

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 29/03/2024  
Par M. CRESPEL SIDOINE**

---

**La recherche de nouveaux vaccins antipaludiques :  
entre réalité et limites**

---

**Membres du jury :**

**Président et Directeur de thèse :** ALIOUAT El Moukhtar, Professeur des Universités,  
Laboratoire de Parasitologie, UFR 3S, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseurs :** STANDAERT Annie, Maître de Conférence des Universités, Laboratoire de  
Parasitologie, UFR 3S, Faculté de Pharmacie de Lille

CARNOY Christophe, Professeur des Universités, Laboratoire  
d'Immunologie, UFR 3S, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** BOURLARD Benjamin, Docteur en Pharmacie, Pharmacien-Titulaire  
d'officine, Pharmacie du Grand Palais, Lille

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux  
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à  
leurs auteurs.**

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

#### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/9

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

# Remerciements

Aux membres du jury :

M. Aliouat, je vous remercie profondément d'avoir permis l'écriture de cette thèse en ayant accepté la lourde tâche d'en prendre la Direction. De m'avoir accompagné dans la préparation de ma soutenance en accédant à la Présidence de mon Jury. Un grand merci, pour vos enseignements qui m'ont donné le goût de la parasitologie ;

Mme. Standaert, je vous remercie de faire partie de mon Jury mais surtout je vous envoie mes plus profonds remerciements pour le temps et le dévouement dont vous témoignez envers la filière Officine. Vous permettez à cette filière d'évoluer et d'innover ;

M. Carnoy, je vous suis très reconnaissant de siéger au sein de mon Jury, et j'en profite pour vous remercier pour vos enseignements, d'immunologie d'abord, mais bien évidemment pour votre engagement dans la vaccination. Grâce à vous, chaque étudiant de cette faculté est convaincu de l'importance des vaccins mais aussi de l'importance de notre profession dans ce domaine ;

Benjamin, un immense merci d'avoir accepté cette aventure, d'avoir été mon mentor et de m'avoir toujours offert une place dans votre équipe afin de me former et de faire de moi le Pharmacien que je serai demain.

À ma famille, et notamment mes parents, Barbarella et Bertrand, qui m'ont élevé et soutenu durant toute ma scolarité et particulièrement durant ces sept longues années d'études. Vous m'avez donné les clés pour grandir et pour devenir l'homme que je suis devenu, soyez sûr que cette éducation orientera ma carrière et ma vie ;

À Achille, mon chéri, merci de me porter au quotidien et d'avoir subi ces longues heures de recherche et de rédaction pour aboutir à cette Thèse. Tu as su me booster, me faire réviser, me distraire depuis presque trois ans...alors un immense merci pour tout cela ;

À l'ensemble de mes amis de pharmacie, notamment Sarah, Mathilde, Théo et Laura, merci d'avoir égayé mes journées, mes études ; je vous souhaite de maintenir ces amitiés le plus longtemps possible ;

À l'équipe de la pharmacie du Grand Palais, Sabrina, Andréa, Brice, Christine, vous avez joué un rôle primordial dans ma formation et dans mon épanouissement professionnel ; vous formez une équipe formidable, ce fut un plaisir de travailler toutes ces années à vos côtés.

Mais aussi à tant d'autres personnes, qui m'ont soutenu et accompagné de près ou de loin, qui m'ont permis d'arriver là où je suis aujourd'hui : Tata Bert, Mimi, Cécile, Bénédicte, Lise, Aurore, l'équipe de la FCPE du Lycée Faidherbe, l'ensemble des enseignants de la Faculté...

Je présente toutes mes excuses à ceux que je ne vais pas citer aujourd'hui mais à qui je pense très fort.

**Un très grand merci à vous tous !**

## Table des matières

Remerciements	12
Acronymes et abréviations utilisés	15
Liste des figures	16
Liste des tableaux	18
1. Introduction	19
2. Le paludisme	20
2.1. Plasmodium : un genre pour cinq espèces	20
2.1.1. Présentation du genre Plasmodium	20
2.1.2. Cycle évolutif du parasite	21
2.2. Épidémiologie	23
2.2.1. Répartition géographique du parasite	23
2.2.2. Profil des populations à risque	25
2.2.3. Développement d'une immunité face au parasite	26
2.3. Clinique du paludisme à Plasmodium falciparum	28
2.3.1. Accès palustre simple	28
2.3.2. Accès palustre grave	29
2.3.3. Neuropaludisme	30
2.3.4. Paludisme chez la femme enceinte	30
2.3.5. Paludisme viscéral évolutif	32
2.4. Diagnostic du paludisme	33
2.4.1. Frottis mince	34

2.4.2.Goutte épaisse	34
2.4.3.QBC Malaria Test	35
2.4.4.Test de diagnostic rapide (TDR)	36
2.4.5.PCR LAMP	37
3. Lutte actuelle contre le paludisme	39
3.1.Développement des résistances aux thérapeutiques	39
3.2.Traitement du paludisme	41
3.3.Prophylaxie anti-paludique	43
3.3.1.Chimioprophylaxie	43
3.3.2.Protection individuelle contre les piqûres de moustique	45
3.4.Lutte anti-vectorielle en région d'endémie, l'une des clés de l'éradication du paludisme	48
4. Développement des vaccins	51
4.1.Pourquoi développer un vaccin contre le paludisme ?	51
4.2.Les différents vaccins actuellement en test	52
4.2.1.Vaccin ciblant le stade pré-érythrocytaire (PEV)	54
4.2.2.Vaccin ciblant le stade sanguin (BSV)	62
4.2.3.Vaccin bloquant la transmission (TBV)	67
4.2.4.Vaccin destiné à la femme enceinte	73
5. Conclusion	77
Annexe 1 : Liste des vaccins actuellement en test contre Plasmodium falciparum - OMS - Juillet 2022	78
6. Références bibliographiques	81

## Acronymes et abréviations utilisés

- ACT : Artemisinin-based Combined Therapy
- AMA-1 : Apical Membrane Antigen 1
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- CHMI : Controlled Human Malaria Infection
- CNR : Centre National de Référence
- CSP : Protéine CircumSporozoïte
- DHFR : DiHydroFolate Reductase
- DHPS : DiHydroPtéroate Synthase
- EBA : Erythrocyte Binding Antigens
- EMA : European Medicines Agency
- GSK : GlaxoSmithKline
- G6PD : Glucose-6-PhosphoDéshydrogénase
- IgG : Immunoglobulines de type G
- MSP : Membrane Scaffold Proteins
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- *P.* : *Plasmodium*
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- pLDH : plasmodial Lactate Déshydrogénase
- PfRh5 : *P. falciparum* Reticulocyte binding Homologs
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RON : Rhoptry Neck Protein
- TDR : Test de Diagnostic Rapide
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Liste des figures

- Figure 1 : Cycle de vie de *Plasmodium falciparum*.<sup>(10)</sup>
- Figure 2 : Répartition des cas indigènes de paludisme dans le monde en 2022 comparée à 2021.<sup>(11)</sup>
- Figure 3 : Évolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1986 à 2013 (CNR du Paludisme).
- Figure 4 : Évolution du nombre de cas (a) et du nombre de décès (b) dus au paludisme depuis 2000.<sup>(11)</sup>
- Figure 5 : Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*.<sup>(14)</sup>
- Figure 6 : Physiopathologie du paludisme au niveau du placenta.<sup>(18)</sup>
- Figure 7 : Logigramme du diagnostic biologique du paludisme.
- Figure 8 : Aspect microscopique d'un frottis coloré au Giemsa d'un patient infecté par *Plasmodium falciparum*. On observe la présence exclusive de trophozoïtes jeunes en forme de « bague à chaton ». <sup>(21)</sup>
- Figure 9 : Aspect microscopique d'une goutte épaisse colorée au Giemsa d'un patient infecté par *Plasmodium falciparum*.<sup>(22)</sup>
- Figure 10 : Lecture d'un QBC Malaria Test (QBC® Europe).
- Figure 11 : Résultats possibles d'un TDR Palutop®.
- Figure 12 : Principe de la prise en charge suite à une suspicion de paludisme.(Vidal)
- Figure 13 : Cycle biologique de l'anophèle.<sup>(13)</sup>
- Figure 14 : Les différents types de vaccins actuellement en test selon les voies d'approches.<sup>(36)</sup>
- Figure 15 : Structure de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum*.<sup>(38)</sup>

- Figure 16 : Nombre de cas évités de paludisme au Ghana et au Kenya lors de l'essai de phase 2b du vaccin RTS,S/AS01e.<sup>(41)</sup>
- Figure 17 : Design de l'étude de phase 3 concernant le vaccin RTS,S/AS01e.<sup>(42)</sup>
- Figure 18 : Design de l'étude de phase 3 visant à déterminer les anticorps mis en jeu dans la réponse immunitaire.<sup>(43)</sup>
- Figure 19 : Invasion de l'hématie par un mérozoïte de *Plasmodium falciparum*.<sup>(47)</sup>
- Figure 20 : Schéma reprenant l'organisation de l'étude de phase 1/2a du vaccin Rh5.1/AS01b.<sup>(50)</sup>
- Figure 21 : Résultats de l'étude de phase 1/2a mesurant l'efficacité du vaccin Rh5/AS01b.<sup>(50)</sup>
- Figure 22 : Cycle sexué de *Plasmodium falciparum* chez une femelle anophèle.<sup>(51)</sup>
- Figure 23 : Résultats de l'étude de phase 1 comparant l'efficacité d'un vaccin contenant l'antigène Pfs25 à celui contenant l'antigène Pfs230.<sup>(53)</sup>
- Figure 24 : Design de l'étude de phase 1 concernant le vaccin Primvac®.<sup>(55)</sup>
- Figure 25 : Titre d'anticorps anti-PRIMVAC mesuré lors de l'étude de phase 1 concernant le vaccin Primvac® destiné à la femme enceinte.<sup>(56)</sup>

## Liste des tableaux

- Tableau 1 : Présentation des différentes espèces de paludisme.<sup>(9)</sup>
- Tableau 2 : Chronologie de l'apparition de la résistance aux schizonticides sanguins de *P. falciparum*.<sup>(13)</sup>
- Tableau 3 : Design de l'étude de phase 2b concernant le vaccin RTS,S/AS01e.

# 1. Introduction

Le paludisme est une infection parasitaire due à un parasite apicomplexa du genre *Plasmodium* et transmis à l'Homme par un vecteur, le moustique *Anopheles* femelle. Véritable problème sanitaire au niveau mondial, il est à l'origine de 619 000 morts et près de 247 millions de malades en 2021 selon l'OMS. Bien que ce parasite se retrouve principalement sur le continent africain, qui représente 95% des cas et 96% des décès, les cas d'importation sont nombreux, avec 4 995 cas en France métropolitaine en 2021.<sup>(1,2)</sup>

Bien que cette maladie soit connue depuis des siècles il faudra attendre 1880 et les travaux d'Alphonse Laveran, un médecin militaire, pour identifier le parasite en cause dans l'infection. Depuis cette découverte, ce parasite microscopique fut énormément étudié permettant ainsi le développement de nombreuses molécules afin de traiter cette infection et même de la prévenir.<sup>(3)</sup>

Avec le réchauffement climatique, marqué par des hausses de températures, de précipitations et d'humidité, l'habitat du moustique *Anopheles* pourrait s'étendre dans les prochaines décennies. Il n'est ainsi pas exclu que de nouvelles zones endémiques apparaissent sur la carte. Il semble donc primordial de développer l'arsenal thérapeutique et préventif contre ce parasite avec l'idée de l'éradiquer comme ce fut déjà le cas dans quarante pays à travers le monde tel que le Sri Lanka en 2016 ou la Chine en 2021.<sup>(4,5)</sup>

Malgré tout, la mise au point d'un vaccin contre le paludisme, dont les premières recherches datent de 1980, reste d'une grande complexité. Le développement du vaccin RTS,S, commercialisé sous le nom Mosquirix<sup>®</sup>, par le laboratoire GSK a abouti au premier avis favorable de l'EMA en 2015 concernant un vaccin contre le paludisme. Malgré une efficacité modérée de 39%, il reste un espoir pour les futures générations. Bien qu'il soit actuellement le seul vaccin disponible, de nombreux candidats sont actuellement en test et promettent une efficacité bien supérieure.<sup>(6)</sup>

## 2. Le paludisme

### 2.1. *Plasmodium* : un genre pour cinq espèces

#### 2.1.1. Présentation du genre *Plasmodium*

Le genre *Plasmodium* appartient à l'embranchement des Apicomplexa et la famille des *Plasmodiidae* et compte plus de 140 espèces. Toutes ces espèces sont des parasites intracellulaires possédant un cycle hétéroxène, c'est-à-dire nécessitant plusieurs hôtes. Ce cycle se constitue d'une phase sexuée se réalisant chez une femelle *Anopheles* ou *Aedes* ainsi qu'une phase asexuée se déroulant chez un vertébré. Parmi ces espèces, seules cinq peuvent contaminer l'Homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* (Tableau 1). D'autres espèces peuvent être parasites d'autres animaux : singes, rongeurs, oiseaux...<sup>(7)</sup>

Chez l'Homme, ce parasite de type protozoaire, unicellulaire, est responsable du paludisme, aussi connu sous le nom de malaria. Ce nom issu de l'italien mal'aria signifie « Mauvais air ». En effet pendant longtemps, le paludisme fut considéré comme une pathologie provoquée par un air vicié, celui des marais. En effet, il est aussi courant de retrouver l'expression « Fièvre des marais » pour parler de cette pathologie. C'est en 1897, que Ronald Ross, un médecin anglais, parvient à démontrer le caractère parasitaire de cette maladie et son mode de transmission par des moustiques. Il isola ainsi le moustique *Anopheles* comme vecteur du parasite chez l'Homme.<sup>(8)</sup>

Les cinq espèces, précédemment citées, pouvant parasiter l'Homme, diffèrent grandement par leurs critères biologiques et cliniques ainsi que par leur répartition géographique. Ainsi, l'espèce *Plasmodium falciparum* constitue aujourd'hui l'espèce la plus répandue à travers le monde, elle est aussi responsable de la quasi-totalité des cas de morbi-mortalité dans le monde. De fait, cette espèce est aussi la plus étudiée notamment en ce qui concerne la recherche de nouveaux médicaments et de vaccins. Pour ces raisons, nous traiterons dans ce mémoire, principalement le cas du paludisme à *Plasmodium falciparum* (Tableau 1).<sup>(9)</sup>

Tableau 1 : Présentation des différentes espèces de paludisme (9).

Espèce	Répartition géographique	Incubation	Rythme de la fièvre	Reviviscence	Formes cliniques
<i>P. falciparum</i>	Intertropicale, tous les continents	9 à 12 jours	Continue en primo-infection 48h (tierce) si rechute	Non	Accès graves avec risque de décès
<i>P. vivax</i>	Asie, Amérique du Sud, Afrique de l'Est	10 jours à 2 mois Reviviscence jusqu'à 4 ans	48h (tierce)	Oui (hypnozoïtes)	Fièvre bénigne et quelques accès graves
<i>P. ovale</i>	Afrique de l'Ouest et Centrale	10 jours à 2 mois Reviviscence jusqu'à 4 ans	48h (tierce)	Oui (hypnozoïtes)	Quelques accès graves
<i>P. malariae</i>	Tous les continents, sporadiques	De 15 jours à plusieurs années	72h (quarte)	Oui (formes latentes érythrocytaires)	Fièvre bénigne et atteinte rénale
<i>P. knowlesi</i>	Asie du Sud-Est	1 semaine	24h (souvent tierce)	Non	Risque d'accès graves et de décès

### 2.1.2. Cycle évolutif du parasite

Le cycle des *Plasmodium* se divise en deux parties se réalisant chez deux hôtes différents.

Dans un premier temps, la phase sexuée (gamogonie puis sporogonie), se déroule au sein du moustique *Anopheles*, qui constitue l'hôte définitif du parasite. De nombreuses espèces sont vectrices du paludisme chez l'Homme, par exemple *Anopheles funestus*, *Anopheles gambiae* ou encore *Anopheles arabiensis*. Ce moustique se contamine lors d'un repas sanguin sur un hôte infecté par *Plasmodium*, il va alors absorber le sang contenant les gamétocytes, formées des microgamétocytes (formes sexuées mâles du parasite) et des macrogamétocytes (formes sexuées femelles du parasite). En atteignant l'estomac du moustique, les microgamètes fécondent les macrogamètes afin de former des zygotes. Après maturation, les zygotes vont devenir mobiles et s'allonger, permettant la formation des ookinètes. Ceux-ci vont alors traverser la paroi stomacale du moustique où ils formeront des oocystes. Par divisions nucléaires successives, ces oocystes vont se rompre et libérer des sporozoïtes mobiles qui rejoindront les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes matures sont les formes infectantes pour l'Homme (Figure 1).

(8)

Suite à ces étapes débute alors la phase asexuée appelée schizogonie qui se déroule dans l'organisme humain, hôte intermédiaire de *Plasmodium*. Le moustique va

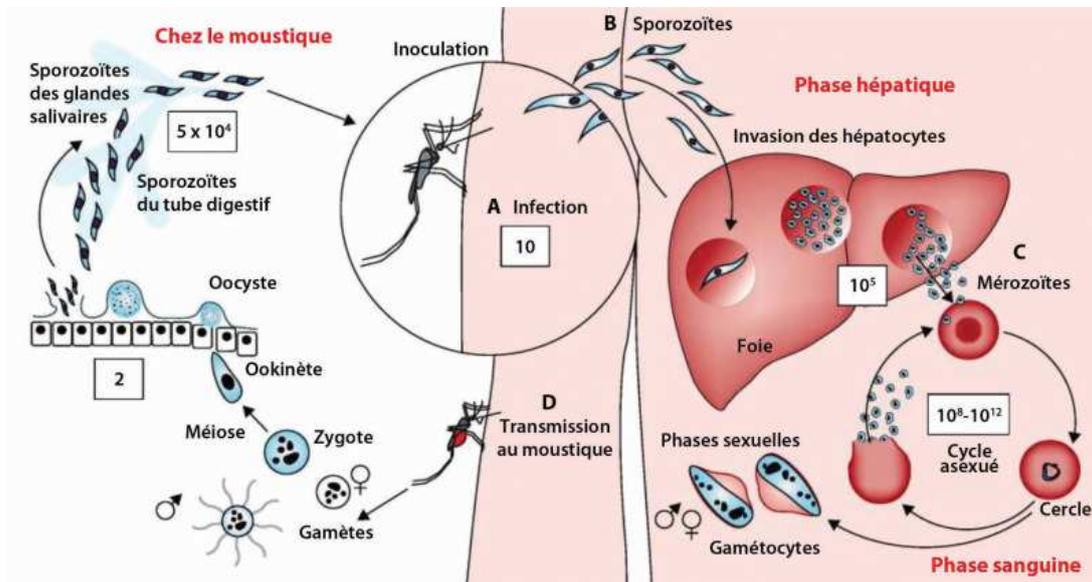
ainsi infecter un individu sain en inoculant lors de son repas sanguin les formes sporozoïtes contenues dans sa salive. Les sporozoïtes vont alors rapidement rejoindre et infester les hépatocytes pour former des schizontes multinucléés via la schizogonie hépatique ou exo-érythrocytaire qui se déroule en 7 à 15 jours. Chez *P. vivax* et *P. ovale*, certains schizontes entrent dans une phase de dormance que l'on nomme hypnozoïtes ; ils sont responsables des rechutes ou accès de reviviscence, pendant plusieurs années, caractéristiques de ces deux espèces (Tableau 1).

Ces schizontes vont ensuite maturer et se rompre pour libérer de nombreux mérozoïtes uninucléés. Libérés dans les sinus intralobulaires du foie, ces formes rejoignent le système circulatoire afin d'infester les hématies, débute alors la phase érythrocytaire du parasite qui est à l'origine des manifestations cliniques du paludisme. Les mérozoïtes donnent une nouvelle forme uninucléée appelée trophozoïte, caractérisée par son aspect annulaire (forme de « bague à chaton »). Son développement nécessite la digestion de l'hémoglobine en vue de consommer la globine et de transformer l'hème, toxique pour le parasite, en hémozoïne (ou pigment malarique) qui est alors stocké dans la vacuole digestive. Cette activité cellulaire se traduit par l'apparition d'organites appelés granulations de Schüffner chez *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* ou taches de Maurer chez *Plasmodium falciparum*. Via des divisions successives, ces trophozoïtes se transforment en schizontes caractérisés par la présence de 8 à 32 noyaux. Après maturation, ces schizontes se rompent à leur tour afin de libérer de nouveaux mérozoïtes dans le sang, qui vont envahir immédiatement des hématies saines, permettant une dissémination rapide du parasite dans l'organisme de l'individu. La lyse érythrocytaire, qui libère dans le système circulatoire le pigment malarique pyrogène, est ainsi associée au pic de fièvre caractéristique du paludisme. La durée de la phase érythrocytaire qualifiera la fièvre associée à la maladie. On parlera de fièvre quarte pour un développement de 72 heures chez *Plasmodium malariae* ou de fièvre tierce pour un développement de 48 heures chez les quatre autres espèces. Certains mérozoïtes vont évoluer dans un processus de sexualisation (gamétocytogénèse) aboutissant à des gamétocytes qui pourront alors entamer la phase sexuée au sein d'un nouveau moustique (Figure 1) <sup>(8,10)</sup>.

Bien que complexe, l'étude précise, tant sur le plan moléculaire que cellulaire, du cycle du *Plasmodium* reste primordial dans la recherche qui visent à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ou préventives. En effet nous verrons que la

recherche et le développement de vaccins anti-paludiques ciblent les différents stades de développement du parasite.

Figure 1 : Cycle de vie de *Plasmodium falciparum*.<sup>(10)</sup>

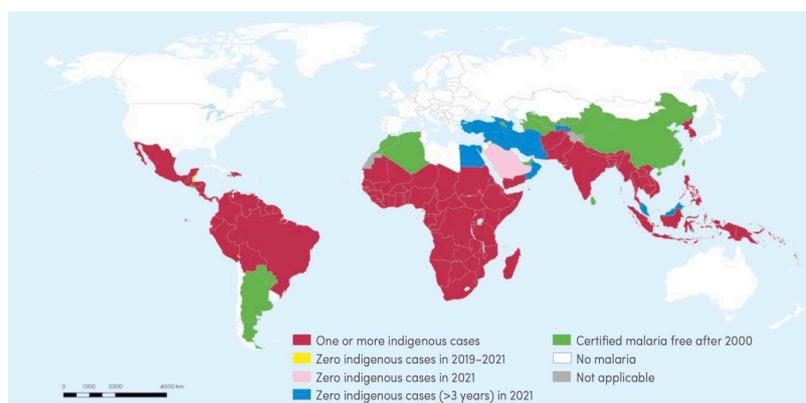


## 2.2.Épidémiologie

### 2.2.1.Répartition géographique du parasite

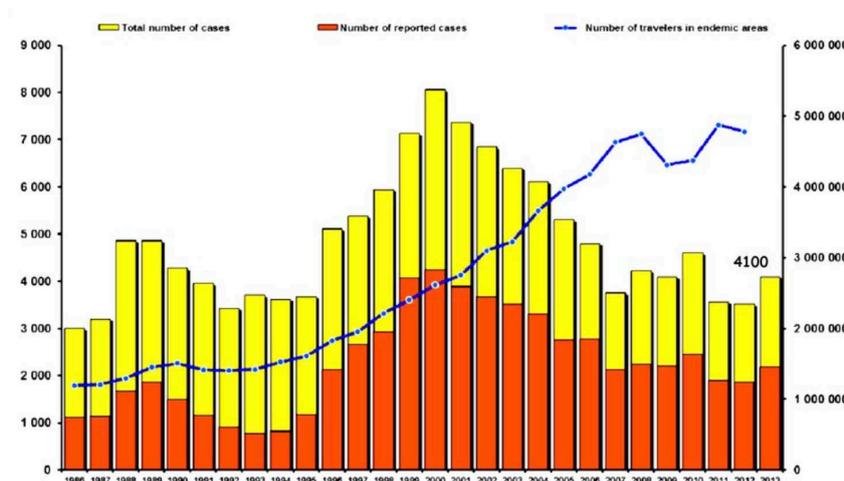
*Plasmodium* est présent dans environ 90 pays de façon endémique, c'est-à-dire qu'il s'y développe et qu'il s'y transmet via son insecte vecteur. Ainsi, bien que des cas puissent être détectés en France, aucun n'est endémique du territoire métropolitain français, seul des cas d'importations existent. Cette distinction est bien à prendre en compte car c'est ce critère qui conditionnera la lutte et la prévention contre le paludisme. A travers ces 90 pays, on considère que la moitié de la population mondiale est exposée au risque de paludisme. Selon l'OMS, en 2021, on estimait à 247 millions le nombre de cas de paludisme et à 619 000 le nombre de décès dus au paludisme. La région africaine englobe la majeure partie des cas et des décès liés au paludisme. Ainsi 95% des cas détectés proviennent d'Afrique et 96% des décès y sont déclarés. Le paludisme représente donc un réel problème de santé publique en Afrique notamment subsaharienne (Figure 2). Selon le dernier rapport de l'OMS, 26,6% des cas de paludisme proviennent du Nigeria, on observe donc une réelle disparité quant à la répartition des cas au sein des pays endémiques.<sup>(11)</sup>

Figure 2 : Répartition des cas indigènes de paludisme dans le monde en 2022 comparée à 2021.<sup>(11)</sup>



Le paludisme d'importation représente, en France métropolitaine, 5 à 6000 cas en moyenne par an avec une cinquantaine de décès sur le territoire (Figure 3). La majorité des cas de paludisme sont originaires de Côte d'Ivoire. Dans 85% des cas l'espèce en cause est *P. falciparum*.<sup>(11)</sup>

Figure 3 : Évolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1986 à 2013 (CNR du Paludisme)

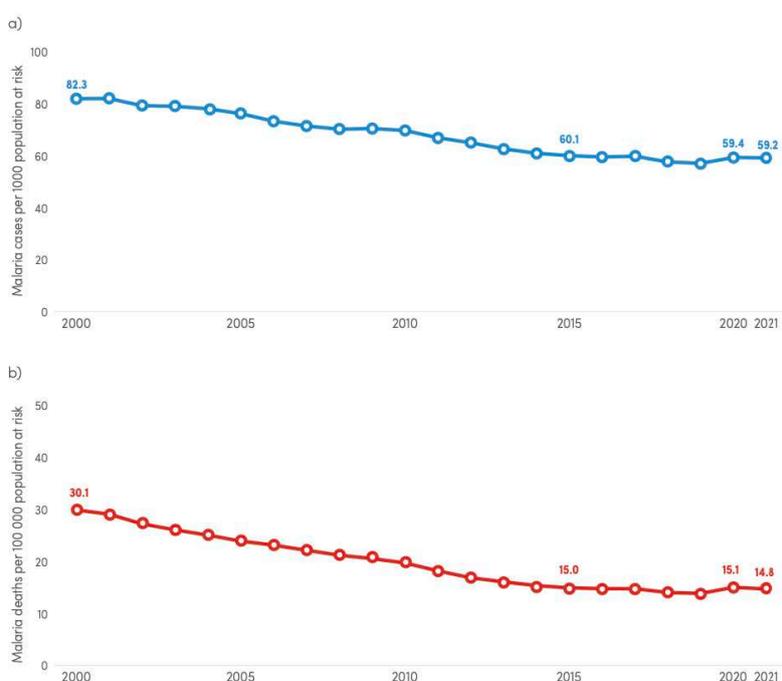


Le nombre de cas déclaré de paludisme en France en 2021 s'est élevé à 2 138 cas, en tenant compte de la sous-déclaration, on estime à 4 995 le nombre de cas sur le territoire national et 6 005 cas en 2022. On observe ainsi que ce nombre reste plutôt stable depuis le début des années 2000. A noter, que le nombre de cas en 2021 est

beaucoup plus élevé que celui enregistré en 2020, 1006 cas déclarés, du fait de la pandémie liée au SARS-CoV-2 et des restrictions de voyages qui en ont résulté.<sup>(22)</sup>

Bien que le nombre de cas de paludisme soit toujours très élevé, celui-ci est en diminution depuis le début des années 2000 (Figure 4). Il apparaît ainsi que la lutte actuelle contre le parasite et contre son vecteur ait une réelle incidence sur l'épidémiologie. La recherche vaccinale reste néanmoins primordiale, en effet la production d'un vaccin efficace permettrait d'accélérer cette décroissance avec l'objectif, un jour, d'éradiquer ce parasite.

Figure 4 : Évolution du nombre de cas (a) et du nombre de décès (b) dus au paludisme depuis 2000.<sup>(11)</sup>



### 2.2.2. Profil des populations à risque

Différents types de population sont considérés, par l'OMS, comme plus à risque face au paludisme. Notamment du fait que ces populations seront plus sujettes aux formes graves de l'infection.

Tout naturellement, les enfants de moins de 5 ans sont les plus à risque. Cela s'explique par une exposition fréquente aux moustiques infectés mais surtout par l'immaturation de

leur système immunitaire. Ainsi, l'OMS estime que les enfants de moins de 5 ans ont représentés 67% des décès dus au paludisme en 2019.<sup>(11)</sup>

De la même façon, les femmes enceintes seront une population à risque du fait du risque de complication du paludisme telles que l'anémie, la mort fœtale in-utero, l'avortement spontané, l'accouchement prématuré ou encore un risque de faible croissance intra-utérine. Le parasite peut également se transmettre de la mère au fœtus par le biais du cordon ombilical, mais les cas de paludisme congénital restent très rares. Cela s'expliquerait par l'immunité partielle de la mère à l'origine d'une production d'anticorps qui seraient transmis au fœtus.<sup>(12)</sup>

Les populations résidant en zone endémique ne sont pas considérées comme des populations à risque, en effet ceux-ci disposent d'une immunité dite « partielle ». En effet, une exposition fréquente au parasite permet le développement de ce type d'immunité, qui même si elle ne prévient pas l'infection peut en diminuer les symptômes et limiter le risque de forme grave. De fait, sera considérée comme population à risque, les enfants primo-infectés et les résidents des régions endémiques qui peuvent perdre leur immunité partielle que cela soit lié à un changement de lieu de vie, à une baisse des mesures de préventions ou à une pathologie touchant l'immunité.

A l'inverse, les voyageurs seront systématiquement considérés comme population à risque s'ils proviennent d'un pays où le paludisme n'est pas présent. Dans ce cas, l'immunité partielle ne pourra pas être acquise ce qui amène à un risque plus élevé de contracter une forme grave.<sup>(12)</sup>

Pour terminer, les populations atteintes d'immunodéficience sont inévitablement à risques de forme grave du paludisme. Nous pouvons citer les patients atteints du VIH et vivant dans des zones à forte transmission du paludisme, situation répandue dans la mesure où les zones à forte prévalence du VIH et celles à forte transmission du paludisme sont sensiblement les mêmes notamment sur le continent africain.<sup>(12)</sup>

### *2.2.3. Développement d'une immunité face au parasite*

Comme nous venons de le voir, l'acquisition d'une immunité partielle aussi appelée « prémunition » est possible. Chez les patients résidents en zone d'endémie et qui sont

sujets à des infections fréquentes et répétées par *Plasmodium*, nous pouvons observer une persistance des parasitémies à des taux très faibles avec une absence de manifestations cliniques majeures. Cette acquisition d'une immunité est progressive, se faisant en 2 à 5 ans, mais surtout labile. Celle-ci disparaît en effet en 12 à 24 mois après le départ de la zone d'endémie. Il a aussi été démontré que des sujets considérés comme prémunis car vivants dans une zone d'endémie, se comportent comme des primo-infectés lorsqu'ils se trouvent dans une zone d'endémie différente ; ceci serait lié à la variabilité antigénique des souches de *P. falciparum*. Cela laisse donc présager la réelle difficulté de mettre au point un vaccin efficace dans toutes les zones d'endémie du parasite. Il est possible de constater qu'au fur et à mesure des réinfections, les immunoglobulines apparaissent en quantité plus importantes. Des mécanismes immunitaires cellulaires dépendant des anticorps vont aussi se mettre en place permettant par exemple la phagocytose des mérozoïtes libres par des monocytes.<sup>(13)</sup>

Certains cas de résistance innée ont aussi été décrits. Deux facteurs pourraient permettre ce type de résistances. D'abord des facteurs de résistance liés à la membrane érythrocytaire sont possibles. On sait par exemple que l'absence d'antigènes érythrocytaires du groupe DUFFY serait un facteur de résistance face à *P. vivax*, car c'est un antigène clé pour envahir l'hématie. De la même manière, il a été démontré que les différentes espèces de *Plasmodium* avaient une prédilection marquée pour certaines hématies selon l'âge métabolique de celles-ci. Ainsi *P. malariae* envahirait préférentiellement des hématies matures. La déformabilité des hématies peut donc être considérée comme un facteur de résistance.<sup>(13)</sup>

Des facteurs intra-érythrocytaires d'origines nutritionnelles sont discutés sans qu'aucun ne soit actuellement démontré, ce qui s'explique par l'effet relatif que ces facteurs nutritionnels ont sur le développement des plasmodiums. Il est possible de citer par exemple le déficit en vitamine E et l'hypoprotidémie qui pourraient avoir un effet préventif ou encore le régime lacté strict qui conduit à un déficit en acide para-amino-benzoïque, facteur de croissance de *P. falciparum*. D'autres facteurs intra-érythrocytaires, d'origines génétiques sont aussi évoqués et démontrés. Cela concerne notamment les modifications structurales de l'hémoglobine comme c'est le cas par exemple dans le cadre de la drépanocytose, qui apporterait une certaine résistance face au paludisme, cela s'expliquerait par la mauvaise métabolisation de l'hémoglobine de type S par

*Plasmodium*. Les patients G6PD négatifs (favisme) auraient aussi la capacité de faire des formes moins graves de paludisme, sûrement dû à l'environnement oxydant dans le cytoplasme des érythrocytes qui limiterait le développement de *Plasmodium*. Cela s'observerait davantage chez les patients hétérozygotes. En effet, il semblerait que le parasite soit capable d'exprimer le gène de la G6PD à la condition que son hôte soit homozygote pour la délétion de ce gène. Ainsi les patients homozygotes ne possèderaient pas cette « protection » face au parasite. L'hémoglobine fœtale exercerait aussi un effet inhibiteur sur le développement de *P. falciparum* ce qui serait à l'origine d'une forme de résistance chez les patients présentant une persistance héréditaire de ce type d'hémoglobine.<sup>(13,14)</sup>

### **2.3.Clinique du paludisme à *Plasmodium falciparum***

Le paludisme peut être à l'origine d'un certains nombres de symptôme créant différents tableaux cliniques. Ils dépendront principalement des caractéristiques de la population touchée.

#### *2.3.1.Accès palustre simple*

L'accès palustre simple est la forme la plus courante et la moins grave du paludisme. Elle survient après une incubation de 7 à 15 jours et se manifeste par un syndrome pseudo-grippal. La phase d'état se traduit par une fièvre dite « tierce » pour *P. falciparum* c'est à dire avec un rythme de 48 heures, celle-ci peut atteindre 40 à 41°C et provoquer des frissons. Suite à cet épisode de fièvre, la température redescend brutalement engendrant d'abondantes sueurs avec une grande fatigue. Toutefois, en cas de primo-infection, la fièvre est continue. Elle est due au fait que la croissance du parasite dans l'hématie est asynchrone et que la lyse érythrocytaire est donc continue.

Ces crises durent en moyenne 4 à 6 heures et peuvent se répéter dans le temps. Dans le cas de *P. falciparum* les accès de reviviscence sont limités à 6 mois. En effet le cycle de cette espèce ne contient pas d'hypnozoïtes, stade parasitaire à l'origine de reviviscence plus durable.

Cette forme de paludisme n'est pas mortelle pour le patient, mais celle-ci doit l'alerter et l'amener à consulter un médecin en urgence en vue d'un diagnostic formel et

d'un traitement efficace. Sans traitement, elle va toutefois évoluer vers une forme grave, mortelle pour le patient.<sup>(15)</sup>

### 2.3.2. Accès palustre grave

Ce type d'accès est le plus souvent provoqué par *P. falciparum*. Dans ce cas les hématies parasitées, contenant principalement les formes âgées (schizontes) se rigidifient, afin d'empêcher leur destruction lors du passage de la rate. De plus, le parasite exporte des protéines à la surface des hématies qui permettent à l'hématie d'adhérer à l'endothélium vasculaire, c'est la cytoadhérence. Par ce moyen, le parasite peut continuer son développement sans passer par la rate et la lyse des hématies a lieu principalement dans les tissus. L'accès palustre grave est associé à un ou plusieurs critères de gravité définis par l'OMS (Figure 5). Certains de ces critères de gravité peuvent conduire au décès rapide du patient. C'est le cas par exemple de l'hémorragie qui peut s'accompagner en

Figure 5 : Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*.  
(14)

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	<b>Défaillance neurologique incluant :</b> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s)	+++
+++	<b>Défaillance respiratoire incluant :</b> - si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg - si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 92% en air ambiant et/ou FR > 30/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	<b>Défaillance cardio-circulatoire incluant :</b> - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopressives* et lactate > 2 mmol/l	++
++	<b>Hémorragie :</b> définition clinique	+
+	<b>Ictère :</b> clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	<b>Anémie profonde :</b> hémoglobine < 7 g/dl, hématicrite < 20%	+
+	<b>Hypoglycémie :</b> glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	<b>Acidose :</b> bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	<b>Hyperlactatémie :</b> > 2 mmol/l ( <i>a fortiori</i> si > 5 mmol/l)	++
++	<b>Hyperparasitémie :</b> > 4% (voir texte long)	+++
++	<b>Insuffisance rénale :</b> créatininémie > 265 µmol/l ou urée > 20 mmol/l	+++

plus d'une anémie, cela amène à une perte de l'oxygénation des organes. De la même manière, l'acidose lactique peut être à l'origine de difficultés respiratoires ainsi qu'une baisse de la température corporelle et du rythme cardiaque.<sup>(16)</sup>

### *2.3.3. Neuropaludisme*

La forme grave la plus redoutée est le neuropaludisme. Elle se caractérise par une cytoadhérence des hématies parasitées dans les capillaires cérébraux, associée le plus souvent à une parasitémie élevée. Ce phénomène provoque une anoxie cérébrale et les signes d'une encéphalopathie aigüe. Cette forme de paludisme touche notamment les enfants entre 6 mois et 6 ans mais peut se retrouver dans d'autres populations de façon plus rare. Les premiers signes associent anorexie, vomissement, fièvre et dans certains cas une toux. Dans les 3 jours suivants va se constituer la triade caractéristique du neuropaludisme associant :<sup>(17)</sup>

- Troubles de la conscience : pouvant atteindre un coma profond qui sera calme, sans rigidité musculaire, sans photophobie et avec une abolition du réflexe cornéen
- Convulsions : signe plus rare chez les adultes mais fréquent chez les enfants, elles peuvent être généralisées ou localisées
- Signes de souffrance du tronc cérébral : patient hypotonique avec nystagmus, hypertension intracrânienne et raideur du cou.

Ces signes sont souvent associés à d'autres signes cliniques traduisant une atteinte multiviscérale avec une atteinte du foie, des reins, des poumons.

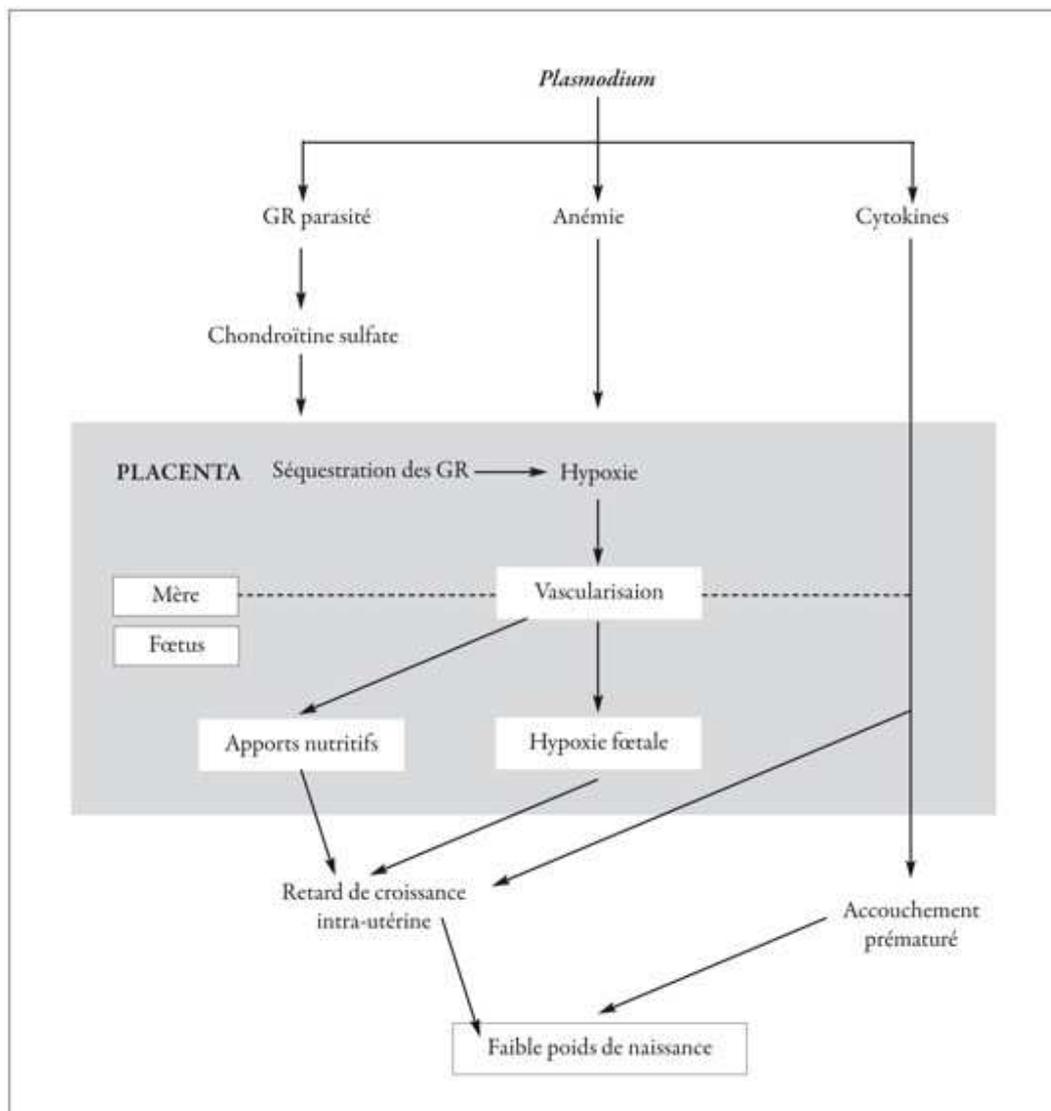
### *2.3.4. Paludisme chez la femme enceinte*

On considère que 6 millions de femmes enceintes sont atteintes du paludisme chaque année et que parmi elles, 10 000 vont en décéder.<sup>(18)</sup>

Le souci vient ici du fait que le placenta, en jouant son rôle de filtre sanguin, va accumuler les hématies parasitées qui vont donc adhérer via un récepteur particulier se liant à la chondroïtine sulfate. Cette accumulation d'hématies entraînera une réaction inflammatoire conduisant à un afflux de macrophages, un dépôt de fibrine périvillositaire, un dépôt de pigment malarique ainsi qu'un épaissement de la membrane basale trophoblastique.

Toutes ces lésions seront aggravées par les cytokines produites par les lymphocytes T et seront à l'origine d'une diminution des échanges materno-fœtaux à travers le placenta. Cette diminution d'échanges se traduira ensuite par une hypoxie chez le fœtus (Figure 6). Ce processus reste réversible si un traitement précoce est mis en place chez la patiente gestante.<sup>(18)</sup>

Figure 6 : Physiopathologie du paludisme au niveau du placenta.<sup>(18)</sup>



En l'absence de traitement, les conséquences peuvent être nombreuses aussi bien pour la patiente que pour son fœtus.<sup>(18)</sup>

La fréquence de paludisme est maximale lors du second trimestre de grossesse mais la gravité est maximale durant le troisième trimestre ainsi que pendant le travail et le retour de couches. La fièvre associée à l'accès palustre sera à l'origine d'un risque de

prématurité par déclenchement du travail. La mère sera à risque accru d'anémie par aggravation de l'anémie gravidique physiologique.

La séquestration des hématies parasitées par le placenta sera à l'origine d'une placentite qui elle-même sera à l'origine d'un faible poids à la naissance, avec en moyenne un poids inférieur de 200 grammes, à noter que cette baisse de poids est due à une hypotrophie et non à une prématurité. Le risque d'avortement ou de mort fœtal in-utero est aussi largement augmenté.<sup>(18)</sup>

Le passage transplacentaire du parasite est possible mais le risque de paludisme congénital-maladie est rare et souvent limité au cas où la femme atteinte du paludisme ne vit pas en zone d'endémie, en dehors de ce cas, l'immunité partielle de la mère permet d'éviter ce risque. Dans le cas de paludisme congénital, le nouveau-né viendra au monde avec une anémie, un ictère ainsi qu'une hépatosplénomégalie.<sup>(14,18)</sup>

### *2.3.5. Paludisme viscéral évolutif*

Le paludisme viscéral évolutif survient principalement chez les populations vivants en zone d'endémie et soumis à des infestations palustres massives et répétées, qui n'utilisent pas de prophylaxie ou de traitement efficaces et qui se trouvent dans la période d'acquisition de l'immunité. On retrouve ainsi comme profil de patients des enfants de 2 à 5 ans, vivants en zone rurale d'endémie.<sup>(16)</sup>

Ces enfants vivant en zone d'endémie, sont régulièrement sujets à des infestations dès la naissance. Ils sont d'abord protégés par les anticorps de type immunoglobuline G de la mère, ceux-ci commencent à disparaître aux alentours du quatrième mois de vie du nouveau-né. Celui-ci est alors soumis à des infestations répétées sans possibilité de produire une protection suffisante, d'où le développement d'un paludisme viscéral évolutif. Vers 4-5 ans, l'enfant développe une immunité incomplète, une « prémunition », lui permettant de vivre avec le parasite tout en limitant les signes cliniques bien que la parasitémie reste positive.<sup>(19)</sup>

On observe chez ces enfants des symptômes de types subaiguës ou chroniques tels qu'une asthénie, une anorexie ainsi qu'une fonte musculaire. Le patient présente aussi une splénomégalie constante qui sera volumineuse et sensible. Ces signes s'accompagneront le plus souvent d'une fébricule aux alentours de 37,5-38°C avec des poussées possibles jusqu'à 38,5°C. Ces signes conduisent, chez l'enfant, à un retard

statur pondéral. L'anémie retrouvée dans ce cas forme le principal facteur de gravité. Cela se traduit cliniquement par une pâleur, une dyspnée, des œdèmes des membres inférieurs ainsi qu'un souffle cardiaque fonctionnel pouvant se compléter d'une dilatation cardiaque. Les troubles digestifs sont fréquents à type de nausées, de vomissements, de diarrhées pouvant amener à un état cachectique.<sup>(16,19)</sup>

Le tableau clinique chez l'adulte sera légèrement différent avec une anorexie marquée et accompagnée de nausées, des diarrhées ainsi qu'un amaigrissement rapide. On notera une splénomégalie plus discrète. La fièvre est plus rare chez l'adulte.<sup>(16)</sup>

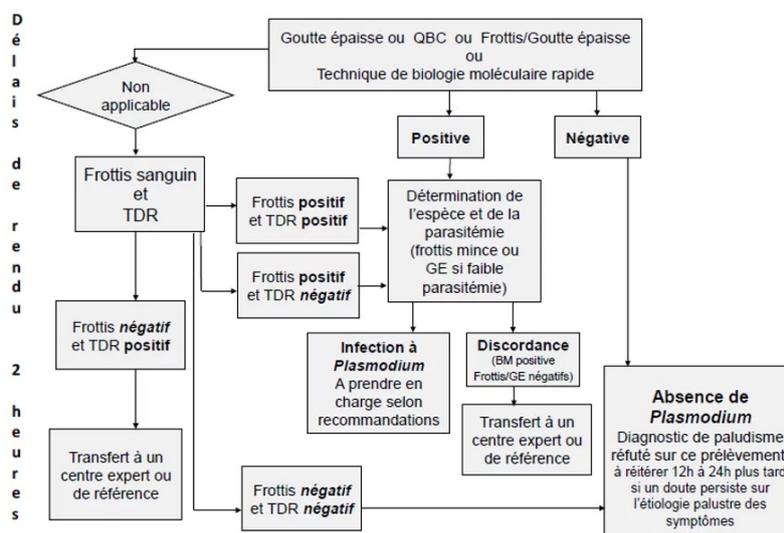
La réalisation d'un hémogramme montrera une anémie sévère, une leuconéutropénie, une thrombopénie, une augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies et une hypergammaglobulinémie marquée pour les IgG et les IgM. On observera aussi un taux élevé d'anticorps anti-*Plasmodium* signe de l'immunité acquise.<sup>(16)</sup>

## 2.4. Diagnostic du paludisme

Différentes techniques diagnostiques existent pour le paludisme. Chacune ayant un intérêt propre. Celles-ci sont ainsi utilisées dans un contexte précis : urgence, suivi, zone d'endémie, étude épidémiologique...

En se focalisant sur les cas d'importation en France Métropolitaine, la démarche diagnostique suit un protocole bien précis (Figure 7) permettant d'aboutir à un délai de

Figure 7 : Logigramme du diagnostic biologique du paludisme.



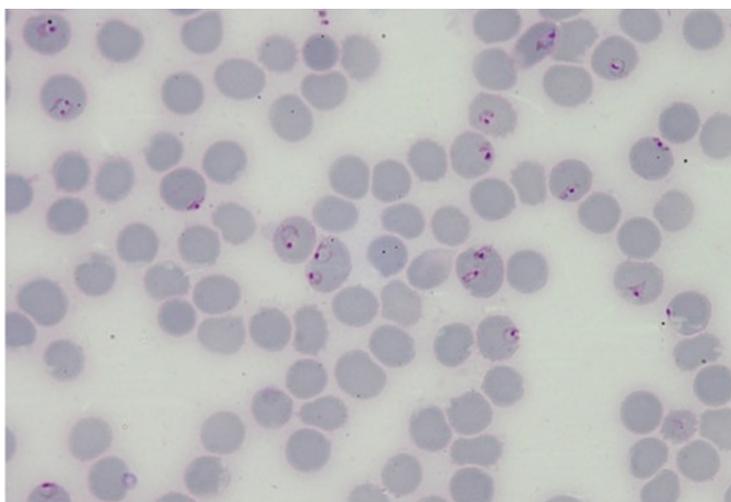
rendu des résultats dans les 2 à 4 heures. Il est basé principalement sur le frottis sanguin et la goutte épaisse associés à une technique de diagnostic rapide (TDR).<sup>(20)</sup>

#### 2.4.1. Frottis mince

Le frottis mince est une technique effectuée à partir de sang prélevé sur tube EDTA. Une goutte de 2 à 3  $\mu\text{L}$  de sang est déposée sur une lame avant étalement et coloration au méthanol-Giemsa. Cette technique permet d'obtenir à l'observation microscopique des plages de lecture suffisantes avec des hématies non chevauchantes. Les frottis devront être réalisés dans les 2 à 4 heures suivant le prélèvement du sang.

La technique du frottis mince est utilisée dans un but d'identification de l'espèce et d'évaluation de la parasitémie par lecture de 5 000 à 10 000 globules rouges. La parasitémie est ici exprimée en pourcentage. La sensibilité du frottis sanguin est de l'ordre de 150 parasites/ $\mu\text{L}$  de sang.<sup>(20,21,23)</sup>

Figure 8 : Aspect microscopique d'un frottis coloré au Giemsa d'un patient infecté par *Plasmodium falciparum*. On observe la présence exclusive de trophozoïtes jeunes en forme de « bague à chaton ».<sup>(21)</sup>



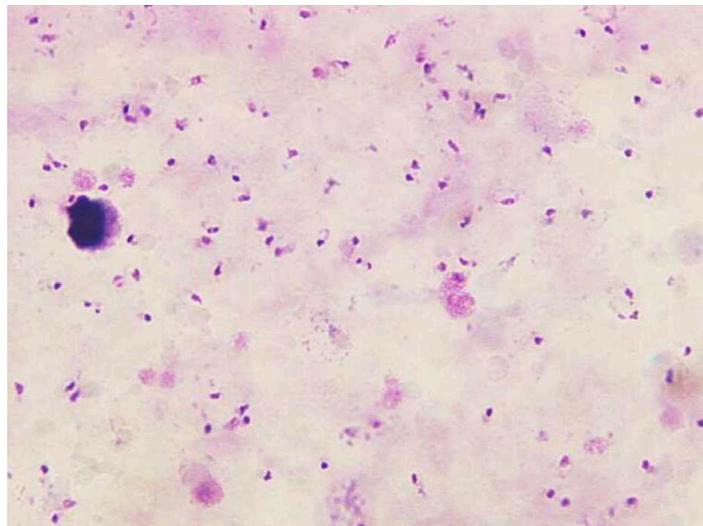
#### 2.4.2. Goutte épaisse

La goutte épaisse est une technique de diagnostic direct permettant une concentration du sang total. Elle se réalise par dépôt de 5 à 10  $\mu\text{L}$  de sang prélevé sur

tube EDTA sur une lame. Le sang est ensuite étalé à l'aide du coin d'une lamelle afin d'obtenir un disque de 0,5 à 1 cm de diamètre. Le technicien procède ensuite au séchage à température ambiante sans fixation. Une hémolyse des hématies est réalisée avant de procéder à une coloration au Giemsa.

Cette technique va permettre d'évaluer la charge parasitaire par rapport au nombre de globules blancs observés. Celle-ci sera représentée par le nombre de parasites observés pour 1000 globules blancs observés. La sensibilité de la goutte épaisse est de l'ordre de 15 parasites/ $\mu$ L de sang.<sup>(20,22,24)</sup>

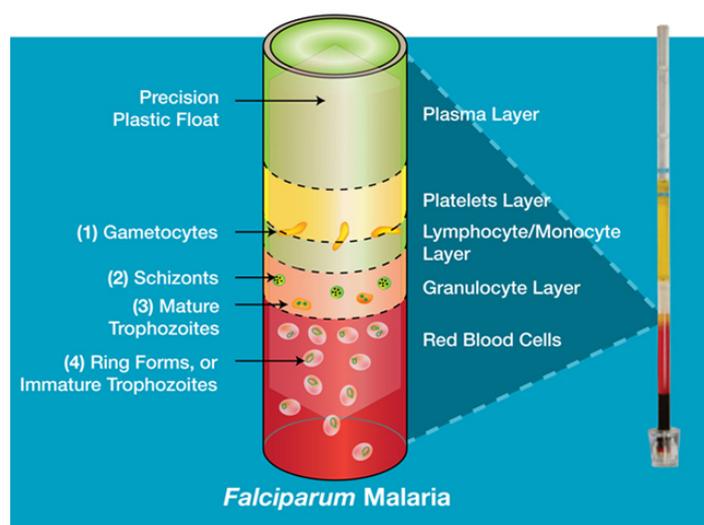
Figure 9 : Aspect microscopique d'une goutte épaisse colorée au Giemsa d'un patient infecté par *Plasmodium falciparum*.<sup>(22)</sup>



### 2.4.3.QBC Malaria Test

Le QBC (*Quantitative Buffy Coat*) Malaria Test est une technique se caractérisant par une concentration du sang dans un capillaire par centrifugation suivi d'un marquage par l'acridine orange, un agent intercalent fluorescent des formes parasitaires circulantes. Grâce à la centrifugation, les hématies parasitées seront séparées des autres cellules et formeront une couche que l'on retrouvera entre les globules blancs et les hématies saines (Figure 10). Le marquage permet une simplification de la lecture mais rend la technique onéreuse et donc assez peu utilisée dans les laboratoires de routines.<sup>(23)</sup>

Figure 10 : Lecture d'un QBC Malaria Test. (QBC® Europe)

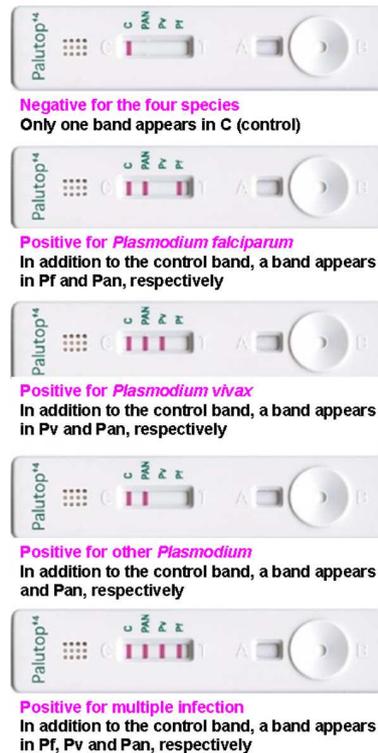


#### 2.4.4. Test de diagnostic rapide (TDR)

Le TDR se base sur la détection immunochromatographique d'antigènes circulants du parasite. En fonction des kits commercialisés, différents antigènes peuvent être détectés : la protéine HRP2 spécifique de *P. falciparum*, l'enzyme pLDH (panplasmodiale ou spécifique de *P. vivax*) et l'enzyme aldolase (panplasmodiale ou spécifique de *P. vivax*). Ce test simple et rapide à réaliser dispose d'une très bonne spécificité et sensibilité (proche de celle du frottis), lui permettant ainsi d'être réalisé dans l'urgence afin de fournir une première réponse au prescripteur avant une confirmation par le frottis mince et/ou la goutte épaisse (Figure 11).

Il reste une méthode complémentaire, son utilisation seule n'est pas recommandée dans le cas du diagnostic des paludismes d'importation. Il est cependant utilisé dans les situations précaires en zone d'endémie afin de cibler l'administration des traitements présomptifs. Ce test ne présente pas d'intérêt dans le suivi thérapeutique du fait de la persistance de la protéine HPR2 jusqu'à 1 mois après un traitement efficace.<sup>(24)</sup>

Figure 11 : Résultats possibles d'un TDR Palutop®.



#### 2.4.5.PCR LAMP

La technique LAMP pour *Loop-Mediated Amplification* (amplification isotherme de l'ADN facilitée par boucle) permet une recherche de l'ADN plasmodial dans le sang circulant. Elle présente notamment un intérêt pour le dépistage initial des patients positifs, si l'expertise microscopique est impossible. Cette technique simple et rapide à réaliser permet d'obtenir un résultat en 40 minutes avec une très bonne sensibilité (1 à 2 parasites/ $\mu$ L). Son principal point faible reste l'impossibilité de quantifier la parasitémie et la détection précise de l'espèce en cause. Ainsi un résultat positif par cette technique requiert systématiquement une confirmation par une technique de diagnostic direct. Cette technique ne sera pas utilisée pour le suivi des patients puisque l'ADN parasitaire peut persister après un traitement efficace. Elle sera donc utilisée dans le cadre de l'urgence d'une garde polyvalente ou pour un laboratoire non spécialisé afin d'exclure rapidement un accès palustre. Enfin, cette méthode présente une très bonne valeur prédictive négative et sera utile à mettre en œuvre en cas de doute ou de parasitémie très faible.<sup>(21)</sup>

La PCR pour *Polymerase Chain Reaction* est une technique de choix mais utilisée uniquement dans quelques laboratoires spécialisés. Plus précisément la PCR en temps

réel aura un intérêt marqué dans l'identification de l'espèce infectante ainsi que dans la détection des faux négatifs obtenus par les méthodes microscopiques classiques grâce à sa sensibilité supérieure à la plupart des autres techniques disponibles (0,001 à 1 parasites/ $\mu$ L selon les protocoles).<sup>(21)</sup>

### 3. Lutte actuelle contre le paludisme

#### 3.1. Développement des résistances aux thérapeutiques

La chimiorésistance ne concerne actuellement que *P. falciparum* et les schizontocides sanguins.

Depuis les années 40, l'apparition des antipaludiques de synthèse a permis une augmentation croissante de la consommation ainsi que le développement de la prophylaxie de masse. La chloroquine fut longtemps la molécule la plus utilisée, apparut au XVII<sup>ème</sup> siècle, les premières résistances n'apparaissent qu'au cours des années 60, époque où son utilisation est largement déployée notamment en prophylaxie. Ainsi en 1961, 84 tonnes de chloroquines ont été envoyées par l'OMS au Brésil afin d'y être incorporées au sel de table. On observe alors que le développement d'une résistance à la chloroquine fut très longue. A l'inverse le développement actuel des antimétabolites, utilisé à plus faible volume, est à l'origine d'un développement de résistance en seulement quelques années d'utilisation (Tableau 2).<sup>(13)</sup>

Tableau 2 : Chronologie de l'apparition de la résistance aux schizontocides sanguins de *P. falciparum*.<sup>(13, modifiée)</sup>

Composé	Année de première utilisation chez l'Homme	Année où la résistance a été observée pour la première fois
Quinine	Vers 1630	1910 au Brésil
Chloroquine	1945	1960 en Colombie
Amodiaquine	1947	1961 au Brésil
Proguanil	1948	1949 au Royaume-Uni
Pyriméthamine	1951	1952 en Gambie
Pyriméthamine + sulfadoxine	1964	1968 au Cambodge
Méfloquine	1972	1982 en Thaïlande
Artémisinine	1972	2001 au Mékong
Atovaquone-Proguanil	2000	2007 en Afrique du Sud

L'émergence d'une résistance à une molécule se fait en trois temps. Tout d'abord un événement génétique va apparaître de façon aléatoire dans le génome du parasite, cela peut-être une mutation ou une augmentation du nombre de copie d'un gène. Cet

événement est totalement indépendant de l'exposition aux molécules et va intervenir dès que l'ADN du parasite est répliqué soit durant (i) la méiose au sein du moustique, (ii) le développement pré-érythrocytaire dans le foie ou (iii) le stade sanguin du parasite. Le genre *Plasmodium* présente une très grande plasticité génétique ce qui lui permet de maximiser sa survie ainsi que sa multiplication. Nous pouvons aisément comprendre que cette plasticité sera un frein au développement d'un vaccin efficace. Dans un second temps survient la sélection des parasites résistants. Cette sélection dépend fortement de l'exposition aux molécules. En effet si l'exposition augmente, seuls les parasites résistants à cette exposition seront sélectionnés. Cela est surtout valable dans les zones à faible transmission où il existe une absence d'immunité partielle, c'est pourquoi la plupart des résistances apparaissent en Asie du Sud-Est. La dernière étape nécessaire à l'émergence d'une résistance consiste en la transmission et la propagation de cette résistance. Plus il y a de gamétocytes chez l'hôte et plus la probabilité de transmission au moustique est élevée ; or, il semblerait que les souches résistantes après avoir reçu un traitement produisent d'avantages de gamétocytes que les souches non résistantes.<sup>(13)</sup> Cela permettrait d'augmenter la propagation d'une souche résistante de *P. falciparum*. On sait malgré tout que le périmètre de vol d'un moustique est limité à quelques kilomètres, ce ne serait donc pas les moustiques qui permettraient la propagation des souches résistantes. L'hypothèse admise est que la propagation à grande échelle d'une résistance est directement liée au flux migratoire humain composé de patients possédant des souches résistantes de *P. falciparum*. C'est bien l'association de ces trois composantes : la plasticité génétique du parasite, l'utilisation massive des molécules anti-parasitaires et des flux migratoires de plus en plus développés, qui permettent l'émergence et la propagation des nombreuses souches résistantes de *P. falciparum*.<sup>(13)</sup>

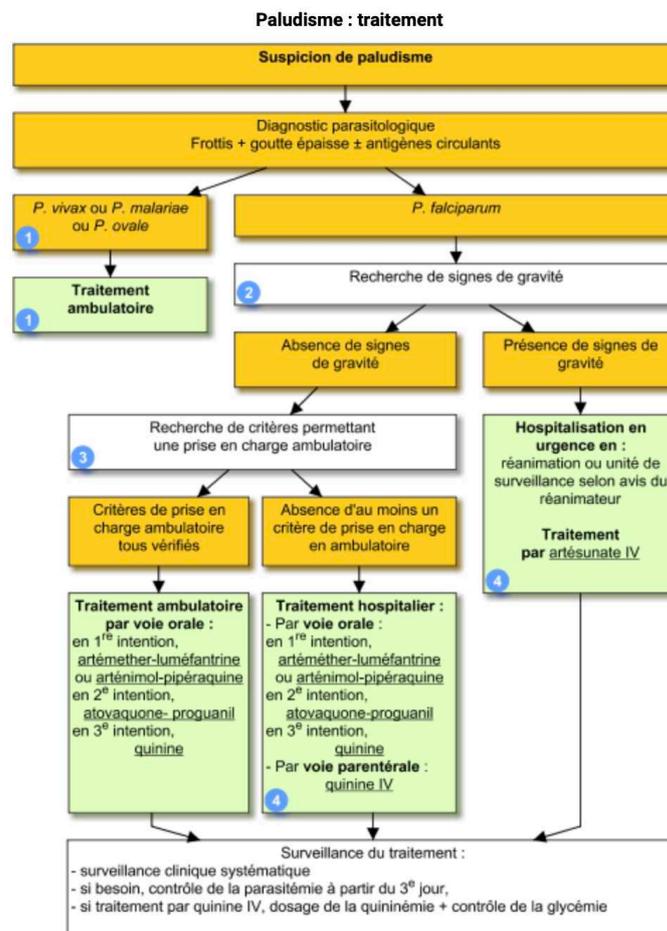
Les résistances aux traitements anti-paludiques peuvent être catégorisées en trois types. Il y a les modifications des cibles antipaludiques qui empêchent donc aux molécules de jouer leur rôle. C'est le cas pour les mutations des enzymes DHFR (DiHydroFolate Reductase) ou DHPS (DiHydroPtéroate Synthase) cibles de la pyriméthamine, sulfadoxine ou du proguanil. D'autres résistances peuvent limiter la concentration des antipaludiques dans le parasite, ces molécules ne peuvent donc pas avoir accès à leur cible par modification des transporteurs d'entrée ou de sortie des antipaludiques dans la vacuole digestive. On peut citer l'exemple des mutations des

gènes Pfcr1 ou Mdr1 qui confère notamment une résistance à la chloroquine ou la méfloquine, molécules qui ciblent la digestion de l'hémoglobine et la formation du pigment malarique (hémozoïne). Pour finir certaines résistances vont interagir sur la détoxification ou la réparation en modifiant des protéines impliquées dans la gestion du stress oxydant, dans la réparation de l'ADN ou encore celle des protéines mal conformées.<sup>(13,24)</sup>

Pour faire face à ces résistances, il est nécessaire de développer continuellement (les scientifiques parlent volontiers de course à l'armement) de nouveaux médicaments, avec des modes d'action de préférence différents, pour pouvoir remplacer les médicaments actuels lorsqu'ils ne sont plus efficaces.<sup>(25)</sup>

### 3.2. Traitement du paludisme

Figure 12 : Principe de la prise en charge suite à une suspicion de paludisme. (Vidal)



Un accès palustre est considéré comme une urgence diagnostique absolue. Ainsi toute fièvre de retour d'une zone d'endémie, quels que soient les signes d'accompagnement, est un paludisme jusqu'à preuve du contraire. Les objectifs de la mise en place d'un traitement efficace sont d'éviter la survenue de complications et d'éliminer le parasite le plus rapidement possible (Figure 12).<sup>(24,26,27)</sup>

Bien que l'usage de la chloroquine fût longtemps privilégié dans le traitement d'un accès palustre, l'apparition de très nombreuses résistances a conduit au développement d'autres molécules. Le traitement de l'accès palustre se base aujourd'hui sur des multithérapies appelées ACT pour *Artemisinin-Based Combined Therapy* ou CTA (Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine) permettant d'obtenir une synergie d'action afin de réaliser des cures plus efficaces et plus brèves et ainsi de retarder l'apparition des résistances aux molécules antipaludiques.<sup>(26,28,29)</sup>

La prise en charge d'un accès simple à *P. falciparum* repose donc sur l'usage des ACT. Deux ACT sont actuellement utilisées en France : Arténimol-Pipéraquline et Artéméther-Luméfántrine. Le traitement se fera si possible en ambulatoire en s'assurant que le traitement sera correctement suivi par le patient.

La combinaison Arténimol-Pipéraquline (*Eurartesim*®) se prend à jeun une fois par jour et pendant 3 jours, elle est déconseillée pendant la grossesse. La posologie adaptée dépend du poids du patient. Deux dosages sont commercialisés : 160/20 mg et 320/40 mg. Pour un adulte de plus de 75 kg, la posologie sera de quatre comprimés dosés à 320/40mg.

L'Artéméther-Luméfántrine (*Riamet*®) n'est commercialisé qu'au dosage 20/120 mg. La posologie chez l'adulte est de quatre comprimés à prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée à H0, H8, H24, H36, H48 et H60, celui-ci est à éviter durant le premier trimestre de grossesse.<sup>(26,28,29)</sup>

En seconde ligne, l'Atovaquone-Proguanil (*Malarone*®), qui est une alternative aux ACT, est disponible aux dosages 250/100 mg et 62,5/25 mg. Il à prendre lors d'un repas à raison d'une prise de quatre comprimés par jour pendant 3 jours chez l'adulte. Cette association est à utiliser préférentiellement chez la femme enceinte.<sup>(25,27,28)</sup>

Une surveillance accompagne systématiquement le traitement afin de s'assurer de son efficacité. Un frottis et une goutte épaisse seront réalisés à J3, J7 et J28. À J3 la parasitémie doit avoir diminué d'au moins 75%. A J7 et J28 les formes asexuées doivent être absentes des échantillons.<sup>(26,28,29)</sup>

Un accès grave nécessite une hospitalisation en urgence au sein d'un service de réanimation. Un traitement par Artésunate en IV sera aussi débuté pendant 8 jours avec un relai par une ACT per os possible au bout de 3 jours si les critères de gravité ne sont plus observables. Un risque d'hémolyse retardée existe jusqu'à 15 à 21 jours après le traitement. Une surveillance spécifique sera donc nécessaire à J7, J14, J21 et J28.<sup>(26,28,29)</sup>

### **3.3.Prophylaxie anti-paludique**

La prévention du paludisme repose pour le moment sur trois axes. D'abord la chimioprophylaxie qui vise à prévenir une infection par le parasite, plusieurs molécules ou association de molécules sont ainsi disponibles. Ensuite la protection individuelle permettant de limiter le risque de piqûre par le moustique vecteur. Et enfin, la lutte antivectorielle permettant de réduire la prolifération des moustiques et donc la vectorisation du parasite. La protection ne peut être optimale que par l'action conjointe de ces trois axes.

#### *3.3.1.Chimioprophylaxie*

La chimioprophylaxie consiste en la prise d'un médicament sur toute la durée d'exposition au parasite afin de réduire le risque d'impaludation en cas de contact avec celui-ci. Ces médicaments sont soumis à une prescription médicale, il est donc du devoir du prescripteur d'évaluer le plus précisément possible le risque d'exposition afin de prescrire ou non une chimioprophylaxie. Le choix de la molécule à utiliser dépendra de nombreux facteurs : le type de séjour (pays, saison, durée...), du voyageur (âge, poids, antécédents, grossesse...) et du médicament en lui-même (contrainte de prise, coût financier, puisque ces médicaments ne sont pas remboursés...)<sup>(27,28,29)</sup>

La première question à aborder avec le voyageur reste la zone de voyage afin d'identifier le risque de transmission du paludisme. L'Amérique tropicale, les Caraïbes et l'Asie du Sud et Sud-Est ne sont plus indiquées pour la prise de chimioprophylaxie sauf dans

certaines situations particulières. Celle-ci reste indispensable lors d'un voyage en Afrique subsaharienne quelle que soit la durée du voyage. Pour ce qui concerne les expatriations ou les séjours prolongés (plus de 6 mois), la question d'une interruption de la chimioprophylaxie avec une reprise lors des périodes où le risque est majoré (saison des pluies) sera à discuter.<sup>(27,28,29)</sup>

Actuellement trois antipaludiques sont utilisés. L'Atovaquone-Proguanil commercialisé notamment sous le nom de Malarone®<sup>®</sup>, est le choix privilégié, il est particulièrement adapté aux séjours courts. L'avantage est qu'il présente assez peu de risques d'effets indésirables et présente donc une balance bénéfice-risque plutôt favorable. Sa prise se fait quotidiennement en commençant le jour du départ et en arrêtant 7 jours après le retour, sa prise se fait préférentiellement au cours d'un repas et à heure fixe chaque jour. Chaque comprimé est dosé à 250/100 mg. Un dosage enfant est disponible avec une AMM dès 21kg avec des comprimés de 62,5/25 mg. Dans les faits, des prescriptions hors AMM pour des enfants de moins de 21kg sont possibles en adaptant la dose.<sup>(25,27,28)</sup>

La doxycycline, commercialisée sous le nom de Doxypalu®<sup>®</sup>, est une alternative à ce premier traitement. La posologie est une prise d'un comprimé de 100 mg quotidiennement en commençant le jour du départ et à continuer jusqu'à 4 semaines après le retour de la zone à risque. Une forme enfant est aussi disponible avec un dosage à 50 mg. La doxycycline est à privilégier chez les patients disposant d'un budget limité, c'est en effet la thérapeutique la moins onéreuse dans le cadre d'une chimioprophylaxie. A noter que la doxycycline expose à un risque accru de photosensibilité. Son utilisation nécessite donc d'éviter toute exposition au soleil ainsi qu'aux rayons UV durant toute la durée du traitement, de plus son interruption est nécessaire en cas d'apparition de manifestations cutanées comme un érythème. Pour cette raison, son usage est assez restreint dans la mesure où les zones à risques de paludisme sont aussi des zones fortement ensoleillées.<sup>(27,28,29)</sup>

Pour terminer la méfloquine, commercialisée sous le nom de Lariam®<sup>®</sup>, constitue la dernière thérapeutique pouvant être utilisée. Elle est cependant à limiter au maximum puisqu'elle présente le plus de risque d'effets indésirables notamment en ce qui concerne les effets neuropsychiatriques se caractérisant par des hallucinations. Son utilisation est

ainsi restreinte aux séjours prolongés à risque élevé d'infection ; son avantage résidant dans sa prise hebdomadaire améliorant grandement la qualité de vie du patient lors d'un long voyage. Il pourra aussi être utilisé en cas de contre-indication aux deux autres thérapeutiques. Sa prise se fait de façon hebdomadaire en débutant 10 jours avant le départ, afin de s'assurer de la bonne tolérance au médicament avant le départ en zone d'endémie palustre, et en continuant jusqu'à 3 semaines après le retour. Les comprimés sont dosés à 250 mg. Aucune forme pédiatrique n'est actuellement disponible mais les comprimés étant quadriséables la prise par un enfant est possible.<sup>(27,28,29)</sup>

Concernant la femme enceinte, un voyage en zone d'endémie palustre est bien évidemment fortement déconseillé dû aux nombreux risques pour la mère comme pour le fœtus. Dans le cas où le départ ne pourrait pas être reporté, une chimioprophylaxie anti palustre efficace doit systématiquement être utilisée quel que soit le terme de la grossesse. L'utilisation de l'Atovaquone/Proguanil sera à privilégier car il présente le moins de risque d'effets tératogènes.<sup>(27,28,29)</sup>

En parallèle de cette chimioprophylaxie, la prescription et la délivrance d'un traitement présomptif peut être proposé. Notamment en cas de départ dans une zone à risque élevé de transmission et où l'accès aux soins est complexe. Trois associations sont ici envisageables : Artéméther/Luméfantrine, Pipéraquline/Arténimol et Atovaquone/Proguanil à dose thérapeutique. La prise de ce traitement sera réservée au cas très précis où une poussée fébrile survient en zone d'endémie et si aucune prise en charge n'est possible dans un délai de 12 heures. Après la prise de cette thérapeutique, une prise en charge médicale d'urgence doit être réalisée dans les plus brefs délais afin d'effectuer un diagnostic et de débiter un traitement si cela s'avère nécessaire.<sup>(27,28,29)</sup>

### *3.3.2. Protection individuelle contre les piqûres de moustique*

La protection individuelle est la technique de prévention à appliquer dès que l'on se trouve au sein d'une zone à risque de transmission du paludisme mais aussi d'autres pathologies à transmission vectorielle. L'objectif est ici de limiter le risque de se faire piquer par un moustique en tentant d'empêcher son approche. Pour cela deux techniques sont utilisées. Le moustique *Anophèles* ayant tendance à piquer la nuit ou en

début de soirée, ces techniques seront à utiliser en conséquence. Tout d'abord l'usage de moustiquaire imprégnée d'insecticide, l'association de ces deux éléments apportent une barrière mécanique et une barrière chimique permettant d'arriver à un risque quasi-nul de contamination. Cette technique est la plus efficace mais aussi la plus contraignante, en effet il est nécessaire de transporter et d'installer la moustiquaire au niveau du couchage. Dans les zones d'endémie, les établissements offrant des lits au public disposent le plus souvent de moustiquaires, malheureusement il est possible que celles-ci soient mal entretenues et donc perdent en efficacité. Les insecticides à base de perméthrine sont les plus utilisés.<sup>(28)</sup>

Le deuxième volet de prévention contre les piqûres correspond à l'utilisation de répulsifs anti-moustiques. Cette technique est la plus utilisée du fait de sa simplicité d'utilisation, de son faible coût et de son excellente tolérance. Trois molécules sont largement dominantes pour cette utilisation : le DEET, l'icaridine et l'IR3535. Le DEET pour N,N-diéthyl-m-toluamide est la molécule la plus utilisée dans les répulsifs. Il possède une efficacité large sur les arthropodes (moustiques, phlébotomes, tiques dures, aoutats...) mais est irritant pour les yeux. Il est souvent retrouvé à une concentration allant de 30 à 50%. Cette molécule ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte et pas avant l'âge de 2 ans à cette concentration, elle pourra être utilisée entre 1 et 2 ans à une concentration de 10% maximum. Son aspect huileux peut être à l'origine d'une altération des plastiques.<sup>(28)</sup>

L'IR3535, pour N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle, possède un spectre large sur les arthropodes et présente peu d'effets toxiques. Il est utilisable dès 24 mois à sa concentration habituelle de 35% mais peut être utilisée dès 6 mois à 20%. Son usage n'est en revanche pas recommandé chez la femme enceinte. Le DEET et l'IR3535 sont les seules molécules à disposer d'une AMM et de RCP pour cette indication.<sup>(28)</sup>

L'icaridine ne possède actuellement pas d'AMM, malgré tout, des études montrent qu'elle dispose d'un large spectre de protection face aux moustiques à une concentration allant de 20 à 25%. Elle est utilisable dès 24 mois à 25% et contrairement aux deux autres, elle peut être utilisée chez la femme enceinte à une concentration ne dépassant pas 20%. Cette possibilité d'usage chez la femme enceinte représente donc un réel intérêt malgré l'absence d'AMM.<sup>(28)</sup>

Certaines formulations peuvent contenir de l'huile d'*Eucalyptus citriadora*, il n'y a actuellement que très peu d'évaluation de son efficacité. Son usage n'est d'ailleurs pas conseillé avant l'âge de 3 ans.<sup>(28)</sup>

Ces répulsifs seront à appliquer sur toutes les parties du corps potentiellement exposées, notamment pendant les heures où les moustiques sont actifs. L'effet dure en moyenne 6 heures, il convient donc de renouveler l'application si nécessaire. Dans le cas où une protection solaire doit aussi être appliquée, celle-ci sera à appliquer en premier et cela 20 minutes avant le répulsif. De la même façon le répulsif sera à renouveler en cas de baignade. Cette technique est à utiliser en complément du port de vêtements couvrants, amples et légers ainsi qu'une paire de chaussures fermées.<sup>(28)</sup>

Une dernière technique consiste en l'imprégnation des vêtements du voyageurs par des insecticides via une méthode de trempage ou de pulvérisation. Cette technique longtemps utilisé n'est, depuis 2022, absolument plus recommandée pour le grand public. En effet cette technique n'a pas fait sa preuve en termes d'efficacité et de plus expose à un risque de toxicité individuelle et environnementale dû aux molécules utilisées. Sa balance bénéfice/risque est donc totalement défavorable.<sup>(28)</sup>

D'autres techniques peuvent être vendues comme efficace dans la protection individuelle face aux moustiques, c'est le cas de la citronnelle, des bracelets anti-moustiques, de l'homéopathie, des ultrasons, de la vitaminothérapie ou encore des huiles essentielles. Aucune étude scientifique n'a prouvé l'efficacité de ces techniques alternatives, elles ne sont ainsi pas recommandées en cas de départ en zone d'endémie.

<sup>(28)</sup>

Pour terminer, des techniques d'appoints peuvent être utilisées uniquement en complément des autres méthodes efficaces. Nous pouvons ainsi retrouver des diffuseurs électriques d'insecticide pour l'intérieur, des raquettes électriques, des bombes insecticides, la présence d'une climatisation ou d'une ventilation ou encore l'utilisation de serpentins fumigènes pour l'extérieur. En insistant bien sur le fait que l'usage de ces techniques seules ne protège que très faiblement contre les piqûres de moustiques.<sup>(28)</sup>

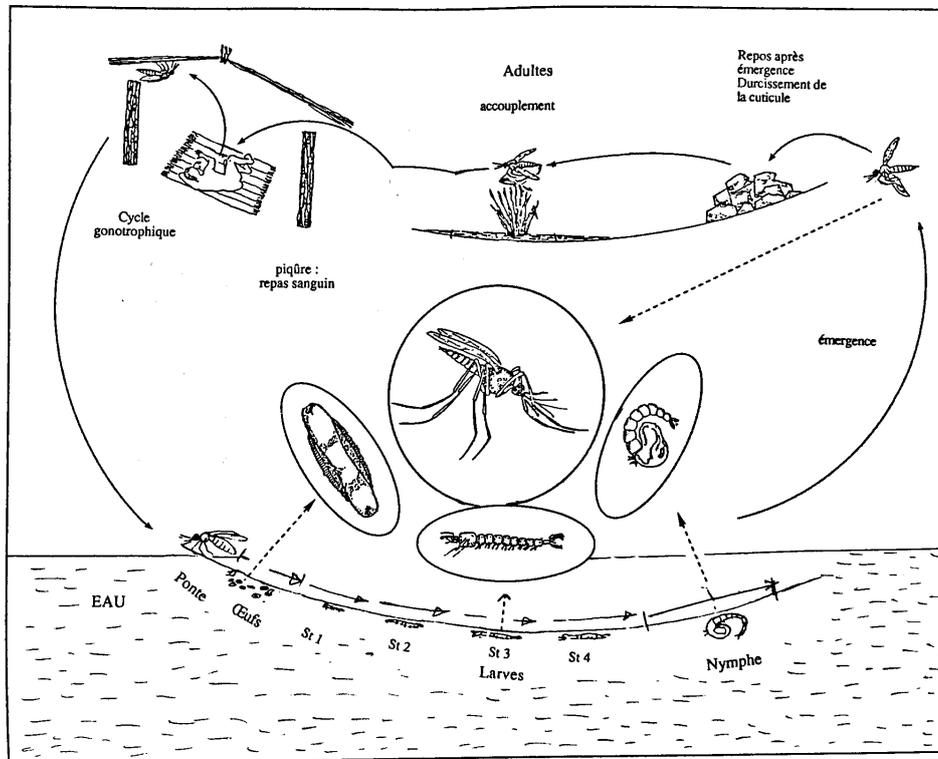
### **3.4.Lutte anti-vectorielle en région d'endémie, l'une des clés de l'éradication du paludisme**

Le vecteur du paludisme est un moustique femelle du genre *Anopheles*. Ce genre appartient à la famille des Culicidae et à l'ordre des Diptères. Il est donc holométabole, cela signifie qu'il va réaliser une métamorphose complète. La lutte contre le développement de ce vecteur nécessite d'en comprendre le cycle biologique ainsi que les conditions nécessaires à son bon déroulement. Le cycle du moustique *Anopheles* peut se résumer en quatre stades de développement qui se succèdent : œuf, larve, nymphe et adulte, aussi appelé Imago. Parmi ces stades, seul l'adulte est aérien, les autres sont uniquement à développement aquatiques. Chez le moustique, seule la femelle est hématophage, elle prélève du sang sur son hôte afin d'obtenir des protéines nécessaires au développement de ses ovaires. Les mâles se nourrissent exclusivement de jus sucrés.

La femelle vient pondre ses œufs de 0,8 mm de long à la surface d'une eau préférentiellement stagnante, l'éclosion des œufs aura lieu entre 36 et 48h suivant la ponte. La larve de stade 1, mesurant 2 mm, va subir au total trois mues successives en 10 à 30 jours selon la température de l'eau afin d'aboutir à la larve de stade 4, mesurant 12 à 15 mm. Bien qu'aquatique, la larve doit remonter à la surface afin de respirer. Les collections d'eaux abritant des larves sont appelées gîtes larvaires et sont choisies très précisément par la femelle. Suite à la larve de stade 4, la nymphe se développe et va permettre d'importants changements morphologiques en moins de 48 heures afin d'aboutir à l'adulte volant, Imago. Celui-ci terminera son développement par un temps de repos de 3 jours chez le mâle et 12 à 24 heures chez la femelle. Après cette période de repos, un repas à base de nectar de fleurs est pris avant la fécondation. Une femelle anophèle ne sera fécondée qu'une fois au cours de sa vie, elle stocke les spermatozoïdes au sein d'une spermathèque avant de les relarguer lors de la ponte. Les ovocytes sont ainsi fécondés dans l'oviducte juste avant la ponte. Les ovocytes ne sont en revanche pas mature lors de l'émergence de la femelle, pour cela elle a besoin d'une source de protéine qu'elle trouve dans le sang des vertébrés. Cette maturation se déroule durant le cycle gonotrophique. Le premier cycle nécessite deux repas sanguins et durera en moyenne 4 à 5 jours. Les cycles suivants ne nécessiteront qu'un repas sanguin et seront plus courts, 2 à 3 jours en moyenne. Une femelle réalise environ 8 cycles au cours de sa

vie. La fécondation peut se dérouler avant ou après la maturation des ovocytes (Figure 13).(13)

Figure 13 : Cycle biologique de l'anophèle.(13)



La femelle anophèle est guidée par l'émission de dioxyde de carbone lors de sa recherche d'hôte. Le déclenchement de son activité de piqûre dépendra ensuite d'un ensemble de facteurs comme la chaleur de la peau, la production d'hormones ou encore d'acides aminés. Les femelles du genre *Anopheles* ont une activité strictement nocturne, essentiellement entre 20 et 3 heures.(13)

Connaissant ainsi le cycle du vecteur du paludisme, une façon de lutter contre ce parasite consiste à lutter contre son vecteur. Différentes techniques et méthodes existent. De nombreuses techniques non-chimiques sont conseillées avec comme fondement l'éducation du public. Cela passe par la limitation de la prolifération des moustiques en éliminant l'eau stagnante (pots de fleurs, pneus usagés...) empêchant ainsi la ponte et le développement des larves. Des pièges contre les adultes sont aussi mis au point. C'est le cas par exemple du piège Ovillanta qui consiste en un pneu réutilisé, contenant un liquide non toxique servant d'eau stagnante et contenant un morceau de papier. Lorsque la femelle vient pondre des œufs, elle dépose par la même occasion des phéromones. Les

œufs sont régulièrement détruits par filtration du liquide. Les phéromones rendent ce piège de plus en plus attrayant au fur et à mesure que des femelles viennent pondre.<sup>(28,29)</sup>

Des méthodes biologiques ou chimiques sont aussi disponibles. Par exemple celui à base du larvicide biologique Bti (*Bacillus Thuringiensis Israelensis*) particulièrement efficace contre les larves des moustiques ou la deltaméthrine, très actif contre les adultes. Ces techniques sont utilisées en épandage mais limitées à certains foyers de contamination selon le contexte épidémiologique et les conditions locales. Un usage à grande échelle conduirait au développement de résistance qui ne serait absolument pas bénéfique dans la lutte contre *Anopheles*. Certaines techniques tentent aussi par un procédé de génie génétique de relâcher des mâles stériles dans la nature afin de réduire la fécondation des femelles et donc les pontes.<sup>(30,31)</sup>

Une dernière technique est actuellement en test, celle-ci n'a pas vocation à lutter contre l'anophèle mais à limiter sa contamination par *Plasmodium*. Cette technique se base sur la bactérie *Wolbachia*. Des études ont montré qu'une infection par cette bactérie conférerait une certaine protection du moustique face à certains virus comme celui de la dengue ou du chikungunya. Il a aussi été observé que des infections par cette bactérie chez *Anopheles gambiae* permettait de limiter le développement de *Plasmodium* chez le moustique. Des études sont donc en cours afin de déterminer si une libération massive de moustiques infectés par cette bactérie pourrait permettre de limiter la transmission de *Plasmodium*. Si cela se confirme, cette bactérie pourrait être utilisée à grande échelle comme un des moyens de lutte efficace contre la propagation du paludisme chez l'Homme.<sup>(32)</sup>

## 4. Développement des vaccins

### 4.1. Pourquoi développer un vaccin contre le paludisme ?

Le premier vaccin efficace au monde est attribué au médecin anglais Edward Jenner, qui en 1796 infecte des personnes par la vaccine afin de prévenir la variole. De ces premières expériences apparait le terme de vaccination. Avec cette découverte de nombreux chercheurs se mettront en quête de stratégies vaccinales pour prévenir de nombreuses maladies infectieuses ; on peut notamment citer Louis Pasteur pour son vaccin post-exposition contre la rage en 1885 ou encore Calmette et Guérin qui mirent au point en 1921 le vaccin BCG contre la tuberculose, au sein de l'Institut Pasteur<sup>(33)</sup>. Dès lors, de très nombreux vaccins ont été développés et distribués à très large échelle jusqu'à très récemment pour le vaccin anti-SARS-CoV2. Les vaccins font aujourd'hui partie intégrante des politiques de prévention des maladies infectieuses, certains vaccins sont ainsi rendus obligatoires. En France, onze vaccinations sont obligatoires avant l'âge de 18 mois.<sup>(33)</sup>

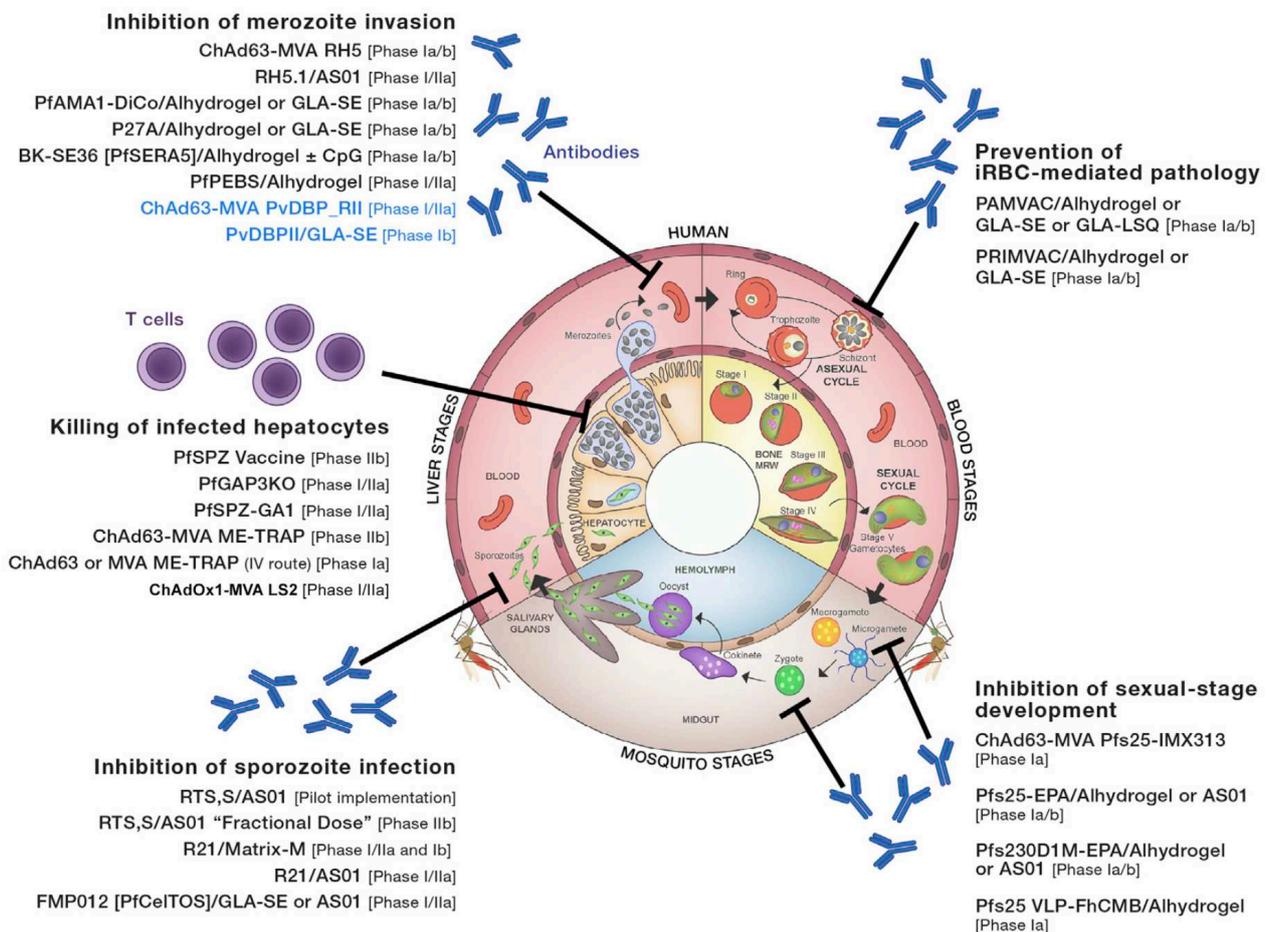
L'intérêt de la vaccination pour l'OMS est clair, les objectifs sont l'éradication, l'élimination ou l'endiguement des maladies infectieuses. Actuellement, seule la variole est considérée comme éradiquée par l'OMS depuis 1959. Deux autres infections devraient être éradiquées dans les prochaines décennies : la poliomyélite et la rougeole.<sup>(34)</sup>

Face à ce constat, il apparait évident que depuis sa découverte en 1880, le paludisme fut au centre de la recherche vaccinale. Celle-ci ne progressa que très peu jusque dans les années 1980. En effet, le parasite possède la particularité de disposer d'antigènes changeant continuellement entre chaque stade ce qui rend la mise au point d'un vaccin très complexe. Le tout premier candidat-vaccin apparait en 1978, Manuel Elkin Pataroyo, un chercheur colombien, met au point un vaccin contenant un antigène synthétique SPF66. Il faudra attendre 1993 pour que ce vaccin soit testé pendant un an chez l'Homme sur des volontaires vivant sur la côte colombienne. Suite à cet essai, le vaccin est élargi pour une étude en Tanzanie et en Gambie. Les résultats montrent une efficacité à hauteur de 30%. Considéré comme trop faible par la communauté scientifique, ce vaccin sera peu à peu abandonné.<sup>(35)</sup>

## 4.2. Les différents vaccins actuellement en test

De très nombreux vaccins sont actuellement en test, à différentes phases, dans l'objectif de prévenir efficacement l'infection parasitaire due à *Plasmodium*. Pour cela, différentes voies d'approches se sont développées (Figure 14). Elles peuvent se résumer en trois grandes cibles principales : les vaccins ciblant le stade pré-érythrocytaire comme c'est le cas pour le vaccin Mosquirix® déjà utilisé ; les vaccins ciblant le stade sanguin du parasite ; et pour terminer, les vaccins bloquant la transmission du parasite entre le moustique et l'Homme. Ce dernier vaccin est aussi appelé « vaccin altruiste » puisqu'il vise à protéger d'autres personnes d'une infection et non le sujet vacciné face au parasite. Pour chacune de ces stratégies vaccinales, différentes protéines ont été choisies et développées selon le stade où elle apparaît, sa conservation entre les souches ainsi que son intérêt dans le cycle de développement de *Plasmodium*.<sup>(36)</sup>

Figure 14 : Les différents types de vaccins actuellement en test selon les voies d'approches.<sup>(36)</sup>



Les études permettant d'explorer l'efficacité des vaccins contre le paludisme utilisent la technique du CHMI pour *Controlled Human Malaria Infection* (infection palustre humaine contrôlée). Cette technique vise à provoquer une infection, chez des volontaires sains, avec des sporozoïtes vivants de *P. falciparum* en vue de prouver l'efficacité du vaccin utilisé. Pour cela, quatre souches de cette espèce sont utilisées. Ce point reste important puisque ces souches ne sont pas nécessairement les plus représentatives des cas de paludisme d'autant plus quand on connaît la grande hétérogénéité géographique des souches de *Plasmodium*. Ce constat explique aisément la différence d'efficacité observable lors des études cliniques et lors de l'utilisation à plus grande échelle du vaccin. Cela est d'autant plus vrai que les moustiques ainsi que les souches plasmodiales utilisées sont entretenus en laboratoire et n'ont donc plus les mêmes caractéristiques que les moustiques et les parasites sauvages.<sup>(37)</sup>

Ainsi les études concernant les vaccins pré-érythrocytaires utilisent deux méthodes : les sporozoïtes inoculés par un moustique (CHMI-MB) ou l'injection de sporozoïtes prélevés à partir de glandes salivaires de moustique contaminé (CHMI-NS). Pour la technique de CHMI-MB, le problème réside dans la disparité qu'il peut y avoir entre les patients en test, puisque l'infection par le parasite dépendra de la charge en sporozoïte des moustiques, du nombre de moustique en contact avec les patients ainsi que la durée d'exposition au moustique. La même disparité existe avec la technique de CHMI-NS puisque l'infection est sujette à la dose de sporozoïte viable injectée au patient ainsi que la voie d'administration (intradermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineux). La voie la plus utilisée en phase précoce, sur un petit nombre de patient, est la voie intraveineuse directe.

De plus, il n'existe pas d'étude sur la comparabilité de ces deux méthodes de CHMI. Toutes ces problématiques font que les études d'efficacité des vaccins restent peu comparables entre elles et restent assez éloignées des résultats d'efficacité pouvant être espérés lors d'une utilisation du vaccin en grandeur nature.<sup>(37)</sup>

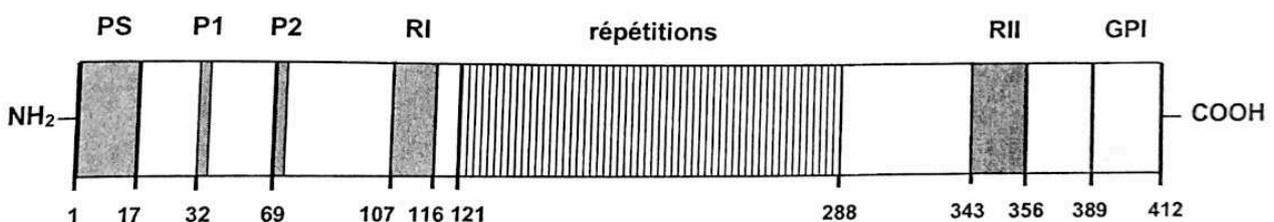
Nous nous limiterons ici aux stratégies et vaccins les plus avancées dans la recherche clinique.

#### 4.2.1. Vaccin ciblant le stade pré-érythrocytaire (PEV)

Les vaccins ciblant le stade pré-érythrocytaire visent à protéger l'hôte en bloquant le cycle du parasite au niveau du foie en agissant au stade sporozoïte ou mérozoïtes. Cette technique est celle utilisée pour le vaccin RTS,S/AS01 (Mosquirix®) ou encore le vaccin R21/Matrix-M, que nous présenterons ici, mais aussi celle d'un très grand nombre de candidat-vaccin. C'est en effet la cible de choix car la plus aisée et la plus logique de prime-abord puisqu'elle vise à empêcher l'infection. L'un des candidat-vaccins les plus avancé avec cette méthode, en terme d'efficacité, est le vaccin R21/Matrix-M développé par l'université d'Oxford et produit par le Serum Institute of India.

Ces vaccins, comme la plupart utilisant cette cible, vont avoir recours à la protéine circumsporozoïte (CSP) de *P. falciparum*. La CSP est une protéine de 40 à 60 kDa qui est très bien conservée entre les différentes souches d'une même espèce. Elle va recouvrir de façon uniforme la surface du sporozoïte mature. Sa synthèse débute chez le moustique dans l'oocyste environ 6 jours après le repas sanguin et son expression continue tout le long de la schizogonie hépatique. On retrouve ainsi la CSP à la surface de la vacuole parasitophore (vacuole permettant la différenciation de *Plasmodium* en schizonte au sein de sa cellule cible), au niveau du cytoplasme ainsi qu'à la surface des hépatocytes infectés. En effet, elle présente deux motifs Pexel/VTS (P1 et P2) au niveau de sa région N-terminale qui vont être responsable de l'exportation de la protéine vers le cytoplasme de l'hépatocytes. La CSP se compose d'une partie centrale correspondant à une répétition d'un même motif, conservé entre les différentes souches d'une espèce, ainsi que d'une partie N-terminale et C-terminale. Les domaines RI et RII sont aussi des domaines très bien conservés (Figure 15).<sup>(38)</sup>

Figure 15 : Structure de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum*.<sup>(38)</sup>



La CSP à la surface du sporozoïte va interagir avec les héparanes sulfates (HSPGs) du foie. Plus ces HSPGs sont sulfatés, plus l'interaction est augmentée et ainsi plus le

sporozoïte va pouvoir pénétrer facilement dans le parenchyme. L'invasion de l'hépatocyte se fait donc via la CSP ainsi que via une seconde protéine, la protéine TRAP, elle aussi étudiée dans le cadre de la recherche vaccinale.

La protéine CSP va jouer plusieurs rôles, d'abord elle permet la mobilité des sporozoïtes, le développement des sporozoïtes dans l'oocyste ainsi que leur sortie de l'oocyste mature, leur mobilité et l'invasion des glandes salivaires du moustique et pour terminer, la reconnaissance et l'invasion des hépatocytes. Des études ont montré que l'inactivation du gène codant la CSP entraînait un arrêt du cycle parasitaire au stade oocyste chez le moustique. Il a aussi été montré que la motilité du sporozoïte s'accompagne d'un relargage de CSP au sein de la vacuole parasitophore, celle-ci peut ainsi se retrouver au niveau des glandes salivaires du moustique ainsi que dans le foie humain avant que le sporozoïte ne pénètre les hépatocytes. Cette présence de protéine CSP libre pourrait être à l'origine d'une production à bas bruit d'anticorps qui pourrait jouer un rôle dans l'immunité naturellement acquise dans les populations endémiques.<sup>(36)</sup>

Les études sur les vaccins utilisant la CSP ont montré que la réponse immunitaire était humorale et cellulaire. La réponse humorale va venir cibler la région centrale répétitive. In vitro, cette réponse humorale a montré une inhibition de la motilité des sporozoïtes, de l'adhésion aux hépatocytes ainsi qu'une inhibition de l'entrée et du développement dans la cellule hôte. Il a été aussi montré, une activation de la phagocytose des sporozoïtes par les cellules de Kupffer (cellules semblables au macrophage dans le foie) avant une dégradation dans la cellule.<sup>(37)</sup>

En parallèle de cette réponse humorale, une réponse cellulaire est aussi démontrée, même si elle est beaucoup plus faible. La partie C-terminale jouerait le rôle d'épitope T et permettrait la stimulation des lymphocytes T CD8+ qui élimineraient les sporozoïtes ainsi que des lymphocytes T CD4+ à l'origine d'une mémoire immunitaire.<sup>(37)</sup>

Les premières recherches concernant ce type de vaccin aboutissent au sein des laboratoires GlaxoSmithKline (GSK). L'objectif déjà établi, était alors de bloquer l'entrée du parasite dans les hépatocytes et ainsi arrêter le cycle du parasite chez le patient. Le principal problème résidait dans la courte fenêtre de tir disponible, puisque les sporozoïtes envahissent les hépatocytes en seulement trente minutes suivant leur arrivée dans le sang. Un chercheur de GSK met alors au point une pseudoparticule virale

associant la CSP à une protéine de surface du virus de l'hépatite B afin de stimuler d'avantages le système immunitaire. Pour améliorer davantage l'efficacité, de nombreux adjuvants sont également testés.<sup>(39)</sup>

Le vaccin RTS,S/AS01e est ainsi né, développé et produit par GSK et nommé Mosquirix®. Ce vaccin contient un antigène RTS,S. Cet acronyme désigne avec « R » une portion de CSP de *P. falciparum* de 58 kDa correspondant à 37 à 49 répétitions du motif NANP (Asparagine - Alanine - Asparagine - Proline), avec « T » la région C-terminale fusionnée avec « S » un antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), cet antigène RTS est produit par coexpression des gènes par *Saccharomyces cerevisiae*. La particularité repose dans le fait que l'HBsAg est largement en excès et se retrouve ainsi seul sous la forme de la protéine « S » dans le vaccin. La protéine RTS et la protéine S s'associe à l'adjuvant breveté AS01e pour former un liposome. L'adjuvant AS01e, breveté par GSK, est composé d'une fraction de la plante *Quillaja saponaria* ainsi que de monophosphoryl-lipide A (MPL). Celui-ci permet de faciliter le recrutement des cellules présentatrices d'antigènes ainsi que la production de lymphocytes T CD4+. Ce vaccin se constitue d'une poudre contenant 25 µg de protéine RTS,S lyophilisée et d'une suspension d'adjuvant AS01e. Il est donc à reconstituer afin de former 1 mL de liquide opalescent, ce qui correspond à deux doses de vaccin administré en intra-musculaire. Ce vaccin provoque la production d'anticorps anti-CSP permettant d'empêcher l'invasion des hépatocytes, mais aussi la production de lymphocytes T CD4 exprimant l'interleukine 2, le TNF-α ainsi que des interférons. Ces lymphocytes pourront ainsi éliminer les hépatocytes infectés qui présentent la CSP à leur surface.<sup>(36,40)</sup>

Ce vaccin, restant actuellement le plus aboutit, recevra en 2015 un avis favorable de l'EMA. Dès 2019, des essais à large échelle sont lancés au Ghana, au Kenya ainsi qu'au Malawi via le Programme de Mise en Œuvre du Vaccin AntiPaludique. Ce programme est coordonné par l'OMS et financé par la GAVI l'Alliance du vaccin (anciennement GAVI pour *Global Alliance for Vaccines and Immunization*), le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ainsi que par Unitaid. Celui-ci a permis la vaccination d'1,7 million d'enfant depuis 2019.

Il est utilisé dès 5 mois avec un schéma à trois doses espacées d'un mois puis d'une quatrième dose quinze à dix-huit mois plus tard. L'OMS a déclaré la distribution de 18 millions de doses de 2023 à 2025 avec un élargissement du programme à neuf

nouveaux pays dès 2024 : au Bénin, au Burkina Faso, au Burundi, au Cameroun, au Libéria, au Niger, à l'Ouganda, à la République démocratique du Congo et à la Sierra Leone. La distribution de ces doses suivra le cadre édité par l'OMS en lien avec de nombreux acteurs scientifiques et étatiques des pays intégrés au programme. Les doses seront principalement utilisées dans les zones qui en ont le plus besoin ainsi que là où le risque de maladie/décès des enfants est très élevé.<sup>(36,40)</sup>

Pour en arriver là, une étude de phase 2b s'est déroulée entre septembre 2017 et novembre 2022 sur deux sites. Le premier concernait la région d'Ashanti au Ghana et le second le comté de Siaya au Kenya. L'étude se basait sur 1519 enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première injection du vaccin. Ces enfants ont été répartis en cinq groupes selon le vaccin reçu, la dose reçue et le schéma vaccinal effectué. L'un des groupes ne recevait que des injections du vaccin Rabivax® contre la rage (n = 321), les quatre autres recevaient le vaccin RTS,S/AS01e contre la paludisme. Ces quatre groupes ont reçu deux doses pleines du vaccin à M0 et M1. Le groupe R012-20 a ensuite reçu à M2 et M20 des doses complètes du vaccin (n = 322). Le groupe R012-14 a reçu à M2, M14, M26 et M38 des doses pleines du vaccin (n = 322). Le groupe Fx012-14 a reçu à M2, M14, M26 et M38 des doses fractionnées du vaccin équivalentes à 1/5 des doses pleines administrées aux autres groupes (n = 322). Et pour terminer, le groupe Fx017-20 a reçu à M20 et M32 des doses fractionnées du vaccin (n = 322).

Tableau 3 : Design de l'étude de phase 2b concernant le vaccin RTS,S/AS01e.

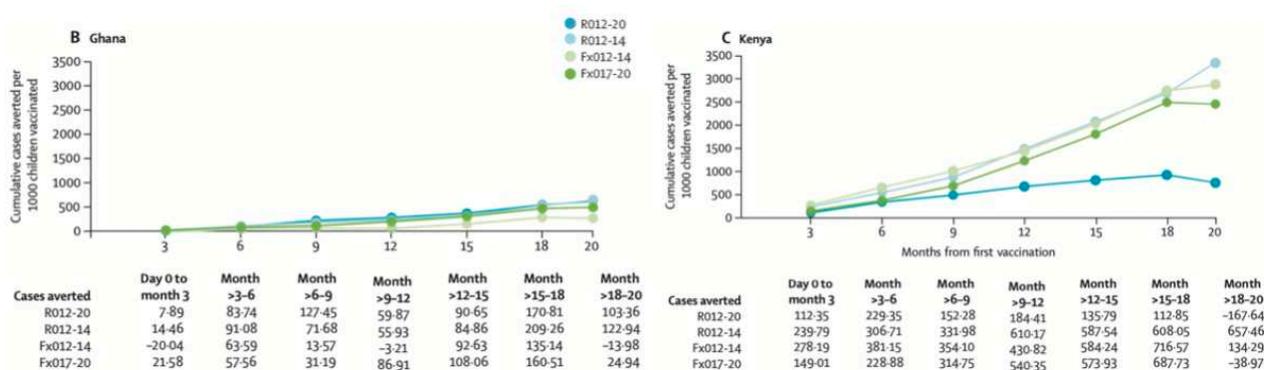
Groupe	Dose de vaccin reçue								
	M0	M1	M2	M7	M14	M20	M26	M32	M38
R012-20	Pleine	Pleine	Pleine			Pleine			
R012-14	Pleine	Pleine	Pleine		Pleine		Pleine		Pleine
Fx012-14	Pleine	Pleine	Fractionnée		Fractionnée		Fractionnée		Fractionnée
Fx017-20	Pleine	Pleine		Fractionnée		Fractionnée		Fractionnée	
Control	Rabique	Rabique	Rabique						

Au cours de cette étude la parasitémie a été mesurée mensuellement pendant 20 mois. Les résultats ont montré une efficacité à 12 mois de 47% pour les groupes R012-20 et R012-14 combinés et de 35% pour les groupes Fx012-14 et Fx017-20 combinés. En

revanche aucune différence d'avidité concernant les anticorps anti-CSP n'a pu être démontré entre les différents groupes.

D'après les estimations du nombre de cas évités pour 1000 enfants vaccinés (Figure 16), on observe que le schéma vaccinal présentant les meilleurs effets et la meilleure protection pour la population correspond au groupe R012-14. Ainsi un schéma à 6 doses complètes du vaccin semble être la meilleure approche afin de maximiser la protection de ce vaccin. Il est à noter que l'incidence du paludisme est plus élevée au Ghana par rapport au Kenya, cela explique les différences de courbes entre les deux pays.<sup>(41)</sup>

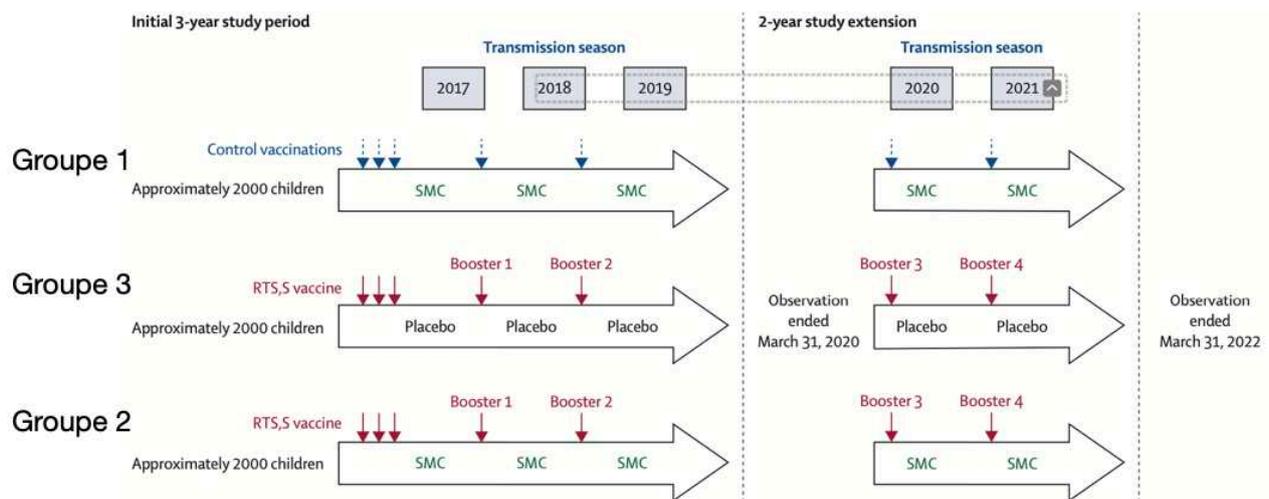
Figure 16 : Nombre de cas évités de paludisme au Ghana et au Kenya lors de l'essai de phase 2b du vaccin RTS,S/AS01e.<sup>(41)</sup>



En parallèle de cette étude, un essai de phase 3 a été réalisé entre avril 2017 et mars 2022. Cet essai s'est déroulé sur deux sites, la région de Bougouni au Mali et la région de Houndé au Burkina Faso. Cet essai randomisé en double aveugle a inclus 5433 enfants âgés de 3 à 5 ans lors de l'étude d'extension (juin 2020 à mars 2022). Cette étude visait à comparer l'efficacité du vaccin par rapport à l'efficacité de la chimioprévention du paludisme saisonnier, ou SMC pour *Seasonal Malaria Chemoprevention*. Pour cela, les enfants ont été séparés en trois groupes. Le premier recevait un cycle de traitement complet par la sulfadoxine-pyriméthamine et l'amodiaquine à raison de quatre cycles par an, ainsi que des injections de vaccin contre le tétanos ou contre la diphtérie et le tétanos (n = 1793). Le deuxième groupe recevait des injections du vaccin RTS,S/AS01e en suivant le schéma précédemment décrit pour le groupe R012-14 de l'étude de phase 2b, à savoir une injection à M0, M1 et M2 puis une injection de dose pleine tous les 12 mois, ainsi qu'une chimioprévention similaire que celle du groupe 1 (n = 1823). Le dernier groupe recevait des injections du vaccin RTS,S/AS01e selon le même schéma ainsi d'une chimioprévention placebo (n = 1817) (Figure 17).<sup>(42)</sup>

Figure 17 : Design de l'étude de phase 3 concernant le vaccin RTS,S/AS01e.<sup>(42)</sup>

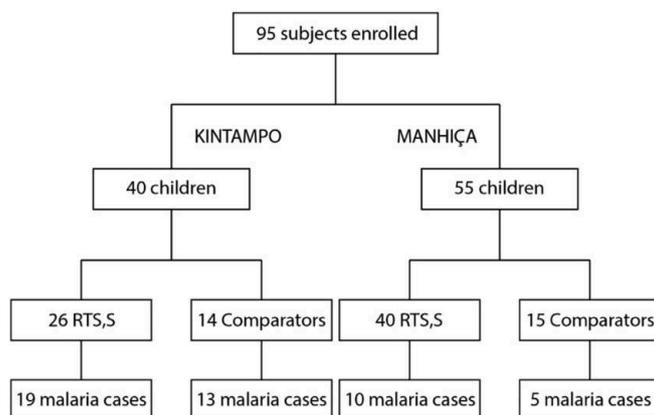
Ce schéma reprend les 5 années de suivi de l'étude ainsi que les 3 groupes. Pour chacun d'eux, nous retrouvons dans la flèche pleine le traitement pris en prévention du paludisme (SMC pour *Seasonal Malaria Chemoprevention*), ainsi que les doses de vaccins reçues schématisées par les petites flèches.



Le paramètre d'essai lors de cette étude était l'incidence des épisodes de paludisme clinique. L'incidence mesurée de paludisme clinique à 5 ans s'élevait à 313 pour 1000 personnes-années à risque dans le groupe utilisant la chimioprévention seule, de 320 pour le groupe utilisant le vaccin seul et de 133 dans le groupe combinant le vaccin et la chimioprévention. Ainsi l'étude a mis en évidence une efficacité de 57,7% dans le groupe associant le vaccin et la chimioprévention par rapport au groupe utilisant la chimioprévention seule et une efficacité de 59% pour ce même groupe par rapport au groupe utilisant le vaccin seul. Cela montre que le vaccin RTS,S ne confère pas, à lui seul, une protection suffisante face à *P. falciparum*. La combinaison du vaccin avec une SMC, est donc pour l'instant la meilleure arme de défense dans l'attente d'un vaccin possédant une meilleure efficacité.<sup>(42)</sup>

Une dernière étude de phase 3, débutée en mars 2009 et terminée en janvier 2014, portant sur 95 enfants âgés de 5 à 17 mois a tenté de comprendre les différents anticorps mis en jeu dans la réponse immunitaire provoquée par le vaccin RTS,S/AS01e. Pour cela, deux sites ont été choisis : la région de Manhica au Mozambique pour les prélèvements de plasma et la région de Kintampo au Ghana pour les prélèvements de sérum. Deux groupes ont été formés, d'une part les enfants recevant le vaccin contre le paludisme (n = 66) et d'autre part les enfants recevant un vaccin de comparaison (n = 29) (Figure 18).

Figure 18 : Design de l'étude de phase 3 visant à déterminer les anticorps mis en jeu dans la réponse immunitaire.<sup>(43)</sup>



Des échantillons ont été prélevés chez tous les enfants à M0, avant la vaccination primaire, puis à M3 soit un mois après la troisième dose de vaccin. Le schéma vaccinal correspondant à trois injections séparées de quatre semaines. Parmi le premier groupe, 29 enfants ont contracté un paludisme clinique (43,9%) contre 18 cas dans le second groupe (62,1%). Deux isotopes d'immunoglobulines ont été détectés contre la protéine CSP, des IgG ainsi que des IgA. Parmi les immunoglobulines de type G, deux sous-classes sont apparues. D'abord les IgG1 qui jouent un rôle dans la réponse aux antigènes protéiques solubles ainsi qu'aux protéines membranaires. Mais aussi des IgG3 qui sont à l'origine de l'induction de la réponse pro-inflammatoire. Ces deux sous-classes sont classiquement présentes dans les cas d'infections. En revanche, l'IgA est normalement moins retrouvée puisqu'exprimée principalement dans les muqueuses. La présence de cet isotype d'IgA s'expliquerait par la présence de la cytokine TGF- $\beta$ 1 à faible concentration. En effet, il apparaît que lors d'une infection précoce à *P. falciparum* la cytokine TGF- $\beta$ 1 soit produite afin de favoriser la réponse inflammatoire et contrôler la croissance du parasite. Cette cytokine est en effet pro-inflammatoire à faible concentration mais anti-inflammatoire à forte concentration. Cette cytokine, à faible concentration, est aussi responsable de la commutation des IgM en IgA au niveau des lymphocytes B.<sup>(43)</sup>

Face à ce premier vaccin, de nombreux candidats sont actuellement en test avec cette même cible et promettent de conférer une efficacité bien supérieure à celle attendue avec le Mosquirix®.

Le second candidat-vaccins, le plus avancé avec cette méthode est le vaccin R21/Matrix-M développé par l'université d'Oxford et produit par le Serum Institute of India. Comme le RTS,S, ce vaccin est composé de la protéine R21 qui n'est rien d'autre que la protéine RTS sans la protéine S. Le mode d'action et de prévention est donc sensiblement le même. Ce second vaccin est composé de 5 µg de la protéine RTS, précédemment décrite, mais celle-ci est associée à l'adjuvant Matrix-M. L'adjuvant Matrix-M, breveté par le laboratoire Novavax, est composé de nanoparticules de saponines, de cholestérol et de phospholipides, celles-ci permettant de stimuler la réponse immunitaire humorale et cellulaire, il induit l'activation précoce des cellules immunitaires innées au niveau du site d'injection ainsi qu'au ganglion drainant. Il entraîne aussi une réponse immunitaire à prédominance Th1.<sup>(44,45)</sup>

Une étude de phase 1b/2 s'est déroulée de juillet 2019 à juillet 2023. Cet essai randomisé en double aveugle a intégré 409 enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de l'inclusion et vivant dans la zone de Nanoro au Burkina Faso. Ces enfants ont été répartis en trois groupes dont les deux premiers recevaient le vaccin R21/Matrix-M contre le paludisme et le dernier recevait le vaccin Rabivax contre la rage (n = 140). Parmi les deux groupes recevant le vaccin contre le paludisme, le premier recevait un vaccin dosé à 5 µg de R21 et 25 µg d'adjuvant Matrix-M (n = 132). Le second groupe recevait aussi 5 µg de R21 mais associé à 50 µg d'adjuvant Matrix-M (n = 137).<sup>(45)</sup>

Les trois groupes ont reçu un schéma initial de trois doses espacées de quatre semaines et dont la première dose était effectuée juste avant la saison de paludisme dans la région de Nanoro. Ce schéma initial était complété par une dose de rappel environ un an plus tard, les premières doses de rappel ayant été administrées au mois de juin 2020. L'étude de l'efficacité du vaccin est réalisée à partir du quatorzième jour après la fin du schéma initial et jusqu'à six mois. La seconde étape consistait à évaluer l'efficacité un an après la dose de rappel. Pour terminer, un suivi des patients vaccinés a été réalisé pendant deux années afin d'évaluer la sécurité du vaccin sur le long terme ainsi que la valeur de la dose de rappel.<sup>(45)</sup>

Seuls les paludismes cliniques ont été observés. Le paludisme clinique se traduit par une fièvre supérieure à 37,5°C ou une fièvre dans les dernières 24 heures, à une parasitémie supérieure à 5000 formes asexuées par microlitre de sang. Au bout de six mois après la troisième dose de vaccin, 29% des patients du groupe 1, 26% du groupe 2

et 71% du groupe 3 ont contracté un paludisme clinique. Cela aboutit à une efficacité vaccinale évaluée à 74% dans le groupe 1 et 77% dans le groupe 2. L'efficacité vaccinale correspond à la diminution du nombre de cas d'une infection donnée dans une population vaccinée par rapport au nombre de cas de la même infection dans une population non vaccinée. De plus on observe que le taux d'anticorps anti-NANP (motif répété dans la protéine CSP et utilisé dans le vaccin) est deux fois plus élevé dans le groupe 2 que dans le groupe 1. En effet le taux d'anticorps 28 jours après la troisième dose est mesuré à 6133 unités/mL dans le groupe ayant reçu une dose faible d'adjuvant et à 11438 unités/mL dans le groupe ayant reçu une dose élevée d'adjuvant. Cela montre l'intérêt de l'adjuvant Matrix-M et de sa concentration pour l'efficacité de ce vaccin.<sup>(45)</sup>

Parmi les effets indésirables observés, aucun effet grave n'a pu être mis en évidence. Le plus souvent les patients souffraient de fièvre, en moyenne 10% dans le groupe 1 et 20% dans le groupe 2.<sup>(45)</sup>

Concernant l'efficacité au bout d'un an après la dose de rappel, 51% des patients du groupe 1, 39% du groupe 2 et 86% du groupe 3 ont été touchés par un paludisme clinique. L'efficacité vaccinale s'élève ainsi à 71% dans le groupe 1 et 80% dans le groupe 2. De la même manière, l'efficacité vaccinale au terme des deux ans de suivi après la dose de rappel est estimée à 66% dans le groupe 1 et 75% dans le groupe 2 avec un taux d'immunoglobulines de type G toujours maintenu.<sup>(45)</sup>

Cette étude clinique du vaccin R21/Matrix-M montre une bonne efficacité, atteignant les contraintes de l'OMS fixées à 75% d'efficacité.<sup>(45)</sup>

Si les résultats d'efficacité du vaccin R21/Matrix-M venait à se confirmer lors d'une utilisation à plus grande échelle, celui-ci serait un candidat très prometteur face au Mosquirix®. Ce second candidat-vaccin a d'ailleurs été approuvé par l'OMS le 2 octobre 2023, ouvrant la voie à une probable distribution dans les pays endémique dès la mi-2024. Ces deux vaccins permettraient de répondre plus aisément à la demande des vingt-huit pays africains ayant mis en place des programmes nationaux de vaccination afin d'accroître rapidement la couverture vaccinale des enfants vivants en zone d'endémie palustre.<sup>(46)</sup>

#### *4.2.2. Vaccin ciblant le stade sanguin (BSV)*

Ce type de vaccin cible la forme asexuée du parasite qui se multiplie au sein des globules rouges sous forme de mérozoïtes afin de limiter la prolifération parasitaire. La mise en évidence d'IgG ciblant cette voie chez les patients possédant une immunité partielle, a fait de cette voie l'une des plus étudiées. Malheureusement de nombreux points font que cette cible est difficilement atteignable. En effet, pour que les anticorps puissent agir il est nécessaire qu'ils entrent en contact avec les mérozoïtes libres, seulement, une fois libéré dans la circulation sanguine un mérozoïte ne met que quelques secondes à envahir une nouvelle hématie. Ainsi les anticorps ont une très faible fenêtre d'action, rendant ces vaccins difficilement efficaces. De plus il existe un grand polymorphisme concernant les antigènes de surface des mérozoïtes complexifiant le choix de l'antigène cible du vaccin. Pour terminer, lors de cette phase érythrocytaire nous observons une augmentation exponentielle du nombre de parasites ce qui est à l'origine des signes cliniques de l'infection palustre. Pour toutes ces raisons, un vaccin trop peu efficace ne permettrait pas de limiter l'infection par le paludisme.<sup>(47)</sup>

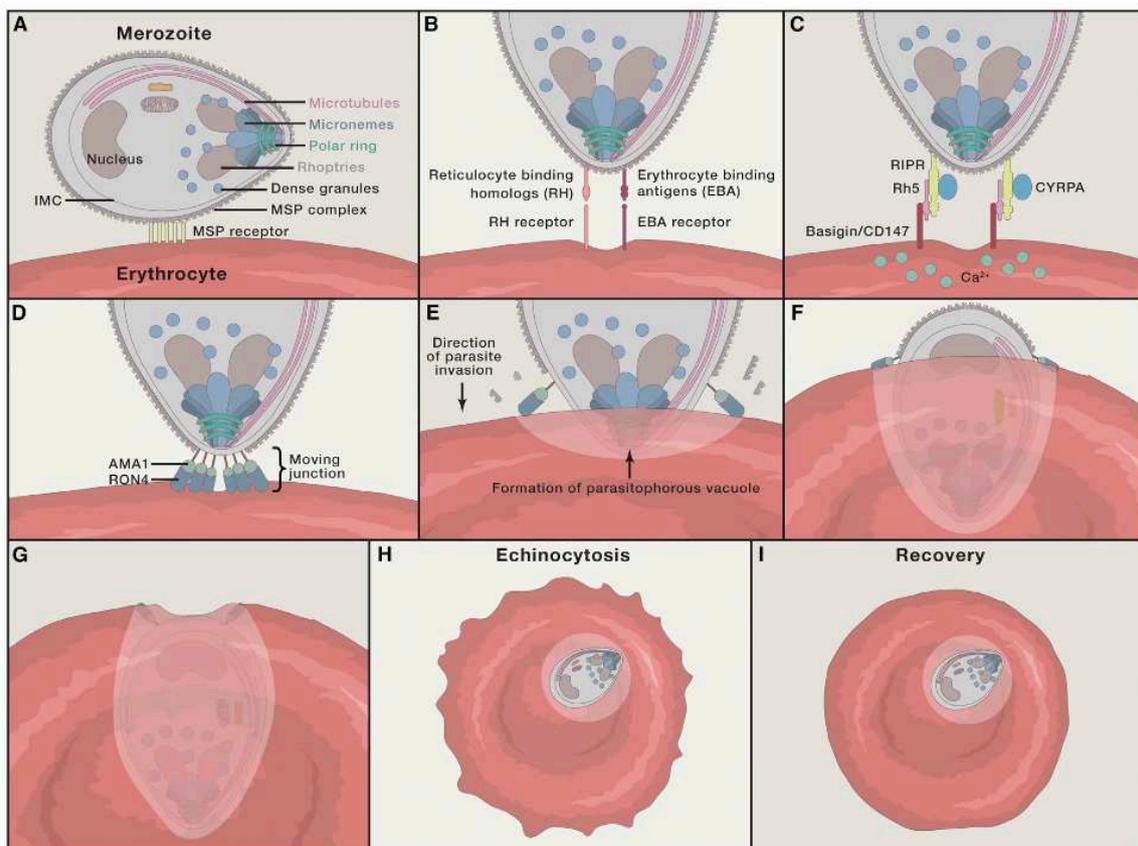
L'invasion de l'hématie par le mérozoïte se déroule en plusieurs étapes (Figure 19). Dans un premier temps la *Membrane Scaffold Protéines* (MSP) va permettre la reconnaissance de l'hématie par le mérozoïte par liaison à la glycophorine A à la surface de l'hématie, c'est l'étape de pré-invasion. Ensuite deux protéines, l'*Erythrocyte Binding Antigens* (EBA) et le *Plasmodium falciparum Reticulocyte binding Homologs* (PfRh5), vont permettre de se fixer à l'hématie pour amorcer l'invasion. Une fois que l'apex du mérozoïte est en contact avec l'hématie, les protéines AMA-1 et les complexes RON vont permettre de réaliser des jonctions serrées entre le mérozoïte parasitaire et la membrane de l'hématie. L'invasion de l'hématie débute alors par formation de la vacuole parasitophore entourant le parasite à l'intérieur de l'hématie.<sup>(48)</sup>

Connaissant le déroulé de l'invasion de l'hématie par un mérozoïte, certaines cibles antigéniques sont mises en évidence pour élaborer un vaccin. Deux antigènes ont été historiquement étudiés, l'antigène MSP-1 et l'antigène PfAMA-1. Malheureusement aucune étude n'a montré l'efficacité des anticorps contre ces protéines. En effet, il a par exemple été montré que l'absence de la protéine MSP n'empêchait pas la reconnaissance de l'hématie et donc son invasion, d'autres protéines seraient donc utilisées lors de l'étape de pré-invasion, mais celles-ci ne sont pas encore connues.<sup>(49)</sup>

Actuellement les antigènes PhRh5 et AMA1-RON2 sont, de loin, les cibles les plus étudiées.

Figure 19 : Invasion de l'hématie par un mérozoïte de *Plasmodium falciparum*.<sup>(48)</sup>

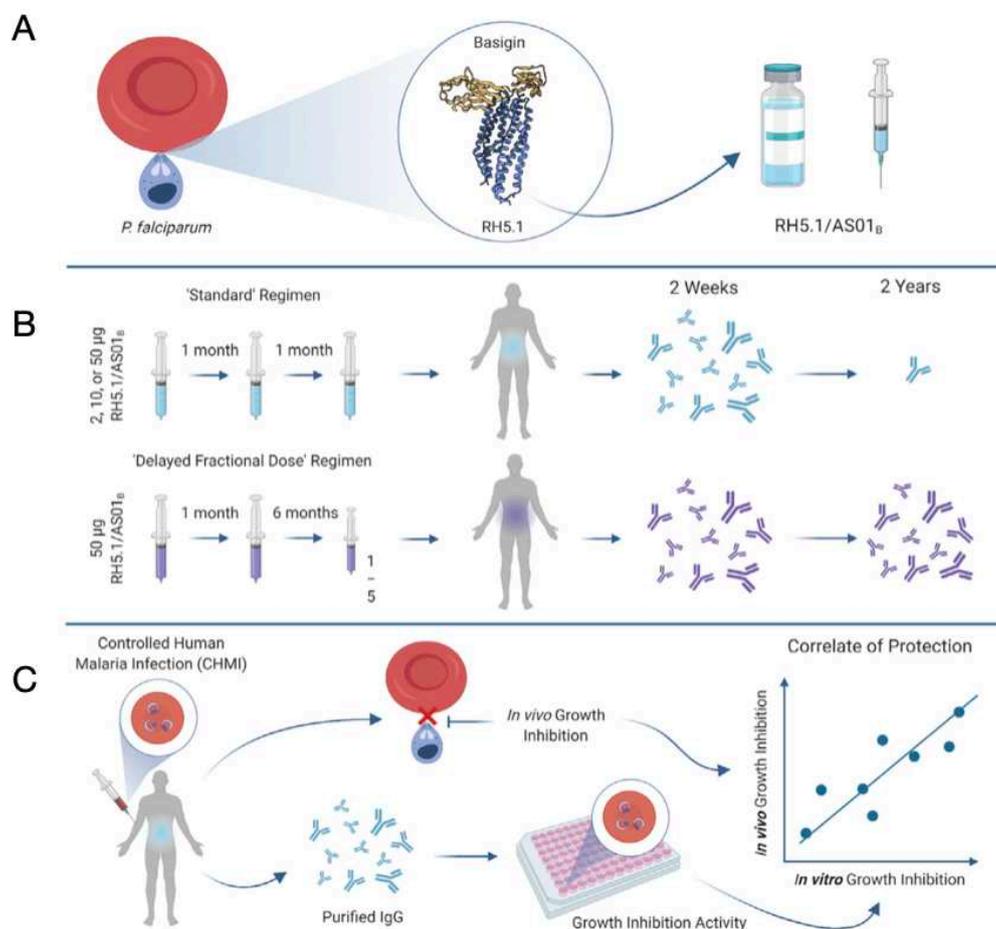
Le contact entre le mérozoïte et l'érythrocyte est médié par des interactions de faible affinité entre les protéines de surface des globules rouges et du mérozoïte (A) enveloppant la membrane érythrocytaire autour du mérozoïte de sorte que la réorientation se produit, mettant l'apex du mérozoïte en contact direct avec la membrane érythrocytaire. S'ensuit l'interaction ligand-récepteur spécifique (B), médiée par les protéines de membrane de la famille EBA et PfRh. Cela déclenche des événements d'invasion en aval qui impliquent la liaison du complexe PfRh5 à la basigine (C) du récepteur de la cellule hôte. Cela est associé à un flux de calcium dans l'érythrocyte et des micronèmes, permettant l'ancrage du complexe RON dans la membrane érythrocytaire, et la liaison directe à l'AMA-1 pour former une jonction mobile (D). Par la mobilisation des microtubules du mérozoïte, celui-ci entre dans la membrane érythrocytaire. En parallèle, les rhoptries se déchargent aboutissant à la formation de la membrane de la vacuole parasitophore (PVM) qui enfermera le mérozoïte (E-G). Lors de l'étanchéité de la PVM et de la membrane plasmique érythrocytaire, une période d'échinocytose se produit en raison de la perte d'eau du cytosol érythrocytaire (H). La récupération des érythrocytes intervient rapidement (I).



L'un des candidats-vaccins le plus avancé actuellement, est le vaccin Rh5.1/ AS01b développé par l'université d'Oxford. Ce vaccin recombinant contient un antigène Rh5.1 produit à partir d'une espèce *Drosophila sp* ainsi que l'adjuvant AS01b, similaire à celui utilisé dans le vaccin Mosquirix® et composé de cholestérol et de phosphatidylcholine. Une étude de phase 1/2a a été réalisée du 17 octobre 2016 au 27 juin 2019 dans les villes britanniques de Londres et Southampton. Pour cela quarante-

sept volontaires ont été recrutés parmi des adultes âgés de 18 à 45 ans et naïfs vis-à-vis du paludisme. Ces volontaires ont été répartis en quatre groupes recevant des schémas vaccinaux différents. Le premier groupe recevait trois doses à intervalle mensuel du vaccin dosé à 2 µg Rh5.1/0,5 mL AS01b (n = 12), le second suivait le même schéma à une dose de 10 µg Rh5.1/0,5 mL AS01b (n = 12) tout comme le quatrième avec une dose de 50 µg Rh5.1/0,5 mL AS01b (n = 11). En revanche le groupe 3 recevait une dose fractionnaire retardée (DFx) à savoir une dose de 50 µg Rh5.1/0,5 mL AS01b à M0 et M1 puis une dose de 10 µg Rh5.1/0,5 mL AS01b à M6 (n = 12). Des prélèvements sanguins étaient ensuite réalisés à intervalle régulier afin de procéder au dosage des IgG anti-Rh5 par la méthode ELISA (Figure 20 A et B).<sup>(50,51)</sup>

Figure 20 : Schéma reprenant l'organisation de l'étude de phase 1/2a du vaccin Rh5.1/AS01b.<sup>(51)</sup>



Les valeurs d'IgG anti-Rh5 médianes mesurées deux semaines après la dernière vaccination s'élevaient à 91 µg/mL pour les groupes recevant une dose mensuelle identique du vaccin contre 118 µg/mL pour le groupe DFx. Il n'y a donc pas, à ce stade, de différence significative. En revanche le dernier dosage, réalisé entre un an et demi et

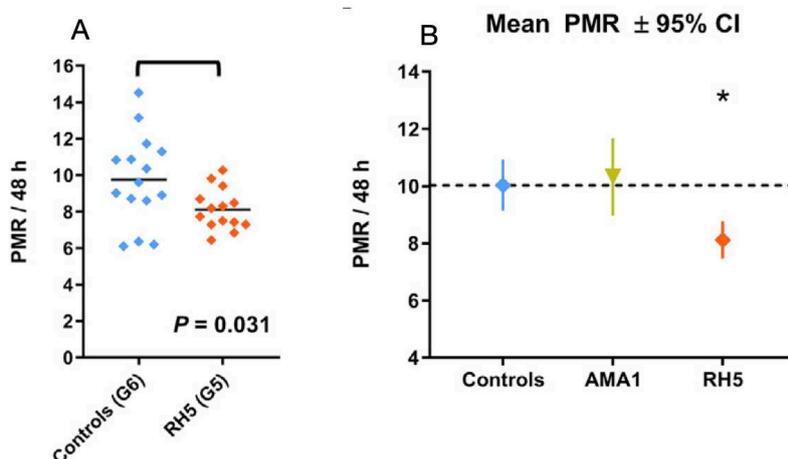
deux ans et demi après la dernière dose a montré que les patients ayant suivi le schéma Dfx présentaient des taux d'IgG anti-Rh5 dix fois supérieurs aux autres groupes avec une valeurs médianes de 50 mg/mL contre 4 mg/mL. De plus ces anticorps possédaient aussi une meilleure avidité pour l'antigène Rh5. Ainsi un schéma fractionné de dose semble être plus intéressant dans cette stratégie vaccinale. De plus, une plus forte proportion de lymphocytes de type Tfh2 ont été mesurés chez les patients Dfx, l'hypothèse privilégiée par les chercheurs serait que ces patients posséderaient une plus grande proportion de plasmocytes de type B à longue durée de vie ce qui expliquerait la plus forte concentration d'IgG et la meilleure avidité. Les modélisations ainsi réalisées, supposent que la réponse immunitaire serait maintenue au-delà de 4 ans pour les patients Dfx. Le typage des immunoglobulines a mis en évidence, une majorité d'IgG de type 1 et de type 3 ainsi qu'un taux important d'IgA et d'IgM.<sup>(51)</sup>

Dans un second temps, deux nouveaux groupes ont été formés, un groupe 5 reprenant des individus précédemment vaccinés avec un schéma mensuel et à qui l'on administre une quatrième dose de 10 µg RH5.1/0,5mL AS01b deux semaines après la dernière injection (n = 17) ainsi qu'un groupe 6 composé de patients témoins, n'ayant reçu aucun vaccin (n = 12). Un test par CHMI a été réalisé et l'ensemble des participants ont développé une parasitémie nécessitant l'introduction d'un traitement antiparasitaire. L'objectif de cette étude était alors de mesurer le taux de multiplication des parasites (PMR) afin d'évaluer l'efficacité du vaccin. Pour cela, le taux de multiplication parasitaire a été mesuré in-vivo chez les patients mais aussi in-vitro en mettant en contact les IgG purifiée des patients avec des hématies contaminées (Figure 20 C). Ce taux a ainsi été mesuré à 8,12 chez les patients vaccinés contre 9,75 chez les patients témoins, on observe donc une diminution significative de la multiplication parasitaire de 20% grâce au vaccin (Figure 21 A). De plus la parasitémie est restée constamment plus faible chez les patients ayant reçu le vaccin. En complément une analyse combinée a été réalisée en comparant des patients témoins (n = 30), des patients ayant reçu un vaccin à base de l'antigène AMA-1 (n = 12) et les patients ayant reçu le vaccin Rh5 (n = 14). Le taux de multiplication parasitaire a ainsi été significativement le plus faible dans le groupe recevant le vaccin Rh5, démontrant l'efficacité de ce vaccin par rapport à ceux utilisant l'antigène AMA-1 (Figure 21 B).<sup>(51)</sup>

**Figure 21 : Résultats de l'étude de phase 1/2a mesurant l'efficacité du vaccin Rh5/AS01b.<sup>(51)</sup>**

Le graphique A montre le taux de multiplication parasitaire (PMR) au cours des 48h dans les deux groupes.

Le graphique B montre le PMR moyen au sein des trois groupes étudiés avec un intervalle de confiance (CI) de 95%.



Bien que les vaccins ciblant le stade sanguin du parasite soient encore aux prémices de leurs développements, les premières études montrent une efficacité non négligeable qui pourrait s'avérer particulièrement utile dans l'arsenal vaccinal futur pour lutter contre le paludisme.

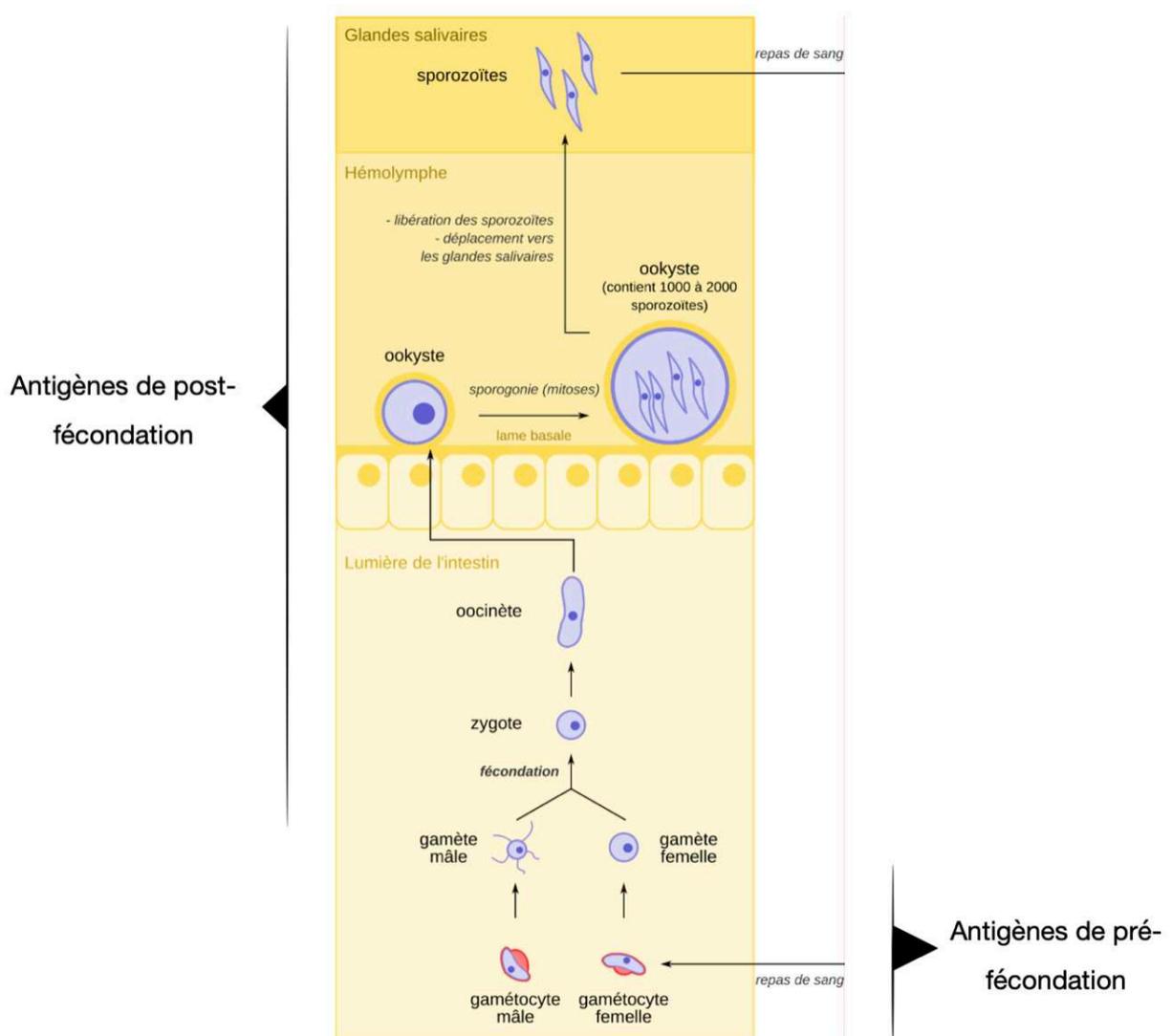
#### 4.2.3. Vaccin bloquant la transmission (TBV)

Les vaccins bloquant la transmission du paludisme ont la particularité de ne pas protéger personnellement la personne vaccinée mais plutôt de prévenir la propagation au sein des populations vivant en zones endémiques en conférant une immunité de groupe. Cette approche est considérée comme une vaccination altruiste. De par son mode d'action, ces vaccins ne seront pas utilisés pour les touristes ou les voyageurs mais uniquement pour les populations vivantes en zones d'endémie afin de mettre en place une réduction significative du risque de transmission interhumaine.<sup>(36)</sup>

Lorsque le moustique prend un repas sanguin sur un individu infecté par *P. falciparum* il absorbe des hématies infectées par des gamétocytes correspondant aux

formes sexuées du parasite. Ces hématies sont amenées jusqu'à l'estomac du moustique où elles sont lysées, libérant ainsi les gamétocytes dans l'intestin du moustique. Ces derniers vont alors migrer dans l'intestin moyen et former les gamètes. Après fécondation, un zygote se forme avant de conduire à un ookinète qui va coloniser l'intestin du moustique en traversant l'épithélium, cela amène à la formation d'un ookyste à l'origine des sporozoïtes qui vont rejoindre les glandes salivaires avant d'être injectés à un nouvel hôte pour continuer le cycle du parasite. Ce cycle chez le moustique se déroule en une dizaine de jours à partir du repas sanguin contaminant (Figure 22).<sup>(52)</sup>

Figure 22 : Cycle sexué de *Plasmodium falciparum* chez une femelle anophèle.<sup>(52)</sup>



Dans ce processus, deux types d'antigènes vont avoir un intérêt pour nous :

- Les antigènes de pré-fécondation qui permettent le remodelage de la cellule hôte humaine afin de soutenir la maturation des gamétocytes, ainsi que le processus de colonisation de l'intestin du moustique. Deux protéines sont notamment impliquées,

Pfs48/45 et Pfs230. Une réponse humorale naturellement acquise est possible pour ces antigènes que l'on retrouve déjà chez l'hôte humain.

- Les antigènes de post-fécondation dont l'expression débute après la libération des gamétocytes dans l'intestin du moustique. Nous pouvons citer ici la protéine Pfs25 et la protéine Pfs28. Il n'existe, techniquement, pas de réponse humorale naturelle puisque ces antigènes n'apparaissent que chez le moustique. L'induction d'une réponse immunitaire est tout de même possible par vaccination.

Des anticorps naturellement acquis contre les gamétocystes ont été mis en évidence chez des individus en Papouasie Nouvelle-Guinée, ces anticorps permettaient une réduction de 95% du risque de contamination des moustiques. Cette réponse humorale est possible car lors de la mort du parasite chez l'hôte, les protéines sont libérées permettant une reconnaissance par le système immunitaire.<sup>(53)</sup>

Notons que d'après une étude, seuls 38% des moustiques prenant un repas de sang contaminé par *P. falciparum* sont réellement infectés ensuite. En effet, pour se contaminer, un moustique doit nécessairement absorber un gamétocyte femelle ainsi qu'un gamétocyte mâle, de plus il est aussi nécessaire que ces gamètes se rencontrent ensuite dans l'intestin du moustique. Cela limite donc le risque. Pour autant, de très nombreux moustiques sont porteurs du parasite dans les zones endémiques, ce qui explique l'importance de cette approche vaccinale visant à bloquer la transmission du parasite entre le moustique et l'Homme.<sup>(53)</sup>

Actuellement l'antigène le plus étudié pour cette voie est l'antigène Pfs25, un antigène de post-fécondation. Cette protéine de 217 acides aminés est ancrée au glycosylphosphatidylinositol et possède quatre domaines de facteur de croissance épidermique. Cette protéine va permettre la formation des ookinètes dans l'intestin moyen du moustique ainsi que la traversée de l'épithélium intestinal par le parasite. Cet antigène est largement exprimé à la surface des ookinètes et est hautement conservé entre les souches parasitaires. Le fait que l'antigène ne soit pas exprimé chez l'hôte humain lui confère un avantage mais aussi un inconvénient. D'abord, comme il n'est pas exprimé chez l'homme, il ne subit pas de pression naturelle de sélection immunitaire, diminuant ainsi grandement le risque de voir apparaître des souches résistantes, problématiques majeures avec le paludisme. À l'inverse, comme cet antigène n'est pas

rencontré par le système immunitaire, il n'y a donc pas de stimulation naturelle de l'immunité après la vaccination comme on peut le voir avec les autres approches vaccinales. La conséquence est donc qu'il est primordial, pour que cette approche fonctionne, que le vaccin soit suffisamment immunogène pour induire une réponse suffisante et sur le long terme contre l'antigène en question.<sup>(53)</sup>

Une étude de phase 1, qui s'est déroulée à Bancoumana au Mali du 7 janvier 2015 au 22 octobre 2018, s'est penchée sur la comparaison d'efficacité entre l'antigène Pfs25 et l'antigène Pfs230, tous deux adjuvantés par de l'Alhydrogel®. L'adjuvant Alhydrogel® est un adjuvant possédant une base chimique d'hydroxyde d'aluminium, est largement utilisé dans de nombreux vaccins depuis les années 1920. Il permet la fixation de l'antigène afin d'en augmenter sa présentation aux cellules immunitaires et induit une meilleure réponse Th2, nécessaire à une bonne réponse immunitaire humorale<sup>(54)</sup>. Pour cela, un essai randomisé en double aveugle a été fondé en incluant 200 adultes âgés de 18 à 50 ans, ne présentant pas de risque d'une forme grave de paludisme. Quatre groupes ont été formés, le premier groupe recevait 47 µg du vaccin Pfs25-EPA/Alhydrogel (n = 50), le second groupe recevait 40 µg du vaccin Pfs230D1-EPA/Alhydrogel (n = 49), le troisième groupe recevait une association de 47 µg du vaccin Pfs25-EPA/Alhydrogel ainsi que 40 µg du vaccin Pfs230D1-EPA/Alhydrogel (n = 50). Pour terminer le dernier groupe recevait un vaccin comparateur soit le vaccin Twinrix® (vaccin contre l'hépatite A et B) pour les trois premières injections et le vaccin Menactra® (vaccin contre le méningocoque) au moment de la quatrième injection (n = 51). Chaque groupe a reçu quatre injections de son vaccin en suivant le schéma vaccinal M0 - M1 - M4,5 et M 16,5. Les participants de l'étude ont été suivis pendant une durée de 6 mois après la dernière injection du vaccin.<sup>(55)</sup>

Durant toute la période d'étude, les effets indésirables et la réactovigilance ont été observés afin de démontrer l'innocuité de ces vaccins. Parallèlement les taux d'anticorps ont été mesurés par ELISA sur des prélèvements de sérum des patients. Ainsi le taux d'anticorps était le plus significatif dans le groupe recevant le vaccin à base de Pfs230 après la première dose puis dans le groupe Pfs25 après la seconde dose. Ces taux se sont ensuite stabilisés entre les différents groupes sans différence significative.<sup>(55)</sup>

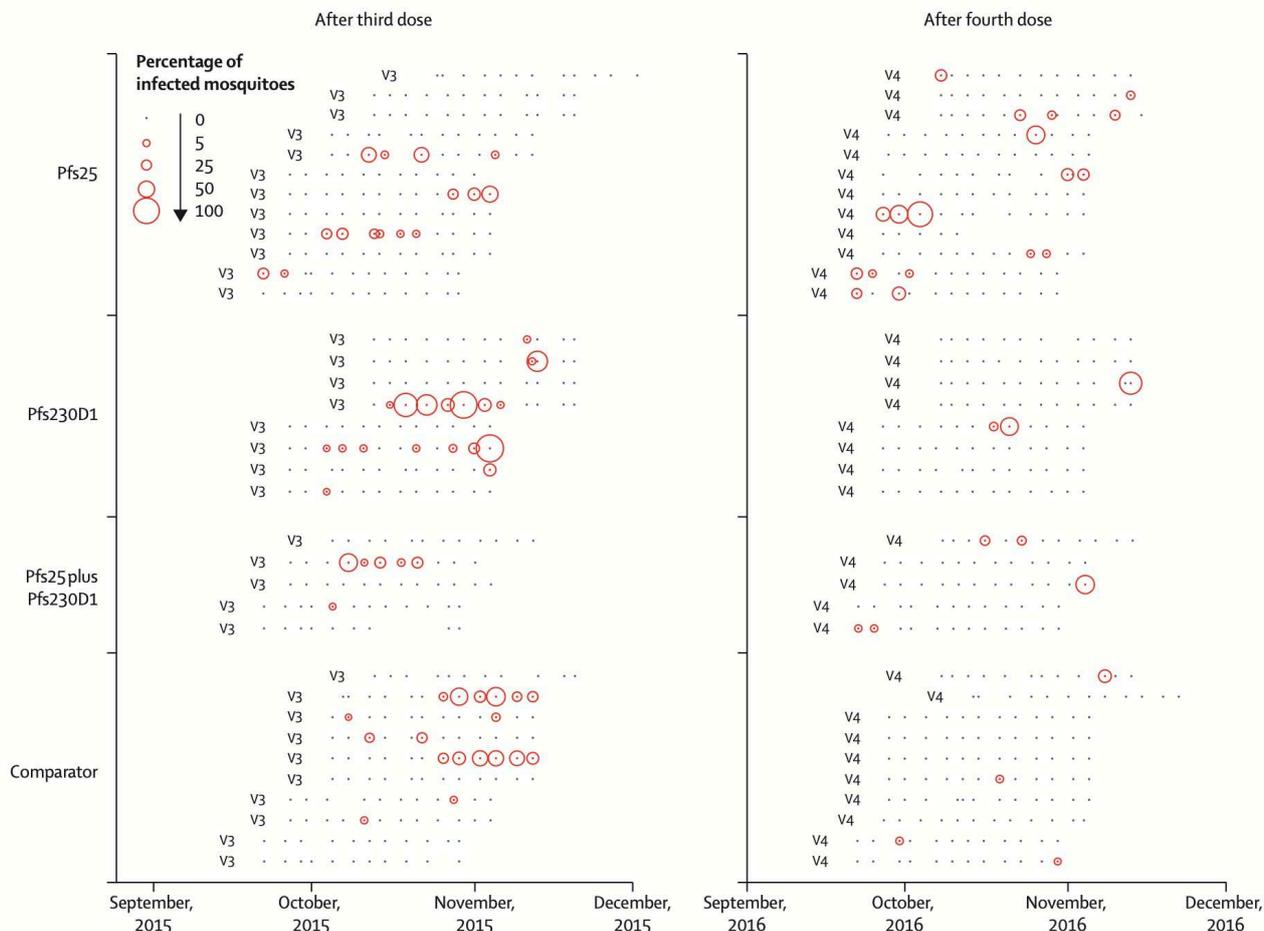
Les patients ont été qualifiés de répondeurs au vaccin lorsque le seuil de séropositivité était atteint. Les patients répondeurs au vaccin Pfs230 était 42% à la première dose puis 71% à la seconde dose contrairement aux répondeurs du vaccin Pfs25 qui n'étaient que 4% à la première dose puis 44% à la seconde dose. Cet écart n'est plus significatif lors des troisième et quatrième doses. Il a en revanche été montré que le taux d'anticorps anti-Pfs230 était significativement plus élevé dans le groupe recevant le vaccin combiné comparé au groupe recevant le vaccin Pfs230D1-EPA/Alhydrogel.<sup>(55)</sup>

La dernière étape de l'étude consistait à étudier l'efficacité du vaccin dans la transmission du paludisme aux moustiques. Pour cela les participants ont été mis en contact avec des moustiques sains deux fois par semaine pendant six semaines après les troisième et quatrième doses. Ces moustiques ont ensuite été disséqués. Le taux de transmission s'est élevé à 34% dans le groupe recevant la vaccin Pfs25, 23% pour celui recevant le vaccin Pfs230, 14% pour le vaccin combiné et 29% pour le vaccin comparateur. À l'issue de ces transmissions, la recherche d'ookinète a été réalisée dans les moustiques, 3% des moustiques étaient infectés dans le premier groupe, 2% dans le second groupe, 1% dans le troisième groupe et 2% dans le dernier groupe. Aucune efficacité significative n'a ainsi pu être mise en évidence entre les différents groupes recevant des vaccins contre le paludisme et le groupe recevant un vaccin comparateur, à savoir Twinrix® ou Menactra® (Figure 23).<sup>(55)</sup>

Le vaccin Pfs25-IMX313 est actuellement le plus étudié. La technologie IMX313 permet de former des nanoparticules d'antigènes à base d'heptamère de l'antigène Pfs25. Cela permet d'augmenter l'immunogénicité du vaccin en comparaison avec les vaccins monomériques. L'expression et la sécrétion de ces nanoparticules se fait par *Pichia pastoris*, une levure de la classe des Saccharomycetes. Le vaccin est actuellement élaboré par l'université d'Oxford avec l'adjuvant Matrix-M. Une étude de phase 1 est en cours en Tanzanie depuis le 25 mai 2021 et devait se terminer en mars 2023, les résultats de l'étude sont ainsi attendus dans les prochains mois. Cette étude inclue 52 volontaires sains semi-immuns de Bagamoyo, 13 adultes âgés de 18 à 45 ans ainsi que 32 enfants âgés de 5 à 12 ans. Ces volontaires ont été divisés en deux groupes, l'un recevant le vaccin à 0, 1 et 3 mois et l'autre à 0, 1 et 7 mois. Les niveaux d'anticorps ont été mesurés dans le sérum par méthode ELISA. Le sérum immunisé a ensuite été mélangé à un isolat de gamétocyte sauvage et cultivé avant d'être administré à des moustiques élevés en

**Figure 23 : Résultats de l'étude de phase 1 comparant l'efficacité d'un vaccin contenant l'antigène Pfs25 à celui contenant l'antigène Pfs230.**<sup>(54)</sup>

Chaque patient ayant transmis le parasite à un moustique sain est matérialisé par une ligne. Les cercles rouges indiquent à quel moment la transmission a eu lieu et indique le nombre de moustique ayant été infecté.



laboratoire, l'objectif étant de déterminer si les anticorps anti-Pfs25 permettent de prévenir le développement des oocystes dans le moustique. Pour cela les moustiques ont été disséqués huit jours après leur contamination pour quantifier l'infection de l'intestin moyen des moustiques.

Deux paramètres seront utilisés. Le *Transmission Blocking Activities* (TBA) qui correspond à la mesure du pourcentage d'inhibition de la prévalence des oocystes et le *Transmission Reducing Activities* (TRA) qui mesure le pourcentage d'inhibition du nombre moyen d'oocyste par moustique.<sup>(53)</sup>

Globalement, dans l'état actuel des expérimentations, aucun vaccin bloquant la transmission du paludisme au moustique n'est parvenu à dépasser la phase 1 des études cliniques. Pour autant cette approche est de plus en plus étudiée pour accroître l'arsenal

vaccinal même si le développement de cette voie ne peut se suffire à elle-même puisqu'elle sera assez difficilement acceptable par la population.

#### 4.2.4. Vaccin destiné à la femme enceinte

Le vaccin Primvac®<sup>(56)</sup>, mis au point par une équipe de chercheurs français de l'INSERM, du CNRS et de l'Université de Paris avec à sa tête le directeur Benoît GAMAIN, vise à protéger les femmes enceintes, et notamment leur fœtus, des effets du paludisme à *P. falciparum* sur la grossesse. Ce vaccin ciblera à terme les femmes nulligravides vivant dans les zones endémiques.<sup>(56)</sup>

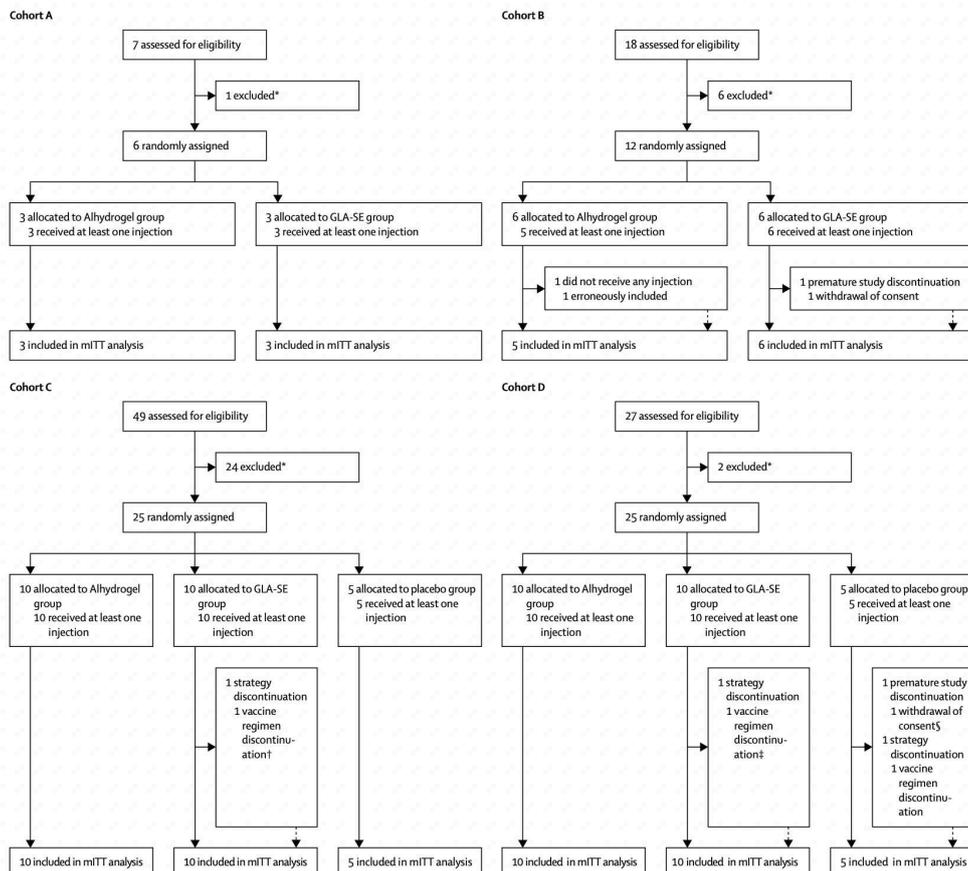
Lors d'une infection palustre durant une grossesse, les érythrocytes infectés s'accumulent dans les espaces intervilleux placentaires par liaison au sulfate chondroïtine A (CSA), phénotype retrouvé uniquement dans le cas d'une grossesse. L'adhérence des cellules est médiée par la protéine PfEMP1 codée par les gènes VAR. Il a été observé qu'une délétion génique du gène VAR2CSA engendrait une perte de l'adhésion des érythrocytes infectés à la CSA, sans compensation possible. Ainsi la protéine privilégiée dans cette approche vaccinale est la PfEMP1-VAR2CSA que l'on retrouve dans le vaccin Primvac®. Ce vaccin cible le stade sanguin puisqu'il agit au niveau des érythrocytes infectés.<sup>(57)</sup>

Une première étude pré-clinique sur des rats a permis de démontrer l'efficacité de cette cible vaccinale. Pour cela, les rats ont reçu quatre injections à J1, J15, J29 et J43. Trois groupes ont été formés, le premier recevait le vaccin seul, le second le vaccin adjuvanté par l'alhydrogel et le dernier le vaccin associé à l'adjuvant GLA-SE. L'adjuvant GLA-SE est un adjuvant lipidique glucopyranosyl agoniste du récepteur Toll-Like 4 (TLR4) et formulé dans une émulsion stable. Le TLR4 est présent sur les macrophages et entraîne la production de cytokines inflammatoire à l'origine de l'activation de l'immunité innée ainsi qu'une réponse Th1 impliquée dans les réponses immunitaires cellulaires.<sup>(58)</sup> Dans tous les cas, les rats ont reçu des doses de 110 µg du vaccin Primvac® exprimé par *Escherichia coli* sous la forme VAR2CSA-DBL1x-2x. Les sérums murins ont ensuite été prélevés à J45 et J65 puis incubés avec des érythrocytes infectés. Les titres d'anticorps mesurés à J45 étaient de 1/158730 pour le vaccin seul contre 1/819200 pour

les vaccins adjuvantés. Ces anticorps permettaient une reconnaissance significative de la protéine VAR2CSA à la surface des érythrocytes.<sup>(57)</sup>

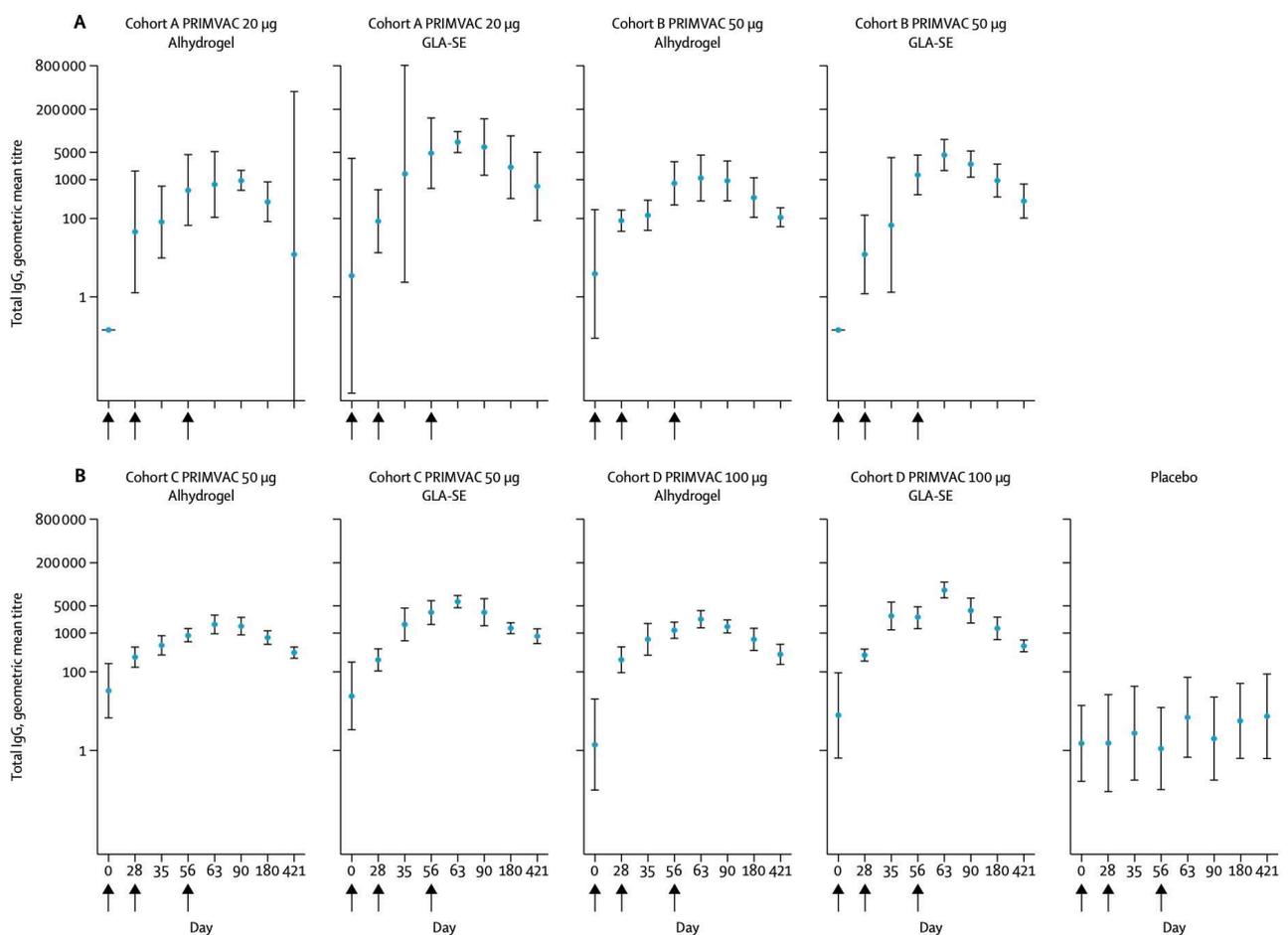
Une étude de phase 1 a eu lieu entre janvier 2016 et février 2019 sur 68 femmes non-enceintes et âgées de 18 à 35 ans. Le schéma vaccinal consistait en trois doses administrées à J0, J28 et J56. La phase 1a de l'étude s'est déroulée à l'hôpital Cochin en France (Paris) et était formée de deux cohortes. La cohorte A recevait 20 µg du vaccin Primvac® (n = 6) et la cohorte B 50 µg de ce même vaccin (n = 12). Chaque cohorte était séparée en deux groupes, l'un recevant l'adjuvant Alhydrogel et l'autre l'adjuvant GLA-SE avec un rapport de 1:1. Dans un second temps la phase 1b s'est déroulée au Burkina Faso avec la cohorte C qui recevait 50 µg du vaccin (n = 25) et la cohorte D qui recevait 100 µg du vaccin (n = 25). En revanche, pour cette étape chaque cohorte était divisée en trois groupes recevant respectivement l'Alhydrogel, le GLA-SE ou un placebo à la place du vaccin Primvac® avec un rapport de 2:2:1 (Figure 24). Les sérums des patientes ont été prélevés à J0 - J28 - J35 - J56 - J63 - J90 - J180 - J421 afin de déterminer le titre d'anticorps par ELISA ainsi que les sous-types isotopiques à J0 et J90.<sup>(59)</sup>

Figure 24 : Design de l'étude de phase 1 concernant le vaccin Primvac®.<sup>(57)</sup>



98% des femmes présentaient une réponse positive aux anticorps 28 jours après la seconde injection (J56), la tendance était plus marquée dans les groupes ayant reçu l'adjuvant GLA-SE. 96% des patientes présentaient toujours une réponse positive à J180 (4 mois). Un an après la première injection (J421), 71% des femmes ayant reçu l'adjuvant Alhydrogel présentaient une réponse positive, ce chiffre atteignant 93% chez les patientes ayant reçu l'adjuvant GLA-SE (Figure 25).<sup>(59)</sup>

Figure 25 : Titre d'anticorps anti-PRIMVAC mesuré lors de l'étude de phase 1 concernant le vaccin Primvac® destiné à la femme enceinte.<sup>(59)</sup>



Les anticorps induits par les vaccinations étaient uniquement des IgG1 ainsi que des IgG3 dans les cohortes C et D vaccinées avec l'adjuvant GLA-SE. De la même façon une réponse accrue aux lymphocytes T producteurs des cytokines IL2 et IL5 a été mise en évidence.<sup>(59)</sup>

Les sérums prélevés ont ensuite été incubés avec des hématies infectées. Les anticorps produits permettaient une reconnaissance de l'antigène d'intérêt dès 7 jours après la seconde injection. De la même façon, 7 jours après la troisième injection, tous les sérums étaient en mesure de reconnaître les hématies infectées. L'activité de blocage de la liaison à la CSA a été détectée dans toutes les cohortes à J63 ainsi qu'à J90. L'activité de blocage maximale est mesurée à J63 au sein de la cohorte D vaccinée avec l'adjuvant GLA-SE en atteignant une inhibition de 58,3%.<sup>(59)</sup>

Il apparaît ainsi que le vaccin Primvac® est prometteur dans l'arsenal à venir contre le paludisme. Une nouvelle étude est en cours depuis février 2022 chez 90 femmes âgées de 18 à 35 ans et vivant au Burkina Faso.<sup>(60)</sup> Ce vaccin permettrait à terme de protéger les femmes lors de leur première grossesse et de réduire ainsi la mortalité infantile due au paludisme gravidique.

## 5. Conclusion

Pour conclure, nous avons vu que la recherche vaccinale contre *Plasmodium falciparum* était une des priorités de nombreuses organisations mondiales. Le développement de très nombreuses résistances aux molécules utilisées en traitement comme en prévention ainsi que l'accroissement lent de l'habitat du moustique anophèle, font du paludisme, une infection plus que jamais préoccupante pour les populations vivant en zone endémique ainsi que pour le nombre croissant de touristes dans ces zones.

Différentes stratégies sont ainsi mises en œuvres : le blocage de la transmission, le blocage de l'invasion hépatique ou encore le blocage de l'invasion érythrocytaire. Actuellement, 64 candidats-vaccins sont recensés par l'OMS (Annexe 1), et promettent de bientôt pouvoir endiguer la propagation de ce parasite mortel. Le vaccin Mosquirix®<sup>®</sup>, bien que faiblement efficace, permet grâce à son autorisation d'utilisation par l'OMS d'éviter de nombreux cas dans les pays où le parasite fait rage. Le déploiement du vaccin R21/Matrix-M dans les prochains mois, avec son efficacité largement supérieure, devrait permettre d'accroître ce phénomène et d'amorcer une lente décrue des cas de contamination au paludisme.

Bien que ce parasite touche assez peu de patient en France métropolitaine, et plus largement dans les pays occidentaux, chaque année des cas de paludisme d'importation sont recensés. Ainsi le développement des vaccins est aussi largement attendu avec l'espoir de pouvoir les développer et les administrer pour les voyageurs comme c'est actuellement le cas pour la fièvre jaune, par exemple.

L'existence de la chimioprophylaxie permet déjà de protéger un grand nombre de voyageurs, malheureusement ces traitements assez lourds exposent à de nombreux risques d'effets secondaires pouvant empêcher leurs utilisations chez certains patients au profil particulier.

Les avancées en termes de vaccination contre le paludisme ont été fulgurantes ces dernières années et devraient continuer à l'être. Une surveillance des nouveautés et des publications seront donc absolument nécessaire pour se tenir informé dans un domaine où les informations changent quotidiennement.

# Annexe 1 : Liste des vaccins actuellement en test contre *Plasmodium falciparum* - OMS - Juillet 2022

Vaccin	Développeur	Phase d'étude	Phase du cycle	Antigène
Ad35.CS.01	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
Ad35.CS.01 + Ad26.CS.01	Crucell; PATH; Seattle Children's Research Institute	Phase II	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
Ad35.CS.01 + RTS,S/AS01E	GlaxoSmithKline (GSK), PATH; Crucell	Phase II	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
BK-SE36	Osaka University	Phase I	Blood stage	PfSERA5
BK-SE36/Alhydrogel	Nobelpharma; Osaka University; European Vaccine Initiative (EVI)	Phase I	Blood stage	PfSERA5
BK-SE36/CpG	National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition	Phase I	Blood stage	PfSERA5
BSAM2/Alhydrogel CPG 7909	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase I	Blood stage	PfMSP1, PfAMA1
ChAd63 PfAMA1;ChAd63-MVA PfAMA1	University of Oxford	Phase II	Blood stage	PfAMA1
ChAd63-MVA ME-TRAP	University of Oxford; Okairos; Centre National de Recherche et de Formation sur la Paludisme, Burkina Faso; European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP); European Vaccine Initiative (EVI)	Phase II	Pre-erythrocytic stage	ME-TRAP
ChAd63-MVA ME-TRAP PfCSP PfAMA1;ChAd63-MVA ME-TRAP PfCSP	University of Oxford; GenVec; GlaxoSmithKline (GSK); PATH; US Department of Defense (DOD)	Phase II	Pre-erythrocytic stage, Blood stage	PfCSP, ME-TRAP, PfAMA1
ChAd63-MVA PfCSP	University of Oxford; European Vaccine Initiative (EVI); Royal College of Surgeon Ireland	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
ChAd63-MVA Pfs25-IMX313	University of Oxford	Phase I	Sexual stage	Pfs25
ChAd63-MVA Rh5	University of Oxford; European Commission	Phase I	Blood stage	PfRh5
ChAd63-MVA Rh5	University of Oxford; Ifakara Health Institute; UK Medical Research Council	Phase I	Blood stage	PfRh5
ChAdOx1-MVA LS2	University of Oxford	Phase II	Pre-erythrocytic stage	PfLS2
Chemically attenuated Pf7G8	Griffith University	Phase I	Blood stage	Whole parasite
DNA-Ad5 PfCSP PfAMA1	Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR); U.S. Army Medical Research and Development Command; United States Agency for International Development (USAID)	Phase II	Pre-erythrocytic stage, Blood stage	PfAMA1, PfCSP
DNA-ChAd63 PfCSP PfAMA1;DNA-ChAd63 PfCSP PfAMA1 ME-TRAP	US Naval Medical Research Center; Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR); University of Oxford; U.S. Army Medical Research and Development Command; United States Agency for International Development (USAID)	Phase I	Pre-erythrocytic stage, Blood stage	PfAMA1, PfCSP
DNA-MVA ME-TRAP	London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM)	Phase I	Pre-erythrocytic stage	ME-TRAP
EBA175 RII-NG	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase I	Blood stage	PfEBA175
EP1300	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfCSP, PfSSP2, TRAP, PfLSA1, PfEX-P1
FMP010/AS01B	GlaxoSmithKline (GSK); Kenya Medical Research Institute (KEMRI); U.S. Army Medical Research and Development Command; US Agency for International Development (USAID); Walter Reed Army Institute of Research	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
FMP012/AS01B	U.S. Army Medical Research and Development Command; Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR); United States Agency for International Development (USAID); Military Infectious Disease Research Program (MIDRP); GlaxoSmithKline (GSK)	Phase I	Mosquito stage, Pre-erythrocytic stage	PfCelTOS

Vaccin	Développeur	Phase d'étude	Phase du cycle	Antigène
FMP012/GLA-SE	U.S. Army Medical Research and Development Command; Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR); United States Agency for International Development (USAID); Infectious Disease Research Institute (IDRI)	Phase I	Mosquito stage, Pre-erythrocytic stage	PfCelTOS
FMP013/ALFQ	Walter Reed Army Institute of Research; U.S. Army Medical Research and Development Command	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
FMP014/ALFQ	U.S. Army Medical Research and Development Command; Walter Reed Army Institute of Research	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
FMP2.1/AS02A	GlaxoSmithKline (GSK); US Army Medical Research and Materiel Command; Walter Reed Army Institute of Research; National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); University of Maryland	Phase II	Blood stage	PfAMA1
GMZ2	African Malaria Network Trust (AMANET); Medical Research Unit, Albert Schweitzer Hospital, Gabon	Phase II	Blood stage	PfGLURP, PfMSP3
GMZ2/Alhydrogel	European Vaccine Initiative (EMVI); University of Tubingen	Phase I	Blood stage	PfGLURP, PfMSP3
GMZ2/CAF01	Centre de Recherches Medicales Lambarene; German Centre for Infection Research; University of Tubingen; Statens Serum Institute	Phase I	Blood stage	PfGLURP, PfMSP3
MSP3-LSP/Alhydrogel	Vac4All; University of Bamako	Phase II	Blood stage	PfMSP3
P27A/GLA-SE; P27A/Alhydrogel	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV); University of Lausanne; European Vaccine Initiative (EVI); European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)	Phase I	Blood stage	P27A
PAMVAC/Alhydrogel; PAMVAC/GLA-SE; PAMVAC/GLA-LSQ	University of Tubingen; University of Copenhagen; European Vaccine Initiative (EVI); French Institut de Recherche pour le Developpement; ExpreS2ion Biotechnologies; University of Abomey-Calavi	Phase I	Blood stage	VAR2CSA
PbVac	University of Radboud; PATH; Erasmus Medical Center; Havenziekenhuis	Phase II	Pre-erythrocytic stage	Whole sporozoite, PfCSP
PEV301/302	Mymetics Corporation; Swiss Tropical and Public Health Institute; Pevion Biotech	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfAMA1, PfCSP
PEV301/302	Swiss Tropical and Public Health Institute	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfAMA1, PfCSP
PfAMA1-C1/Alhydrogel	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase II	Blood stage	PfAMA1
PfAMA1-C1/Alhydrogel CPG 7909	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase II	Blood stage	PfAMA1
PfAMA1-C1/ISA720	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase I	Blood stage	PfAMA1
PfAMA1-DiCo/GLA-SE; PfAMA1-DiCo/Alhydrogel	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm); European Vaccine Initiative (EVI); Biomedical Primate Research Center (BPRC); Centre National de Recherche et de Formation sur la Paludisme, Burkina Faso	Phase I	Blood stage	PfAMA1
PfAMA1-FVO [25-545]/Alhydrogel; PfAMA1-FVO [25-545]/ISA 720; PfAMA1-FVO [25-545]; PfAMA1-FVO [25-545]/AS02	African Malaria Network Trust (African Malaria Network Trust (AMANET)); Malaria Research and Training Center, Bamako	Phase I	Blood stage	PfAMA1
PfCP2.9/ISA 720	Shanghai Wanxing Bio-Pharmaceuticals; Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Second Military Medical University; PATH	Phase I	Blood stage	PfAMA1, PfMSP1
PfGAP3-KO	Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC)	Phase I	Pre-erythrocytic stage	Whole sporozoite
PfLSA3/Alhydrogel; PfLSA3 ISA 720	Radboud University; Institut Pasteur	Phase II	Pre-erythrocytic stage	PfLSA3
PfPEBS/Alhydrogel	Vac4All; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois; Radboud University; European Commission	Phase II	Pre-erythrocytic stage, Blood stage	Pf11.1
Pfs25 VLP FhCMB	Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology; ExpreS2ion Technologies (Denmark); Burnet Institute; University of Oxford; ARTEST Biotechnology; Johns Hopkins University; PATH; Sabin Vaccine Institute	Phase I	Sexual stage	Pfs25
Pfs25-EPA/Alhydrogel	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Malaria Research and Training Center, Bamako, Mali	Phase I	Sexual stage	Pfs25

Vaccin	Développeur	Phase d'étude	Phase du cycle	Antigène
Pfs25-IMX313/ Matrix M1	University of Oxford	Phase I	Sexual stage	Pfs25
Pfs25M-EPA/ AS01B;Pfs230D1M- EPA/ AS01B;Pfs25M- EPA/AS01B + Pfs230D1M-EPA/ AS01B	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Burnet Institute; PATH	Phase II	Sexual stage	Pfs25
Pfs25-Pfs25 conjugate vaccine	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)	Phase I	Sexual stage	Pfs25
PfSPZ Vaccine	PATH; Sanaria; Naval Medical Research Center	Phase II	Pre-erythrocytic stage	Whole sporozoite
PfSPZ-CVac	University of Tubingen	Phase II	Pre-erythrocytic stage	Whole sporozoite
PfSPZ-GA1	Sanaria; University of Leiden; Radboud University	Phase I	Pre-erythrocytic stage	Whole sporozoite
PRIMVAC/ Alhydrogel;PRIMVA C/GLA-SE	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France; Recherche Clinique Paris Descartes Necker Cochin Sainte Anne; Centre national de recherche et de formation sur le paludisme; EUCLID Clinical Trial Platform	Phase I	Blood stage	VAR2CSA
R21/AS01B	University of Oxford	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
R21/Matrix M1	University of Oxford; Institut de Recherche en Sciences de la Sante - Clinical Research Unit of Nanoro (IRSS-URCN); European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)	Phase III	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
rCSP/AP10-602	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
Rh5.1/Matrix M1	University of Oxford; Ifakara Health Institute; European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)	Phase I	Blood stage	PfRh5
Rh5/AS01B	University of Oxford	Phase II	Blood stage	PfRh5
RTS,S/AS01B + ChAd63-MVA ME- TRAP	University of Oxford	Phase II	Pre-erythrocytic stage	PfCSP,ME- TRAP
RTS,S/AS01E	GlaxoSmithKline (GSK)	Phase IV	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
RTS,S/AS02D;RTS,S/ AS02A	GlaxoSmithKline (GSK)	Phase II	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
VCL2510	US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase II	Pre-erythrocytic stage	PfCSP
VLPM01	VLP Therapeutics	Phase I	Pre-erythrocytic stage	PfCSP

## 6. Références bibliographiques

- 1 « Paludisme ». Consulté le 21 février 2023. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>.
- 2 Haut Conseil de la Santé Publique. « Recommandations sanitaires aux voyageurs. », mai 2023.
- 3 « La petite et la grande histoire du paludisme – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps ». Consulté le 21 février 2023. <https://www.academie-medecine.fr/la-petite-et-la-grande-histoire-du-paludisme/>.
- 4 Nations, United. « Changements climatiques et paludisme: un lien complexe | Nations Unies ». United Nations. United Nations. Consulté le 21 février 2023. <https://www.un.org/fr/chronicle/article/changements-climatiques-et-paludisme-un-lien-complexe>.
- 5 « Pays et territoires certifiés exempts de paludisme ». Consulté le 21 février 2023. <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/elimination/countries-and-territories-certified-malaria-free-by-who>.
- 6 « Questions-réponses sur le vaccin antipaludique RTS,S ». Consulté le 21 février 2023. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>.
- 7 « *Plasmodium* — acadpharm ». Consulté le 26 avril 2023. <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Plasmodium>.
- 8 « RONALD ROSS (1857-1932) - Encyclopædia Universalis ». Consulté le 22 mai 2023. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/ronald-ross/>.
- 9 Association française des enseignants et praticiens hospitaliers de parasitologie et mycologie médicale. *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. 6ème édition. Les Référentiels des Collèges. Elsevier Masson, 2019.
- 10 Argy, Nicolas, et Sandrine Houzé. « Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme ». *Actualités Pharmaceutiques* 57, n° 574 (1 mars 2018): 18-20. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.01.004>
- 11 World Health Organization. « World Malaria Report 2022 », 8 décembre 2022. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>.
- 12 <https://www.passeportsante.net/>. « Paludisme (malaria): les personnes et facteurs de risque », 14 novembre 2012. <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=paludisme-pm-personnes-a-risque>.
- 13 DANIS, Martin, MOUCHET, Jean, et Al. *Paludisme*. Médecine tropicale. ELLIPSES/AUPELF, 1991.
- 14 Cot, Michel, et André Garcia. « Résistance constitutionnelle au paludisme: synthèse des hypothèses physiopathologiques ». *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris* 7, n° 1 (1995): 3-19. <https://doi.org/10.3406/bmsap.1995.2404>.
- 15 Techno-Science.net. « 🔍 Paludisme - Les différents types de paludisme ». Techno-Science.net. Consulté le 27 juillet 2023. <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Paludisme-page-4.html>.
- 16 CNR du paludisme. « Accès graves ». Consulté le 27 juillet 2023. <https://cnr-paludisme.fr/activites-dexpertise/acces-graves/>.
- 17 NEVEU, Natassia. « UNE COMPLICATION MAJEURE DU PALUDISME : LE NEUROPALUDISME ». Aix-Marseille, 2017. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01557440>.

- <sup>18</sup> infection-grossesse. « Paludisme ». Consulté le 27 juillet 2023. <https://www.infections-grossesse.com/paludisme>.
- <sup>19</sup> FRITSCH, Pascale. « Le paludisme viscéral évolutif à *Plasmodium falciparum* - À propos de quatre observations d'adultes européens ». Faculté de médecine de Dijon, 1987.
- <sup>20</sup> Organisation mondiale de la Santé et UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS pour la recherche sur les maladies de la pauvreté. Microscopie pour la détection, l'identification et la quantification des parasites du paludisme sur frottis sanguins ou gouttes épaisses colorés dans les environnements de recherche : procédures : guide méthodologique. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331144>.
- <sup>21</sup> What clinicians who practice in countries reaching malaria elimination should be aware of: lessons learnt from recent experience in Sri Lanka. Ranjan Premaratna, Gowrie Galappaththy, Nilmini Chandrasena, Roshanthi Fernando, Thusha Nawasiwatte, Nilanthi R de Silva and H Janaka de Silva. *Malaria Journal* 2011, 10:302
- <sup>22</sup> Delaunay, Pascal, Christelle Estran-Pomares, et Pierre Marty. « Frottis sanguin Goutte épaisse Tests antigéniques », s. d.
- <sup>23</sup> Drucker Diagnostics. « QBC Malaria Test ». Consulté le 9 octobre 2023. <https://druckerdiagnostics.com/qbc-malaria-test/>.
- <sup>24</sup> Mairet, Mélissa. « Résistance de *Plasmodium Falciparum* Aux Combinaisons Thérapeutiques à Base d'artémisinine Au Cambodge et Au Cameroun: Épidémiologie, Mécanismes et Nouvelles Options Thérapeutiques », s. d.
- <sup>25</sup> Haldar K., Bhattacharjee, Safeukuil I (2018). Drug resistance in *Plasmodium*. *Nature Reviews Microbiology*, 16, : 156-170
- <sup>26</sup> Marijon, Anne, et AL. *Parasitologie et mycologie médicale*. 2ème édition. Pratique. deboeck supérieur, 2020.
- <sup>27</sup> SPF. « Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2 juin 2022, n°Hors-série Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022 (à l'attention des professionnels de santé) ». Consulté le 7 septembre 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionn>.
- <sup>28</sup> Bouchaud, Olivier. *Médecine des voyages et tropicale - Médecine des migrants*. 4ème édition. Abrégés. Elsevier Masson, 2019.
- <sup>29</sup> Paugam, André. *Ordonnance en parasitologie, médecine tropicale et des voyages*. Maloine, 2019.
- <sup>30</sup> « Nouveaux horizons pour la lutte antivectorielle ». Consulté le 13 septembre 2023. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/new-frontiers-in-vector-control>.
- <sup>31</sup> Outre-mer la 1ère. « Zika: "Ovillanta", un piège à moustiques efficace, écologique et bon marché », 8 avril 2016. <https://la1ere.francetvinfo.fr/zika-ovillanta-un-piege-moustiques-efficace-ecologique-et-bon-marche-348088.html>.
- <sup>32</sup> Gomes, Fabio M., et Carolina Barillas-Mury. « Infection of anopheline mosquitoes with *Wolbachia*: Implications for malaria control ». *November 15, 2018*, *PLOS Pathogens*, s. d.
- <sup>33</sup> « Nourrissons et enfants (de la naissance à 13 ans) », 10 octobre 2023. <https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Nourrissons-et-enfants-de-la-naissance-a-13-ans>.
- <sup>34</sup> onufrance. « Vaccination : une longue histoire ». ONU France, 26 avril 2023. <https://unric.org/fr/vaccination-une-longue-histoire/>.

- <sup>35</sup> ina.fr. « 1994 : Manuel Patarroyo, le premier inventeur d'un vaccin contre le paludisme | INA ». Consulté le 7 novembre 2023. <https://www.ina.fr/ina-eclaire-actu/1994-manuel-patarroyo-premier-inventeur-d-un-vaccin-contre-le-paludisme>.
- <sup>36</sup> J. Draper, Simon, et Al. « Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons ». *Elsevier Inc.*, Cell Host & Microbe 24, 11 juillet 2018.
- <sup>37</sup> CHATTOPADHYAY, Rana, et Douglas PRATT. « Role of controlled human malaria infection (CHMI) in malaria vaccine development: a U.S. food & drug administration (FDA) perspective ». 2017, Elsevier, s. d.
- <sup>38</sup> MAUDUIT, Marjorie. « Le rôle de la protéine Circumsporozoïte dans l'immunité anti-stade pré-érythrocytaire de *Plasmodium*. » Université Pierre et Marie Curie (Paris), 2008.
- <sup>39</sup> « L'histoire passionnante du premier vaccin contre le paludisme | Gavi, the Vaccine Alliance ». Consulté le 28 septembre 2023. <https://www.gavi.org/fr/vaccineswork/histoire-passionnante-premier-vaccin-paludisme>.
- <sup>40</sup> « 18 millions de doses du tout premier vaccin antipaludique attribuées à 12 pays africains pour 2023-2025 : Gavi, OMS et UNICEF ». Consulté le 15 septembre 2023. <https://www.who.int/fr/news/item/05-07-2023-18-million-doses-of-first-ever-malaria-vaccine-allocated-to-12-african-countries-for-2023-2025--gavi--who-and-unicef>.
- <sup>41</sup> Samuels, Aaron M, et AL. « Efficacy of RTS,S/AS01E malaria vaccine administered according to different full, fractional, and delayed third or early fourth dose regimens in children aged 5–17 months in Ghana and Kenya: an open-label, phase 2b, randomised controlled trial », *The Lancet*, 23 juin 2022.
- <sup>42</sup> Dicko, Alassane, et AL. « Seasonal vaccination with RTS,S/AS01E vaccine with or without seasonal malaria chemoprevention in children up to the age of 5 years in Burkina Faso and Mali: a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial », *The Lancet*, 22 août 2023.
- <sup>43</sup> Suau, Roger, et AL. « RTS,S/AS01E malaria vaccine induces IgA responses against CSP and vaccine-unrelated antigens in African children in the phase 3 trial », Elsevier, 25 décembre 2020.
- <sup>44</sup> Stertman, Linda, Anna-Karin E. Palm, Behdad Zarnegar, Berit Carow, Carolina Lunderius Andersson, Sofia E. Magnusson, Cecilia Carnrot, et al. « The Matrix-M™ adjuvant: A critical component of vaccines for the 21st century ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 19, n° 1 (s. d.): 2189885. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2189885>.
- <sup>45</sup> Dattoo, Mehreen S, et AL. « Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial », *Lancet Infect Dis*, 7 septembre 2022.
- <sup>46</sup> « Conseils actualisés en matière de vaccination : l'OMS recommande le vaccin R21/Matrix-M pour prévenir le paludisme ». Consulté le 10 novembre 2023. <https://www.who.int/fr/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>.
- <sup>47</sup> Mura, Marie. « Vaccination contre la paludisme », *Revue de la Société Francophone de Médecine Tropicale et Santé Internationale*, 3 mai 2023.
- <sup>48</sup> Cowman, Alan F., et al. « Malaria: Biology and Disease », *Cell*, 20 octobre 2016.
- <sup>49</sup> Beeson, James G., et al. « Merozoite surface proteins in red blood cell invasion, immunity and vaccines against malaria », *FEMS Microbiology Reviews*, 1 février 2016.
- <sup>50</sup> « Study Details | A Challenge Study to Assess the Safety, Immunogenicity and Efficacy of a Malaria Vaccine Candidate | ClinicalTrials.gov ». Consulté le 20 janvier 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02927145?intr=RH5.1%2F%20ASO1&rank=1>.
- <sup>51</sup> Minassian, Angela M., et AL. « Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination ». *Elsevier Inc.*, Cell Press, 11 juin 2021.

- <sup>52</sup> Planet-Vie. « Le cycle de vie de *Plasmodium falciparum* ». Consulté le 22 janvier 2024. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/eucaryotes-unicellulaires/le-cycle-de-vie-de-plasmodium-falciparum>.
- <sup>53</sup> Mulamba, Charles, Chris Williams, Katharina Kreppel, Jean Bosco Ouedraogo, et Ally I. Olotu. « Evaluation of the Pfs25-IMX313/Matrix-M malaria transmission-blocking candidate vaccine in endemic settings ». *Malaria Journal*, 2 juin 2022. <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04173-y>.
- <sup>54</sup> Harris, J. Robin, Andrei Soliakov, Richard J. Lewis, Frank Depoix, Allan Watkinson, et Jeremy H. Lakey. « Alhydrogel® Adjuvant, Ultrasonic Dispersion and Protein Binding: A TEM and Analytical Study ». *Micron (Oxford, England: 1993)* 43, n° 2-3 (février 2012): 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2011.07.012>.
- <sup>55</sup> Sagara, Issaka, et AL. « Malaria transmission-blocking vaccines Pfs230D1-EPA and Pfs25-EPA in Alhydrogel in healthy Malian adults; a phase 1, randomised, controlled trial ». *Elsevier Ltd., Lancet Infect Dis*, 24 juillet 2023.
- <sup>56</sup> Le Figaro Santé. « Paludisme pendant la grossesse: un nouveau vaccin prometteur », 12 février 2020. <https://sante.lefigaro.fr/article/paludisme-pendant-la-grossesse-un-nouveau-vaccin-prometteur>.
- <sup>57</sup> Chêne, Arnaud, Stéphane Gangnard, Anna Guadall, Hervé Ginisty, Odile Leroy, Nicolas Havelange, Nicola K. Viebig, et Benoît Gamain. « Preclinical Immunogenicity and Safety of the cGMP-Grade Placental Malaria Vaccine PRIMVAC ». *eBioMedicine* 42 (1 avril 2019): 145-56. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.010>.
- <sup>58</sup> Cauwelaert, Natasha Dubois, Anthony L. Desbien, Thomas E. Hudson, Samuel O. Pine, Steven G. Reed, Rhea N. Coler, et Mark T. Orr. « The TLR4 Agonist Vaccine Adjuvant, GLA-SE, Requires Canonical and Atypical Mechanisms of Action for TH1 Induction ». *PLoS ONE* 11, n° 1 (5 janvier 2016): e0146372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146372>.
- <sup>59</sup> SIRIMA, Sodiomon B, et AL. « PRIMVAC vaccine adjuvanted with Alhydrogel or GLA-SE to prevent placental malaria: a first-in-human, randomised, double-blind, placebo-controlled study ». *Elsevier Ltd., Lancet Infect Dis*, 4 février 2020.
- <sup>60</sup> « Study Details | Follow-up of Immunological Pattern and Pregnancy Outcomes in Women Previously Received Placental Malaria Vaccine | ClinicalTrials.gov ». Consulté le 15 janvier 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05426187?intr=primvac&rank=2>.

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : CRESPEL**  
**Prénom : Sidoine**

**Titre de la thèse :**  
**La recherche de nouveaux vaccins antipaludiques : entre réalité et limites.**

**Mots-clés :**  
**Vaccination – Vaccin – Paludisme – Malaria – Prophylaxie – Prévention –**  
***Plasmodium falciparum***

---

**Résumé :**

Le paludisme, provoqué par *Plasmodium falciparum*, représente l'une des infections parasitaires les plus répandues dans le monde avec près de 619 000 morts et 247 millions de malades en 2021. De nombreux traitements ont été mis en place, mais les résistances s'avèrent de plus en plus nombreuses. Face à ce problème, la recherche vaccinale est l'une des stratégies privilégiées pour les prochaines décennies. Différentes cibles sont disponibles : le stade pré-érythrocytaire, le stade sanguin ou encore les formes sexuées nécessaires à la transmission. Deux vaccins sont actuellement en première ligne, le vaccin Mosquirix® de chez GlaxoSmithKline avec une efficacité inférieure à 50%, est le premier à avoir été validé par l'OMS afin d'être distribué à grande échelle dans neuf pays africains dès cette année 2024. Face à lui, le vaccin R21/Matrix-M de l'Université d'Oxford semble prometteur, et promet une efficacité bien supérieure, atteignant la contrainte de 75% posée par l'OMS. Il a à son tour été validé pour une distribution dans les prochains mois au sein de certains pays endémiques.

De nombreux autres vaccins sont actuellement en test pour rivaliser et tenter d'endiguer la propagation de ce parasite. Ainsi la vaccination antipaludique pourrait, dans la décennie future, permettre le contrôle de cette maladie grave et tendre, selon l'OMS, vers la vision d'un avenir sans paludisme.

---

**Membres du jury :**

**Président et Directeur de thèse :** ALIOUAT El Moukhtar, Professeur des Universités, Laboratoire de Parasitologie, UFR 3S, Faculté de Pharmacie de Lille

**Asseseurs :** STANDAERT Annie, Maître de Conférence des Universités, Laboratoire de Parasitologie, UFR 3S, Faculté de Pharmacie de Lille

CARNOY Christophe, Professeur des Universités, Laboratoire d'Immunologie, UFR 3S, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** BOURLARD Benjamin, Docteur en Pharmacie, Pharmacien-Titulaire d'officine, Pharmacie du Grand Palais, Lille