent et meurent sur place après recrutement par les tissus. Ce sont les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (42).

Les CDs sont fondamentaux pour l'initiation de la réponse immune par éducation des cellules B et T, qui sont les cellules effectrices de l'immunité acquise. Les différents sous-groupes de CD sont repartis dans les tissus périphériques et dans le sang, reconnaissent les molécules de surface exprimées par les microbes et sécrètent des cytokines. Sous l'influence d'un stimulus inflammatoire, les CDs sont activés et entament leur processus de maturation conduisant à l'activation et à l'initiation de la réponse cellulaire T (42).

#### **3.2.1.1.4 Cellules tueuses naturelles**

Les cellules tueuses naturelles (Natural killer ou NK) sont des types de lymphocytes, qui sont principalement trouvés dans le sang périphérique, la rate et dans la moelle osseuse. Elles constituent un composant important du système immunitaire inné (42).

Ces cellules jouent un rôle majeur dans la destruction des cellules infectées par les virus et des tumeurs. Leur rôle dans la protection contre l'infection palustre reste encore à être élucidé. Il a été prouvé que l'activité des NK augmente chez les sujets infectés par le Plasmodium et que cette activité dépend de la parasitémie et du taux d'IFN- $\gamma$ . Une autre étude a montré que lorsque les cellules mononuclées du sang périphérique sont exposées aux globules rouges parasités, les NK sont les premières à produire l'IFN- $\gamma$  (43). La production d'IFN- $\gamma$  semble être liée à la fois à un contact direct entre les globules rouges parasités et les cellules NK et aussi à la présence des cellules accessoires lymphoïdes et myéloïdes (42).

#### **3.2.1.1.5 Cellules T tueuses naturelles**

Les cellules T tueuses naturelles (Natural killer T cells : NKT) sont des cellules de l'immunité innée récemment décrite et ayant les mêmes caractéristiques que les cellules NK et les cellules

T. Leur capacité à produire une grande quantité de cytokines après activation leur permet d'établir une immunité innée et adaptative (44).

L'activation des cellules NKT leur permet le recrutement et l'activation des cellules dendritiques, des NK, des CD4+ et CD8+. Le rôle des cellules NKT comme cellule T helper dans la régulation de la réponse humorale anti-palustre in vivo a été confirmé plus tard par deux études indépendantes. Les cellules NKT semblent ne pas avoir un rôle clair dans la réponse immune contre le stade érythrocytaire (42).

### **3.2.1.1.6 Cellules T gamma-delta**

Ce sont des sous-classes de lymphocytes ayant plusieurs caractéristiques des cellules de l'immunité innée, qui leur permet une activation rapide après la reconnaissance des ligands. Les cellules T  $\gamma\delta$  réagissent avec une grande variété de cellules incluant les cellules de l'immunité innée, les cellules T, les cellules B aussi bien que les tissus non-immuns. Elles induisent les réponses innée et adaptative et peuvent promouvoir la réparation et la cicatrisation (44).

Elles ont les mêmes caractéristiques que les cellules NK et NKT, telle que la capacité de sécréter une grande quantité de cytokines pro-inflammatoires et une activité cytolytique contre les tumeurs et les pathogènes. Il est connu que les T  $\gamma\delta$  constituent une forme de cellules à part de la réponse immune contre *P. falciparum*. Il a été observé que les cellules T  $\gamma\delta$  inhibent le développement des formes asexuées sanguines de *P. falciparum* par le mécanisme de cytotoxicité dépendant de l'exocytose des granules. En plus des études ont montré que *P. falciparum* induit une expansion des T  $\gamma\delta$  jusqu'à 30% des cellules T circulant chez l'homme suggérant leur rôle potentiel dans la clairance des parasites (45).

### **3.2.1.2 Rôle du complément**

Le complément est présent dans le sérum d'une façon naturelle en dehors toute stimulation antigénique. Ce système nommé par C joue un rôle important dans la défense contre les pathogènes par l'opsonisation, la réponse inflammatoire, l'élimination des complexes antigène anticorps ou par destruction des pathogènes. Il est constitué d'une trentaine de protéines membranaires et plasmatiques (46).

Le système de complément connaît trois voies d'activation :

- La voie classique ; activée par reconnaissance d'un complexe antigène-anticorps
- La voie alterne ; par fixation directe sur le pathogène

- La voie des lectines ; par fixation des polysides sur la surface des pathogènes

Ces trois voies diffèrent par leur mode d'activation. Elles aboutissent toutes à la formation de deux complexes à activité enzymatique : C3 et C5 convertases (46). Au cours du paludisme le système du complément est activé par les antigènes exprimés à la surface des globules rouges parasités (47).

L'hémoglobine et l'hématine libérés par la lyse intravasculaire des érythrocytes infectés par *P. falciparum* ont des propriétés inflammatoires et peuvent activer le complément (48,49).

Chez des enfants faisant le paludisme simple un taux faible de C3, C4 et C1 qui a été observé. Selon l'étude de Wenish, l'activation de la voie classique aussi bien que de la voie alterne est associée à une augmentation de bébé, Sc5b-9 et de C4 (47). La voie des « Mannose Binding Lectines » (MLB) quant à elle pourrait être activée par la liaison des lectines aux érythrocytes infectés. Ainsi un déficit en lectine liant les mannoses, peut compromettre la capacité de l'organisme à lutter contre le paludisme (50,51). Les fractions C3 et C5 obtenues par clivage de C ont des propriétés chimiotactiques permettant le recrutement des cellules inflammatoires (52).

### **3.2.2 Immunité adaptative du paludisme**

L'immunité adaptative se caractérise par sa spécificité pour l'agent pathogène. Son apparition remonte environ à 200 millions d'années avec l'acquisition de nouveaux outils et la mise en place de mécanismes plus complexe de défense de l'organisme (46). Les mécanismes précurseurs de cette immunité ne préexistent pas mais s'acquièrent spécifiquement face à un pathogène donné. Ainsi les effecteurs sont conservés et mis en mémoire. Le système immunitaire se construit au cours de la vie de l'individu en fonction des micro-organismes qu'il rencontre. Les composants humoraux aussi bien que cellulaires participent à l'immunité adaptative (46).

#### **3.2.2.1 Rôles des lymphocytes T et B dans le paludisme**

L'activité phagocytaire des cellules de la lignée monocyte/macrophage et des polynucléaires neutrophiles vis-à-vis des hématies parasitées, ou des parasites libres et de leurs débris, a été rapportée depuis longtemps (53). Cette phagocytose est directe ou indirecte. L'internalisation du matériel parasitaire ou érythrocytaire par le macrophage sera suivie d'une protéolyse des antigènes de Plasmodium et certains de leurs dérivés peptidiques seront sélectionnés et exprimés à la surface cellulaire, en association à des molécules de présentation des antigènes, des molécules HLA. Leur reconnaissance par le TCR des cellules T déclenche l'activation des

lymphocytes T qui possèdent un rôle critique en tant que cellule effectrice dans l'immunité contre les stades sanguins. Les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> interviennent directement par une activité cytotoxique. Les cellules T CD4<sup>+</sup> agissent indirectement par le contrôle et l'activation d'autres cellules effectrices via les lymphokines. En effet des études menées chez la souris ont montré que deux des fonctions des CD4<sup>+</sup> les plus connus, à savoir la stimulation des monocytes/macrophages comme cellules effectrices de la réaction inflammatoire et la coopération avec les lymphocytes B dans la synthèse des immunoglobulines sont accomplies par deux sous populations différentes (54,55). Dans le premier cas il s'agit de Th1 (T helper type 1) et dans le second des Th2 (T helper type 2) ; ces différentes cellules secrètent de nombreuses cytokines (56).

Les lymphocytes Th1 seraient impliqués dans la réponse immunitaire dirigée contre les stades pré-érythrocytaires et érythrocytaires (55). Lorsqu'elles sont activées par les antigènes parasitaires, elles secrètent entre autres des médiateurs comme l'IL-2, l'IFN- $\gamma$ , la lymphotoxine ou le TNF- $\beta$  et l'IL-3. Les cytokines produites par les lymphocytes Th2 sont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL13 qui favorisent la production d'anticorps par les cellules B (57). D'autres sous populations ont été décrites plus tard notamment les Th17 et les T reg. Le rôle des cellules Th17 et des T reg dans la protection contre le paludisme reste à explorer. Les cellules T CD8<sup>+</sup> se subdivisent en trois sous-groupes selon l'expression de CD62 et de CD127. Les cellules T mémoires expriment à la fois CD62 et CD127L : CD62L<sup>+</sup> CD127<sup>+</sup> (42).

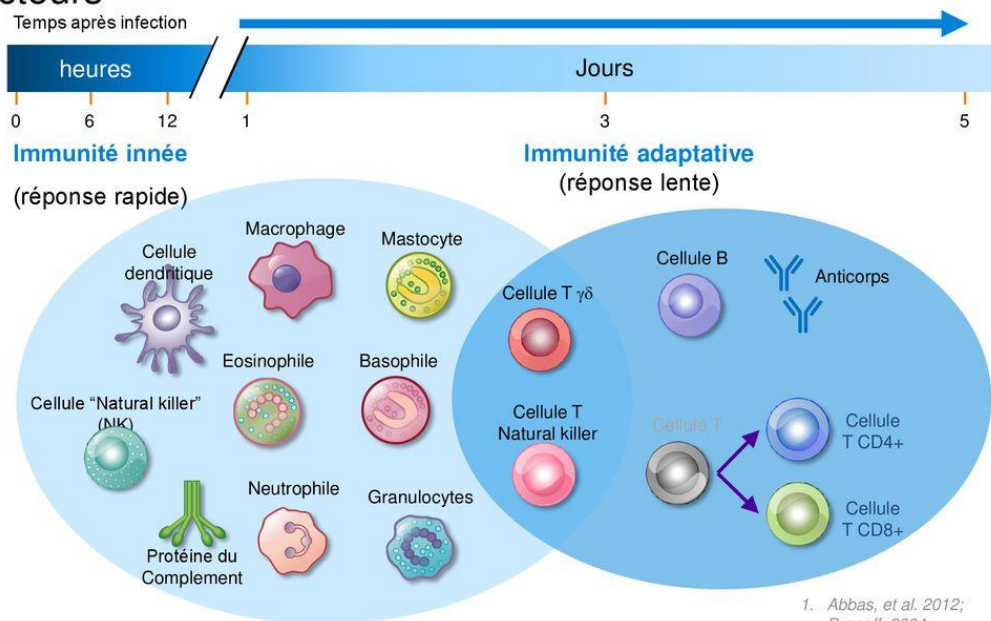
Les lymphocytes B arrivent à maturation au sein de la moelle osseuse. Lorsqu'ils quittent cette dernière, chacun exprime sur sa membrane un récepteur de liaison à l'antigène spécifique. Le récepteur des cellules B (BCR, de B-cell Receptor) est constitué principalement d'une molécule d'anticorps membranaire qui ne reconnaît qu'un seul antigène donné.



## Il existe deux types d'immunité : innée et adaptative



### Acteurs



**Figure 5** : Réponse immunitaire innée et adaptative

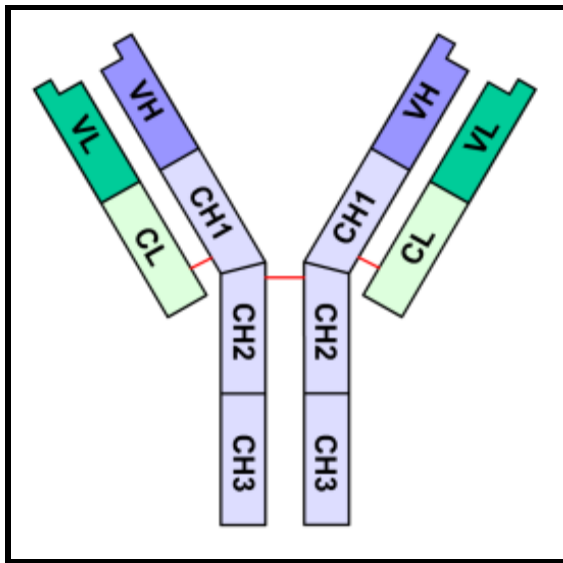
Source : Abbas, et al. 2012 ; Dranoff, 2004

### 3.2.2.2 Immunité humorale dans le paludisme

Les cellules B, les seules capables de se différencier en plasmocytes sécrétant d'anticorps, jouent un rôle important dans l'immunité humorale. Elles constituent 15% des lymphocytes (42). Dans la rate le centre germinatif est l'un des sites essentiels pour l'initiation et la prolifération des cellules B activées. En réponse aux antigènes trois événements importants de différenciation des cellules B prennent place dans le centre germinatif : la maturation de l'affinité, la commutation isotypique des immunoglobulines et la constitution de cellules B mémoires qui se différencient rapidement dans le plasma lors d'un second contact avec l'antigène (42).

Chez les sujets vivant en zone d'endémie palustre, l'infection induit une forte réponse humorale avec production d'IgM et IgG ainsi que d'autres isotypes (58). Plusieurs études sont en faveur d'un rôle prépondérant des anticorps dans l'immunité contre le Plasmodium : le transfert passif d'IgG purifiées de sérums immuns aux sujets non immuns protège contre le paludisme (59). Les nourrissons sont protégés contre le paludisme pendant les premiers mois de leur vie grâce aux anticorps maternels d'isotypes IgG (60). Dans des études longitudinales, la prévalence et le niveau des anticorps anti-plasmodiaux étaient associés à la protection contre le paludisme

clinique (61). Les mécanismes effecteurs des anticorps sont : l'opsonisation, la neutralisation ou le blocage, l'activation du complément et de la cytotoxicité anticorps dépendante. Les sous-classes d'IgG, particulièrement les sous classes cytophiliques IgG1 et IgG3 jouent un rôle important dans l'immunité anti-palustre. Ces anticorps cytophiliques se fixent par leur fragment cristallisable (Fc) aux récepteurs des monocytes, conduisant à l'activation de ces cellules lesquelles inhiberaient la croissance du parasite. C'est le mécanisme d'ADCI (62). Par ailleurs des cas de protection liée à un taux élevé d'IgG2 ont été rapportés. Une étude plus récente a montré que le génotype FcγRII R131H peut influencer les réponses des sous classes d'IgG à la protection contre le paludisme et les porteurs de l'allèle H ont un niveau élevé d'IgG2 chez les peulhs (63). Il existe une association entre le taux d'anticorps et la protection contre le paludisme. La réponse anticorps peut être influencée par l'âge, l'exposition, le taux de transmission et les facteurs génétiques de l'hôte (42).



**Figure 6** : structure de l'immunoglobuline G (IgG)

Source : <https://www.news-medical.net/>

### **3.2.3 Immunité bloquant la transmission du paludisme**

L'immunité dirigée contre les stades sexués peut être divisée en deux types. Le premier type correspond à l'immunité dirigée contre les gamétocytes chez l'hôte humain et le second l'immunité contre les stades sexués chez le moustique. Par ailleurs chez le moustique, des études ont montré que des protéines antigéniques de surface communes au gamétocyte et au

gamète telles que Pfs48/45 et Pfs230 ainsi que certaines du zygote et de l'ookinète (Pfs25) sont in vitro des cibles potentielles d'anticorps monoclonaux bloquant la transmission.

Des sérums bloquant la transmission ont été trouvés chez des individus vivant en région endémique lors d'études réalisées en Afrique et en Asie. L'activité bloquante de sérums d'individus vivant en Nouvelle Guinée était associée à la présence d'anticorps dirigés contre l'antigène Pfs230 alors que celle observée au Cameroun était associée aux taux d'anticorps dirigés contre Pfs48/45.

Le complément reste actif pendant plus de 8 heures dans l'abdomen du moustique. Des études in vitro ont montré que les anticorps anti-Pfs230 et anti-Pfs48/45 en coopération avec ou sans le complément provoquent la lyse rapide des gamètes et du zygote chez le moustique. Les anticorps agissant sans la coopération du complément provoqueraient un encombrement stérique afin de prévenir la fécondation comme dans le cas du fragment Fab de l'anticorps monoclonal dirigé contre Pfs48/45. Les immunoglobulines G seraient capables d'empêcher le développement de l'oocyste et le fragment Fab à lui seul était capable de prévenir l'enkystement de l'ookinète dans l'épithélium de la paroi stomacale.

L'immunité naturelle bloquant la transmission du paludisme peut aussi être à médiation cellulaire. Les mécanismes impliqués sont encore mal connus.

En 1994, l'équipe de Ranawaka démontrait que la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps intervenait dans le mécanisme bloquant la transmission en empêchant la fécondation des gamètes. Des cellules phagocytaires ainsi que certaines cytokines comme l'INF- $\gamma$ , le TNF- $\alpha$ , l'IL-2 et l'IL-4 y participent (64).

### **3.2.4 Les antigènes Pfs230**

Pfs230, une protéine de parasite qui est exprimée au cours du développement sexuel chez l'hôte humain comme une grande protéine d'environ 230 kDa, est connu pour contenir diverses substitutions d'acides aminés à travers la protéine ; cependant, la fonction de ces changements est inconnue. La protéine recombinante Pfs230 domaine 1 (également identifié comme Pfs230D1M), qui comprend environ 10% de la protéine entière Pfs230 est également connu pour contenir des variants alléliques mineures en comparaison NF54 ou le clone 3D7 de NF54. Pfs230 est aussi à base de cible TBA sur la base des observations faites sur les études chez les animaux que les anticorps polyclonaux et monoclonaux de l'antigène spécifique confèrent des activités de blocage de la transmission en SMFA. Le précurseur Pfs230 entier de 360 kDa est exprimé dans les gamétocytes, dans les érythrocytes, et est appelé à devenir une protéine mature

de 300 kDa après translocation à la surface des gamètes émergeant fraîchement des érythrocytes. La présence de la protéine Pfs230 est logique avec l'immunité anti-Pfs230 observée chez les populations exposées au paludisme, ce qui a fait penser en anticipation qu'un vaccin à base de Pfs230 pourrait être naturellement boosté par l'infection palustre. Dans les études sur les animaux, pour faciliter la production de protéines recombinantes, plusieurs sous-domaines N-terminaux avec cette protéine de 300 kDa ont été testés et ont prouvé qu'ils sont capables d'induire des anticorps fonctionnels pouvant bloquer la transmission. Sur la base de ces résultats, utilisant une stratégie qualitative de conception, LMIV a développé et fabriqué un Pfs230D1M recombinant correspondant à la séquence de positions #542-#736 d'acides aminés de Pfs230 entier utilisant *Pichia pastoris* comme système de production. Le Pfs230D1M recombiné de 20-kDa conjugué à EPA permet d'obtenir une forte activité de blocage de la transmission chez les souris, les rats et les singes Aotus. Pfs230D1M-EPA conjugué à l'Alhydrogel® a été testé en phase chez les adultes aux USA (2015) et au Mali (2015-2016) sous le numéro NIAID Protocol #15-I-0044 et a démontré une tolérance et une immunogénicité aussi bien chez les sujets neufs que chez adultes exposés au paludisme. Bien que l'adjuvant AS01 ne soit pas encore dans les vaccins ayant une licence, l'un des composants immunostimulants, monophosphoryl lipide (MPL), est un composant d'un vaccin contre le papillomavirus humain autorisé de GSK, et le système d'adjuvant AS01 a été un élément clé de Mosquirix™ (RTS, S 25 µg / AS01E) et RTS, S / AS01B (RTS, S 50 µg / AS01B) qui a été largement testé chez les enfants et les adultes à travers l'Afrique. Ainsi, le chemin le plus logique et sûr de notre plan de développement clinique TBV était d'évaluer Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA en association avec AS01. Compte tenu de la disponibilité de l'adjuvant de nos partenaires GSK et un solide profil de tolérance, AS01E (MPL + 25 µg QS21 formulation liposomale) plutôt que AS01B ont été utilisés pour la formulation finale (pour cette étude, AS01 est AS01B dilué avec un conjugué / antigène dans la formulation à une dose équivalente à 25 µg de MPL et 2 µg de QS21 dans une dose de 0,5ml). Cela a induit des réponses immunitaires améliorées avec AS01B et AS01E par rapport à Alhydrogel®, tout en maintenant un solide profil de sécurité, en collaboration avec les principaux vaccins bloquant la transmission des candidats de LMIV, Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA. La présente étude tente d'explorer l'utilisation de Pfs25M-EPA /AS01 et Pfs230D1M-EPA /AS01 au dosage complet et fractionné pour déterminer la dynamique de sécurité, l'immunogénicité, l'activité fonctionnelle, et de blocage de la transmission.

### 3.2.5 Les antigènes Pfs25

Contrairement à Pfs230, 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 (65). L'infime quantité de protéine exprimée au cours de la gamétocytogénèse n'est pas capable de provoquer une réponse humorale naturelle détectable. C'est un polypeptide de 25 kDa constitué de 217 acides aminés avec 22 résidus cystéines et est exprimé à la surface du zygote et de l'ookinète (64). La séquence GPI (glycosyl phosphatidyl inositol) qui ancre la protéine à la membrane est glycosylée par des résidus de mannose et de glucosamine et contient de l'acide palmitique et de l'acide myristique. La protéine disparaît au fur et à mesure de la pénétration de l'ookinète dans la paroi stomacale et au cours de la formation de l'oocyste. Des anticorps monoclonaux anti-Pfs25 ont été reconnus capables d'empêcher la transmission de gamétocytes de sujets naturellement infectés aux moustiques (66). Quoique les mécanismes de blocage de la transmission ne soient pas bien connus, Il est reconnu que l'antigène est très immunogène et que l'action de ces mécanismes se situerait dans les étapes de passage de l'ookinète dans la paroi stomacale du moustique. Pfs25 a longtemps été un candidat principal pour une TBV du paludisme, toutefois Pfs25 soluble recombinant est faiblement immunogène. Les chercheurs et collaborateurs du LMIV ont conjugué chimiquement Pfs25 à l'exo protéine A (EPA), une protéine mutante et détoxifiée de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Ces conjugués ont induit des réponses d'anticorps significativement plus élevées chez les souris, les lapins et les singes rhésus que le non conjugué de Pfs25 (67,68). La protéine conjuguée, recombinant EPA, ne constitue pas une composante de tous les vaccins homologués, mais a été largement étudié en tant que composant du conjugué des vaccins contre la typhoïde et la shigellose et les études précédentes de phase 1 de TBV du LMIV / MRTC étaient portées sur Pfs25H, Pfs25M et Pfs230D1M formulés avec l'Alhydrogel®.

## 3.3 Vaccins anti-palustres

### 3.3.1 Définition :

Un vaccin est une préparation à caractère antigénique issu d'un agent pathogène (parasites, bactéries, virus) qui lorsqu'elle est administrée à un individu réceptif à la maladie ne manifeste pas la maladie ; mais prépare l'organisme à reconnaître et ainsi induire une réponse immunitaire protectrice (humorale et/ou cellulaire) tout en gardant en mémoire la structure de l'antigène et s'opposera à toute infection ultérieure même si cet organisme n'avait pas auparavant rencontré l'agent pathogène en question (69).

### **3.3.2 Les différents types de candidats vaccins**

La mise au point d'un vaccin anti-palustre a connu des progrès importants. Plusieurs équipes de chercheurs, mènent actuellement des travaux orientés sur l'identification, la synthèse et l'emploi d'antigènes vaccinaux issus des stades de développement parasitaire, permettant ainsi le blocage du cycle de développement du parasite.

#### **3.3.2.1 Les vaccins pré-érythrocytaires ou hépatiques**

Pendant le stade hépatique, le parasite mûrit dans les hépatocytes. Une immunité à médiation cellulaire (la réponse Th1) est donc pensée comme critique. Cela implique des lymphocytes qui peuvent alors cibler et détruire les cellules du foie infectées, détruisant ainsi les parasites se développant. L'immunité spécifique envers les stades hépatiques ne peut être réalisée que par une action coordonnée des cellules T CD8+ et des anticorps spécifiques, qui collaborent avec les cellules Natural killer (NK) et les macrophages (MA). L'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ) y joue un rôle important (35). Puisque les antigènes du stade hépatique peuvent être exposés relativement longtemps, augmentant avec l'exposition à l'infection naturelle, ils peuvent renforcer la réponse immune du vaccin (17).

**Exemples :** PfSPZ, RTS, S

#### **3.3.2.2 Les vaccins érythrocytaires**

Pendant le stade érythrocytaire, le parasite est caché dans les globules rouges. Puisque les globules rouges n'expriment pas les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité I ou II, la réaction immunitaire est à la charge des anticorps et les processus associés. Par exemple, la médiation cellulaire cytotoxique dépendante des anticorps et le complément lytique pourraient jouer un rôle dans l'élimination des globules rouges infectés (17).

Les vaccins dirigés contre le stade sanguin asexué ont pour objectif de réduire le niveau de la parasitémie et la maladie. Ils agissent en permettant le blocage de l'infection des hématies avec des anticorps et/ou la destruction des hématies infectées.

**Exemples :** MSP-1, AMA-1

#### **3.3.2.3 Les vaccins ciblant le stade sexuel du parasite**

La réaction immunitaire aux stades sexuels dépend du transfert de l'anticorps de l'hôte chez le moustique pendant le repas sanguin. L'anticorps humain neutralise alors les stades sexuels avant qu'il n'ait l'opportunité de mûrir et de se développer en sporozoïte (17).

Des vaccins contre le stade sexué visent à prévenir la transmission par des anticorps pouvant bloquer le développement du parasite chez le vecteur. Les récipiendaires de ces vaccins seraient des populations vivant dans des zones de faible transmission. Ce type de vaccin serait utile en combinaison avec des vaccins ciblant d'autres stades de développement du parasite. Les antigènes susceptibles de susciter la production d'anticorps bloquant la transmission comprennent Pfs230, Pfs48/45 et Pfs25 (70).

### **3.3.3 Phases de développement clinique d'un vaccin**

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 suite aux 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 (71). 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 (72,73). Ces essais en zone d'endémie exigent qu'ils y existent 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 comportent classiquement 3 phases :

#### **3.3.3.1 Les essais de Phase I**

Ils correspondent à la première administration du candidat vaccin chez l'homme. Ces essais évaluent la tolérance et l'immunogénicité du candidat vaccin. Le nombre de volontaires est réduit : environ 10-120 personnes, d'abord chez les adultes puis chez les enfants. En phase I on peut aussi tester différentes doses et différents schémas de vaccination. Les essais en phase I portant sur des participants non exposés au paludisme ont été dénommés essais de phase Ia et

ceux chez les participants vivant en zone d'endémie et naturellement exposés au paludisme ont été dénommés essai de phase Ib.

### **3.3.3.2 Les essais de Phase II**

Le but de ces essais est d'établir la preuve de la protection conférée par le candidat vaccin. Un effectif plus important est inclus (n=200-600) ; cette phase évalue l'efficacité, l'immunogénicité et continue d'évaluer la tolérance du vaccin. On distingue les essais de phase 2a, où la protection est évaluée suite à « un challenge artificiel » ; c'est-à-dire à une épreuve d'infection expérimentale des participants. Les essais de phase 2b portent sur les populations réellement à risque et exposées à l'inoculum parasitaire naturel.

Dans le processus du développement clinique, la décision critique de poursuivre le développement du vaccin, est prise suite aux résultats obtenus en phase II.

### **3.3.3.3 Les essais de Phase III**

Ils confirment 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.

### **3.3.3.4 Les essais de Phase IV**

Ces essais comportent les évaluations après la mise sur le marché ("post-licensing monitoring") du vaccin. Il s'agit non seulement de l'évaluation continue de l'efficacité du vaccin, mais aussi de l'amélioration des pratiques vaccinales et de la détection des effets secondaires rares. Ils visent à améliorer le mode d'administration, à réduire au maximum les doses, à mettre au point un système de chaîne de froid pratique surtout pour les pays chauds, à rechercher d'autres indications sur le terrain, à mettre au point les grandes lignes opérationnelles pour la conduite des programmes de vaccinations sur le terrain (formation des agents ou des équipes mobiles, instruments utilisés, surveillance et évaluation des programmes de vaccination; améliorer et rationaliser la gestion, extension des zones d'intervention) (74).

## **3.3.4 Les adjuvants vaccinaux**

Le terme adjuvant dérive du latin « adjuvare » qui veut dire aider, assister. Il désigne toute substance capable d'augmenter l'intensité de la réponse immune dirigée contre un antigène administré simultanément.



Les adjuvants sont utilisés pour améliorer l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin en améliorant la présentation de l'antigène aux cellules immunitaires spécifiques de l'antigène dans le but de conférer une protection à long terme contre les agents pathogènes ciblés. Les adjuvants sont utilisés dans les vaccins depuis plus de 90 ans. Des combinaisons de molécules immunostimulantes, telles que celles du système adjuvant AS01, ont ouvert la voie à la mise au point de vaccins nouveaux ou améliorés (75).

#### **3.3.4.1 Le QS-21 : Quillaja saponaria 21 (Stimulon™ QS-21 Adjuvant)**

Le QS-21 est un produit naturel dérivé de l'écorce de *Quillaja saponaria*, une espèce originaire du Chili et de l'Argentine. L'un des premiers adjuvants utilisés dans la formulation des vaccins pour augmenter l'immunité humorale et à médiation cellulaire. Le QS-21 est une molécule amphiphile avec une bonne hydrosolubilité. Cet adjuvant a été utilisé dans un essai de phase III d'un vaccin thérapeutique contre le mélanome à plus de 100µg par dose. Le QS-21 a été évalué au cours d'un essai de phase I et II de 31 vaccins différents entre 25 et 100µg de QS-21 avec un bon profil de tolérance. L'adjuvant QS-21 a entraîné chez la souris une stimulation de la réponse humorale avec un bon titre d'anticorps spécifiques IgG1, IgG2b, et IgG2a. Généralement administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée, QS-21 est également efficace par voie nasale ou orale. Le QS-21 a entraîné une augmentation de la protection de l'homme par les candidats vaccins recombinants antipaludiques et une stimulation des lymphocytes T cytotoxiques dans un essai de phase I (76).

#### **3.3.4.2 Le MPL : monophosphoryl lipide A**

(3-Q-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A ; 3D-MLA)

Le MPL est un dérivé du Lipopolysaccharide (LPS) de *Salmonella minnesota* R595, qui conserve la partie lipidique A immunologiquement active de la molécule mère. Utilisé dans la formulation des vaccins, le MPL est généralement utilisé avec un véhicule (émulsion huile dans eau) qui donne une liaison étroite avec l'antigène, ce qui augmente son activité. Le MPL est soluble dans l'eau et dans l'huile, mais cette solubilité est significativement diminuée en présence des cations métalliques divalents. Des essais cliniques de phase I/II ont montré que le MPL est bien toléré

#### **3.3.4.3 Alhydrogel®**

L'Alhydrogel est composé de sels d'hydroxyde d'aluminium Al(OH)<sub>3</sub>.

C'est un adjuvant couramment utilisé dans la recherche immunologique. La procédure consiste à adsorber l'antigène sur le gel d'hydroxyde d'aluminium afin de permettre une présentation

optimale des antigènes aux cellules présentatrice d'antigène et améliorer ainsi la réponse immunitaire aux vaccins. Les sels d'aluminium induisent de bonnes réponses de l'immunité humorale (lymphocytes B et lymphocytes Th2 CD4+). En revanche, ils induisent peu ou pas de réponses d'immunité cellulaires (lymphocytes Th1 CD8 + cytotoxiques).

#### **3.3.4.4 AS01**

AS01 est un système adjuvant vaccinal à base de liposomes contenant deux immunostimulants (le 3- O -désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) et la saponine QS-21). Les effets de AS01 sont rapides et transitoires, localisés au muscle injecté et au ganglion lymphatique drainant. AS01 est efficace pour promouvoir les réponses immunitaires à médiation par les lymphocytes T CD4 + et constitue un adjuvant candidat approprié pour l'inclusion dans des vaccins ciblant des virus ou des agents pathogènes intracellulaires (75).

### **3.4 Développement des vaccins bloquant la transmission du paludisme**

Ce vaccin se réfère aux antigènes des stades sexués exprimés chez le moustique contre lesquels des anticorps seraient induits chez l'homme. Le moustique ingère ces anticorps au moment de son repas sanguin et l'interaction antigène-anticorps a lieu chez le moustique, entraînant ainsi le blocage de la division sexuée du parasite avec arrêt de la production de sporozoïtes et de la transmission. En effet, la plupart des antigènes exprimés à ce niveau ne sont pas exprimés chez l'homme et ne sont pas exposés à la pression de son système immunitaire. Ces antigènes constituent une cible idéale d'une réponse immunitaire efficace. Ce type de vaccin serait un vaccin altruiste ne protégeant pas directement le récipiendaire, visant plutôt à protéger le voisin contre les parasites abrités éventuellement par le récipiendaire et transmis par lui au vecteur

Les antigènes candidats TBV actuellement en développement sont basés sur les antigènes exprimés au niveau des gamétocytes et des gamètes, antigènes dits de pré fertilisation (P48/45 et P230) ou au niveau du zygote ou de l'ookinète, antigènes dits de post fertilisation (P25 et P28). P230, P25 et P28 ont fait l'objet de nombreuses études, ces études ont montré que ces protéines sont indispensables à la formation des sporozoïtes (68). Des approches nouvelles de conjugaison chimique avec l'exo protéine A recombinante de *Pseudomonas Aeruginosa* (EPA) ont permis d'obtenir des candidats vaccins Pfs25 et Pfs230 (*P. falciparum* sexual antigen 25 et 230).

Pfs25H-EPA, qui forme une nanoparticule conjuguée à l'Alhydrogel®, a été évaluée dans une étude chez les adultes américains en phase 1 (2011 à 2014 ; NIAID Protocole n ° 11-I-N237) et les adultes maliens (2013 à 2014 ; NIAID Protocole n ° 13 -I-N109) (77,78). En outre,

Pfs25M-EPA, qui ne contient plus d'acides aminés hétérologues qui étaient présents dans Pfs25H pour faciliter la production à un stade précoce, a été évaluée récemment dans une étude de phase 1 chez les adultes aux États-Unis (2015) et adultes maliens (2015-2016) au titre du protocole NIAID # 15-I-0044. Tous deux ont été démontrés qu'il s'agit de vaccins tolérés, immunogènes ayant une activité de blocage de la transmission telle qu'évaluer par SMFA (Standard membran feeding assay). Des anticorps anti-Pfs25 spécifiques ont été détectés par ELISA dans le sérum de sujets ayant reçu 4 doses de Pfs25H-EPA/Alhydrogel® aux USA et au Mali. La réponse en anticorps à chaque dose de vaccin croît avec la dose subséquente de vaccin donné mais diminue très rapidement après la vaccination.

Pfs230D1M-EPA conjugué à l'Alhydrogel® a été testé en phase chez les adultes aux USA (2015) et au Mali (2015-2016) sous le numéro NIAID Protocol #15-I-0044 et a démontré une tolérance et une immunogénicité aussi bien chez les sujets neufs que chez adultes exposés au paludisme. Ces tendances nourrissent l'espoir que la vision 2030 de la Feuille de route pour la technologie du vaccin antipaludique sera atteinte avec un apport significatif des chercheurs d'Afrique au sud du Sahara.



# MATÉRIEL ET MÉTHODES

## **4 MATERIEL ET METHODES**

### **4.1 Type d'étude :**

Cette étude est une revue de la littérature.

### **4.2 Période d'étude :**

Nous avons effectué notre revue sur les essais de vaccin bloquant la transmission du paludisme conduits de 2010 à 2020.

### **4.3 Collecte des données**

- **Stratégies de recherches**

Les données ont été collectées à partir des thèses, des protocoles de recherche, des rapports, des livres de résumés de congrès/rencontres scientifiques et des articles publiés. Les sites web comme Pub Med, Hinari, Google Scholar, Google, Clinical trial.gov, ont été utilisés pour chercher les informations.

- **Mots clés utilisés lors de la recherche**

Nous avons utilisé les mots clés suivants pour la revue de la littérature : Essai clinique, Immunité humorale, Tolérabilité, Efficacité, Immunogénicité, Pfs25, Pfs230, Vaccin, Paludisme.

### **4.4 Critères d'inclusion et de non-inclusion**

- **Critères de sélection étaient les suivants**

Les études cliniques qui ont fait l'objet d'une publication dans des journaux, les rapports, les livres de résumés de congrès/rencontres scientifiques, thèses et mémoires.

- **Critères de non-inclusion étaient les suivants**

Les articles n'ayant été traduits ni en anglais ni en français ou sans résumé.

### **4.5 Aspects éthiques**

Cette étude a porté sur des protocoles déjà validés par des comités d'éthique et par des publications scientifiques/congrès/ rencontres scientifiques.

# RESULTATS

## **5 RESULTATS**

### **5.1 Résultats globaux**

**Tableau I :** Répartition des essais cliniques des candidats vaccins bloquant la transmission du paludisme selon les phases d'essais dans le monde.

<b>Phase d'essai</b>	<b>Nombre d'essai</b>
Phase I	<b>22</b>
Phase II	-
Phase III	-
Phase IV	-
<b>Total</b>	<b>22</b>

Au total cette étude a concerné 22 essais cliniques de phase I.

**Tableau II** : Essais cliniques des candidats vaccins bloquant la transmission du paludisme selon les voies d'administration.

<b>Voie d'administration</b>	<b>Nombre d'essai</b>	<b>Nombre de volontaire</b>
IV	-	-
IM	<b>22</b>	<b>2927</b>
SC	-	-
Total	<b>22</b>	<b>2927</b>

Ce tableau indique que la voie intramusculaire était la seule utilisée à ce jour pour les essais cliniques de vaccins bloquant la transmission du paludisme.



**Tableau III :** Caractéristiques des essais vaccinaux réalisées dans le monde.

<b>Auteurs</b>	<b>Année (Publication)</b>	<b>Pays</b>	<b>Phase</b>	<b>Taille d'échantillon</b>	<b>Groupe d'Age</b>	<b>Antigène détecté</b>
Bousema et al (79)	2010	Tanzanie (Moshi)	1	116	5 à 46 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Ouedraogo et al (80)	2011	Burkina (Centre-Nord)	1	296	1 à 20 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Da et al (81)	2013	Thaïlande (Bangkok)	1	41	5 à 14 ans	Pfs25
Muira et al (82)	2013	Mali (Kayes)	1	45	18 à 60 ans	Pfs230
Skinner et al (83)	2015	Mali (Bamako et koulikoro)	1	225	2 à 25 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Jones et al (84)	2015	Burkina (Nord)	1	200	5 à 16 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Jones et al (84)	2015	Ghana (Accra)	1	108	5 à 17 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Jones et al (84)	2015	Tanzanie (Tanga)	1	202	3 à 15 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Paul et al (85)	2016	Zimbabwe (Manicaland)	1	150	6 à 16 ans	Pfs48/45
Ateba-Ngoa et al (86)	2016	Gabon (Moyen-Ogooué)	1	286	3 à 50 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Bansal et al (87)	2017	Zimbabwe (Mashonaland Central)	1	181	6 à 14 ans	Pfs48/45
Bompard et al (88)	2017	Burkina (Bobo-Dioulasso)	1	21	5 à 11 ans	Pfs230 et Pfs25
Acquah et al (89)	2017	Ghana (Accra)	1	95	0 à 18 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Sagara et al (90)	2018	Mali (Bancoumana)	1	100	18 à 45 ans	Pfs25
Chichester et al (91)	2018	USA (Maryland)	1	44	18 à 50 ans	Pfs25
Ouedraogo et al (92)	2018	Burkina (Centre-Nord)	1	128	1 à 55 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Stone et al (93)	2018	Cameroon (Centre)	1	140	5 à 16 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Stone et al (93)	2018	Burkina (Centre-Nord)	1	38	2 à 10 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Stone et al (93)	2018	Burkina (Hauts-Bassins)	1	33	5 à 14 ans	Pfs230 et Pfs48/45
Lamptey et al (94)	2018	Ghana (Accra)	1	338	2 à 65 ans	Pfs230

Amoah et al (95)	2018	Ghana (Central)	1	65	6 à 12 ans	Pfs230
Amoah et al (95)	2018	Ghana (Accra)	1	75	6 à 12 ans	Pfs230
<b>Total</b>				<b>2927</b>		

Au total **2927** volontaires ont été inclus pour les différents essais cliniques.

## 5.2 Prévalence des anticorps aux antigènes

**Tableau IV :** Prévalence des anticorps aux antigènes de gamétocytes largement étudiés

Etudes	Séropositifs			Prévalence %		
	Pfs230	Pfs48/45	Pfs25	Pfs230	Pfs48/45	Pfs25
Bousema 2010 (Tanzanie)	30	32	-	25,9	27,6	-
Ouedraogo 2011 (Burkina)	117	92	-	59,06	48,57	-
Dari F 2013 (Thailand)	-	-	52,1	-	-	51,2
Muira 2013 (Mali)	23	-	-	51,11	-	-
Jones 2015 (Burkina)	47	63	-	12,24	16,45	-
Jones 2015 (Ghana)	21	21	-	10,24	10,19	-
Jones 2015 (Tanzanie)	71	59	-	16,17	13,47	-
Skinner 2015 (Mali)	192	<b>234</b>	-	45,00	45,00	-
Paul 2016 (Zimbabwe)	-	42	-	-	63,64	-
Ateba-Ngoa 2016 (Gabon)	46	71	-	34,61	54,27	-
Bansal 2017 (Zimbabwe)	-	49	-	-	27,07	-
Bompard 2017 (Burkina)	93,1	-	99,8	<b>83,5</b>	-	99,7
Acquah 2017 (Ghana)	20,7	20,7	-	15,2	15,2	-
Chichester 2018 (USA)	-	-	10	-	-	22,7
Sagara 2018 (Mali)	-	-	42	-	-	9
Ouedraogo 2018 (Burkina Faso)	98	66	-	68,32	45,06	-
Stone 2018 (Cameroon)	16	6	-	11,43	4,29	-
Stone 2018 (Burkina Faso) Centre-Nord	4	0	-	10,53	0,00	-
Stone 2018 (Burkina Faso) Hauts-Bassins	2	0	-	6,06	0,00	-
Lamptey 2018 (Ghana)	227	-	-	55,21	-	-
Amoah 2018 (Ghana) Abura	16	-	-	24,62	-	-
Amoah 2018 (Ghana) Accra	54	-	-	72,00	-	-

Les individus séropositifs ont été définis comme des participants à l'étude avec une réactivité des anticorps au-dessus d'un seuil défini à partir d'individus séronégatifs. Le séropositif le plus élevé était celui de Pfs48/45 et la prévalence la plus élevée était celui de Pfs230.

### 5.3 Tolérance et immunogénicité des vaccins bloquant la transmission du paludisme

**Tableau V** : Tolérabilité des candidats vaccins TBV qui ont été publiées.

Etudes	Clinique						Biologique		
	MT	D	PS	MS	F	MA	DSI	EI	EIG
<b>Chichester et al 2018</b>	1	1	1	2	4	1	22	32	0
<b>Sagara et al 2018</b>	18	0	0	0	0	0	42	60	3
<b>Ateba-Ngoa et al 2016</b>	1	3	0	0	2	1	54	61	0
<b>Total</b>	20	4	1	2	6	2	<b>118</b>	153	3

MT : maux de tête ; D : diarrhée ; PS : prurit au site ; MS : muscle spasme ; F : fièvre ; MA : malaise ; DSI : douleur site injection ; EI : effets indésirables ; EIG : effets indésirables graves  
EIG : cas d'avortement spontané.

Les douleurs au site d'injection constituent l'effet indésirable clinique le plus fréquent.

## 5.4 Synthèse des résultats des essais cliniques du candidat TBV

**Tableau VI :** Synthèse des résultats des études portant sur l'immunogénicité du candidat vaccin TBV qui ont été publiés.

Auteur et l'année de publication	Lieu d'étude	Titres	Résultats
Bousema et al 2010	Tanzanie (Moshi)	La dynamique des réponses immunitaires acquises naturellement à <i>Plasmodium falciparum</i> aux antigènes des stades sexués de Pfs230 & Pfs48/45 dans une zone de faible endémie palustre en Tanzanie.	Les anticorps anti-Pfs230 et Pf48/45 se sont développés rapidement après exposition à gamétocytes et étaient fortement associés à une activité de réduction de la transmission. Les données indiquent que l'exposition d'antigène est importante pour déclencher des réponses immunitaires fonctionnelles réduisant la transmission.
Skinner et al 2015	Mali (Bamako et Koulikoro)	Profilage d'anticorps spécifiques aux gamétocytes de <i>Plasmodium falciparum</i> révèle la stimulation par l'infection naturelle et identifie le potentiel marqueurs d'exposition des gamétocytes.	Ces résultats suggèrent que l'immunité induite par le TBV serait renforcée par l'exposition naturelle des gamétocytes, et que les réponses des anticorps à des antigènes particuliers peuvent indiquer de manière fiable l'exposition des gamétocytes.
Paul et al 2016	Zimbabwe (Manicaland)	Réduction de la prévalence de la transmission de <i>Plasmodium falciparum</i> immunité chez les enfants du primaire dans un pays paludéen modéré région de transmission au Zimbabwe.	Le développement de l'immunité contre le paludisme, y compris le blocage de la transmission l'immunité a été signalée comme un processus lent. Alors que les résultats de cette étude ont révélé la présence d'une immunité partiellement efficace chez les enfants apparemment asymptomatiques entre âgés de 6 à 16 ans, cela explique qu'une transmission soutenue parmi ces cas asymptomatiques au niveau de la population conduisant à des expositions répétées pourrait être un facteur important dans l'acquisition d'une telle immunité naturelle.

Acquah et al 2017	Ghana (Accra)	Réponses d'anticorps à deux nouveaux recombines produits par <i>Lactococcus lactis</i> les protéines Pfs48/45 et Pfs230 augmentent avec l'âge chez les patients atteints de paludisme vivant dans la Région centrale du Ghana.	Les résultats démontrent que 74,7 et 72,8% des individus étaient séropositifs pour Pfs48/45 et Pfs230, respectivement, et il y avait une augmentation significative du titre en fonction de l'âge. Ce travail démontre l'immunogénicité naturelle de ces d'importantes cibles de blocage de transmission.
Sagara et al 2018	Mali (Bancoumana)	Innocuité et immunogénicité du Pfs25H-EPA / Alhydrogel®, un vaccin bloquant la transmission contre <i>Plasmodium falciparum</i> : étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par un comparateur, à augmentation de dose chez des adultes maliens en bonne santé exposés au paludisme.	La conjugaison chimique à la protéine porteuse ExoProtein A (EPA) donne de particule Pfs25 qui était sûr et immunogène et induit activité sérique fonctionnelle chez les adultes maliens lorsqu'il était formulé avec l'adjuvant Alhydrogel®.

**Tableau VII : Synthèse des résultats des études portant sur l'efficacité du candidat vaccin TBV**

Auteur et l'année de publication	Lieu d'étude	Titres	Résultats
Dari et al 2013	Thaïlande (Bangkok)	Le plasma humain anti-Pfs25 réduit la transmission des isolats de <i>Plasmodium falciparum</i> qui ont des antécédents génétiques diverses.	Une forte efficacité du plasma anti-Pfs25 dans la réduction de l'intensité des oocystes (les TRA moyens étaient supérieurs à 80 %) et une activité de blocage plus limitée à 51,2 % respectivement.
Muira et al 2013	Mali (Kayes)	Comparaison fonctionnelle des candidats vaccins bloquant la transmission de <i>Plasmodium falciparum</i> par Standard essai l'alimentation membranaire	Cependant, l'efficacité du vaccin dans réduire l'incidence du paludisme clinique chez les enfants de 6 à 12 semaines enfants de plus de 14 mois n'était que de 30 %, ce qui suggère que des approches supplémentaires seront nécessaires pour lutter contre le paludisme.
Paul et al 2016	Zimbabwe (Manicaland)	Réduction de la prévalence de la transmission de <i>Plasmodium falciparum</i> immunité chez les enfants du primaire dans un pays paludéen modéré région de transmission au Zimbabwe.	Les résultats de cette étude ont révélé la présence d'une immunité partiellement efficace chez les enfants apparemment asymptomatiques entre âgés de 6 à 16 ans.
Sagara et al 2018	Mali (Bancoumana)	Innocuité et immunogénicité du Pfs25H-EPA /	Test d'alimentation directe de la peau (DSF) pour mesurer l'activité du vaccin, avec des

		Alhydrogel®, un vaccin bloquant la transmission contre Plasmodium falciparum : étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par un comparateur, à augmentation de dose chez des adultes maliens en bonne santé exposés au paludisme.	moustiques élevés en colonie nourris directement sur participantes. La DSF hebdomadaire était sûre et bien tolérée, et produit des moustiques infectés, bien que le taux d'infection par les moustiques soit faible (~0,3%).
Stone et al 2018	Cameroun (Centre)	Démêler la signature immunitaire de l'immunité réduisant la transmission de <i>P. falciparum</i> .	Un effet direct des anticorps naturellement acquis sur la transmission l'efficacité est suggérée par l'observation que l'infection par les moustiques les taux augmentent généralement dans les expériences d'alimentation des moustiques sur porteurs de gamétocytes naturellement infectés lorsque le plasma autologue est remplacé par le sérum de contrôle.



# DISCUSSION

## **6 DISCUSSION**

Avec un intérêt renouvelé pour le développement d'un TBV contre le paludisme, une meilleure compréhension de l'immunité acquise naturellement (IAN) contre le paludisme est nécessaire pour faciliter la conception, l'évaluation et la mise en œuvre des vaccins.

Nous avons effectué une revue de la littérature sur la réponse immunitaire humorale des vaccins bloquant la transmission du paludisme qui visait à évaluer la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité protectrice du vaccin bloquant la transmission du paludisme dans différents pays notamment aux USA, en Asie et en Afrique chez les adultes, mais aussi chez certains groupes de populations comme les adolescents, les enfants.

Il y a eu des développements importants concernant les essais de phase I et II (Tableau I), qui devraient s'avérer utiles pour le développement ultérieur des vaccins.

Ces études ont établi que l'administration par la voie IM était la seule utilisée à ce jour pour les essais vaccinaux de vaccins bloquant la transmission du paludisme (Tableau II).

Dans un essai clinique réalisé au Mali par (Muir et al 2013) visait à évaluer l'efficacité du candidat vaccin Pfs230 chez les enfants de 6 à 12 semaines et les enfants de plus de 14 mois était de 30% cela suggère que des approches supplémentaires seront nécessaires pour lutter contre le paludisme (82).

A Koulikoro aux Mali, un essai réalisé par (Skinner et al 2015) sur des candidats vaccins TBV par voie IM, ces résultats suggèrent que l'immunité induite par le TBV serait renforcée par l'exposition naturelle des gamétocytes, et que les réponses des anticorps à des antigènes particuliers peuvent indiquer de manière fiable l'exposition des gamétocytes (83).

Le candidat vaccin Pfs48 / 45 a été efficace dans un essai clinique réalisé par (Paul et al 2016) chez les enfants asymptomatiques de 6 à 16 ans.

Les candidats vaccins Pfs230 et Pfs48 / 45 ont été bien tolérés dans un essai clinique réalisé par (Acquah et al 2017) chez les enfants de 0 à 18 ans Ghanéens vivant en zone d'endémie palustre avec une efficacité de 74,7% et 72,8% (89).

En combinant les résultats de différentes études menées à travers le monde, nous avons cherché à définir la prévalence de l'IAN aux antigènes du stade sexuel bien caractérisés. Notre analyse était largement axée sur l'âge et la prévalence des parasites comme marqueurs de l'exposition

au paludisme, et nous avons cherché à décrire leur association avec la séroprévalence à Pfs230, Pfs48 / 45 et Pfs25 au niveau de la population (96).

Lorsque toutes les études ont été examinées en combinaison, la séroprévalence aux antigènes variait de 0 % à 63,64 % pour Pfs48 / 45, de 6,06% à 83,5 pour Pfs230 et de 9% à 99,7% pour Pfs25. Les seuils séropositivités varient selon les études.

Les facteurs que nous avons pris en compte étaient l'âge, et la prévalence des parasites. En outre, notant qu'il y avait des variations considérables dans les conceptions des études, nous avons également pris en compte les facteurs méthodologiques dans l'analyse.

L'analyse de l'influence de l'âge sur le IAN aux antigènes du stade sexuel a mis en évidence des résultats contradictoires pour certaines études ne montrant aucune acquisition dépendante de l'âge des réponses immunitaires tandis que d'autres montrent une augmentation de la prévalence des anticorps avec l'âge.

Un cas de réponses de longue durée aux antigènes du stade sexuel a été observé. En effet, Skinner et al dans leur étude récente ont trouvé une prévalence plus élevée des anticorps anti-Pfs230 et Pfs48/45 chez l'adulte qui est positivement corrélée avec une réduction de la transmission plus élevée (83).

Dans les études individuelles considérées dans l'analyse de l'amplification des réponses aux antigènes des gamétocytes suivant la saison de transmission du paludisme était associée avec une séroprévalence accrue des réponses aux antigènes.

Bien que les estimations de la séroprévalence dans les études individuelles menées sur plusieurs sites d'étude ont décrit une augmentation en séroprévalence avec des paramètres de transmission accrus.



**CONCLUSION  
ET  
RECOMMADATIONS**

## **7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **7.1 CONCLUSION**

L'analyse combinée présentée ici a montré que les réponses anticorps contre les antigènes du stade sexuel sont identifiées dans la plupart des études menées, suggérant que l'immunité à Pfs230, Pfs48/45 et Pfs25 est acquise suite à une exposition aux parasites du paludisme. L'immunité au stade sexuel naturellement acquise, détectée par les anticorps contre Pfs230, Pfs48/45 et Pfs25 était présent dans la plupart des études analysées.

## **7.2 RECOMMANDATIONS**

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations aux chercheurs suivantes :

- Harmoniser les protocoles d'essais cliniques de vaccins pour assurer une comparabilité entre les études séro-épidémiologiques dans différents contextes.
  
- Poursuivre le développement clinique des candidats vaccins bloquant la transmission du paludisme chez les enfants sur un échantillon plus grand et dans plusieurs zones endémiques précisément en Afrique.

## **8 REFERENCE**

1. World Health Organization. World malaria report 2019. Geneva : World Health Organization ; 2019.
2. World Health Organization. World malaria report 2020. Geneva : World Health Organization ; 2020.
3. Rapport sur le paludisme dans le monde 2016 : résumé. 2021.
4. Ministère de la santé et de l'Hygiène Publique du Mali. Système Local information Sanitaire 2017. 2017. 2021.
5. Ouattara A, Mu J, Takala-Harrison S, Saye R, Sagara I, Dicko A. Lack of allele-specific efficacy of a bivalent AMA1 malaria vaccine | *Malaria Journal* | Full Text. 2021.
6. World Health Organisation. World malaria report 2018. Genève ; 2021.
7. CORDOLIANI YS, SARRAZIN JL, FISCH A. MR of cerebral malaria. | *American Journal of Neuroradiology*. 2021.
8. Michele D. S, James F. C, Christian F. O, Sheetij D. Phase 1/2a Study of the Malaria Vaccine Candidate Apical Membrane Antigen-1 (AMA-1) Administered in Adjuvant System AS01B or AS02A [Internet]. 2009 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005254>
9. Murphy S, Breman. Gaps in the Childhood Malaria Burden in Africa : Cerebral Malaria, Neurological Sequelae, Anemia, Respiratory Distress, Hypoglycemia, and Complications of Pregnancy - The Intolerable Burden of Malaria : A New-Look at the Numbers - NCBI Bookshelf. 2021.
10. The development and spread of drug-resistant malaria - ScienceDirect. 2021.
11. N-Terminal Pfs230 Domain Produced in Baculovirus as a Biological Active Transmission-Blocking Vaccine Candidate | *Clinical and Vaccine Immunology*. 2021.
12. Tachibana M, Miura K, Takashima E, Morita M, Nagaoka H, Zhou L, et al. Identification of domains within Pfs230 that elicit transmission blocking antibody responses. *Vaccine*. 2019 ;37(13) :1799-806.
13. Niangali AB. Évaluation de la tolérance et l'immunogénicité d'un candidat vaccin antipaludique dérivé de la MSP1 (FMP1) associé à l'adjuvant ASO2A dans une population semi immune à Bandiagara, Mali. Mali Thèse Pharm Bamako. 2006 ;
14. Carme B, Kenmorgne D, Copin N, Mbites A. Indices plasmodiques et charges parasitaires chez les donneurs de sang à Brazzaville, Congo. 2021.
15. Durie H and Haba M. Paludisme congénital. *MedecineTropicales*1992. 1992.52:175-178. 2021.

16. Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*. Malar J. 24 févr 2014;13:68.
17. White NJ. *Plasmodium knowlesi* : the fifth human malaria parasite. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 janv 2008 ;46(2) :172-3.
18. Introduction to Medical Protozoology [Internet]. [Cited 2020 Aug 6]. Available from : <http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/INTRO.html>.
19. Two Nonrecombining Sympatric Forms of the Human Malaria Parasite *Plasmodium ovale* Occur Globally | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic. 2021.
20. Oguike MC, Betson M, Burke M, Nolder D, Stothard JR, Kleinschmidt I, et al. *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* circulate simultaneously in African communities. Int J Parasitol. 1 mai 2011;41(6):677-83.
21. Dzikowski R, Templeton TJ, Deitsch K. Variant antigen gene expression in malaria. Cell Microbiol. 2006;8(9):1371-81.
22. Gentilini M, Caumes E, Danis M, Mouchet J, Duflo B, Lagardère B, et al. Médecine tropicale. 1993 ;990.
23. Yamauchi LM, Coppi A, Snounou G, Sinnis P. Erratum : *Plasmodium* sporozoites trickle out of the injection site (Cellular Microbiology). Août 2007 ;
24. Mota M, Pradel G, Vanderberg J, Hafalla J, Frevert U, Nussenzweig R. Migration of *Plasmodium* Sporozoites Through Cells Before Infection. 2021.
25. Tavares J, Formaglio P, Thiberge S, Mordelet E, Van Rooijen N, Medvinsky A. Role of host cell traversal by the malaria sporozoite during liver infection. J Exp Med. 6 May 2013 ; 210(5) :905-15.
26. Murray CJL, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, et al. Global malaria mortality between 1980 and 2010 : a systematic analysis. Lancet Lond Engl. 4 févr 2012;379(9814):413-31.
27. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. Nature. Févr 2002;415(6872):673-9.
28. Looareesuwan S, Wilairatana P, Viravan C. Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in thai patients. Bul. J. haematol .1997.67 :473-478.
29. Warrell DA. Pathophysiology of severe *falciparum* malaria in man. Janv 1987 ;
30. Clarck IA, Alleva LM, Mills AL, Cowden WB. Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions. Clin.microbiol.Rev. 2004.17: 509-539.
31. WARRELL DA, MOLYNEUX ME, BEALES PF. Severe and complicated malaria : second edition, march 1988. Sev Complicat Malar Second Ed March 1988. 1990;84.
32. Sitprija V. Nephropathy in falciparum malaria. Kidney Int. 1 déc 1988;34(6):867-77.



33. Adam C, Geniteau M, Gougerot-Pocidallo M, Verroust P, Lebras J, Gibert C, et al. Cryoglobulins, circulating immune complexes, and complement activation in cerebral malaria. *Infect Immun*. 1981;31(2):530-5.
34. McGregor IA, Barr M. Antibody response to tetanus toxoid inoculation in malarious and non-malarious Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1962;56(5):364-7.
35. Vanham G, Bisalinkumi E. [Immunology of human *Plasmodium falciparum* malaria]. *Ann Soc Belg Med Trop*. 1 sept 1995;75(3):159-78.
36. Kumaratilake L, Ferrante A, Jaeger T, Rzepczyk C. Effects of cytokines, complement, and antibody on the neutrophil respiratory burst and phagocytic response to *Plasmodium falciparum* merozoites. 1 sept 1992 ;
37. Kumaratilake L, Ferrante A. Opsonization and Phagocytosis of Plasmodium falciparum Merozoites Measured by Flow Cytometry | *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*. 2021.
38. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Immunologie clinique : De la théorie à la pratique, avec cas cliniques*. 2004. 374 p.
39. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes : development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:669-92.
40. Bouharoun-Tayoun H, Oouvray C, Lunel F, Druilhe P. Mechanisms underlying the monocyte-mediated antibody-dependent killing of *Plasmodium falciparum* asexual blood stages. *J Exp Med*. 1995;182(2):409-18.
41. Wu L, Liu Y-J. Development of Dendritic-Cell Lineages. *Immunity*. 22 juin 2007;26(6):741-50.
42. Arama C. Novel immunization strategies and interethnic differences in response to malaria infection. 2012;
43. Artavanis-Tsakonas K, Riley EM. Innate immune response to malaria : rapid induction of IFN- $\gamma$  from human NK cells by live *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. 2002;
44. Bonneville M, O'brien RL, Born WK.  $\gamma\delta$  T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(7):467-78.
45. Costa G, Loizon S, Guenot M, Mocan I, Halary F, Saint-Basile G. Control of *Plasmodium falciparum* erythrocytic cycle :  $\gamma\delta$  T cells target the red blood cell-invasive merozoites | *Blood* | American Society of Hematology. 2021.
46. Espinosa E, Chillet P. *Immunologie*. Paris : Ellipses Marketing ; 2010. 510 p.
47. Wenisch C, Spitzauer S, Florris-Linau K, Rumpold H, Vannaphan S, Parschalk B, et al. Complement Activation in Severe *Plasmodium falciparum* Malaria. *Clin Immunol Immunopathol*. 1 nov 1997;85(2):166-71.

48. Kaca W, Roth R. Activation of complement by human hemoglobin and by mixtures of hemoglobin and bacterial endotoxin. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* 17 août 1995;1245(1):49-56.
49. Pawluczko AW, Lindorfer MA, Waitumbi JN, Taylor RP. Hematin promotes complement alternative pathway-mediated deposition of C3 activation fragments on human erythrocytes: potential implications for the pathogenesis of anemia in malaria. *J Immunol.* 2007;179(8):5543-52.
50. Boldt ABW, Luty A, Grobusch MP, Dietz K, Dzeing A, Kombila M, et al. Association of a new mannose-binding lectin variant with severe malaria in Gabonese children. *Genes Immun.* 2006;7(5):393-400.
51. Luty AJ, Kun JF, Kremsner PG. Mannose-binding lectin plasma levels and gene polymorphisms in *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis.* 1998;178(4):1221-4.
52. Chen N-J, Mirsós C, Suh D, Lu Y-C, Lin W-J, McKerlie C, et al. C5L2 is critical for the biological activities of the anaphylatoxins C5a and C3a. *Nature.* 2007;446(7132):203-7.
53. Celada A, Cruchaud A, Perrin LH. Phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-Parasitized Erythrocytes by Human Polymorphonuclear Leukocytes. *J Parasitol.* 1983;69(1):49-53.
54. Sher A, Gazzinelli RT, Oswald IP, Clerici M, Kullberg M, Pearce EJ, et al. Role of T-cell derived cytokines in the downregulation of immune responses in parasitic and retroviral infection. *Immunol Rev.* 1992;127:183-204.
55. Troye-Blomberg M, Berzins K, Perlmann P. T-Cell Control of Immunity to the Asexual Blood Stages of the Malaria Parasite. *CRI.* 1994;14(2).
56. Kumaratilake LM, Ferrante A, Rzepczyk C. The role of T lymphocytes in immunity to *Plasmodium falciparum*. Enhancement of neutrophil-mediated parasite killing by lymphotoxin and IFN-gamma: comparisons with tumor necrosis factor effects. 15 jan 1991;
57. Troye-Blomberg M, Riley EM, Kabilan L, Holmberg M, Perlmann H, Andersson U, et al. Production by activated human T cells of interleukin 4 but not interferon-gamma is associated with elevated levels of serum antibodies to activating malaria antigens. 1990;87(14):5484-8.
58. Perlmann P, Troye-Blomberg M. Malaria and the immune system in humans. *Malar Immunol.* 2002;80:229-42.
59. Cohen S, McGregor IA, Carrington S. Gamma-globulin and acquired immunity to human malaria. *Nature.* 1961;192:733-7.
60. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature.* 2005;434(7030):214-7.
61. Riley EM, Allen SJ, Wheeler JG, Blackman MJ, Bennett S, Takacs B, et al. Naturally acquired cellular and humoral immune responses to the major merozoite surface antigen (Pf MSP1) of *Plasmodium falciparum* are associated with reduced malaria morbidity. *Parasite Immunol.* 1992;14(3):321-37.

62. Groux H, Gysin J. Opsonization as an effector mechanism in human protection against asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* : functional role of IgG subclasses. Res Immunol. 1990;141(5):529-42.
63. Israelsson E, Vafa M, Maiga B, Lysén A, Iriemenam NC, Dolo A, et al. Differences in Fcγ receptor IIa genotypes and IgG subclass pattern of anti-malarial antibodies between sympatric ethnic groups in Mali. Malar J. 2008;7(1):1-10.
64. Ouedraogo AL. Evaluation des facteurs influençant l'immunité bloquant la transmission du paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone rurale du Burkina Faso [PhD Thesis]. Université de Ouagadougou ; 2008.
65. Sinaba Y. Optimisation des essais de gorgements d'anophèles gambiae en prélude d'une évaluation des vaccins bloquant la transmission du paludisme à Bancoumana, Mali'. 2015 ;
66. COULIBALY B. Etude des populations lymphocytaires T avant et après administration des candidats vaccin Pfs25M-EPA/ASO1 et Pfs230D1M-EPA/ASO1, bloquant la transmission du *Plasmodium falciparum* chez les adultes à Sotuba, Mali [Thèse Pharmacie]. [Bamako] ; 2019. - Recherche Google.
67. Wu Y, Przysiecki C, Flanagan E, Bello-Irizarry SN, Ionescu R, Muratova O, et al. Sustained high-titer antibody responses induced by conjugating a malarial vaccine candidate to outer-membrane protein complex. Proc Natl Acad Sci. 2006;103(48):18243-8.
68. Théra MA. Développement clinique d'un vaccin antipaludique de stade sanguin et diversité antigénique de *Plasmodium Falciparum* à Bandiagara, Mali [PhD Thesis]. 2015.
69. DIAKITE M. Paludisme uptodate. 2 ed., ed. 22010 : Bamako (Mali). 474 p. - Recherche Google.
70. Kieny MP. Malaria vaccines : state of advancement. Med Trop Rev Corps Sante Colon. 2003 ;63(3) :245-6.
71. Kwiatkowski D, Marsh K. Development of a malaria vaccine. The Lancet. 1997;350(9092):1696-701.
72. Heppner DG, Cummings JF, Ockenhouse C, Kester KE, Lyon JA, Gordon DM. New World monkey efficacy trials for malaria vaccine development : critical path or detour? Trends Parasitol. 2001;17(9):419-25.
73. Goldenthal KL, Falk LA, Ball L, Geber A. Prelicensure evaluation of combination vaccines. Clin Infect Dis. 2001 ;33(Supplement\_4) : S267-73.
74. Didierlaurent AM, Laupèze B, Di Pasquale A, Hergli N, Collignon C, Garçon N. Adjuvant system AS01 : helping to overcome the challenges of modern vaccines. Expert Rev Vaccines. 2017 ;16(1) :55-63.
75. Vogel FR, Powell MF. A compendium of vaccine adjuvants and excipients. Vaccine Des. 1995;141-228.

76. Ragupathi G, Gardner JR, Livingston PO, Gin DY. Natural and synthetic saponin adjuvant QS-21 for vaccines against cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(4):463-70.
77. Shimp Jr RL, Rowe C, Reiter K, Chen B, Nguyen V, Aebig J, et al. Development of a Pfs25-EPA malaria transmission blocking vaccine as a chemically conjugated nanoparticle. *Vaccine*. 2013;31(28):2954-62.
78. Talaat KR, Ellis RD, Hurd J, Hentrich A, Gabriel E, Hynes NA, et al. Safety and immunogenicity of Pfs25-EPA/Alhydrogel®, a transmission blocking vaccine against *Plasmodium falciparum* : an open label study in malaria naïve adults. *PloS One*. 2016;11(10):e0163144.
79. Bousema T, Roeffen W, Meijerink H, Mwerinde H. The Dynamics of Naturally Acquired Immune Responses to *Plasmodium falciparum* Sexual Stage Antigens Pfs230 & Pfs48/45 in a Low Endemic Area in Tanzania [Internet]. [Cité 30 nov 2021]. Disponible sur : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014114>
80. Ouédraogo AL, Roeffen W, Luty AJ, de Vlas SJ, Nebie I, Ilboudo-Sanogo E, et al. Naturally acquired immune responses to *Plasmodium falciparum* sexual stage antigens Pfs48/45 and Pfs230 in an area of seasonal transmission. 2011 ;
81. Da DF, Dixit S, Sattabonkot J, Mu J, Abate L, Ramineni B, et al. Anti-Pfs25 human plasma reduces transmission of *Plasmodium falciparum* isolates that have diverse genetic backgrounds. *Infect Immun*. Juin 2013;81(6):1984-9.
82. Miura K, Takashima E, Deng B, Tullo G, Diouf A, Moretz S. Functional Comparison of *Plasmodium falciparum* Transmission-Blocking Vaccine Candidates by the Standard Membrane-Feeding Assay | *Infection and Immunity* [Internet]. [Cité 30 nov 2021]. Disponible sur : <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/IAI.01056-13>
83. Skinner J, Huang C, Waisberg M, Felgner P, Doumbo O, Ongoib A. *Plasmodium falciparum* Gametocyte-Specific Antibody Profiling Reveals Boosting through Natural Infection and Identifies Potential Markers of Gametocyte Exposure | *Infection and Immunity*.
84. Jones S, Grignard L, Nebie I, Cholongola J, Doodoo D, Sauerwein R, et al. Naturally acquired antibody responses to recombinant Pfs230 and Pfs48/45 transmission blocking vaccine candidates. *J Infect*. 2015;71(1):117-27.
85. Paul NH, Vengesai A, Mduluzi T, Chipeta J, Midzi N, Bansal GP, et al. Prevalence of *Plasmodium falciparum* transmission reducing immunity among primary school children in a malaria moderate transmission region in Zimbabwe. *Acta Trop*. 2016;163:103-8.
86. Ateba-Ngoa U, Jones S, Zinsou JF, Honkpehedji J, Adegnika AA, Agobe J-CD, et al. Associations between helminth infections, *Plasmodium falciparum* parasite carriage and antibody responses to sexual and asexual stage malarial antigens. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(2):394.
87. Bansal GP, Vengesai A, Cao Y, Mduluzi T, Kumar N. Antibodies elicited during natural infection in a predominantly *Plasmodium falciparum* transmission area cross-react with sexual stage-specific antigen in *P. vivax*. *Acta Trop*. 2017 ;170 :105-11.

88. Bompard A, Da DF, Rakiswendé SY, Sumi B. Evaluation of two lead malaria transmission blocking vaccine candidate antibodies in natural parasite-vector combinations | Scientific Reports.
89. Acquah FK, Obboh EK, Williamson KC, Asare K, Kwame A. Antibody responses to two new *Lactococcus lactis*-produced recombinant Pfs48/45 and Pfs230 proteins increase with age in malaria patients living in the Central Region of Ghana (2017) 16:306 DOI 10.1186/s12936-017-1955-0.
90. Sagara I, Healy SA, Assadou MH, Gabriel EE, Kone M, Sissoko K, et al. Safety and immunogenicity of Pfs25H-EPA/Alhydrogel, a transmission-blocking vaccine against *Plasmodium falciparum* : a randomised, double-blind, comparator-controlled, dose-escalation study in healthy Malian adults. *Lancet Infect Dis.* 1 sept 2018;18(9):969-82.
91. Chichester JA, Green BJ, Jones RM, Shoji Y, Miura K, Long CA, et al. Safety and immunogenicity of a plant-produced Pfs25 virus-like particle as a transmission blocking vaccine against malaria: A Phase 1 dose-escalation study in healthy adults. 18 sept 2018;
92. Ouedraogo A, Eckhoff P, Luty A, Roeffen W, Sauerwein R, Bousema T. Modeling the impact of *Plasmodium falciparum* sexual stage immunity on the composition and dynamics of the human infectious reservoir for malaria in natural settings.
93. Stone W, Campo J, Ouédraogo A, Meerstein-Kessel L, Morlais I, Da D. Unravelling the immune signature of *Plasmodium falciparum* transmission-reducing immunity | *Nature Communications.*
94. Lamptey H, Ofori M, Kusi K, Adu B, Owusu-Yeboah E, Kyei-Baafour E. The prevalence of submicroscopic *Plasmodium falciparum* gametocyte carriage and multiplicity of infection in children, pregnant women and adults in a low malaria transmission area in Southern Ghana | SpringerLink.
95. Amoah LE, Acquah FK, Ayanful-Torgby R, Oppong A, Abankwa J, Obboh EK, et al. Dynamics of anti-MSP3 and Pfs230 antibody responses and multiplicity of infection in asymptomatic children from southern Ghana. 5 janv 2018 ;
96. Muthui MK, Kamau A, Bousema T, Blagborough AM, Bejon P, Kapulu MC. Immune responses to gametocyte antigens in a malaria endemic population—the African *falciparum* context : a systematic review and meta-analysis. 2019 ;

## **9 FICHE SIGNALETIQUE**

**Nom :** SABE

**Prénom :** El Hadji Mamadou

**Nationalité :** Malienne

**Année de soutenance :** 2021

**Ville de soutenance :** Bamako

**Titre de thèse :** Revue de la littérature sur la réponse immunitaire humorale des vaccins bloquant la transmission du paludisme.

**Secteur d'intérêt :** Santé publique, Parasitologie, Immunologie

**Origine de la thèse :** Mali

**Email :** [elhadjimamadousabe@gmail.com](mailto:elhadjimamadousabe@gmail.com)

**Mots clés :** Vaccins bloquant la transmission, Paludisme, Réponse immunitaire, Revue de la littérature.

### **Résumé :**

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante causée par le développement et la multiplication dans l'organisme d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Principale maladie parasitaire humaine, le paludisme est aujourd'hui un problème majeur de santé publique.

C'est pourquoi il est nécessaire qu'un vaccin pouvant interrompre la transmission du paludisme est un outil valable attendu dans la lutte et le contrôle de la maladie. Des candidats vaccins antipaludiques sont en cours d'essai et les résultats sont fort encourageants.

Ce travail avait pour but de faire une revue de la littérature sur la réponse immunitaire humorale des vaccins bloquant la transmission du paludisme de 2010 à 2020 et de faire des recommandations pour les essais cliniques à venir.

Nous avons effectué une revue ayant inclus 22 essais cliniques réalisés à travers le monde. Les données ont été collectées sur la base des documents et site web : Les sites web comme Pub Med, Hirari, Google Scholar, Google, Clinical trial.gov.

Il ressort dans cette étude que les anticorps anti-Pfs230 peuvent atteindre une efficacité cible de 50%, 80%, ou 99% d'efficacité avec la moitié de celle spécifique à la concentration d'anticorps anti-Pfs25 et anti-Pfs45/48. La poursuite du développement clinique de ces candidats vaccins réserve un grand espoir dans la recherche de vaccin antipaludique.

## DATA SHEET

**Name:** SABE

**First name:** El Hadji Mamadou

**Nationality:** Malian

**Defense year:** 2021

**Defense city:** Bamako

**Thesis title:** Review of the literature on the humoral immune response of vaccines blocking the transmission of malaria.

**Area of interest:** Public health, Parasitology, Immunology

**Origin of the thesis:** Mali

**Email:** [elhadjimamadousabe@gmail.com](mailto:elhadjimamadousabe@gmail.com)

**Keywords:** Vaccines blocking transmission, Malaria, Immune response, Literature review.

### Summary:

Malaria is a febrile, hemolyzing erythrocytopathy caused by the growth and multiplication in the body of a haematozoa of the genus *Plasmodium*. The main human parasitic disease, malaria is today a major public health problem.

This is why there is a need for a vaccine that can interrupt the transmission of malaria to be a valuable tool expected in the fight and control of the disease. Candidate malaria vaccines are being tested and the results are very encouraging.

The aim of this work was to review the literature on the humoral immune response of vaccines blocking the transmission of malaria from 2010 to 2020 and to make recommendations for future clinical trials.

We performed a review that included 22 clinical trials performed across the world. Data was collected on the basis of documents and website: websites like Pub Med, Hirari, Google Scholar, Google, Clinical trial.gov.

It appears in this study that the anti-Pfs230 antibodies can reach a target efficiency of 50%, 80%, or 99% of efficiency with half of that specific to the concentration of anti-Pfs25 and anti-Pfs45 / 48 antibodies. The continued clinical development of these vaccine candidates holds great hope in malaria vaccine research.

## **SERMENT GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens, et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine,

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels,

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

**Je le jure !**