



**HAL**  
open science

# Paludisme : limites et intérêts des vaccins adaptés à la population pédiatrique

Brice Crumbach

► **To cite this version:**

Brice Crumbach. Paludisme : limites et intérêts des vaccins adaptés à la population pédiatrique. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-04517046

**HAL Id: hal-04517046**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517046v1>**

Submitted on 22 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2021

---

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 27 septembre 2021, sur un sujet dédié au :

PALUDISME : LIMITES ET INTÉRÊTS DES VACCINS ADAPTÉS  
À LA POPULATION PÉDIATRIQUE

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Brice CRUMBACH

né le 09 juin 1991

**Membres du Jury**

Président : M. Xavier BELLANGER - Maître de Conférences

Directrice : Mme. Sandrine CAPIZZI - Maître de Conférences

Juges : Mme. Florence MAYER - Docteur en pharmacie

M. Antoine TARTARE - Docteur en pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2020-2021**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

Aline BONTEMPS

**Innovation pédagogique**

Alexandrine LAMBERT

**Référente ADE**

Virginie PICHON

**Référente dotation sur projet (DSP)**

Marie-Paule SAUDER

**Référent vie associative**

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

**Filière Industrie**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Dominique DECOLIN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

*Section  
CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>

Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE <sup>H</sup>	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>

Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section  
CNU \*

*Discipline d'enseignement*

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET <sup>H</sup>	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>

Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

<sup>H</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## **SERMENT DE GALIEN**

**En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

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

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

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

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## **Remerciements :**

Aux membres de mon jury :

Je remercie madame Florence MAYER et monsieur Antoine TARTARE d'avoir accepté d'intégrer mon jury et ainsi de m'accompagner dans l'achèvement de mon parcours universitaire au sein de la faculté de pharmacie. Je tiens à saluer votre amabilité, votre disponibilité, et votre sens de la réactivité dans la révision de ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

À ma directrice de thèse :

Je vous remercie, madame Sandrine CAPIZZI, pour avoir accepté d'encadrer ma thèse, pour vos conseils et surtout votre patience à mon égard. Je vous remercie également pour le partage de vos connaissances et des cours magistraux que vous nous avez enseigné tout au long de notre cursus universitaire.

À mon président de thèse :

Je vous remercie, Monsieur Xavier BELLANGER, d'avoir accepté de représenter la soutenance de ma thèse en tant que président et je vous remercie également pour les enseignements donnés tout au long de notre parcours universitaire.

À mes parents, ma famille et mes proches :

Je vous remercie, maman et papa, mon frère, ma sœur et mes amis d'avoir toujours été un soutien sans faille à mes yeux.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>LE PLASMODIUM .....</b>	<b>18</b>
3.1	L'HISTOIRE DU PARASITE .....	18
3.1.1	Les observations sur la pathologie .....	18
3.1.2	Des premiers traitements.....	19
3.2	L'EPIDEMIOLOGIE .....	20
3.2.1	L'épidémiologie dans le monde .....	20
3.2.2	Les classifications épidémiologiques.....	22
3.3	LES ACTEURS DE LA TRANSMISSION DU PALUDISME.....	26
3.3.1	Le vecteur de transmission : l'anophèle.....	26
3.3.2	Le parasite : le plasmodium .....	27
3.4	LE CYCLE DE MULTIPLICATION DE PLASMODIUM FALCIPARUM.....	31
3.4.1	Le processus de transmission de l'homme à l'anophèle .....	32
3.4.2	Le processus transmission de l'anophèle à l'homme .....	32
3.4.3	Le processus d'invasion par les mérozoïtes .....	34
3.4.4	Modifications structurelles de l'érythrocyte au cours de l'infection.....	35
<b>4</b>	<b>LE PALUDISME .....</b>	<b>36</b>
4.1	SEMIOLOGIE DU PALUDISME .....	36
4.1.1	Symptômes et signes cliniques.....	36
4.1.2	Diagnostic du paludisme .....	37
4.2	LES DIFFERENTS TYPES DE PALUDISME A PLASMODIUM FALCIPARUM .....	38
4.2.1	L'accès palustre simple.....	38
4.2.2	L'accès palustre grave à Plasmodium falciparum.....	39
4.2.3	La fièvre bilieuse hémoglobinurique.....	40
4.2.4	La malaria de la femme enceinte.....	41
4.2.5	La splénomégalie palustre hyperactive .....	41
4.2.6	La malaria de l'enfant .....	42
4.2.7	Le paludisme transfusionnel.....	42
4.3	L'IMMUNITE.....	43
4.3.1	L'immunité naturelle : prédisposition génétique .....	43
4.3.2	L'immunité acquise de type « prémunition ».....	44
4.3.3	L'immunité congénitale .....	44
4.4	LES TRAITEMENTS.....	45
4.4.1	La classification en fonction des stades parasitaires .....	45
4.4.2	Les mécanismes d'action des différentes molécules.....	46
4.4.3	Tableaux des lignes de traitements d'antimalariques.....	47
4.5	PREVENTION DU PALUDISME .....	49
4.5.1	Prophylaxie médicamenteuse .....	50
4.5.2	Les critères de choix en chimioprophylaxie.....	52

4.5.3	La protection individuelle antivectorielle .....	52
<b>5</b>	<b>LES AVANCEES DE LA RECHERCHE DE LA VACCINATION CONTRE LE PALUDISME .....</b>	<b>56</b>
5.1	LA VACCINATION .....	56
5.1.1	Définition .....	56
5.1.2	La cascade de réactions immunitaires .....	56
5.1.3	Dynamique de la formation des anticorps.....	58
5.1.4	Efficacité des vaccins .....	59
5.1.5	Les différents types de vaccins.....	60
5.1.6	Les adjuvants.....	60
5.1.7	Les différentes étapes dans l'élaboration d'un vaccin .....	64
5.1.8	Interactions immunitaires VIH et paludisme .....	66
5.2	ESSAIS SUR LE TERRAIN ET QUESTIONNEMENT CONCERNANT LES AVANCEES .....	68
5.2.1	Les populations cibles .....	68
5.2.2	Les candidats vaccins .....	71
5.3	INTERETS ET LIMITES .....	80
5.3.1	Les difficultés de développement.....	80
5.3.2	Faisabilité .....	81
<b>6</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>RESUME : .....</b>	<b>96</b>

## **1 Table des figures**

Figure 1 : La répartition mondiale du paludisme en 2017 (Source : OMS)(8) .....	21
Figure 2 : Distribution du paludisme en Afrique sub-saharienne en fonction du degré de transmission (14) .....	24
Figure 3 : La durée de transmission du paludisme en fonction du climat favorable (14) ...	25
Figure 4 : Une femelle Anophèle gambiae (15) .....	26
Figure 6 : La répartition géographique du paludisme à Plasmodium falciparum (12).....	28
Figure 7 : La répartition géographique du paludisme à Plasmodium vivax (12) .....	28
Figure 8 : La répartition géographique du paludisme à Plasmodium ovale (12) .....	29
Figure 9 : La répartition géographique du paludisme à Plasmodium malariae (12) .....	30
Figure 10 : La répartition géographique du paludisme à Plasmodium knowlesi (12).....	30
Figure 11 : Le cycle de développement et de transmission du Plasmodium falciparum (14) .....	31
Figure 12 : La représentation d'un mérozoïte (21).....	34
Figure 13 : La représentation schématique des différentes étapes de l'invasion (20).....	35
Figure 14 : Les régions d'émergence de résistance à certains antipaludéens (13).....	49
Figure 15 : Vaccin et mémoire immunitaire (30).....	58
Figure 16 : L'aspect quantitatif des réponses primaires et secondaires (19).....	59
Figure 17 : Le mécanisme d'action des adjuvants (31).....	62

## **2 Table des tableaux**

Tableau 1 : Les variations de transmission et d'immunité dans les différentes zones épidémiologiques.....	23
Tableau 2 : Les traitements antipaludéens disponibles en France.....	48
Tableau 3 : Les différents répulsifs recommandés en France .....	54
Tableau 4 : Efficacité du Mosquirix® en fonction du nombre de doses (51) .....	77

## **Listes des abréviations :**

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEV : Plan Elargi de Vaccination

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

MST : Maladie Sexuellement Transmissible

IP : Indice Plasmodique

IS : Indice Splénique

CSP : Circumsporozoïte Protein

MHC/CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

PCR : Polymerase Chain Reaction

QBC : Quantitative Buffy Coat

IgM/IgG : Immunoglobuline M/G

HbA/HbB : Hémoglobine A/S

G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

IL : Interleukine

SPF : Sunburn Protector Factor

MID : Moustiquaires à Imprégnation Durable

DEET : Diéthyltoluamide

Ag : Antigène

CPA : Cellule Présentatrice d'antigène

PPR : Pattern Recognition Receptor

PAMP : Pathogen Associated Receptor

TLR : Toll-like Receptor

LT : Lymphocytes T

MPL : Monophosphoryl Lipid A

ADN : Acide Désoxyribonucléique

MUSTDO5 : Multi Stage DNA vaccine Operation 5 antigen

LSA1/LSA3 : Liver Stage Antigen 1/3

Exp-1 : Exported Protein 1

TBV : Transmission-Blocking Vaccine

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

MSP : Mérozoïte Surface Protein

EBA-175 : Erythrocyte Binding Antigen-175

SERA5 : Serine Repeat Antigen 5

ARN : Acide Ribonucléique Messenger

EMA : European Medicines Agency

# INTRODUCTION

Le paludisme est la première endémie parasitaire mondiale. En témoigne ces chiffres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui a dénombré 229 millions de cas de paludisme en 2019 dont 409 000 décès. La plupart des cas de paludisme et des décès dus à cette maladie surviennent en Afrique subsaharienne où les enfants âgés de moins de 5 ans constituent le groupe le plus vulnérable (1)(2). En effet, dans cette partie du monde la pathologie est à l'origine de 30% des admissions hospitalières en pédiatrie et 40% des consultations en dispensaire.

L'Afrique n'est pas le seul continent concerné, le paludisme touche également l'Asie du Sud Est, l'Amérique du Sud mais également notre pays la France et ses territoires d'outre-mer. La France métropolitaine qui comptabilise chaque année plus de 5 000 cas (5280 cas en 2017) qui sont des cas rapportés.

La Guyane française et Mayotte sont les seuls départements (d'outremer) où le paludisme reste présent à l'état endémique ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique. (3)

Les moyens de lutte contre le parasite responsable du paludisme ont été mis en place repose essentiellement sur l'éradication du moustique responsable de sa transmission. Ils reposent sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations et l'utilisation d'une chimio prévention basée sur l'utilisation de médicaments antipaludéens.

Lorsque l'infection est avérée, la prise en charge est médicamenteuse et fait intervenir des traitements antipaludéens. (4)

Cependant, force est de constater que les médicaments perdent leur efficacité face à des résistances nouvellement acquises des espèces plasmodiales. Qui plus est, les moustiques développent également des mécanismes de défense face aux insecticides.

La recherche d'un vaccin efficace est devenue depuis une vingtaine d'années un véritable enjeu. En effet, grâce au Programme Elargi de Vaccination (PEV) crée par l'OMS dans les années 70, des centaines de millions d'enfants dans le monde ont pu bénéficier de vaccins et ainsi être sauvés de nombreuses pathologies infectieuses, dont celui antivariolique à l'origine de l'éradication de cette dernière.

Le développement d'un vaccin demande un investissement considérable en termes de temps et de coût, sans oublier les éventuels échecs et contretemps auxquels les chercheurs peuvent être confrontés.

Depuis 2019, trois pays du continent Africain ont commencé à introduire un vaccin antipaludique dans des zones déterminées où la transmission du paludisme est modérée à intense.

Plusieurs questions peuvent ainsi se poser : dans quelle mesure ce vaccin est-il efficace face à ce parasite ? Quelles sont ses cibles d'actions ? Quelles sont les limites d'utilisation et les effets indésirables probables ?

Cette thèse se propose donc d'approfondir ce questionnement.

Nous allons donc revoir en premier lieu les généralités sur le paludisme, notamment sur le *Plasmodium falciparum*, puis son aspect clinique chez la femme enceinte et l'enfant et enfin nous nous attarderons sur l'avancée de candidat vaccin en la matière.

## 3 Le plasmodium

### 3.1 L'histoire du parasite

#### 3.1.1 Les observations sur la pathologie

Le paludisme est une pathologie où la fièvre prédomine. Historiquement, c'est une des maladies infectieuses les plus anciennes de l'humanité qui pourrait dater de l'époque de la préhistoire.

Elle est due à un parasite du genre *Plasmodium* dont l'existence a été répertoriée 2700 ans avant JC en Chine. En effet, des manuscrits anciens font référence aux symptômes caractéristiques de malaria comme dans le Canon de la Médecine de Nei Jing qui évoquent des fièvres périodiques. La description imagée dans la mythologie chinoise est bien représentative de ce mal : trois démons armés de marteau, de brasero et de marmite illustrant les céphalées, fièvres et frissons (Debaker 2000). (5)

Un millénaire plus tard, en Egypte, des hiéroglyphes préconisaient déjà des conseils de prévention par exemple en contre-indiquant les sorties après le coucher du soleil notamment pendant les semaines qui suivaient la crue du Nil.

De plus, des analyses ADN effectués sur le corps du pharaon Toutankhamon en 2010 ont révélé la présence du parasite *Plasmodium falciparum*, responsable de la forme la plus grave de cette pathologie.

De même, en Inde les Veda « Textes de la connaissance » les médecins Charaka et Sushruta y ont fait une description et y associent déjà la piqûre de moustique.

Enfin, en Grèce, au IV<sup>e</sup> siècle avant J.-C, Hippocrate philosophe et père de la médecine grecque a décrit avec précision la périodicité de cette fièvre et alerté tout comme Galien du lien existant entre la maladie et la présence des eaux stagnantes des marais. Galien a contribué à l'origine de la théorie miasmatique, attribuant aux "miasmes" des marais (le "mauvais air" ou malaria) la responsabilité de la propagation de la maladie. Ce qui n'est pas sans rappeler l'étymologie de paludisme, dérivé de l'ancien français « palud » qui veut dire marais.

Le paludisme était également présent en Europe, où il y avait de l'eau stagnante et des colonies surpeuplées. D'ailleurs, les noms donnés officiellement à l'infection plasmodiale, Mal-aria (en italien : mauvais air), fièvre des marais ou paludisme (du latin *palus* : marais), évoquent toute la responsabilité des eaux de surface.

Puis, la conquête du nouveau monde au XVI<sup>e</sup> siècle a permis la diffusion du parasite en même temps que le commerce d'esclaves et la colonisation de l'Amérique. (6)

### 3.1.2 Des premiers traitements

Les Jésuites installés en Equateur remarquent que les mineurs indiens mâchaient l'écorce d'un certain arbre lorsqu'ils sentaient venir les frissons.

De cette observation, un des premiers traitements antipaludiques a pu être trouvé : la quinine. Elle sera tout d'abord rapportée du Pérou au XVIIème siècle sous la forme d'écorce de quinquina, appelé « poudre des jésuites ». Le principe actif de la quinine sera isolé à partir des écorces de *Cinchona succirubra* (quinine rouge) au XIXème siècle par deux pharmaciens français, Pelletier et Caventou.

Mais, le début des véritables découvertes commence en 1717 par le clinicien Giovanni Lancissi qui évoque un lien entre la présence des moustiques et la maladie.

Celles-ci sont suivies en 1880 par Charles Louis Alphonse Laveran, médecin militaire français, qui découvre l'agent pathogène responsable du paludisme. Il met en évidence dans le sang de malades des organismes particuliers, les protozoaires, dont la libération dans le sang est associée à la survenue d'une crise fébrile. Il publie ainsi son traité du paludisme où il soutient que le paludisme est causé par un protozoaire unicellulaire, ce qui lui vaut en 1907 le Prix Nobel de physiologie ou de médecine.

Les modalités de transmission du parasite par les anophèles sont d'abord proposées par Laveran, puis démontrées par le Britannique Ronald Ross (Prix Nobel de physiologie ou médecine 1902) en 1895.

La seule prise en charge médicamenteuse a longtemps été la quinine. En effet, il s'agit d'un bon médicament, fiable, bon marché et peu toxique. Cependant, durant le XXème siècle les guerres entraînent des difficultés d'approvisionnement en écorce de quinquina. La recherche thérapeutique cherche d'autres solutions à la prise en charge de la pathologie.

La seconde moitié du XXème siècle marquera ainsi un tournant dans la recherche de traitements antipaludéens, avec tout d'abord l'entrée en scène de la chloroquine qui prend la place de la quinine dans les années 40. Avec ce nouveau traitement vient l'espoir de pouvoir un jour se débarrasser du paludisme à l'échelle de la planète et est à l'origine du programme global d'éradication du paludisme (« le monde uni contre le paludisme ») lancé par l'Organisation Mondiale de la Santé.

En parallèle, d'autres moyens de lutte vont se mettre en place qui ne seront pas curatifs mais des moyens de prévention comme les insecticides : le DDT par exemple.

Dans les années 1970, une chercheuse en pharmacie chinoise, Tu Youyou, et son équipe isolent l'artémisinine, un médicament antipaludique sur lequel reposa de nombreux espoirs. Cette substance provient de d'une plante aux vertus antipyrétiques, le Qing Hao (ou *Artemisia annua*) dont les propriétés sont décrites depuis le IIème siècle avant J.C.

Cependant malgré une grande efficacité de ce traitement, les parasites et les moustiques évoluent rapidement et conduisent à l'émergence de souches résistantes à la quinine puis à l'artémisinine. A cela s'ajoute que dans certaines régions du monde des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine. (6)(7)

L'ensemble de ces faits relance la recherche de nouvelles molécules actives pour lutter contre le paludisme, mais les résultats ne sont pas satisfaisants.

L'échec de l'éradication est reconnu à partir de 1970 et on ne parle plus que du « contrôle » du paludisme.

Les chercheurs se sont ainsi tournés vers une autre voie : la vaccination. Depuis 1796 avec la vaccination antivariolique, en passant par le vaccin antirabique de Pasteur en 1885, à la toute première campagne de vaccination contre la grippe en 1944, ce procédé immunisant a sauvé de nombreuses vies et permis l'éradication de plusieurs maladies mortelles.

Nonobstant, en l'absence de vaccin efficace contre le paludisme, la recherche et les études scientifiques sont plus que jamais nécessaires (6)(7).

## **3.2 L'épidémiologie**

### **3.2.1 L'épidémiologie dans le monde**

Les infections au paludisme représentaient la première pathologie parasitaire mondiale en 2019, on l'estimait à plus de 229 millions de cas selon un rapport datant de décembre 2020 (8).

Cette même année, le nombre de décès s'estimait à plus de 409 000. Une majorité de ces décès est représentée par la population pédiatrique.

En 2018, les enfants ont représenté 67 % (272 000) des décès associés au paludisme dans le monde (9).

Le paludisme est la quatrième cause de décès de pathologies infectieuses chez l'enfant de moins de 15 ans, derrière le VIH ou sida, la tuberculose et les maladies diarrhéiques (9). Selon l'OMS, Les enfants de moins de 5 ans représentent l'un des groupes les plus vulnérables touchés par le paludisme. On y retrouve également les femmes enceintes.

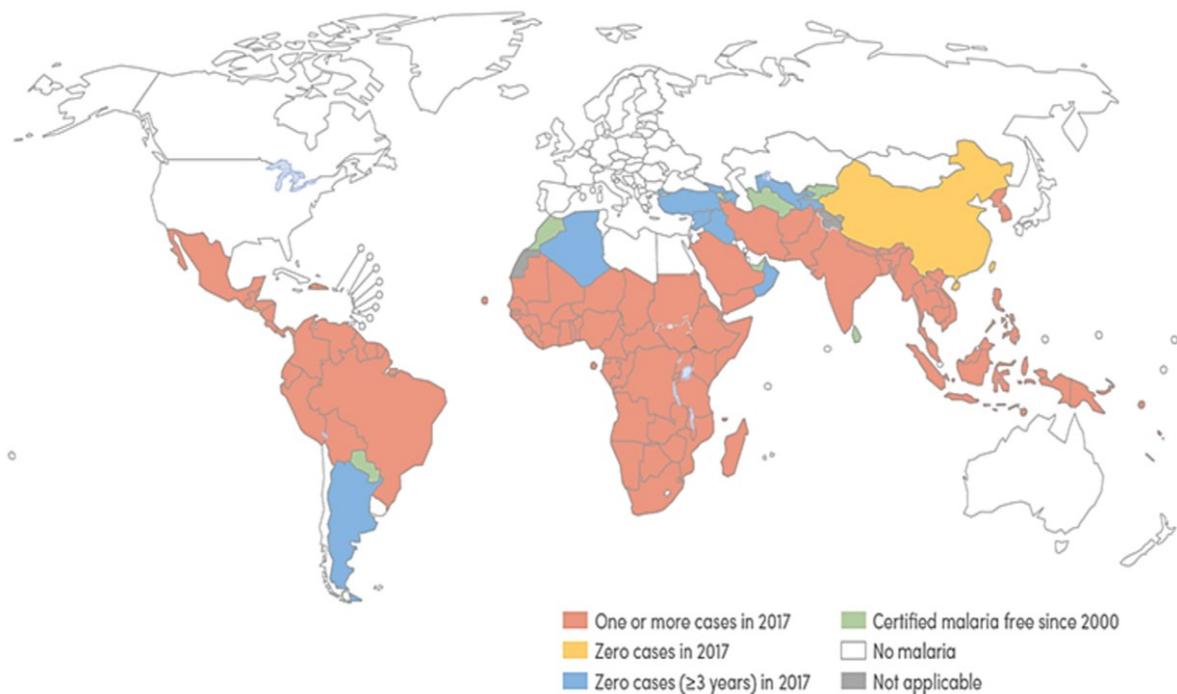


Figure 1 : La répartition mondiale du paludisme en 2017 (Source : OMS)(8)

Le paludisme se concentre principalement dans trois zones principales (Figure 1) :

- les régions d’Afrique avec 94 % des décès liés au paludisme au niveau mondial en 2018 : 384 000 décès mais avec 180 000 décès en moins par rapport à 2010. En 2019, 50% des cas du monde ont été comptabilisés dans 6 pays africains dont le Nigéria (23%), la République démocratique du Congo (11%), la République de Tanzanie (5%), le Burkina Faso, le Niger et le Mozambique (à hauteur de 4%).
- l’Amérique du Sud a depuis 20 ans a vu baisser de manière drastique le nombre de cas et de décès liés au paludisme. En effet, l’incidence des cas est passée de 14,1 à 6,4 pour 1000 habitants à risque et le nombre total de décès dus au paludisme a été réduit de 39 %, passant de 909 à 551.

En revanche depuis 2014, le Venezuela présente une incidence des cas en constante augmentation

- l’Asie du Sud Est a réalisé d’excellents progrès dans la réduction de la charge du paludisme sur 20 ans. L’incidence des cas est passée de 18,1 à 3,9 pour 1 000 habitants à risque et le nombre total de décès dus au paludisme a été réduit de 74 %, passant de 35 000 à 9 000. L’Inde reste le pays de cette zone où le paludisme prédomine (88% des cas) (8)(10).

Le renforcement des actions de préventions et de prise en charge ont permis une nette baisse de l’incidence du nombre de cas entre 2010 et 2015.

Parmi ces mesures on retrouve : les dépistages de tests directs de diagnostic, les campagnes de distribution de moustiquaires imprégnées d’insecticides, l’adaptation des prises en charges thérapeutiques en fonction des nouvelles résistances et les campagnes d’utilisation d’insecticides.

### 3.2.2 Les classifications épidémiologiques

On répertorie plusieurs classes d'infections au paludisme :

- Le paludisme endémique qui se rapporte à la constance de la maladie dans une région donnée tout au long de l'année.
- Le paludisme autochtone correspond au paludisme contracté dans une région ou celui n'est habituellement pas présent.
- Le paludisme d'importation qui concerne un malade ayant contracté le paludisme dans une zone endémique et qui présente les symptômes de la maladie en dehors de ce pays.
- Le paludisme introduit concerne une infection contractée localement à partir de cas importés.
- Le paludisme sporadique concerne la constatation de cas ponctuels sans que l'on puisse parler d'épidémie ou d'endémie.
- Le paludisme épidémique correspond à une augmentation soudaine de cas de paludisme imputant une augmentation de la morbidité ou des décès.

Qu'est-ce qu'un paludisme stable et instable ?

Certains anophèles transmettent par intermittence et d'autres anophèles de façon quasi continue le paludisme, en fonction de divers facteurs. L'importance du vecteur est telle qu'elle détermine deux grands types de paludisme, stable ou instable (12).

Le paludisme stable est caractérisé par une transmission tout au long de l'année du paludisme avec un recrudescence saisonnière notamment lors de la saison des pluies. De part des conditions de survie favorables, l'anophèle a une longue durée de vie. Il en résulte une mortalité infantile élevée qui s'accompagne d'une prémunition des enfants vis-à-vis du paludisme avant l'âge de 10 ans.

Le paludisme stable est le plus souvent une infection parasitaire à *Plasmodium falciparum* et il entretient chez la population un degré de protection immune très important.

Le paludisme instable est caractérisé par une transmission intermittente (arrêt de transmission/flambée épidémique). L'anophèle présente une courte durée de vie liés à des conditions de survie peu favorables. Cela se traduit par une forte mortalité liée au paludisme à tous les âges et une faible prémunition y compris chez les adultes.

Le paludisme instable n'est pas un paludisme saisonnier. Ce type de transmission fluctuante peut très bien être observé dans un milieu dont les caractéristiques climatiques ne changent pas au cours du temps (12)(13).

Les types de zones épidémiologiques sont définis par les variations de transmission selon divers facteurs (Tableau 1) (12)

Tableau 1 : Les variations de transmission et d'immunité dans les différentes zones épidémiologiques

Zone épidémiologique	Transmission	Immunité	Type de paludisme
Holoendémique	Intense toute l'année	Efficace	Stable
Hyperendémique	Intensité dépendante des saisons	Significative	Stable
Mésoendémique	Variable	Peu efficace	Instable
Hypoendémique	Faible	Nulle	Instable

On utilise également des indices paludométriques permettant de définir le niveau endémique du paludisme :

- Indice plasmodique (IP) : pourcentage de sujets examinés ayant des espèces plasmodiales dans le sang.
- La séro-épidémiologie : mesure le titre d'anticorps dans une population, par classe d'âge ou dans toute la population.
- Indice splénique (IS) : pourcentage de sujets présentant une splénomégalie.
- Densité anophélienne : quantité d'anophèles femelles adultes capturées en fonction de la surface et du temps dans un endroit donné.
- Indice sporozoïtique : pourcentage d'anophèles femelles contenant des sporozoïtes dans leurs glandes salivaires après dissection.

Nous allons aborder ci-dessous sous la forme d'une représentation géographique, la distribution du paludisme en Afrique sub-saharienne selon les niveaux de transmission vu précédemment.

Dans les régions présentant un climat défavorable à la transmission du paludisme (en blanc), celle-ci est absente ou très instable, avec des épidémies possibles, mais rares.

Dans les régions où le climat est favorable à la transmission du paludisme (en rouge), celle-ci est stable ; le paludisme est endémique ; la transmission peut y être intense ou modérée.

Dans les régions intermédiaires, la transmission du paludisme peut être stable, mais basse, ou saisonnière avec de grandes variations au cours de l'année (Figure 2) (14).

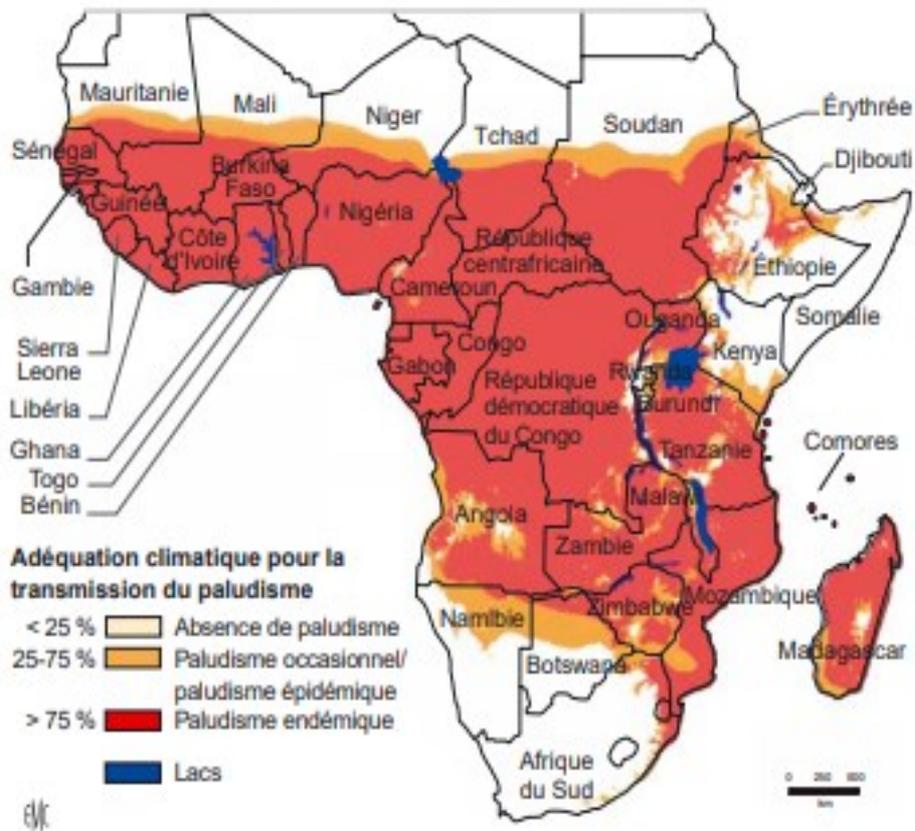


Figure 2 : Distribution du paludisme en Afrique sub-saharienne en fonction du degré de transmission (14)

La transmission du paludisme dépend également de facteurs météorologiques telle que la température et la pluviosité, qui conditionnent le développement et la survie du vecteur (sporogonie parasitaire). La connaissance des saisons de transmission du paludisme peut aider à la prescription adéquate d'une chimioprophylaxie en fonction de la durée de transmission et la période du voyage (Figure 3).

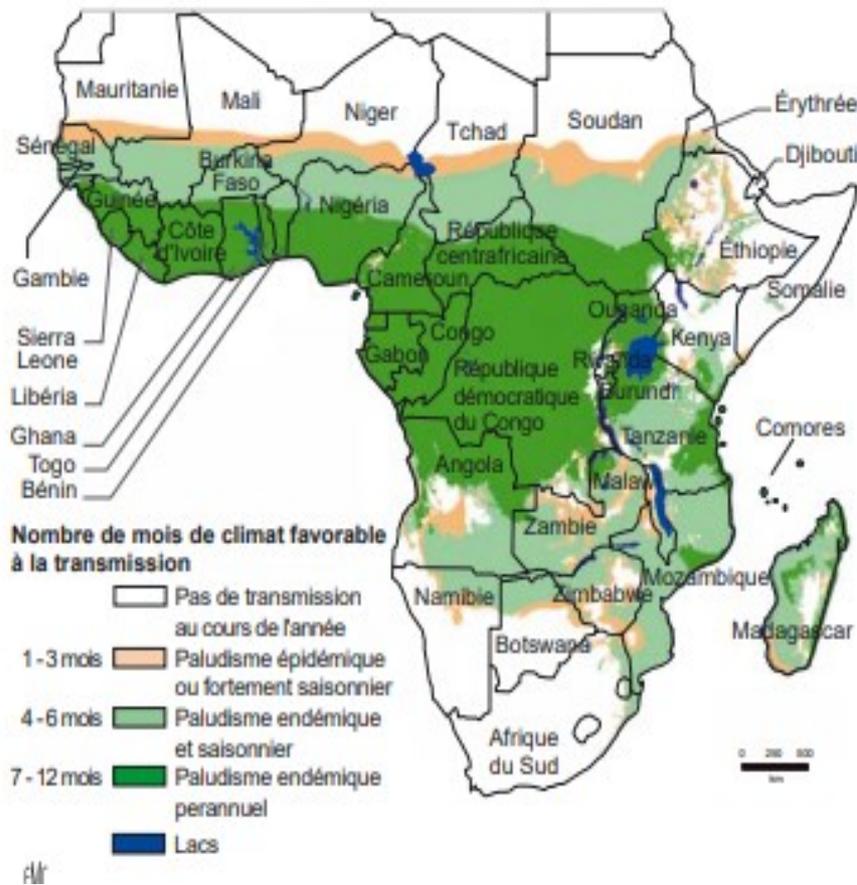


Figure 3 : La durée de transmission du paludisme en fonction du climat favorable (14)

Dans les régions avec des différences saisonnières très marquées, la transmission est limitée à quelques mois par an (1 à 3 mois par an), le paludisme est épidémique.

Dans les régions de transmission saisonnière avec une durée de 4 à 6 mois, le paludisme est endémique.

Dans les régions de climat stable toute l'année, la transmission est per annuelle, le paludisme est endémique.

Les conditions climatiques et, par conséquent, la transmission du paludisme peut varier d'une année à l'autre.

(14)

### 3.3 Les acteurs de la transmission du paludisme

La transmission du parasite fait intervenir deux hôtes distincts : l'homme et le moustique. Le cycle évolutif du *Plasmodium* est assez complexe car il faut considérer la transmission de l'homme vers l'anophèle et la transmission de l'anophèle vers l'homme.

#### 3.3.1 Le vecteur de transmission : l'anophèle

Un vecteur est un être vivant capable d'assurer la transmission biologique active et passive, d'un agent pathogène (virus, bactérie, parasite), d'un vertébré à un autre vertébré, tout en étant lui-même infecté. L'anophèle appelé plus communément moustique est un arthropode qui se nourrit de sang. Ce moustique est le vecteur dans la transmission du paludisme. Parmi la centaine d'anophèles répertoriées, une soixantaine d'espèces est capable de transmettre le paludisme dont l'*anophèle gambiae* (Figure 4). Ce moustique vit dans ou en dehors des maisons et migre peu. Cela signifie qu'elle a un mode de vie péri-urbaine. Il est à noter qu'en Afrique les anophèles peuvent également avoir un mode de vie rural, et la piqûre est peu douloureuse voire insensible.



Figure 4 : Une femelle *Anophèle gambiae* (15)

Le paludisme est une maladie susceptible d'être transmise via la piqûre d'anophèles femelles contaminées par *Plasmodium* sp, et cela au moment de son repas sanguin. Seule la femelle (Figure 4), hématophage, transmet la maladie. Elle pique classiquement à partir du coucher du soleil, avec un maximum d'activité entre 23 h et 6 h, c'est à ce moment que l'anophèle femelle inocule le parasite. La plage horaire de la piqûre joue un rôle prépondérant dans la maturation des œufs (12)(13).

L'*anophèle gambiae* peut également transmettre d'autres infections comme l'arbovirose (liée à la transmission d'un arbovirus).

Le vecteur est très différent d'un endroit à l'autre. En effet de l'observation de chaque espèce d'anophèle femelle, il ressort que ces dernières possèdent des caractères différents en termes de longévité. La longévité est

principalement liée à la température, en effet la plage optimale assure de 20 à 30 C une survie prolongée du moustique. D'autres facteurs sont liés à la présence ou non d'un vecteur tels que la préférence nutritionnelle (l'homme ou l'animal) la fréquence des repas sanguins, les choix de lieux de repos et des gîtes larvaires propres à chaque vecteur.

### 3.3.2 Le parasite : le *plasmodium*

Le paludisme est causé par un parasite protozoaire du genre *plasmodium* (phylum *Apicomplexa*) qui est un sporozoaire sanguin intracellulaire strict.

Il existe plus de 140 plasmodiums répertoriés, pouvant parasiter différentes espèces animales (les oiseaux, les reptiles, les singes, les chimpanzés et les rongeurs) dont l'homme. Cinq plasmodiums sont capables d'infecter l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium knowlesi*.

Les cinq parasites, cités ci-dessus, se distinguent selon des critères biologiques et cliniques de la maladie, leur répartition géographique ou encore leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques.

Parmi ces différents parasites *Plasmodium falciparum* comptabilise plus de 80% des cas de paludisme mondiaux et plus de 90% des décès (9).

Il est à noter que ce parasite est intracellulaire obligatoire, unicellulaire et présente un génome très complexe. En 2002, des chercheurs ont séquencé le génome de *Plasmodium falciparum*. Le génome est constitué de 22,8 mégabases réparties sur 14 chromosomes et code pour environ 5300 gènes.

Les chercheurs ont comparé le génome du plasmodium à celui d'autres protozoaires. Leur génome code pour une plus grande proportion de gènes impliqués dans l'invasion immunitaire des cellules de l'hôte. A l'inverse, le génome du parasite code moins d'enzymes et de transporteurs, attestant de son caractère parasitaire pur.

En dehors du génome nucléaire, le plasmodium présente également un ADN mitochondrial et un apicoplaste (il s'agit d'un chloroplaste ayant perdu sa fonction de photosynthèse) contenant un ADN circulaire. L'apicoplaste joue un rôle majeur dans la survie du parasite car il permet de synthétiser, d'assembler et de distribuer des précurseurs majeurs des lipides membranaires. (16)

#### 3.3.2.1 *Plasmodium falciparum*

Il s'agit de l'espèce la plus largement répandue à travers le monde (Figure 6) on peut ainsi la retrouver en Afrique, en Asie du sud-Est et en Amérique du Sud (12)(13).

Le *Plasmodium falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme.

Ce parasite est responsable à lui seul de la majorité des décès liés au paludisme et notamment dans la population pédiatrique.

On peut observer des variations dans la transmission selon les zones géographiques.

Ainsi, dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Il présente une incubation de l'ordre de 7 à 12 jours.



Figure 5 : La répartition géographique du paludisme à *Plasmodium falciparum* (12)

Il est à noter que la majorité des cas d'importation en France sont liés au *Plasmodium falciparum* car ce dernier a été éradiqué du bassin méditerranéen et du Sud des Etats unis d'Amérique. On commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses à la chloroquine (NIVAQUINE®) et à l'association Sulfadoxine – Pyriméthamine (FANSIDAR®) (12).

### 3.3.2.2 *Plasmodium vivax*

Cette espèce se retrouve principalement en Amérique du Sud et en Asie, Afrique de l'Est et dans les îles de l'océan Indien (Comores, Madagascar) (Figure 7).



Figure 6 : La répartition géographique du paludisme à *Plasmodium vivax* (12)

Il est la deuxième cause de paludisme dans le monde et la première cause du paludisme en dehors de l'Afrique. Il présente une période d'incubation de 11 à 15 jours et peut entraîner des rechutes jusqu'à 3 à 4 ans. *Plasmodium vivax* entraîne le plus souvent des affections bénignes sous forme de fièvre tierce (toutes les 48h) et les rechutes entraînent le plus souvent des états fébrifuges. Les infections à *Plasmodium vivax* sont peu souvent fatales mais entraînent des impacts sanitaires et économiques importantes pour les populations affectées. On commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses à la chloroquine (12).

### 3.3.2.3 *Plasmodium ovale*

On le retrouve principalement en Afrique intertropicale du centre et de l'Ouest et dans certaines régions du Pacifique (Figure 8).



Figure 7 : La répartition géographique du paludisme à *Plasmodium ovale* (12)

Il induit des accès de fièvre bénigne dont des fièvres rythmées tierces (fièvre intermittente survenant tous les trois jours). L'espèce plasmodiale a une période d'incubation supérieure à 15 jours mais il peut entraîner des rechutes jusqu'à 5 ans (12)(13).

### 3.3.2.4 *Plasmodium malariae*

On le retrouve de manière plus ponctuelle sur différents continents à savoir en Afrique, Amérique du Sud, Asie du Sud Est, et l'Océanie (Figure 9).



**Figure 8 :** La répartition géographique du paludisme à *Plasmodium malariae* (12)

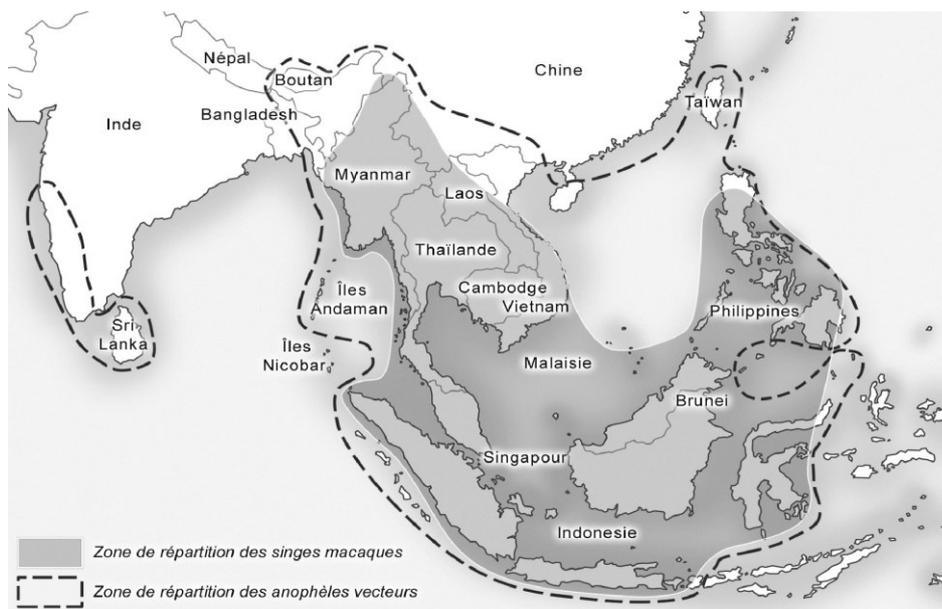
Il présente le plus souvent une durée d'incubation plus longue (15 à 21 jours).

La phase symptomatique est marquée par une alternance de fièvre quarte (fièvre intermittente survenant tous les quatre jours).

En absence de prise en charge initiale, il existe un risque de rechute jusqu'à 20 ans après le retour en zone endémique, cela conduit également à une augmentation de la mortalité. *Plasmodium malariae* présente fréquemment une faible parasitémie et se retrouve bien souvent dans des cas de coïnfections avec d'autres espèces plasmodiales (12)(13).

### 3.3.2.5 *Plasmodium knowlesi*

On le retrouve en Asie du Sud-Est et notamment en Malaisie et en Indonésie (Figure 10).



**Figure 9 :** La répartition géographique du paludisme à *Plasmodium knowlesi* (12)

Il est symptomatiquement marqué par une fièvre quotidienne.

Les formes graves peuvent concerner jusqu'à 10% des cas dont 2% peuvent avoir une issue fatale (explicitement liée à une parasitémie élevée). Il n'y a pas de risque de rechute et aucune chimio-résistance n'a été observée pour cette espèce (12).

*Plasmodium falciparum* étant le parasite présentant les risques de survenue d'accès palustres graves. Nous allons pencher sur son cycle de multiplication.

### 3.4 Le cycle de multiplication de *Plasmodium falciparum*

L'infestation par le *Plasmodium falciparum* interpelle dans sa complexité dans la mesure où il présente un cycle faisant intervenir deux hôtes différents, on parle de cycle hétéroxène diécique :

- L'homme constitue un hôte intermédiaire où se produit la reproduction asexuée du parasite appelée également schizogonie. La schizogonie se déroule en deux phases distinctes.
- L'anophèle femelle constitue un hôte dit définitif qui constitue la phase de reproduction sexuée du parasite.

Pour des raisons anthropocentriques, il est admis que le vecteur est le moustique et par conséquent que cette zoonose est du type zooanthroponose (Figure 11).

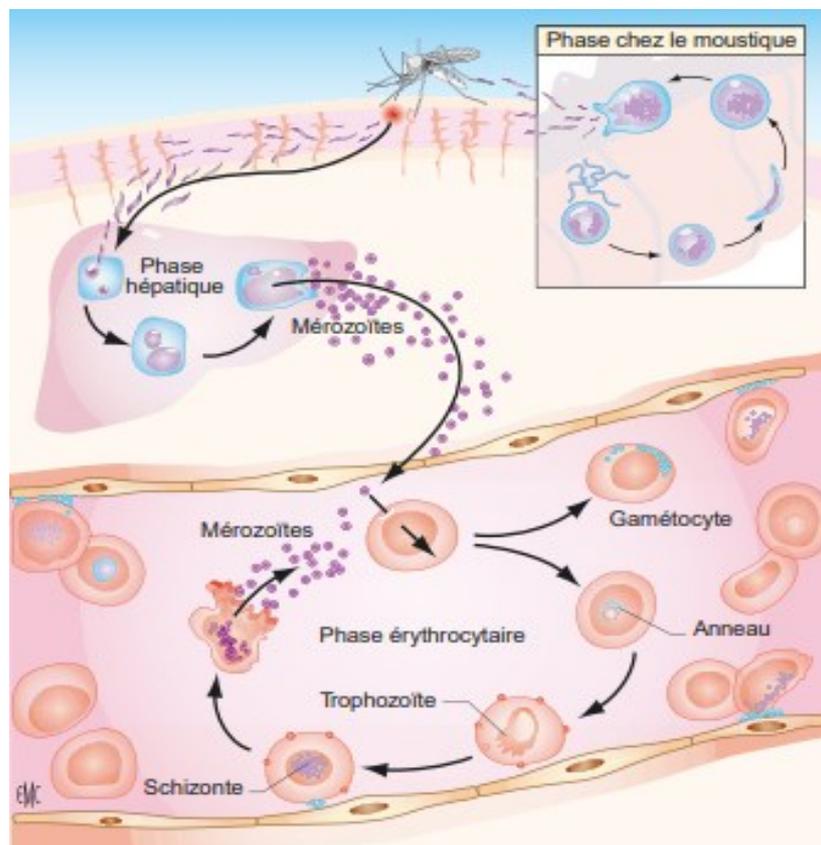


Figure 10 : Le cycle de développement et de transmission du *Plasmodium falciparum* (14)

### 3.4.1 Le processus de transmission de l'homme à l'anophèle

Cette transmission a lieu lors de la piqûre par un anophèle. La femelle anophèle ingère des gamétocytes lors de son repas sanguin. Qui se différencient en gamètes mâles et femelles lors d'un processus appelée la gamétogénèse. Il s'agit de la phase dite sexuée du développement du parasite. Les gamètes fusionnent lors d'un processus appelé la fécondation. La gamétogénèse et la fécondation du parasite se déroulent dans l'estomac de l'anophèle. La gamétogénèse serait induite par deux facteurs principaux telle que la diminution de la température entre le sang humain et l'estomac du moustique et la présence d'acide xanthurénique dans l'estomac du moustique.

Le zygote résultant de la fécondation se différencie en oocinète. Ce dernier étant mobile, il traverse la paroi stomacale pour maturer en oocyste au niveau de la paroi externe de l'estomac. L'oocyste mature ensuite en sporozoïte. Cette étape peut durer de 10 jours à plus d'un mois. (17)

Après maturation les sporozoïtes rejoignent les glandes salivaires du moustique en vue de parasiter un hôte humain.

### 3.4.2 Le processus transmission de l'anophèle à l'homme

#### 3.4.2.1 La phase hépatique

Lors d'une piqûre, l'anophèle femelle relargue des millions de sporozoïtes dans la circulation sanguine de son hôte, plus précisément au niveau d'un capillaire sanguin.

Moins de 20% des piqûres de moustiques contiennent des sporozoïtes dans leurs glandes salivaires responsables d'infections en zone d'endémie.

Ces sporozoïtes migrent vers le foie, pénètrent l'espace de Disse et entrent en contact avec les hépatocytes où ils se multiplient.

De la maturation de ces derniers, en découle la formation de schizontes hépatiques (corps bleus ou corps bleu de Graham). Ces schizontes libèrent dans le sang des mérozoïtes (10 000 à 30 000), cette phase dite de schizogonie exo-érythrocytaire dure 7 à 15 jours. Seule cette phase est responsable des symptômes qui peuvent être d'intensité variable (Figure 10). Les mérozoïtes ont la capacité à leur tour d'infecter de nouveaux hépatocytes intensifiant le cycle du parasite. Cela peut donc expliquer certains accès de reviviscence du paludisme plusieurs mois à plusieurs années après l'infection. Le plasmodium présente également une forme de dormance intra hépatocytaire appelé hypnozoïtes durant laquelle l'évolution du parasite dans l'hépatocyte peut s'arrêter durant une durée plus ou moins longues. (12)(17)(18)(19)

### 3.4.2.2 Le processus d'invasion de l'hépatocyte

Après avoir pénétré l'espace de Disse, les sporozoïtes orientent leur pôle apical à proximité de l'hépatocyte. L'invasion du sporozoïte dans l'hépatocyte est médiée par un système ligand-récepteur entre la paroi du parasite et l'hépatocyte : la protéine CSP (circum sporozoïte protein) et plus particulièrement un domaine de quelques acides aminés en amont d'une région présentant une succession de séquences d'acides aminés : Asparagine - Alanine - Asparagine - Proline.

Dans l'hépatocyte, le parasite se développe dans une vacuole parasitophore, il a donc une situation intracellulaire mais extracytoplasmique. (17)

### 3.4.2.3 La phase sanguine

Lors de la phase dite intra-érythrocytaire ou phase sanguine, les mérozoïtes libérées dans la circulation sanguine vont pénétrer dans les érythrocytes et se transformer en trophozoïtes.

Dans l'hématie, les trophozoïtes se divisent jusqu'à l'apparition d'un schizonte. Ce processus peut prendre 24, 48, 72 h en fonction de l'espèce.

Dans un second temps, l'hématie se rompt, permettant la libération de mérozoïtes filles (8 à 32) ces dernières colonisent à leur tour de nouvelles hématies et poursuivent le cycle intra-érythrocytaire. Il s'agit également du cycle asexué du développement du parasite, d'une durée de 48 heures chez *Plasmodium falciparum*.

L'apparition des gamétocytes a lieu en général la deuxième semaine qui suit l'infection et ces formes peuvent persister plusieurs semaines après la guérison.

Les trophozoïtes circulants seront ingérés par un nouveau moustique lors de son repas sanguin. Ce qui permet ainsi au parasite de suivre son cycle développement dans un autre organisme.

Il est important de noter que l'érythrocyte, ne possède pas de système de synthèse ni de transport des protéines. Par ailleurs, il n'exprime pas de molécules du MHC (système majeur d'histocompatibilité) de classe I ou II à sa surface. Ce qui en fait un refuge idéal pour un parasite perdurant de longues périodes chez son hôte, dans un cycle réplicatif (Figure 10) (12)(17)(18)(19).

### 3.4.3 Le processus d'invasion par les mérozoïtes

Langreth en 1978 a décrit pour la première fois la structure des mérozoïtes de *Plasmodium falciparum*. Il s'agit d'une petite cellule polarisée de forme ovoïde de 1,5µm de long et 1µm de large. Comme tous les *Apicomplexa*, cette forme parasitaire possède plusieurs types d'organites apicaux : les rhoptries, les micronèmes et les granules denses (Figure 12). Ceux-ci sont impliqués, de manière séquentielle, dans le processus d'invasion de l'érythrocyte. (21)

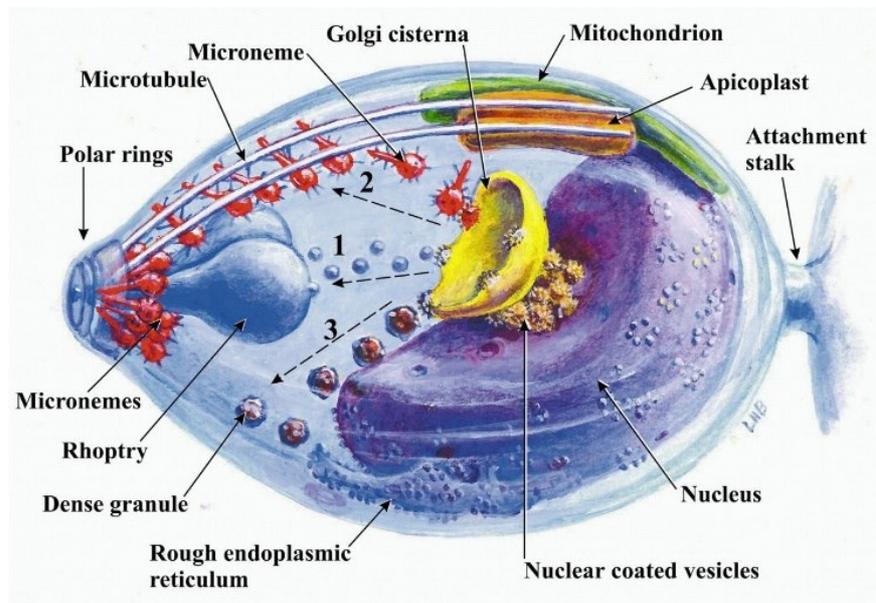


Figure 11 : La représentation d'un mérozoïte (21)

Ce processus d'invasion se déroule en plusieurs étapes (Figure 13). Dans un premier temps se produit une reconnaissance et un attachement à la membrane de la cellule cible. Le mérozoïte se réoriente et forme une jonction serrée avec la cellule cible. Enfin, il se produit une invagination de la vacuole parasitophore dans la cellule cible avec une internalisation du parasite.

*Plasmodium falciparum* utilise comme récepteur de surface sur le globule rouge, les résidus d'acide sialique présents sur les molécules de Glycophorine A ou de Glycophorine B ou C et son ligand parasitaire est EBA-175 (20).

Après la formation de la jonction serrée entre le parasite et le globule rouge, celle-ci se déplace de part et d'autre du point initial d'interaction. Ce processus entraîne l'internalisation du mérozoïte par un système de motilité lié à l'actine.

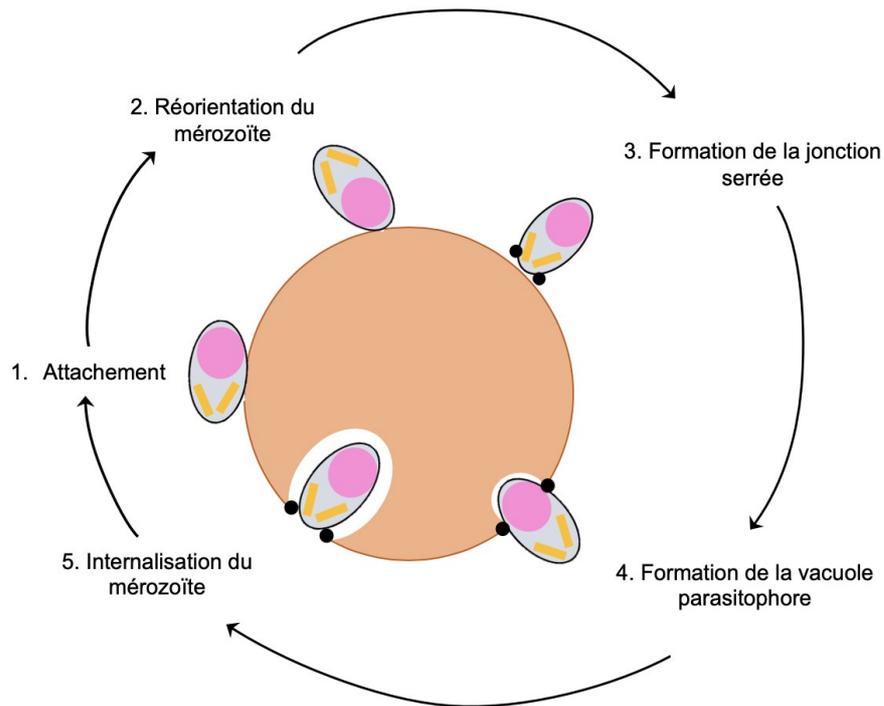


Figure 12 : La représentation schématique des différentes étapes de l'invasion (20)

#### 3.4.4 Modifications structurelles de l'érythrocyte au cours de l'infection

Le parasite modifie aussi l'érythrocyte lui-même. Notamment, il modifie la composition lipidique de la membrane plasmique érythrocytaire, ainsi que certaines protéines de la cellule hôte. Il installe de nouveaux compartiments membranaires localisés sous la membrane plasmique érythrocytaire : les tâches de Maurer. De plus, il exporte des protéines parasitaires dans le cytoplasme ou à la membrane érythrocytaire.

D'autre part, il existe à la surface de la membrane érythrocytaire des structures semi-cristallines, denses aux électrons, formant des protubérances, appelées knobs.

Ces knobs contribuent à la séquestration des érythrocytes parasités au niveau des capillaires périphériques et dans certains organes comme la rate, les poumons et le cerveau. C'est la raison pour laquelle les parasites ne sont pas détectés au stade schizontes dans la circulation. Ce phénomène de séquestration est associé à la gravité des symptômes. (20)(21)

## 4 Le paludisme

### 4.1 Sémiologie du paludisme

#### 4.1.1 Symptômes et signes cliniques

Les premiers symptômes constatés sont la fièvre, les maux de tête et les frissons. Le paludisme est une maladie qui se caractérise comme une affection fébrile aiguë, qui est susceptible de provoquer :

- des tremblements intermittents
- des arthralgies
- des nausées et vomissements.
- de l'anémie causée par l'hémolyse
- l'hémoglobinurie conséquence de l'hémolyse
- des convulsions.

Le paludisme se caractérise de par l'aspect cyclique des accès fébriles. En effet, chez les patients se caractérise par la répétition cyclique d'une sensation de froid soudaine suivie de frissons et de fièvre et de sudations durant 4 à 6 heures. Après 2 à 6 heures, la fièvre chute et on observe des sudations abondantes pendant 2 à 3 heures, suivies d'une fatigue extrême. La fièvre est souvent irrégulière au début de l'infection *Plasmodium falciparum* et peut entraîner des accès fébriles dans un intervalle de 36 à 48 heures, ou une fièvre continue et moins prononcée.

On y retrouve également des douleurs abdominales qui peuvent être associées à :

- un ictère
- une splénomégalie
- une hépatomégalie

La splénomégalie devient habituellement palpable à la fin de la 1<sup>ère</sup> semaine après l'apparition des symptômes cliniques, mais peut ne pas se manifester avec *Plasmodium falciparum*. La crise de paludisme coïncide avec la libération des mérozoïtes par les globules rouges lysés ce qui entraîne une anémie (9). Concernant la population pédiatrique, il a été observé que le paludisme peut entraîner des retards cognitifs. En effet, il cause une anémie générale pendant la période de développement cérébral, ainsi que des dommages cérébraux directs.

## 4.1.2 Diagnostic du paludisme

### 4.1.2.1 Diagnostic clinique

La prise en charge d'un patient suspecté d'être infecté se fait après la constatation d'un accès fébrile, répondant à la description classique avec sa périodicité et sa séquence : frisson, chaleur et transpiration. Il s'agit alors d'une urgence médicale. En France tous les cas avérés de paludisme doivent être soumis à déclaration obligatoire.

Dans la pratique, il convient de vérifier toute fièvre au retour d'une zone endémique et cela dans les semaines qui suivent le retour. D'autre part, il convient de rechercher tous signes cliniques de gravité. Le praticien peut également s'aider de l'analyse de certaines constantes biologiques avec une numération fonctionnelle sanguine. En effet, la thrombopénie ainsi que l'anémie hémolytique sont deux facteurs biologiques permettant de préciser le diagnostic clinique. Il peut également être intéressant de doser la Protéine Réactive C (CRP) dont les valeurs sont élevées lors d'accès palustres. La bilirubinémie est également élevée et est secondaire à une hémolyse intra vasculaire.

### 4.1.2.2 Diagnostic direct

Il permet de confirmer un diagnostic du paludisme et doit se réaliser dans l'urgence. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de plasmodium sur un prélèvement de sang périphérique. Le sang est alors prélevé par ponction veineuse et posé dans un tube contenant un anticoagulant (EDTA) ou par prélèvement capillaire par piqûre. Voici quelques techniques de référence utilisées pour analyser le sang des patients :

- Goutte épaisse : examen d'une petite quantité de sang ( $\mu\text{L}$ ) après hémolyse des hématies. On utilise une coloration selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool. 2  $\mu\text{L}$  de sang sont étalés en disque de 5 mm de diamètre examinés au microscope.
- Frottis mince : examen d'une petite quantité de sang selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa. En effet, les parasites apparaissent de couleurs différenciés de couleur bleu au niveau du cytoplasme et rouge au niveau du noyau. La quantité de sang à analyser est moindre vis-à-vis de la technique de la goutte épaisse.

La technique du frottis mince permet à la fois de détecter la présence ainsi que l'espèce plasmodiale. Il permet le calcul de la charge parasitaire. Les recommandations de la conférence pour la pratique clinique de 2007, demandent d'associer les techniques du frottis mince et de la goutte épaisse (23).

Ils existent d'autres techniques permettant le diagnostic direct du paludisme mais celles ne peuvent être utilisées dans un contexte d'urgence sanitaire.

- PCR en temps réel : elle permet le diagnostic positif du genre et de l'espèce plasmodiale. La sensibilité de ce test pour le *Plasmodium falciparum* est supérieure à 0,5 parasites par microlitre de sang. Il s'agit d'une technique non adaptée au suivi d'une infection et adaptée au diagnostic d'urgence.
- QBC (Quantitative Buffy Coat) Malaria Test : il s'agit d'une technique microscopique de fluorescence reposant sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau de l'espèce plasmodiale. La recherche du plasmodium se fait dans 50 µL de sang recueillis dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation et lecture au microscope à fluorescence. Le QBC malaria test permet une utilisation rapide et simple. Cependant, son emploi nécessite un matériel et des réactifs coûteux, ce qui limite son utilisation. Il ne permet pas non plus le diagnostic de l'espèce plasmodiale et la mesure de la parasitémie. (12)

#### 4.1.2.3 Diagnostic indirect

- Tests rapides par immunochromatographie sur bandelette : ils reposent sur la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* et sont classés en fonction du nombre d'antigènes détectés. Les TDR sont simples d'utilisation, rapides et d'un apport précieux en poste isolé. Leur intérêt est cependant limité par les faux négatifs et positifs. (12)(23)

## 4.2 Les différents types de paludisme à *Plasmodium falciparum*

*Plasmodium falciparum* représente la grande majorité des complications graves liées au paludisme, nous n'explicitons ici que les formes palustres simples. La crise de paludisme, appelée également accès palustre, est caractérisée par des accès fébriles, avec une fièvre à plus de 40°C, des frissons, suivis d'une chute de température accompagnée de sueurs abondantes et d'une sensation de froid.

### 4.2.1 L'accès palustre simple.

Classiquement, on distingue des rythmes d'accès selon le parasite :

Une fièvre dite tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5. Cela correspond à une schizogonie de 48 heures.

Elle est retrouvée chez :

- *Plasmodium ovale* avec une fièvre tierce bénigne.
- *Plasmodium vivax* à l'origine avec une fièvre tierce bénigne.
- *Plasmodium falciparum* avec une fièvre tierce maligne dont l'évolution peut aller vers un accès grave.

Une fièvre dite quarte avec un clocher thermique survenant à J1, J4, J7. Cela correspond à une schizogonie de 72 heures. On la retrouve chez :

- *Plasmodium malariae*

Des accès fébriles quotidiens avec un clocher thermique survenant toutes les 24 heures. Elle est principalement retrouvée chez :

- *Plasmodium knowlesi*
- *Plasmodium falciparum* dans de très rares cas

La fièvre est due à l'éclatement des schizontes murs qui libère l'hémozoïne. Celle-ci se comporte comme une véritable substance pyrogène. A la suite de l'éclatement des rosaces, il y a lyse des hématies ce qui entraîne l'anémie.

Dans le cas d'un paludisme à *Plasmodium falciparum*, avec des outils thérapeutiques adaptés et en l'absence de ré infestations, les accès palustres ne se sont pas susceptibles de se réitérer. (18)(19)(20)

#### 4.2.2 L'accès palustre grave à *Plasmodium falciparum*

Il est également connu sous les dénominations suivantes : accès pernicieux palustre, neuropaludisme ou paludisme cérébral.

On parle ici d'une forme de malaria cérébrale associant une élévation importante de la température (40°C) et un coma de mauvais pronostic malgré la prise en charge thérapeutique. La mortalité peut parfois atteindre les 20 % chez les adultes et 15 % chez les enfants. L'apparition d'une malaria sévère est soit progressive soit brutale.

Le neuropaludisme à début progressif est caractérisé par une fièvre irrégulière et un syndrome algique diffus associé à des troubles digestifs.

Le neuropaludisme brutal se traduit par une triade de symptômes : des convulsions instantanées et passagères d'un ou plusieurs muscles, suivies de décontractions, de la fièvre et un coma. Le patient peut également présenter un état de détresse respiratoire.

Les convulsions peuvent être localisées ou généralisées à l'ensemble du corps. Cette variété de la malaria s'accompagne d'un nystagmus (tressautement des yeux dans le plan horizontal de façon incessante), quelquefois d'une raideur du cou et d'une perturbation des réflexes. La malaria sévère s'accompagne d'une

anémie et d'un ictère. Les convulsions surviennent chez un adulte sur deux et affectent principalement la population pédiatrique.

Les autres signes du neuropaludisme sont l'hypoglycémie et l'acidose lactique qui en découle. Ce symptôme est dû à un mauvais fonctionnement du foie et à une consommation exagérée de sucre par le parasite. L'acidose lactique, qui entraîne une augmentation de l'acidité du sang, est également de mauvais pronostic car elle majore le risque de survenue d'un coma (12)(14).

L'œdème pulmonaire n'est pas bien expliqué, mais peut être à l'origine d'un taux de mortalité dépassant 80 %. L'atteinte des reins est plus rare chez l'enfant et s'accompagne également d'une forte mortalité. Son mécanisme n'est pas non plus éclairci. Une autre complication susceptible de survenir au cours de cette variété de la malaria est la fièvre bilieuse hémoglobinurique. On assiste également à une hématurie due sans doute à une atteinte de l'estomac par une ulcération due au stress.

#### 4.2.3 La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Il s'agit d'une complication actuellement exceptionnelle qui survient chez des individus anciennement atteints de la malaria à *Plasmodium falciparum* et vivant dans les pays de forte endémie. Elle est liée à un syndrome d'étiologie immunoallergique faisant suite à la prise de certains antipaludéens : en l'occurrence la quinine

D'un point de vue physiopathologique, le patient atteint présente un éclatement des érythrocytes à l'intérieur des vaisseaux. C'est un phénomène que l'on appelle hémolyse intravasculaire disséminée.

C'est un diagnostic différentiel de l'accès grave, avec une prise en charge thérapeutique radicalement différente. Le pronostic est fonction de la rapidité à poser le diagnostic, à corriger l'anémie et à obtenir une reprise de la diurèse avant l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Le début brutal est marqué par :

- une fièvre élevée,
- un état de choc avec prostration,
- des lombalgies intenses,
- des vomissements alimentaires puis bilieux.

Il y a ensuite apparition d'un ictère hémolytique combinés à :

- des urines de plus en plus foncées contenant des cylindres hyalins,
- une anémie,
- une hémoglobinurie (présence d'hémoglobine dans les urines, leur donnant une couleur porto),
- et surtout par une insuffisance rénale mortelle due à une destruction des tubules rénaux (nécrose tubulaire aiguë) (12)(14).

#### 4.2.4 La malaria de la femme enceinte

L'infection du placenta par le *Plasmodium falciparum* se traduit par un poids de naissance faible, tout particulièrement quand il s'agit d'un premier accouchement. Dans les zones de transmission du paludisme instable, les femmes enceintes présentent des quantités élevées de parasites dans le sang corrélés à des symptômes typiques d'une infection sévère au paludisme : anémie, hypoglycémie ainsi que des œdèmes des poumons.

Dans les zones de transmission du paludisme stable, les femmes enceintes présentent des quantités peu importantes de parasites dans le sang corrélés à une absence de signes cliniques, alors que les parasites envahissent les érythrocytes de la circulation materno-fœtale du fœtus. Les complications lors de la grossesse peuvent être tragique pour le fœtus :

- des contractions prématurées,
- l'avortement spontané,
- la mortalité au moment de l'accouchement.

La malaria congénitale touche environ 5 % des nouveau-nés de mères infectées et est en relation directe avec la quantité de parasites dans le placenta (12)(14).

#### 4.2.5 La splénomégalie palustre hyperactive

La splénomégalie palustre hyper-immune est principalement retrouvée chez les individus vivant dans une zone impaludée endémique. Elle touche volontiers les adultes à la différence du paludisme viscéral évolutif retrouvé chez la population pédiatrique.

Ces personnes présentent une réponse immunologique anormale aux infections dues à la malaria, ce qui se traduit d'un point de vue clinique par une splénomégalie avec hypersplénisme et par une hépatomégalie. Il en découle une élévation d'un certain type d'immunoglobulines dans le sang (IgM et IgG) ainsi que du nombre de lymphocytes à l'intérieur des sinusoides hépatiques.

Seule une biopsie du foie permet de valider le diagnostic en faveur d'une splénomégalie palustre hyperactive.

Les manifestations symptomatiques illustrant une splénomégalie palustre hyperactives sont :

- le tiraillement abdominal,
- la présence d'une masse abdominale. (12)(14)

#### 4.2.6 La malaria de l'enfant

Cette forme du paludisme touche essentiellement les Africains. En effet, 285000 sont décédés avant d'atteints leur cinquième anniversaire en 2016. Elle est caractérisée par différents signes cliniques dont les plus retrouvés sont :

- des troubles neurologiques avec des convulsions fébriles (qui touchent beaucoup plus les enfants que les adultes) pouvant aller jusqu'au coma,
- une hypoglycémie (touche particulièrement les enfants),
- une acidose métabolique,
- une anémie sévère.
- un ictère.

Contrairement aux autres formes de la malaria, la malaria de l'enfant ne s'accompagne pas ou peu souvent d'une insuffisance rénale ni d'un œdème pulmonaire aigu. Dans cette variété de la malaria, le traitement est généralement efficace et rapide (12)(14).

En Afrique, le paludisme tue au moins un enfant toutes les deux minutes, ce qui a poussé des firmes pharmaceutiques et des investisseurs comme respectivement la firme GSK et Bill Gates via le biais de sa Fondation « Bill and Melinda Gates » à lever des fonds pour mettre en point de nouveau outil thérapeutique innovant afin de l'endiguer le parasite : le Mosquirix®.

#### 4.2.7 Le paludisme transfusionnel

Cette forme du paludisme est véhiculée par l'intermédiaire d'une transfusion sanguine ou après échange d'aiguille entre toxicomanes. *Plasmodium malariae* et *Plasmodium falciparum* sont le plus souvent mis en cause. La forme la plus sévère est retrouvée lors d'une infection à *Plasmodium falciparum*.

Dans ce cas, la période d'incubation est courte car il n'existe pas de cycle pré-érythrocytaire. La malaria transfusionnelle se traduit par les mêmes signes que ceux que l'on observe lors d'un accès palustre. (12)(14)

## 4.3 L'immunité

### 4.3.1 L'immunité naturelle : prédisposition génétique

Des facteurs génétiques peuvent protéger contre le paludisme. La majeure partie de ceux qui ont été décrits sont associés aux érythrocytes. Dressons en le portrait :

- La Thalassémie ou anémie héréditaire :

Il s'agit d'une hémoglobinopathie où le sujet est porteur d'une mutation sur le gène codant la globine.

Cela entraîne une modification des taux de synthèse des chaînes de globines c'est à dire une déficience dans la synthèse d'hémoglobine. Pour l'individu cela a pour conséquence une mauvaise circulation du sang, une anémie marquée et une fatigue constante. (24)(27)

- La drépanocytose (du grec drepanos « faucille » en regard avec la forme allongée qu'ont un certain nombre d'hématies) aussi appelée hémoglobinose S ou anémie falciforme : une modification dans la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine entraîne une déformation des globules rouges. Il en résulte plusieurs symptômes caractéristiques dont les plus courants sont une anémie chronique, des crises douloureuses vaso-occlusives notamment. Les hématies sont déformées et l'hémoglobine cristallise, ce qui empêche le parasite de rentrer dans le globule rouge. La prévalence de la drépanocytose (HbA/HbS) est élevée dans les populations africaines soumises à une forte pression du paludisme en raison de la résistance qu'elle procure contre les accès graves de la maladie. (25)(27)

- Le déficit de certains antigènes de groupes sanguins à la surface des globules rouges, notamment chez les sujets FY(-1,-2,-3,-6) dans la classification des systèmes immunogènes FY (groupes sanguins très rares), ne peuvent être contaminés ni par *Plasmodium vivax* ni par *Plasmodium knowlesi*.

Il s'agit là d'un exemple d'avantage sélectif de la population ouest-africaine, où ce groupe sanguin est très fréquent. (27)

- Le déficit génétique de G6PD (Glucose-6-phosphate déshydrogénase), il s'agit d'une enzyme antioxydante protégeant normalement contre les effets du stress oxydatif dans les globules rouges. Elle donne une protection accrue contre le paludisme grave en favorisant la phagocytose précoce des hématies parasitées. (26)

- Le HLA-B53 est associée à une résistance au paludisme. Cette molécule du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I présente dans le foie est un antigène des lymphocytes T contre le stade sporozoïte.

Cet antigène, encodé par IL4 (Interleukine-4), produit par les cellules T, favorise la prolifération et la différenciation de la production d'anticorps-cellules B. Il est associé à des niveaux élevés d'anticorps contre le paludisme, ce qui soulève la possibilité que ce pourrait être un facteur d'augmentation de la résistance au paludisme. (27)

#### 4.3.2 L'immunité acquise de type « prémunition »

Il s'agit d'état immunitaire (permanent en zone endémique), conférant une protection relative acquise progressivement (2 à 6 ans), provoqué et entretenu par la présence du parasite dans l'organisme de l'hôte, lié à des piqûres répétées tout au long de l'année. Il s'estompe après le départ de la zone d'endémie, peu après la disparition des parasites (12 à 24 mois).

Les antigènes qui induisent la protection sont situés à la surface du parasite. Ils sont spécifiques à chaque stade, d'où l'absence de protection croisée entre immunité anti-sporozoïte, anti-mérozoïte et anti-gamétocyte.

De plus, il est étonnant de constater qu'une protection efficace contre les formes asexuées du sang n'est acquise, en zone endémique, qu'après plus de 6 ou 8 ans de contact avec les parasites. C'est en effet vers cet âge que les densités parasitaires baissent significativement chez la population pédiatrique pourtant continuellement infectés.

Une explication plausible serait que les parasites qui se succèdent chez l'enfant, suite aux multiples inoculations par le moustique, présentent une diversité génétique énorme qui se traduit au niveau des schizontes sanguins par des contenus antigéniques différents (polymorphisme antigénique). Le sporozoïte est en effet un stade hybride résultant de la fécondation de deux gamètes pouvant avoir des origines différentes.

#### 4.3.3 L'immunité congénitale

Les accès graves de paludisme s'observent rarement chez le nouveau-né d'une mère vivant en région d'endémie, alors qu'il est soumis, dès sa naissance, aux piqûres des anophèles.

Toutefois, une parasitémie peut apparaître. Cette protection s'explique par le fait que le nouveau-né reçoit les anticorps protecteurs (IgG) de sa mère par la voie transplacentaire, puis par le colostrum et même par le lait.

Ces anticorps acquis passivement par le nourrisson, sans qu'aucune cellule de son organisme ne soit capable de les synthétiser, sont métabolisés progressivement. Bientôt, l'enfant ne recevant plus l'aide maternelle dans ce domaine, sera soumis au risque d'infection aiguë par manque d'un système de défense spécifique.

A ce moment, on observe simultanément chez le nourrisson, une baisse du taux des IgG anti-plasmodium et une augmentation de son taux d'IgM spécifiques, ceux-ci étant les premiers à apparaître, synthétisés par l'enfant en présence d'une stimulation antigénique (présence du parasite). Concrètement, l'acquisition de l'immunité se traduit au plan clinique, hématologique et épidémiologique (20).

## 4.4 Les traitements

### 4.4.1 La classification en fonction des stades parasitaires

Le traitement du paludisme repose essentiellement sur l'emploi d'antipaludiques de synthèse. Ils se caractérisent fondamentalement par leur point d'impact sur les divers stades des espèces plasmodiales. Il est donc possible de différencier les classes d'antimalariques en fonction des différents stades d'évolution du parasite.

#### 4.4.1.1 Les schizonticides érythrocytaires

Les schizonticides érythrocytaires sont des produits actifs contre les formes asexuées du plasmodium dans le sang. Ce sont ces formes qui entraînent les manifestations cliniques du paludisme. Ils sont utilisés pour traiter les accès palustres.

Les schizontocides érythrocytaires représentent la majorité des agents antipaludiques connus à ce jour, six grandes familles existent : amino-4-quinoléines, aminoalcools, les dérivés de l'artémisinine, les anti-métaboliques (antifoliques, antifoliniques) et les antibiotiques.

- Amino-4-quinoléines : Chloroquine (NIVAQUINE®), Pipéraquline,
- Amino-alcools : Quinine (QUINIMAX®, QUININE RENAUDIN®), Méfloquine (LARIAM®), Luméfántrine.
- Sesquiterpènes (artémisinine et ses dérivés) : Dihydroartémisinine, Artéméther, Artésunate.
- Analogues de l'ubiquinone : Atovaquone (en association avec le Proguanil)
- Antimétabolites (antifoliques /antifoliniques) : Proguanil (PALUDRINE®)

#### 4.4.1.2 Les schizonticides hépatiques

Les schizonticides hépatiques sont des produits actifs contre les hypnozoïtes mûrissant lentement dans les hépatocytes et ils préviennent les rechutes.

On y retrouve :

- amino-8-quinoléines : Primaquine (PRIMAQUINE®),
- antimétabolites : Proguanil.

### 4.4.1.3 Les gamétocytocides

Un gamétocytocide est un produit actif contre les gamétocytes, qui vise à inhiber la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes chez l'anophèle.

Ils ont une tolérance très inférieure à celle des schizonticides. Par exemple, on y retrouve les amino-8-quinoléines comme la Primaquine (PRIMAQUINE®). (28)

### 4.4.2 Les mécanismes d'action des différentes molécules

Les mécanismes d'action des principaux anti malariques :

- Les dérivés de l'artémisinine :

Ce sont des endopéroxydes qui se lient à l'hème dans la vacuole digestive du parasite. Cette interaction provoquerait la libération de radicaux libres toxiques pour les constituants cellulaires entraînant la mort de la cellule infectée par le parasite.

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique extraite d'une astéracée originaire de Chine, l'armoise annuelle ou *Artemisia annua*. L'artémisinine étant peu soluble, la chimie a développé divers dérivés semi-synthétiques plus hydrosolubles ou liposolubles : Artéméthér, Artésunate...

L'utilisation de monothérapies per os à base d'artémisinine issues directement de la plante *Artemisia annua* est interdite par l'OMS depuis 2015 dans la mesure elle contribuerait au développement des résistances et dont le profil de sécurité serait insuffisant lié à une variation de dosage entre chaque prise ( la forme galénique étant la tisane ).

- Les amino-4-quinoléines et les aminoalcools :

Ces deux classes de médicaments sont des bases faibles s'accumulant dans la vacuole digestive du parasite et diminuent son acidité. Au cours du processus de protéolyse de l'hémoglobine, la ferriprotoporphyrine IX libérée se révèle toxique pour le parasite. Celui-ci la neutralise par polymérisation en un pigment insoluble, l'hémozoïne. Les dérivés quinoléiques inhiberaient cette étape de détoxification de l'hème.

La résistance de *Plasmodium falciparum* est multigénique et d'apparition lente. Le parasite en l'occurrence utilise des moyens permettant la diminution des médicaments dans les érythrocytes parasités par diminution de l'influx et/ou augmentation de l'efflux. (28)

- Les antifoliques/antifoliniques :

Ils ont pour action d'inhiber de façon séquentielle la voie métabolique de synthèse de l'acide folique du parasite, qui ne peut pas utiliser l'acide folique de l'hôte. Les antifoliques inhibent de façon compétitive la dihydroptéroate synthétase et les antifoliniques, la dihydrofolate réductase.

L'inhibition de la formation de l'acide tétrahydrofolique altère la biosynthèse des pyrimidines et des acides aminés. Ces antimétabolites sont des schizontocides d'action lente et sont également gamétocytocides.

La résistance de *Plasmodium falciparum* aux antimétabolites s'effectue par mutation des gènes codant pour les enzymes cibles. Elle est d'apparition rapide et impose l'utilisation de ces médicaments en association.

Les antifoliniques doivent être réservés aux zones de chloroquinorésistance avérée et être toujours associés à un autre antipaludique pour profiter d'un effet synergique et ainsi réduire les doses ; une diaminopyrimidine, la Pyriméthamine, est associée à la Sulfadoxine (FANSIDAR®). Le Proguanil (PALUDRINE®), c'est un schizonticide d'action lente sur les formes sanguines du parasite. Il possède une activité schizonticide hépatique lorsqu'il est associé à l'Atovaquone (MALARONE®), sa tolérance est excellente et son élimination rapide. (28)

- L'Atovaquone :

Il s'agit d'un inhibiteur de la biosynthèse des bases pyrimidiques. Dans la mitochondrie, il bloque la chaîne de transfert des électrons au niveau de son enzyme clé, la dihydro-orotate réductase, ainsi que le complexe cytochrome bc1 en se substituant à l'ubiquinone. L'Atovaquone est désormais utilisée en association synergique avec le Proguanil car *Plasmodium falciparum* y développe des résistances. (28)

#### 4.4.3 Tableaux des lignes de traitements d'antimalariques

Nous allons nous intéresser dans cette partie aux traitements disponibles et recommandés en France dans le cadre d'une infection au paludisme (Tableau 2). (12)(28)

Tableau 2 : Les traitements antipaludéens disponibles en France

Antipaludéens	Ligne de traitement	Action	Utilisation
<b>Dérivés Artémisine</b> Artémol + Pipéraquline (Dihydroartémisinine) EURARTESIM® Artéméter + Luméfántrine RIAMET®	1 <sup>er</sup> ligne	Schizonticide sanguin d'action rapide Gamétocytocide	Traitement curatif de l'accès pernicieux
			Traitement de l'accès palustre
<b>Dérivés quinoléines</b> Quinine CHLORYDRATE®/ RENAUDIN® IV Quinine + cinchonidine +cinchonine +quinidine QUINIMAX®	2 <sup>e</sup> ligne	Schizonticide sanguin	Traitement des formes graves du paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i> si contre-indication de l'artésunate
<b>Antifolinique</b> <b>+Naphtoquinone</b> Proguanil-Atovaquone MALARONE®	2 <sup>e</sup> ligne	Antifolinique schizonticide lente + Sporonticide Synergie parasiticide	Alternative si contre-indication ou intolérance au ACT
<b>Lincosamine</b> Clindamycine DALACINE®		Schizonticide sanguin	Traitement curatif de l'accès résistant Est toujours utilisé en association
<b>4-amino-quinoléines</b> Chloroquine sulfate NIVAQUINE® Méfloquine Chlorhydrate LARIAM®	2 <sup>e</sup> ligne	Schizonticides sanguins d'action rapide	Traitement curatif des accès palustre à <i>P. vivax</i> à <i>P. ovale</i> et à <i>P. malariae</i> . Attention aux résistances Mauvaise tolérance neuropsychique des patients à la Méfloquine
<b>Cyclines</b> <b>Tétracyclines</b> Doxycycline monohydrate DOXYPALU®		Schizonticide sanguin (Activité antiplasmodiale)	Curatif de l'accès résistant (associé à la quinine) ; la doxycycline est parfois utilisée pour la prophylaxie
<b>8-aminoquinoléines</b> Primaquine PRIMAQUINE SANOFI®	ATU Rechute	Schizonticide sanguin et tissulaire	Prevention rechute du paludisme à <i>P. ovale</i> et à <i>P. vivax</i>
Artésunate intraveineux (iv) MALACEF®	ATU 1 <sup>er</sup> ligne	Schizonticide sanguin d'action rapide	Traitement curatif des formes graves du paludisme à <i>P. falciparum</i>

Afin d'obtenir une synergie d'action et de limiter le développement de la chimiorésistance des souches plasmodiales, les antimétabolites sont utilisés sous forme d'associations :

- Luméfantrine et Artéméther : RIAMET®
- Pipéraquline et Arténimol : EURARTESIM®
- Chloroquine et Proguanil : SAVARINE®
- Proguanil et Atovaquone : MALARONE®
- Sulfadoxine et Pyriméthamine : FANSIDAR®

Nous allons voir ci-dessous sous la répartition géographique des zones de résistance à certains antipaludéens (Figure 13) :

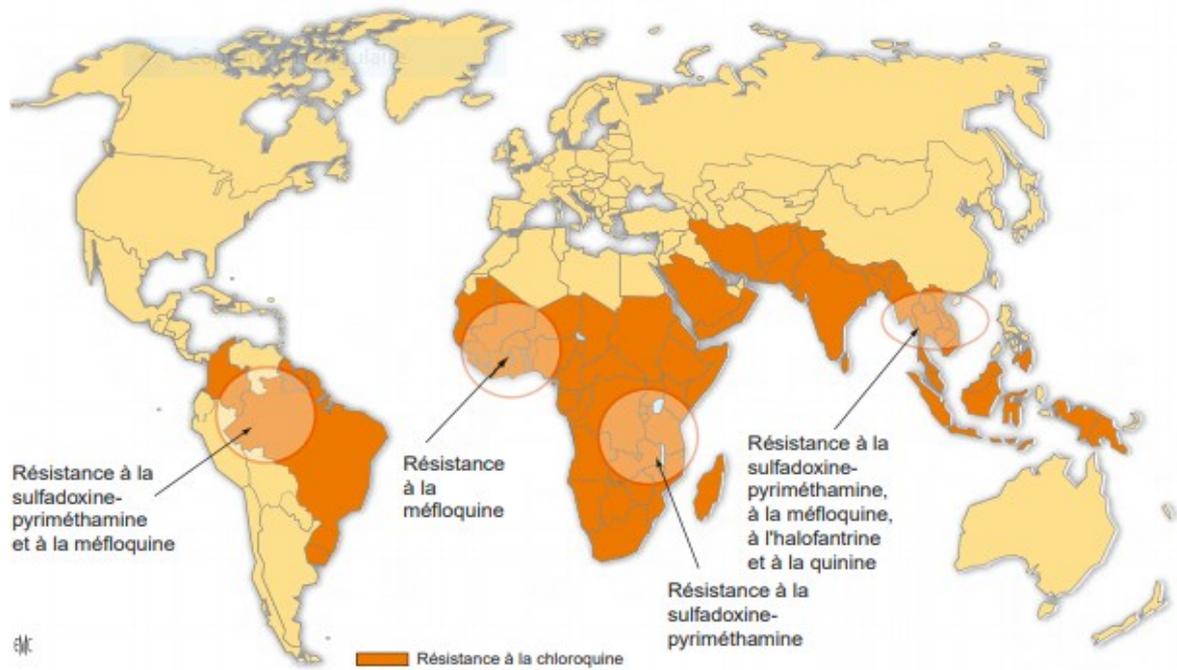


Figure 13 : Les régions d'émergence de résistance à certains antipaludéens (13)

#### 4.5 Prévention du paludisme

Les différentes méthodes sont utilisées pour empêcher la maladie de se répandre, ou pour protéger les habitants des zones endémiques. Elles incluent la prophylaxie par la prise de médicaments, l'éradication des moustiques et la prévention des piqûres de moustiques (également nommée protection personnelle antivectorielle).

La protection personnelle antivectorielle reste la base de la prévention du paludisme, que cela soit dans les situations à faibles risques ou à forts risques associés à une chimioprophylaxie médicamenteuse synergique et complémentaire.

L'ensemble de ces méthodes de prévention ne garantissent pas une protection absolue. Ainsi on considère que toute fièvre survenant dans les deux mois précédant le retour d'une zone endémique palustre doit être considérée comme ayant a priori une origine palustre et doit faire l'objet d'une consultation en urgence.

#### 4.5.1 Prophylaxie médicamenteuse

La chimioprophylaxie du paludisme vise surtout à prévenir les infections à l'espèce plasmodiale *Plasmodium falciparum* de par la gravité et la fréquence de cette dernière.

Selon le pays visité, la durée du séjour et les caractéristiques individuelles de chaque voyageur, quatre médicaments peuvent être utilisés pour la prévention du paludisme.

##### 4.5.1.1 La chloroquine (Nivaquine®100)

Un comprimé par jour pour une personne pesant au moins 50 kg. Chez les personnes de moins de 50 kg et chez les enfants, la posologie est de 1,5 mg/kg/jour. La prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone impaludée et doit être poursuivie pendant 4 semaines après la sortie de cette zone.

La chloroquine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante sauf en l'absence d'alternative plus sûre. La prise de Nivaquine® nécessite la mise en place d'une contraception efficace chez les hommes et femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement.

Son utilisation devra être restreinte aux personnes voyageant dans les zones impaludées d'Amérique tropicale et des Caraïbes car il existe de nombreuses résistances à cette molécule dans les autres régions impaludées du globe terrestre. (29)

##### 4.5.1.2 Le monohydrate ou l'hyclate de Doxycycline

DOXYPALU® (monohydrate) comprimés à 50 ou 100 mg, GRANUDOXY® Gé (monohydrate) comprimés sécables à 100 mg, DOXY® 50 ou 100 Gé (hyclate) : 100 mg/jour chez les sujets de plus de 40 kg, 50 mg/j pour les sujets de poids < 40 kg. La doxycycline est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans, déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre. Elle expose l'enfant à naître au risque de dyschromatie dentaire qui se caractérise par une coloration des dents de lait.

En outre, elle peut entraîner une photodermatose par phototoxicité d'où la nécessité de se protéger du soleil (porter des vêtements couvrants, protection solaire avec un indice SPF50+). Pour limiter ce risque, on conseille la prise le soir au cours du repas, au moins 1 h avant le coucher car en effet une position allongée après la prise favorise la survenue d'œsophagite.

La prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque, et à poursuivre 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée. (29)

#### 4.5.1.3 Atovaquone (250 mg) – Proguanil (100 mg) (MALARONE®)

Un comprimé par jour au cours d'un repas, pour une personne pesant plus de 40 kg. La MALARONE® est disponible en comprimés pédiatriques (MALARONE® comprimés enfants ; Atovaquone : 62,5 mg, Proguanil : 25 mg) permettant l'administration de ce médicament chez l'enfant de 11 à 40kg.

Chez la femme enceinte, la MALARONE® peut être prescrite, mais le suivi de grossesses exposées à l'association Atovaquone-Proguanil est insuffisant pour exclure tout risque d'effet indésirable. La prise est à débiter le jour d'arrivée dans la zone impaludée et doit être poursuivie pendant une semaine après la sortie de cette zone. La durée de prise continue de l'Atovaquone-Proguanil dans cette indication n'est plus limitée à 3 mois.

L'Atovaquone-Proguanil (MALARONE®) et la Doxycycline (DOXYPALU®) constitue les traitements préventifs de première intention contre *Plasmodium falciparum* (29).

#### 4.5.1.4 La méfloquine (LARIAM® 250)

Un comprimé une fois par semaine, pour une personne pesant plus de 45 kg. Chez l'enfant, le dosage par semaine obéit aux mêmes règles que pour l'adulte, à la dose de 5 mg/kg/semaine. Cependant, le produit n'existe que sous forme de comprimé quadrisécable (dosé à 250 mg) qui ne permet d'adapter la prophylaxie que chez les sujets de plus de 15 kg). Chez la femme enceinte, la méfloquine peut être prescrite, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'ayant relevé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier dû à ce médicament administré en prophylaxie. La prise doit être débutée au moins 10 jours avant le départ, pour permettre d'apprécier la tolérance du médicament.

Dans la mesure du possible et sauf s'il a été bien toléré lors d'une prise antérieure, il est même préférable, d'effectuer trois prises avant le départ, afin de détecter un éventuel effet secondaire survenant plus tardivement (18).

L'apparition sous traitement de troubles neuropsychiques tels qu'une anxiété aiguë, un syndrome dépressif, une agitation, une confusion mentale, des tendances suicidaires ou même des troubles mineurs tels qu'une tristesse inexplicée, des céphalées, des vertiges ou des troubles du sommeil, doit conduire à l'interruption immédiate de cette prophylaxie. La prise de méfloquine doit être poursuivie pendant 3 semaines après la sortie de la zone impaludée. Il est à noter que compte tenu des effets indésirables graves potentiels de la Méfloquine, notamment neuropsychiques ce traitement préventif ne devra être envisagé qu'en dernière intention (18).

#### 4.5.2 Les critères de choix en chimioprophylaxie

Les critères de choix d'une chimioprophylaxie médicamenteuse du paludisme doit tenir compte de trois axes majeurs qu'ils convient brièvement d'expliciter.

- L'état de santé et les constantes biologiques du patient :

La prescription de traitements médicamenteux de chimioprophylaxie doit en effet tenir compte de différents facteurs interindividuels à savoir l'âge et le poids. Le prescripteur doit être en mesure de connaître toute contre-indication et toute interaction médicamenteuse pouvant porter préjudice à la santé.

Il doit se tenir informé de possibles intolérances à un traitement médicamenteux de chimioprophylaxie lors de précédents voyages et adapter la forme galénique en fonction de l'observance du voyageur.

- Du type de séjours

Pour les séjours courts à inférieurs à 7 jours ou itératifs de courtes durées, la chimioprophylaxie médicamenteuse n'est pas indispensable mais nécessite de respecter les mesures de protection anti-moustiques et de consulter au retour pour tout accès fébrile survenant dans les deux mois précédant le retour d'une zone endémique.

Lors de séjours de longue durée, c'est-à-dire pour une durée supérieure à 3 mois, il est recommandé aux voyageurs et expatriés d'utiliser une chimioprophylaxie médicamenteuse durant 3 à 6 mois selon la durée du séjour et à adapter en fonction de la zone de séjour ( par exemple en Afrique sub-saharienne où la transmission de *Plasmodium falciparum* est intense) Il conviendra également d'insister auprès des voyageurs sur l'importance des protection personnelle antivectorielle (vêtements, répulsifs, moustiquaires) (29).

#### 4.5.3 La protection individuelle antivectorielle

Les moustiquaires à imprégnation durable (MID) sont le principal moyen de prévenir le paludisme, en particulier en Afrique subsaharienne.

La pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations est un autre moyen très efficace de réduire rapidement la transmission du paludisme.

Elle consiste à pulvériser les insecticides sur les murs intérieurs et plafonds des habitations où les moustiques vecteurs du paludisme sont susceptibles de se poser après avoir piqué les membres du foyer.

Cette pulvérisation est efficace pendant 3 à 6 mois en fonction de la formulation de l'insecticide utilisé et du type de surface pulvérisée. Pour obtenir un résultat optimal, il faut pulvériser des insecticides dans 80 % au moins des habitations dans les zones ciblées. Cent six millions de personnes ont été protégées par la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations en 2015. (29)

La Haute Autorité de Santé (HAS) et le Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation recommandent les mesures suivantes :

- Porter le soir des vêtements longs, imprégnés d'insecticide :

Il est nécessaire d'imprégner les vêtements ainsi que les toiles de tente par pulvérisation (spray) ou par trempage (l'insecticide utilisé doit alors être la perméthrine). La pulvérisation se fait sur les parties externes des vêtements.

- Appliquer un produit répulsif (insectifuge ou repellent) sur les parties découvertes du corps :

Il convient d'appliquer le produit dès le coucher du soleil sur toutes les parties découvertes du corps, visage compris, ainsi que sur les parties pouvant se trouver découvertes à l'occasion de mouvements.

La durée de la protection varie de 2 à 5 heures : La durée dépend de la concentration du produit et de la température extérieure. Les applications seront renouvelées plus fréquemment en fonction de la transpiration ou des bains et des douches. Ces produits peuvent être toxiques s'ils sont ingérés : éviter tout contact avec les muqueuses buccales ou oculaires. La pulvérisation de répulsif sur les vêtements est possible mais de courte efficacité (2 heures) car le produit est volatil.

- Dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide (perméthrine) :

La moustiquaire imprégnée d'insecticide assure la meilleure protection contre les piqûres de moustiques nocturnes. Elle doit être en bon état (pas de déchirure) et utilisée correctement (soit bordée sous le matelas, soit touchant le sol). La durée d'efficacité du produit est de 6 à 8 mois.

Dans la stratégie de protection contre les vecteurs, l'utilisation de répulsifs est nécessaire. En France, 4 substances sont utilisées (Tableau 3) :

- le DEET (diéthyltoluamide),
- le p-menthane-3,8 diol (citriodiol),
- le KBR 3023 (picaridine),
- l'IR 3535(éthyl-butyl-acetyl-amino-propionate).

Les répulsifs cutanés sont composés d'une substance active qui éloigne les insectes sans les tuer et sont à appliquer sur toutes les parties du corps non couvertes. Il faut privilégier l'application le matin et le soir, périodes d'activité maximum des insectes vecteurs.

La durée de la protection varie de 4 à 8 heures selon la nature et la concentration de la substance active, la présence de co-formulants, ainsi que des conditions d'utilisation (sudation, température et humidité ambiantes...). L'application doit être renouvelée après une baignade, car le répulsif est éliminé par l'eau, dans la limite du nombre d'applications maximal indiqué par le fabricant. En cas d'utilisation de crème solaire, l'application de répulsif doit être appliquée avant le répulsif et il faut laisser un délai d'au moins 20 minutes pour limiter la diminution d'efficacité de la crème solaire.

La crème solaire doit toujours être appliquée avant le répulsif. Dans ce cas, il est judicieux d'utiliser une crème solaire d'indice de protection élevée (50+).

*En France, on ne recommande pas l'utilisation d'insecticide chez les enfants de moins de 6 mois, car il y a un risque de passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Il faudra, de préférence pulvériser les berceaux et les poussettes d'insecticides. (29)*

**Tableau 3** : Les différents répulsifs recommandés en France

Substance active et concentration		Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s)				
		A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	De 24 mois à 12 ans	Plus de 12 ans	Femme enceinte
DEET	10 à 20%	Pas d'applications	Posologie en fonction des indications de l'AMM et en fonction du risque vectoriel			
	30 à 50%	Pas d'applications	Pas d'applications	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM et en fonction du risque vectoriel
Picaridine	20%	Pas d'applications	Pas d'applications	2	3	3
	25%	Pas d'applications	Pas d'applications	2	3	Pas d'applications
IR3535	20%	1	2	2	3	3
	25 à 35%	Pas d'applications	Pas d'applications	2	3	Pas d'applications
PMD	19 à 20%	1	2	2	3	3
	25%	1	2	2	3	Pas d'applications

Nous avons vu précédemment qu'il existe un vaste arsenal de dispositions afin de lutter contre le paludisme. Pour la plupart des méthodes de lutte explicitées, l'efficacité est, en théorie et lorsque ces mesures sont associées, optimale.

Quels sont donc les enjeux réels dans le développement d'un vaccin antipaludique ? quels sont les avantages, les inconvénients et les limites ?

## **5 Les avancées de la recherche de la vaccination contre le paludisme**

### **5.1 La vaccination**

#### **5.1.1 Définition**

La vaccination est un procédé consistant à introduire un agent extérieur (le vaccin) dans un organisme vivant afin de créer une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse.

Le système immunitaire disposant d'une forme de mémoire, une exposition ultérieure à l'agent infectieux déclenchera une réponse rapide et donc plus efficace.

La vaccination permet entre autres à préparer l'organisme en stimulant les défenses immunitaires. Cela est rendu possible grâce à la mémoire immunitaire (30).

#### **5.1.2 La cascade de réactions immunitaires**

Lors de l'administration du vaccin, l'antigène vaccinal est inoculé. Il est alors capté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) présente au niveau du site d'injection.

Ces cellules, qui appartiennent à la lignée des macrophages, après activation vont se lier spécifiquement aux antigènes de classe II du complexe d'histocompatibilité majeur (CMHII). Les cellules présentatrices d'antigènes migrent vers le ganglion lymphatique le plus proche.

Des lymphocytes T auxiliaires CD4 + vont reconnaître les peptides antigéniques à la surface des CPA. Ils sont notamment stimulés par l'interleukine 1 (IL-1) et une série d'autres molécules produites par les macrophages sensibilisés (19). Ces lymphocytes sécrètent alors diverses molécules afin d'activer les composants du système immunitaire :

- L'interleukine IL-2 et des facteurs de croissance des lymphocytes T, qui stimulent la prolifération des lymphocytes CD4 + et CD8 + cytotoxiques,
- L'interféron gamma, qui contribue à l'activation des fonctions bactéricides des cellules monocytaires, macrophagiques et des fonctions antivirales des lymphocytes CD4 + et lymphocytes T CD8 + dits effecteurs.

Les Lymphocytes CD4 + favorisent également la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Certains de ces lymphocytes T persisteront devenant le support de la mémoire immunitaire T dépendante. En effet, ce sont les cellules effectrices T qui, lors de la première inoculation d'un antigène, apparaissent et s'amplifient rapidement.

Elles ont une durée de vie courte, de quelques semaines, puis laissent place aux lymphocytes T mémoire qui restent détectables généralement pendant plusieurs années. Ces dernières circuleront dans l'organisme en colonisant la plupart des organes lymphoïdes.

Les lymphocytes T CD8 + reconnaissent les peptides présentés par les molécules du CMHI à la surface des cellules infectées de l'organisme. Ils sont ainsi susceptibles de détruire les cellules infectées par des virus ou bactéries à développement intracellulaire. Leur potentiel cytolytique est stimulé par les Lymphocytes T CD4 + (30).

Les lymphocytes B comportent des immunoglobulines de surface, capables de distinguer les antigènes infectieux. Après internalisation de ces Ag, les lymphocytes B expriment à leur surface un peptide antigénique associé au CMHII.

Les lymphocytes T CD4 + reconnaissent ces structures et favorisent la sélection clonale de la conversion des lymphocytes B producteurs d'IgM (de faible affinité et de courte durée de vie) en lymphocytes producteurs d'IgG ou d'IgA (de forte affinité et de longue durée de vie) (19).

Cette propriété sera conservée dans les cellules B dites « mémoire ». Ces dernières permettront, à l'occasion d'un nouveau contact vaccinal ou avec l'agent infectieux naturel, une réponse secondaire plus rapide, plus adaptée et plus efficace sous forme d'IgG ou d'IgA. Cette synthèse et sécrétion d'Ig par les lymphocytes B représente la réponse dite humorale.

Les cellules mémoire ne seront réactivées que lorsqu'elles seront de nouveau mises en contact avec l'antigène auquel elles sont spécifiques. En réponse à une exposition vaccinale (rappel) ou infectieuse (maladie), ces cellules prolifèrent très rapidement et se différencient en quelques jours, en plasmocytes producteurs d'anticorps ou en lymphocytes T cytotoxiques capables d'éliminer les antigènes ou les cellules infectées. Contrairement aux plasmocytes, les cellules mémoire ont une survie particulièrement prolongée, indépendamment de l'exposition antigénique, à contrario, les plasmocytes ont une durée de vie limitée (Figure 14) (30)

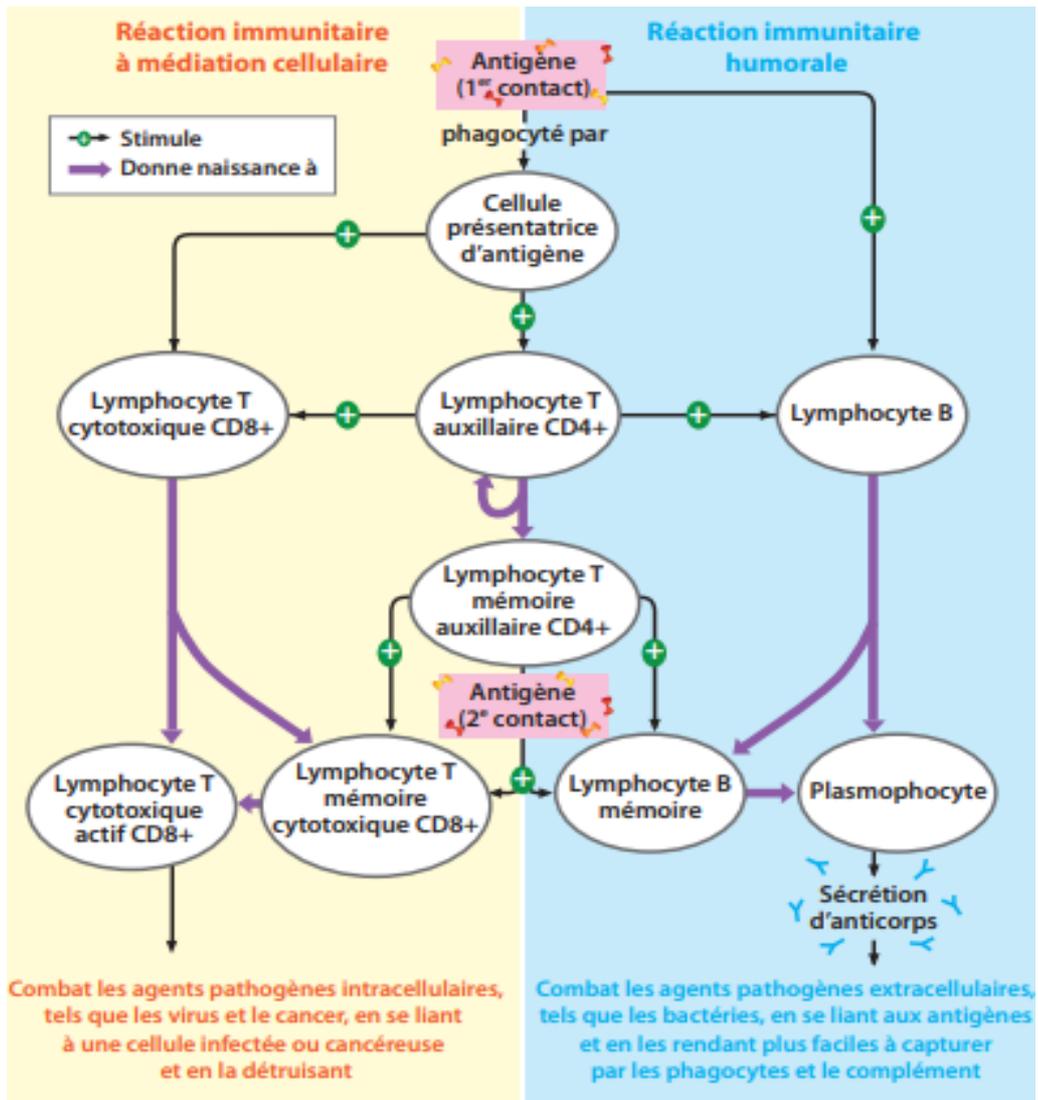


Figure 14 : Vaccin et mémoire immunitaire (30)

### 5.1.3 Dynamique de la formation des anticorps

Lors d'une primo-vaccination, et après une période de latence variable, l'organisme produit des anticorps à un taux faible. Il s'agit de la réaction dite « primaire ».

La réaction primaire est scindée en trois périodes (Figure 15) :

- de latence, entre l'injection et la production d'anticorps, qui dure entre 24 heures et deux semaines ;
- de croissance durant laquelle le taux d'anticorps croît de façon exponentielle, atteignant son maximum entre quatre jours et quatre semaines après l'injection (les premiers à apparaître sont les IgM, puis les IgA et IgG) ;

- de décroissance, plus ou moins longue, puisqu'après avoir atteint une concentration maximale, le taux d'anticorps décline, d'abord rapidement, puis lentement (les IgA et IgM décroissent plus vite que les IgG).

Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réponse immunitaire sera rapide et intense. Cela s'explique par la présence de cellules sensibilisées ayant conservé la mémoire antigénique.

La réaction secondaire, qui intervient lors de la réintroduction de l'antigène, se caractérise par la rapidité d'apparition d'anticorps spécifiques et la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée des IgG.

L'importance de cette réaction est due à la présence de lymphocytes mémoire des lignes T et B. Cette réponse secondaire s'observe avec un maximum d'intensité lors de stimulations ultérieures si les doses d'antigènes sont augmentées. (30)

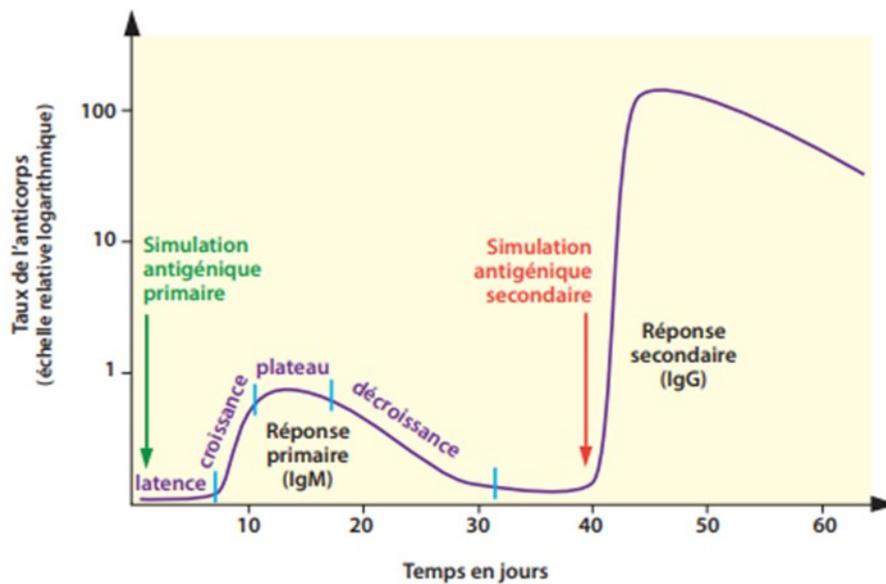


Figure 15 : L'aspect quantitatif des réponses primaires et secondaires (19)

#### 5.1.4 Efficacité des vaccins

Elle dépend de différents facteurs :

- Réceptivité de l'individu à l'immunogène,
- Capacité de l'individu à stimuler des moyens de défense,
- Adaptation du système immunitaire à l'infection,

En général, pour acquérir une immunité protectrice, 2 à 3 doses sont nécessaires. Ces doses sont espacées d'un délai de 4 semaines qui correspond au délai de maturation des lymphocytes.

### 5.1.5 Les différents types de vaccins

Il existe deux grands types de vaccins qu'il convient d'expliquer brièvement.

#### 5.1.5.1. Vaccins inactivés ou inertes

Ils sont composés de tout ou d'une partie d'un agent infectieux, ce dernier étant inactivé par des modifications physicochimiques.

Il existe deux sous-groupes :

- Les vaccins entiers ou complets
- Les vaccins sous-unitaires

Les vaccins entiers sont constitués de l'agent infectieux dans sa totalité par exemple parmi les virus (hépatite A, la poliomyélite)

Les vaccins sous-unitaires contiennent soit des toxines détoxifiées ou anatoxines (diphtérie, tétanos), soit des antigènes polysidiques (pneumocoque, méningocoque A-C-Y-W135).

Les vaccins inactivés nécessitent plusieurs injections pour obtenir une protection immunitaire adaptée. La production des anticorps diminue tout au long de la vie dans un délai variable il est nécessaire de pratiquer des rappels tout au long de la vie. Ces rappels permettent également de savoir si un sujet est vacciné de manière optimale.

#### 5.1.5.2. Vaccins vivants atténués

L'agent infectieux va subir un affaiblissement par des processus physico-chimiques ou par des cultures cellulaires dans le but de reproduire une réaction immunitaire similaire à celle que produirait l'infection mais à minima.

Ce type de vaccination permet donc une vaccination unique et durable et présente l'avantage d'être moins onéreuse contre les épitopes antigéniques, conférant une meilleure protection immunitaire à l'individu.

### 5.1.6 Les adjuvants

Les adjuvants vaccinaux potentialisent de manière aspécifique la réponse immunitaire. Ils permettent ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une quantité plus faible d'antigène et un plus petit nombre de doses.

De ce fait, ils favorisent la diminution du coût de la vaccination. Ils ont également une activité immunostimulante sans être immunogène (31).

### 5.1.6.1. Mécanismes d'action des adjuvants

L'objectif des adjuvants est de stimuler les mécanismes de l'immunité innée qui ont pour rôle d'activer les cellules qui produisent la réponse immune acquise adaptative. Cela est rendu possible par plusieurs étapes faisant suite à l'injection :

- Dépôt de l'antigène au site d'injection :

L'utilisation d'un adjuvant vaccinal permet d'augmenter le temps de présence de l'antigène au point d'injection.

Certains adjuvants entraînent un dépôt à court terme (inférieur à deux semaines) comme les sels d'aluminium ou les émulsions eau dans huile. Dans ce cas, la formation d'un granulome au niveau du site d'injection permet de piéger l'antigène.

D'autres permettent un dépôt à long terme (quelques semaines à un mois). C'est le cas des microsphères qui mettent longtemps à se dégrader et libèrent donc plus lentement l'Ag qu'elles contiennent (20)(Figure 16).

- Transport de l'antigène aux cellules présentatrices de l'antigène :

L'adjuvant peut empêcher la dégradation de l'Antigène lors de son parcours entre le site d'injection et une cellule présentatrice de l'antigène (CPA) ((Figure 16). (31)

- Stimulation des cellule présentatrice de l'antigène :

A la surface des macrophages et autres cellules présentatrices d'antigènes, se retrouvent des récepteurs dits Pattern Recognition Receptors (PPR). Ces récepteurs ont la spécificité de pouvoir détecter les Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMP) à la surface d'agent infectieux. Les récepteurs Toll-Like Receptors (TLR) sont un sous-type de récepteurs PRR qui détectent les lipides, les lipoprotéines, les acides nucléiques ou encore les protéines. Quand une cellule présentatrice d'antigène rencontre une PAMP, la CPA l'internalise et il se forme un complexe intracellulaire, l'inflammasome. La formation d'un inflammasome active la production de certaines cytokines primordiales pour l'initiation d'une réponse immunitaire spécifique. La principale cytokine intervenant dans ce processus est l'interleukine IL 1.

Cette première étape correspond à l'immunité innée (Figure 16).

- Orientation de la réponse vers la voie Th 1 ou Th 2 :

Tous les adjuvants n'interagissent pas de la même façon avec le système immunitaire. On peut avoir deux types de réponse immunitaire :

- type cytotoxique : la stimulation des lymphocytes T CD4+ de type Th1 provoque une réponse immune cellulaire .
- type anticorps : la stimulation des lymphocytes T CD4+ de type Th2 provoque une réponse immune humorale.

Les adjuvants arrivent ainsi à moduler le type de réponse immunitaire obtenue en facilitant la production de certaines cytokines :

- la réponse Th1 est favorisée par la sécrétion d'interleukines IL-12.
- la réponse Th2 est favorisée par la sécrétion d'interleukines IL-4.

De ce fait, un adjuvant stimulant la réponse humorale sera préféré pour les pathogènes extracellulaires et un adjuvant stimulant la réponse cytotoxique pour les pathogènes intracellulaires (Figure 16). (31)

• Induction d'une réponse immunitaire cytotoxique :

Certains adjuvants aident l'antigène à être présenté à une Cellule présentatrice de l'antigène par voie endogène. Par conséquent, l'antigène s'associe à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I au sein de la CPA. Cette dernière favorise la stimulation des lymphocytes T CD8+, il s'agit de la réponse cytotoxique (Figure 16) (31)

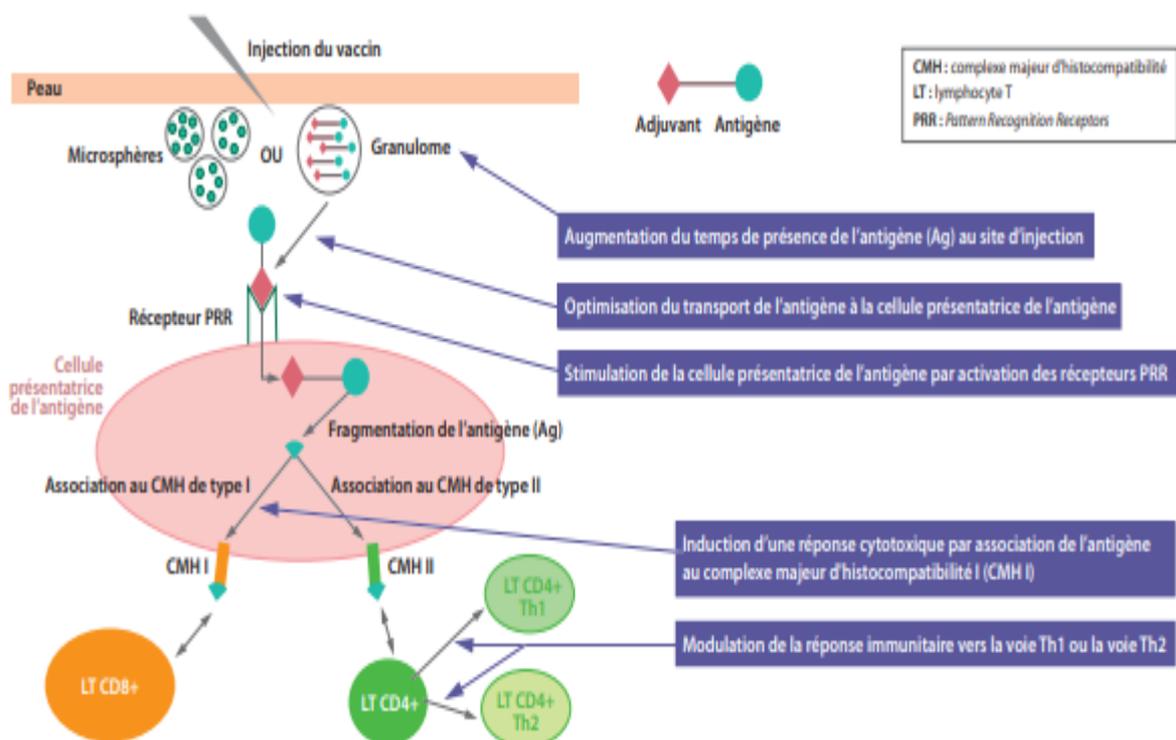


Figure 16 : Le mécanisme d'action des adjuvants (31)

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité, LT : Lymphocytes T, PRR : Pattern Recognition Receptors

## 5.1.6.2. Les différentes catégories d'adjuvants

### 5.1.6.2.1. Les adjuvants aluminiques

On y retrouve de l'aluminium sous deux formes dans les vaccins :

- l'hydroxyde d'aluminium (oxyhydroxyde d'aluminium)

Il se présente sous forme de feuillets d'aluminium qui se réarrangent en plaquettes plus ou moins bien ordonnées, formant des agrégats de densité variable fortement liés par des liaisons hydrogène et dont la dissolution n'est possible qu'à pH 2.

- le phosphate d'aluminium ( hydroxyphosphate d'aluminium )

Il présente une structure est amorphe et la charge de surface négative de pH 7, se dissout plus rapidement dans le tissu interstitiel.

Les vaccins adjuvés avec l'aluminium sont préparés par adsorption de l'antigène sur un gel d'aluminium préformé : le gel et l'antigène sont mélangés à un pH optimal, sous agitation lente.

Cette adsorption dépend des caractéristiques physico-chimiques de l'Ag et de l'adjuvant aluminique mais aussi des conditions d'adsorption. Celle-ci s'opère à la surface ou à l'intérieur des agrégats aluminiques. Cette étape est primordiale : plus la capacité d'adsorption de l'adjuvant est élevée, plus le vaccin est actif.

Les adjuvants aluminiques ont globalement une bonne tolérance malgré d'éventuels effets indésirables locaux. Cependant, la sécurité d'emploi de ces adjuvants a été remise en question dès la fin des années 1990 avec la détection de cas de myofasciites à macrophages et l'évocation d'un lien de cause à effet avec des maladies neurologiques. (31)

### 5.1.6.2.2. Les molécules immunostimulantes

Les chercheurs ont travaillé sur le développement de Pathogen-Associated Molecular Pattern afin d'obtenir des réactions immunitaires plus fortes.

- Le Monophosphoryl lipid A (MPL)

Il s'agit d'un dérivé du lipopolysaccharide de la bactérie à Gram négatif *Salmonella minnesota*. Il est agoniste du récepteur TLR4, utilisé pour renforcer l'action des sels d'aluminium dans le système d'adjuvant ASO4. Cette association contribue à obtenir des réponses immunitaires intenses, plus rapides et de plus longue durée. Elle est retrouvée dans le vaccin contre le papillomavirus humain Cervarix®.

- Le CpG 7909

Il s'agit d'un oligodésoxynucléotide riche en séquences CpG (cytosine phosphoro thioate guanine) retrouvé dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) des microorganismes. Il est un agoniste du récepteur TLR9. Il est étudié en association avec d'autres adjuvants dans des vaccins thérapeutiques contre le cancer. (31)

#### 5.1.6.2.3. Les adjuvants particuliers

Les adjuvants particuliers ont pour rôle de transporter l'antigène et de faciliter sa présentation aux cellules présentatrice d'antigènes. On retrouve :

- Les émulsions de type huile dans eau :

Le squalène est principalement utilisé. Il s'agit d'une substance non toxique et métabolisable. Il permet de cibler spécifiquement les macrophages et cellules dendritiques. En effet, en présence de de cette émulsion, le captage de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes est meilleur. La diffusion de la phase aqueuse continue s'effectue dans le tissu interstitiel, les particules huileuses atteignant les ganglions lymphatiques via les vaisseaux lymphatiques. (31)

- Les émulsions de type eau dans huile :

Elles sont principalement utilisées lorsque l'antigène est hydrophile. L'adjuvant incomplet de Freund est le plus étudié car il favorise au niveau du site d'injection, un relargage constant et progressif de l'antigène dans le tissu interstitiel, une protection face à la dégradation hépatique ou sérique, une activation de l'immunité innée et une réponse humorale supérieure aux adjuvants aluminiques.

Cet adjuvant présente une mauvaise tolérance, ce qui limite son utilisation. En effet, il serait susceptible d'entraîner des lésions locales et, au niveau systémique, une réaction auto-immune. Il est actuellement classé comme "potentiellement cancérigène. (31)

#### 5.1.7 Les différentes étapes dans l'élaboration d'un vaccin

Dans le cadre du paludisme, de nombreux candidats vaccins ont été et sont en passe d'être évalués dans des essais cliniques. Il existe quatre phases d'essais cliniques qu'il conviendra d'explicitier.

Ces études sont précédées d'études précliniques, elles consistent à vérifier l'innocuité, l'immunogénicité et dans certains cas l'efficacité potentielle des réponses immunes sur des modèles animaux.

### 5.1.7.1. Essais de phase I

Ils ont pour but d'évaluer chez l'homme l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins.

Les essais de phase I sont réalisés sur des volontaires adultes du pays où est développé le vaccin, en général ils sont quelques dizaines. Dans le cadre d'un vaccin contre le paludisme on sélectionne des patients non immuns vis-à-vis du paludisme.

Les essais sont ensuite élargis à des volontaires adultes et enfants semi-immuns, notamment vivant dans une zone endémique du paludisme.

Pour vérifier l'immunité, il est possible de tester *in vitro* certains antigènes, cela peut donner des indications utiles sur le nombre d'injections et le calendrier vaccinal. Concernant l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins des tests immunologiques comme Elisa sont utilisées. (32)

### 5.1.7.2. Essais de phase II

Ils visent à évaluer l'efficacité potentielle du vaccin dans des conditions d'exposition expérimentale lors de la phase IIa ou naturelle lors de la phase IIb à l'infection.

Pour les candidats vaccins antimalariques, on utilise des vecteurs infectés afin de tester les vaccins dirigés contre les stades pré-érythrocytaires du parasite.

En général les piqûres de cinq anophèles suffisamment infectés permettent d'assurer l'infection d'un individu non immun. Les chercheurs réalisent des frottis sanguins et des PCR en temps réel pour surveiller la parasitémie sanguin des volontaires avant qu'ils ne tombent malades.

Pour les vaccins dirigés contre les stades sanguins asexués, les chercheurs ont mis au point des modèles d'infections expérimentales par des hématies parasitées. Cela a permis l'évaluation de l'impact d'une vaccination sur le taux de croissance parasitaire par technique de PCR en temps réel. La limite de ce modèle est la possibilité de transmission d'un agent pathogène non identifié lorsque de test à des nombreuses maladies infectieuses au préalable. Cette phase fait appel à plusieurs dizaines de volontaires en général.

Dans les essais de phase IIb menés en zone d'endémie, les individus sont naturellement exposés à la transmission du paludisme. L'efficacité vaccinale est généralement évaluée par rapport au risque de nouvelle infection après une cure médicamenteuse radicale ou au risque d'accès palustre simple.

Le risque d'infection peut être estimé par la latence de la réapparition d'une parasitémie sanguine. Le risque d'accès palustre peut aussi être estimé par le délai jusqu'à la survenue du premier accès palustre mais il est préférable de l'évaluer par le nombre total d'accès palustres survenus pendant le suivi. Un candidat vaccin peut en effet seulement retarder les survenues d'accès sans en diminuer significativement le nombre.

La durée de surveillance de l'efficacité du candidat vaccin devrait idéalement être d'un à deux ans. Les essais de phase IIb impliquent quelques centaines d'individus et sont effectués contre un placebo (en pratique un vaccin protégeant contre une autre maladie que le paludisme). (31)

#### 5.1.7.3. Essais de phase III

Les essais de phase III sont effectués dans les populations cibles naturellement exposées au paludisme qui bénéficieront du vaccin s'il reçoit finalement son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ces essais ont pour objectif de démontrer l'efficacité du vaccin dans des conditions normales d'administration. A L'heure actuelle, seul le Mosquirix® est en essai de phase III.

Les essais de phase III pourraient impliquer quelques centaines à quelques milliers de personnes, voire plus si un vaccin doit être évalué sur les formes graves du paludisme. Concernant le Mosquirix®, 16.000 enfants dans sept pays africains (Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambique, Tanzanie) ont été vaccinés au cours des essais de phase III. (31)

#### 5.1.7.4. Les évaluations de la phase IV

Elles ont lieu, à posteriori après délivrance de l'Autorisation de mise sur le marché du vaccin. Elle vise à identifier leurs effets indésirables rares sur plusieurs milliers ou dizaines de milliers de personnes.

La phase IV offre ainsi l'opportunité d'évaluer l'efficacité des vaccins contre les formes graves et la mortalité palustre par des études cas témoins. (31)

#### 5.1.8 Interactions immunitaires VIH et paludisme

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est transmis principalement par voie sexuelle, transfert de sang infecté, par voie maternofoetale lors de la grossesse et lors de la délivrance.

Il s'agit d'un rétrovirus ayant la spécificité de coloniser des cellules du système immunitaire et notamment les lymphocytes T CD4+. Le VIH provoque une destruction de ces lymphocytes T CD4+ entraînant une baisse de l'immunité cellulaire.

Or les lymphocytes T CD4 jouent un rôle majeur dans les réponses Th1 et Th2 lors d'une infection par le Plasmodium. Le VIH augmente donc le nombre de récurrences du paludisme comme cela a été démontré en 2000 dans une étude réalisée au Ouganda. Il a été mis en évidence que le risque de développer un accès palustre

était 2,5 fois plus important chez les personnes séropositives, et avec un risque maximum chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 en dessous des 200/ $\mu$ l et cela indépendamment des modalités de transmission du vecteur. (32)

## 5.2 Essais sur le terrain et questionnement concernant les avancées

### 5.2.1 Les populations cibles

Le développement des vaccins anti malariques peut être approché sous deux angles distincts. D'une part, on peut mettre à profit le développement d'un vaccin protégeant toutes les manifestations de la malaria chez les voyageurs ou les soldats. D'autre part, il peut s'avérer utile de développer des outils thérapeutiques sur des populations fragiles comme chez les jeunes enfants et les femmes enceintes vivant dans les régions endémiques.

#### 5.2.1.1. Les nourrissons

Les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 12 mois représentent l'un des groupes les plus vulnérables touchés par le paludisme. Cependant, le paludisme congénital à *Plasmodium falciparum* est rare (< 1 %), y compris en zone d'endémie. Cela s'explique par une « résistance naturelle » du nouveau-né grâce surtout à deux facteurs :

- la transmission transplacentaire des anticorps maternels
- la présence d'hémoglobine F (HbF), défavorable à la croissance plasmodiale dans les hématies.

Cette protection médiée par les anticorps maternels disparaît progressivement après les premiers mois de vie. En effet, d'une part, l'hémoglobine Hb F est remplacée par l'Hb A et d'autre part les anticorps maternels disparaissent.

En dehors des mesures classiques de prévention et de prophylaxie, on pourrait conseiller aux mères résidant en zone endémique d'allaiter les enfants. En effet, l'allaitement maternel serait protecteur grâce à sa carence en acide para-amino-benzoïque, nécessaire à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des plasmodies, et grâce à la présence de lactoferrine et d'immunoglobulines A (IgA) qui inhibent in vitro la croissance du plasmodium.

La vulnérabilité de l'enfant varie selon le faciès épidémiologique. En zone de forte transmission, les premières manifestations cliniques de la malaria apparaissent vers l'âge de 3 mois. (34)

### 5.2.1.2. La femme enceinte

Le paludisme et la grossesse sont deux situations qui s'aggravent mutuellement. En effet, il est plus grave et plus fréquent au cours de la grossesse, provoquant une importante morbidité et mortalité maternelle, fœtale et périnatale.

Les effets de la malaria sont très variables selon le taux d'immunité du sujet. Les stimulations antigéniques répétées dues aux piqûres continues de moustiques entraînent un certain degré d'immunité dû aux IgG, ayant une spécificité pour des antigènes variants de surface. Les conséquences seront-elles différentes selon l'immunisation d'une femme ou non.

Concernant les femmes vivant en zone endémique, la grossesse est marquée d'une certaine diminution de l'immunité acquise, surtout chez la primigeste, entraînant donc une augmentation de la fréquence et de l'intensité de la parasitémie. Le taux des anticorps est un peu modifié mais une immunité résiduelle persiste, le paludisme reste assez souvent latent et n'est suspecté à la naissance que devant une anémie et le faible poids du nouveau-né.

La première grossesse réactive plus le paludisme que les grossesses ultérieures et le paludisme est plus fréquent et plus grave chez la primipare et son nouveau-né. En effet, l'utérus et le placenta forment une nouvelle localisation pour les parasites. Il est très probable que cela induise une réponse locale, apportant une certaine protection contre les infestations ultérieures. La parasitémie diminue avec la parité et l'âge de la mère.

Une étude réalisée en Gambie montre nettement la prépondérance du paludisme chez les primipares, en zone rurale avec un maximum au 2<sup>e</sup> trimestre.

Une autre étude au Burkina Faso a confirmé l'infestation plus importante chez les primipares que chez les multipares, avec en outre une prévalence plus élevée en décembre, saison chaude (32 %) qu'en mai, saison fraîche (12 %).

Le fœtus est en général protégé par les anticorps maternels, expliquant le taux relativement faible de paludisme congénital (0,5 %) (35).

#### 5.2.1.2.1 Le retentissement de la grossesse sur le paludisme

La grossesse, véritable « stress » immunologique, provoque une chute de l'immunité anti-palustre et, de ce fait, peut démasquer un paludisme latent, ou favoriser la survenue de formes graves (accès pernicieux).

Le taux d'infestation du placenta est toujours supérieur à celui du sang et dans certains cas une parasitémie peut être absente de la voie sanguine.

Ainsi, à Panama, sur 400 placentas examinés, 11 étaient parasités, alors que les frottis sanguins des mêmes patients étaient négatifs. Il en a été de même à Dakar, où, sur 130 placentas, 15 % étaient positifs contre seulement 1,6 % des prélèvements de sang fœtal.

Les conséquences sont différentes selon le taux d'endémicité paludéenne de la région. En zone holoendémique et hyperendémique, l'immunité est stable et les manifestations pathologiques sont donc rares.

En zone d'hypoendémique, l'immunité est précaire et le risque de contracter un paludisme patent est assez élevé chez la femme enceinte.

Les symptômes classiques du paludisme sont accentués. Quel que soit le stade de la grossesse, *Plasmodium falciparum* risque toujours d'évoluer, sans traitement, vers l'accès pernicieux.

En fin de grossesse, il y a souvent un risque de reviviscence et il n'est pas rare de constater, lors d'une crise aiguë de paludisme, un accouchement prématuré avec parfois une mort subite de la mère dans les suites immédiates.

La malaria est la principale cause d'anémie au cours de la grossesse qui apparaît vers la 20<sup>e</sup> semaine. Elle est très importante les primipares et s'aggrave parallèlement aux nombres d'accès de paludisme. L'anémie sévère élève le risque de la mortalité maternelle et fœtale.

Les formes graves sont rares et semblent plus fréquentes en fin de grossesse. L'accès pernicieux entraîne une mortalité maternelle élevée et une mort fœtale *in utero* quasiment constante (35).

#### 5.2.1.2.2 Le retentissement du paludisme sur la grossesse

Une femme enceinte contractant la malaria peut développer une grossesse pathologique.

Les accès répétés du paludisme peuvent perturber le fonctionnement hypophysaire et entraîner une stérilité. Par ailleurs, la nidation peut être perturbée chez les femmes atteintes de paludisme viscéral évolutif, avec une splénomégalie importante.

Au début, le paludisme entraîne une accentuation des « signes sympathiques » de la grossesse. Dans les grossesses avancées, il existe une corrélation entre le taux de parasitémie et la durée de la fièvre d'une part et le risque d'avortement d'autre part, surtout en zone endémique. La mort fœtale *in utero*, l'accouchement prématuré et l'hypotrophie fœtale sont plus fréquents.

Le paludisme provoquant une hémolyse aggrave une anémie déjà fréquente dans ces régions, du fait de la malnutrition et d'une carence martiale.

Le placenta est un important réservoir de parasites, même sans parasitémie décelable. Les lésions placentaires à type de réponse inflammatoire et hormonale sont plus fréquentes chez la primipare. Les placentas de mères impaludées ont habituellement un poids plus faible que les placentas sains. L'envahissement du placenta par les parasites entraînent une diminution de la circulation sanguine au niveau du placenta ayant pour conséquence

une diminution du passage transplacentaire des éléments nutritifs pour le fœtus et donc un ralentissement de la croissance fœtale (35).

Au cours de sa vie, le parasite passe successivement par plusieurs stades avec des phases d'intense multiplication asexuée chez l'homme dans les cellules du foie (phase hépatique) puis dans les globules rouges du sang (phase érythrocytaire) et une phase de reproduction sexuée suivie de multiplication, chez l'insecte. En résulte l'une des difficultés majeures dans la mise au point d'un vaccin contre le plasmodium. Chaque stade se termine par la libération d'un parasite d'une forme différente, donc porteur d'antigènes différents et induisant des réponses immunitaires différentes, ce qui complique d'autant la recherche d'un vaccin.

## 5.2.2 Les candidats vaccins

### 5.2.2.1 Les vaccins à ADN

Il s'agit d'une nouvelle méthode de vaccination, basée sur l'injection d'ADN. L'immunisation repose sur l'administration de l'antigène d'intérêt vaccinal, par voie sous-cutanée ou intramusculaire sous la forme d'un plasmide recombinant.

Les premières études sur ce mode de vaccination mettaient en expérience le transfert dans le noyau de la cellule hôte d'ADN inséré dans le plasmide et la synthèse d'antigène codé par l'ADN cloné, dans des cellules infectées par des bactéries entériques invasives.

Plus tard, d'autres expériences in vivo ont montré que le transfert d'ADN dans les cellules hôtes entraînent une réponse immunitaire humorale (systémique) et cellulaire (cytotoxique) notamment lors d'injection de souche vivante de virulence atténuée de *Salmonella typhimurium* sur des souris non immunes.

Concernant le paludisme, la mise au point de vaccins à ADN repose sur l'insertion de séquences d'ADN de *Plasmodium falciparum* de d'ADN plasmidique qui code pour un ou plusieurs antigènes du parasite. (36)

Ce procédé de vaccination apporterait divers avantages :

- Il induit des réponses immunitaires humorales et cellulaires cytotoxiques peuvent être induites ainsi que la prolifération de cellules CD8
- Il peut induire une immunité à long terme
- les antigènes sont produits dans leur forme native et permette une réponse rapide et adaptée du système immunitaire
- Il nécessite un nombre limité d'injections pour permettre une protection durable et efficace

- Il permet un procédé de production rapide et les vaccins sont plus facilement modifiables et combinables.

Des essais expérimentaux sur des populations simiesque *Aotus* utilisant un vaccin à ADN ciblant les stades pré-érythrocytaires ont montré un excellent profil de sécurité dans les études de phase 1 ainsi qu'une bonne immunogénéicité cytotoxique, cependant la réponse humorale étaient nulles.

Ce vaccin le MUSTDO5 (Multi Stage DNA vaccine Operation, 5 antigens) est une combinaison de plasmides contenant de l'ADN parasitaire codant pour les protéines CSP, TRAP, Exp-1 (Exported Protein 1), LSA1 et LSA3 (Liver Stage Antigen 1 et 3), associée à un adjuvant, le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor). (37)

Les études de phase II ont été ensuite abandonnées par faute de résultats pertinents.

### 5.2.2.2 Les vaccins ciblant la phase sexuelle du parasite

Le vaccin bloquant la transmission (Transmission-blocking Vaccine ou TBV) ciblent des antigènes des stades sexués exprimés chez le moustique contre lesquels des anticorps seraient induits chez l'homme. En effet, le moustique ingère ces anticorps au moment d'un repas sanguin et l'interaction antigène-anticorps a lieu chez le moustique en bloquant la division sexuée du parasite avec arrêt de la production de sporozoïtes et de la transmission.

Ce type de vaccination aurait pour but de limiter la transmission des parasites de l'homme au vecteur et non de protéger l'individu vacciné. Elle nécessiterait une couverture vaccinale optimale car en effet un petit nombre d'individus infectés suffirait au maintien de la transmission des espèces plasmodiales.

Ces candidats vaccins seraient utiles dans des régions où la transmission du paludisme est faible et instable en association avec d'autres outils thérapeutiques ciblant d'autres stades du développement du parasite.

A l'heure actuelle, un nombre limité d'antigènes seraient susceptibles d'induire la production d'anticorps visant la phase sexuelle du cycle de multiplication du parasite : Pfs230, Pfs48/45, Pfs27/25, Pfs28, Pfs25 et Pfs16. Une étude sur Pfs25 et Pfs28 permet de corroborer la recherche de TBV ciblant ces deux antigènes. (38)

Les antigènes Pfs48/45 et Pfs230 sont typiques des antigènes de pré-fertilisation c'est-à-dire retrouvés au niveau des gamétocytes et des gamètes. Pfs25 et Pfs28 sont des antigènes post-fertilisation c'est-à-dire retrouvés au niveau du zygote fécondé.

Les protéines P48/45, P230, P25 et P28 ont fait l'objet d'études qui en évidence leur rôle fondamentale dans la formation des sporozoïtes. On peut toutefois se poser la question de leur immunogénéicité vis-à-vis d'autres antigènes ciblant d'autres phases du cycle. (38)

### 5.2.2.3 Les vaccins érythrocytaires

Les candidats vaccins ciblent de manière spécifique le stade sanguin du développement du parasite. Il n'empêche pas l'infection et la transmission du paludisme par l'anophèle mais évite le développement du parasite chez l'hôte.

Le globule rouge ne possédant pas à sa surface des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, de ce fait le parasite échappe aux agents responsables de l'immunité cellulaire.

Le concept des vaccins érythrocytaires réside dans le ciblage d'antigènes spécifiques à la surface du mérozoïte et à la surface de l'érythrocyte parasité par l'interaction anticorps-antigènes.

La surface du mérozoïte présente une multitude de protéines de surface ayant le potentiel de déclencher une réaction immunitaire avec production d'anticorps. Le parasite exprime aussi certains antigènes à la surface de l'érythrocyte infecté. Il est à noter que cette réaction immunitaire varie selon des différents paramètres : l'hôte, le parasite et les interactions liant le parasite et son hôte d'où la difficulté d'obtenir des résultats probants in vivo.

Parmi les cibles potentielles et faisant l'objet d'étude on peut retrouver :

- Mérozoïte Surface Protein-1 :

Il s'agit de la protéine la plus abondante à la surface du mérozoïte. Sa fonction n'est pas véritablement établie, à la lumière des éléments que nous avons au jour d'aujourd'hui, on sait qu'elle intervient dans le processus d'invasion de l'érythrocyte par le parasite.

Des études épidémiologiques ont permis d'établir une corrélation entre la présence et le titre d'anticorps anti-MSP1 (Mérozoïte Surface Protein-1) inhibant l'invasion des globules rouges et la protection contre le paludisme. MSP-1 a donc constitué une cible dans le développement d'un vaccin en se basant sur l'état de prémunition qui se met en place dans les populations vivant dans les zones endémiques.

Les études portant sur des vaccins ciblant MSP1 n'ont donné aucun résultat probant du fait de leur faible immunogénicité in vivo (25).

- Mérozoïte Surface Protein-2 :

Mérozoïte Surface Protein-2 (MSP-2) est également une protéine ubiquitaire à la surface du mérozoïte. A l'instar de la protéine MSP-1, sa fonction n'est pas encore établie mais on suppose qu'elle joue un rôle dans l'ancrage de l'érythrocyte dans la phase d'invasion du parasite de par sa localisation membranaire.

Les anticorps anti-MSP-2 ont permis d'établir une corrélation entre paludisme et prémunition. De ce fait MSP-2 est devenue une cible dans le développement de vaccin. Citons par un exemple, le vaccin Combinaison B, résultat d'une association d'antigènes parasitaires : RESA, MSP-1 et MSP-2. Les études de phase Iib ont montré une réduction significative des densités parasitaires.

Depuis d'autres candidats vaccins ciblant des variants alléliques des protéines MSP-1 et MSP-2 ont été la cible de recherche, mais de par leur profil sécuritaire insuffisant, les recherches ont été mises en suspens. (39)

- Mérozoïte Surface Protein-3 :

La protéine MSP-3 est retrouvée au niveau de la vacuole parasitophore et à la surface du mérozoïte.

Comme MSP-1 et MSP-2, MSP-3 est une potentielle cible d'un candidat vaccin dans la mesure où des études ont établi un lien de corrélation entre paludisme et prémunition naturelle.

Le travail mené par le laboratoire de Parasitologie de l'Institut Pasteur, dirigé par Pierre Druilhe, ont mis en évidence que anticorps anti-MSP3 sont corrélés à une protection, que cette corrélation est très forte et influence fortement le devenir clinique pendant une longue durée (6 ans). Cette corrélation a été constatée non seulement chez des adultes, mais également chez des enfants. (40)

En dépit de la petite taille de l'échantillon et l'incidence cumulative élevée dans tous les groupes, les auteurs confirment l'efficacité de MSP3 contre le paludisme chez l'enfant, au moins dans le court terme et concluent que les conclusions de cette étude justifient bien un nouvel essai de ce vaccin candidat. Il est à noter qu'une dose de ce candidat vaccin ne coûterait qu'une dizaine de centimes de dollars à produire, ce qui pourrait être un atout majeur dans des pays où l'accessibilité aux soins est précaire. (41)

- Erythrocyte Binding Antigen-175 :

Erythrocyte Binding Antigen-175 (EBA-175) est une protéine impliquée dans l'invasion de l'érythrocyte par liaison. Cette protéine pourrait s'avérer être une potentielle cible de candidats vaccins car des études sur certaines régions de la protéine EBA-175 ; notamment la région RII ; ont montré une immunogénicité intéressante.

Une étude concernant un candidat vaccin antipaludique : EBA-175 RII-NG administré par voie intramusculaire chez des adultes semi-immuns a été lancée en 2010 au Ghana.

Au cours de cette étude, les chercheurs ont proposé d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de 3 doses différentes l'antigène de liaison aux érythrocytes région II-non glycosylé (EBA-175 RII-NG) recombinant vaccin contre *Plasmodium falciparum* avec adjuvant d'Adju-Phos (adjuvant au phosphate d'aluminium) : 5, 20 et 80 microgrammes administrés en 3 doses à 0, 1 et 6 mois par voie intramusculaire injection à de jeunes adultes en bonne santé dans une zone d'endémie palustre. Finalisés en 2012, les résultats n'ont pas encore été publiés. (42)

- Serine Repeat Antigen 5 :

Serine Repeat Antigen 5 (SERA5) est une grosse protéine retrouvée principalement à l'intérieur de la vacuole parasitophore des schizontes et des trophozoïtes.

Un lien de causalité a été démontré entre la titration d'anticorps anti-SERA5 et la prémunition vis-à-vis du paludisme (43). Toshihiro Horii et son équipe ont observé que plus les anticorps dirigés contre cet antigène étaient nombreux, moins les manifestations cliniques sont sévères. Des expériences *in vitro* ont également démontré que ces anticorps inhibaient la réplication du parasite. Le candidat vaccin, également développé par l'équipe de Toshihiro Horii et son équipe ont donc développé un candidat vaccin appelé BK-SE36 élaboré à partir du SERA5 (mélangé à un gel d'hydroxyde d'aluminium) dans l'espoir d'induire une fabrication pérenne de ces anticorps. (43)

Il a tout d'abord été testé en phase Ia au Japon, sur une trentaine de volontaires sains japonais et 10 sous placebo. Le vaccin fut bien toléré avec une immunogénicité optimale. Une deuxième étude, randomisée en double aveugle, a donc été pratiquée, cette fois-ci à Lira (Ouganda), auprès d'une centaine d'adultes et d'enfants, tous immuns. La moitié a reçu deux injections de BK-SE36 séparées de 21 jours (1 dose entière ou une demi-dose), l'autre moitié deux injections de solution saline (placebo). (44)

Le candidat vaccin présente toujours une tolérance optimale et une efficacité au de la de 6 mois satisfaisante. En effet, seule 1 personne sur 4 ayant reçu BK-SE36 a été infectée la première année, contre près d'1 sur 2 sans BK-SE36. De plus, tous les sujets ayant reçu cette protéine recombinante ont eu une augmentation nette des anticorps. (45)

De ce fait, un essai clinique de plus grande ampleur est prévu incluant également des enfants de moins 5 ans.

Les recherches sur l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme se sont également portées sur la création de candidats vaccins chimériques, c'est-à-dire résultant de la recombinaison de deux différents anticorps.

Citons par exemple, le GMZ2 (hybride GLURP et MSP-3) et PfCP-2.9 (AMA1 et MSP-119) testés dans des phase I et II pour le GMZ2 et de phase I pour le PfCP-2.9. Une bonne immunogénicité et une bonne tolérance immunitaire sur ces deux candidats vaccins ont permis aux investigateurs d'envisager des études cliniques à plus grande échelle incriminant des populations pédiatriques de moins de 5 ans. (46)(47)

#### 5.2.2.4 Les candidats vaccins des stades pré-érythrocytaires

Les candidats vaccins ciblant les stades pré-érythrocytaires ont pour but d'obtenir une immunité vis-à-vis du paludisme. Parmi tous les candidats, on retrouve :

- Sporozoïte entier :

Le candidat vaccin PfSPZ, est constitué de sporozoïtes entiers, atténués par irradiation, dans l'impossibilité de se répliquer. Le vaccin candidat PfSPZ s'est bâti sur les expériences d'immunisation à l'aide des sporozoïtes entiers atténués par irradiation et ayant donné une protection complète dans les années 60-80.

Les études in vivo ont démontré une immunogénicité et une tolérance optimale permettant le lancement d'études cliniques dans des pays d'Afrique (48)(49).

- RTS,S/AS01 :

Il s'agit d'un candidat vaccin développé à partir de la protéine CSP. La Circum Sporozoïte est la protéine la plus abondante à la surface du parasite lorsque celui se trouve au stade de sporozoïte. Elle est impliquée dans l'ancrage et l'envahissement des hépatocytes.

Le RTS,S/AS01 est formé de protéines recombinantes contre *Plasmodium falciparum*. Distribué sous le nom commercial de Mosquirix, ce vaccin se présente sous forme d'une poudre de 25 microgrammes en suspension dans un solvant, indiqué pour une injection parentérale.

Il composé d'un principe actif, le RTS.S, lequel est constitué de :

- L'antigène RTS formée de la séquence répétitive de l'épitope de lymphocyte T de la protéine circumsporozoïte (CSP) du *Plasmodium* combinée à l'extrémité N-terminale de la protéine HbsAg de l'enveloppe du virus de l'hépatite B
- La protéine S de l'enveloppe du virus de l'hépatite B
- L'adjuvant AS01 formé de liposomes, de lipide A monophosphorylé et d'une saponine végétale 1.

Quant aux effets indésirables, les chercheurs ont rapporté un risque acceptable, toutefois, quelques cas de méningite et de convulsions ont été enregistrés.

Les résultats de l'essai concernant le vaccin nom de code RTS,S/AS01 ont été publié dans le Lancet en 2015.

Il s'agit d'un essai ouvert, il n'y a donc aucun double aveugle. Il y fut enrolé 8922 nourrissons et 6537 jeunes enfants issus d'Afrique sub-saharienne entre mars 2009 et janvier 2011, répartis, on nous dit, en 3 groupes :

- Le premier groupe reçut le Mosquirix©, trois doses à un mois d'intervalle et une quatrième dose après 20 mois.
- Le second groupe reçut trois doses de Mosquirix© à un mois d'intervalle puis une dose de vaccin « contrôle » à 20 mois.
- Le groupe « contrôle » reçut le vaccin « contrôle » à un, deux, trois puis 20 mois après le début de l'étude. (51)(52)

L'efficacité du candidat vaccin à moyen et long terme est décliné dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4 :** Efficacité du Mosquirix® en fonction du nombre de doses (51)(52)

	<b>Efficacité contre l'accès palustre simple</b>	<b>Efficacité contre l'accès palustre sévère</b>
Enfants âgés de 6- 12 semaines à la première dose		
3 doses	13%	34%
3 doses + la 4 <sup>e</sup> dose	16%	31%
Enfants âgés de 5 -17 mois à la première dose		
3 doses	19%	10%
3 doses + la 4 <sup>e</sup> dose	24%	37%

L'efficacité du vaccin ne dépasse pas les 40% et il diminue jusqu'à 10% dans les cas d'accès palustre sévère en l'absence de rappel (4<sup>e</sup> dose). Cette efficacité reste en dessous des 50% admis par l'OMS pour être approuvé. Cependant, au moment de l'étude, il s'agit du seul candidat vaccin capable d'apporter un tel niveau de protection contre le paludisme. Il faut donc relativiser de l'efficacité de ce candidat vaccin car il représente un poids en termes de santé publique. En effet, la modélisation sur l'impact d'un schéma à 4 doses estimait le nombre de cas évités de 16 000/100 000 vaccinés et le nombre de décès évité à 484/100 000 doses (le nombre de cas évités, correspondant à la somme des différences trimestrielles de l'incidence des cas entre les enfants du groupe témoin et les enfants vaccinés. (51)

Une récente étude publiée en septembre 2021 dans le New England Journal of médecine a permis de mettre en évidence une nouvelle approche thérapeutique dans la prise en charge du paludisme dans la population pédiatrique.

La méthode consiste en un rappel du vaccin du Mosquirix associée à des médicaments de chimioprophylaxie du paludisme avant la saison des pluies.

En effet, les essais cliniques ont permis le suivi pendant plus de trois ans de plus de six mille enfants âgés de 5 à 17 mois. Ces derniers étaient répartis dans trois groupes distincts :

- Le groupe ayant reçu les traitements médicamenteux : amodiaquine et Sulfadoxine-pyriméthamine
- Le groupe ayant reçu les injections de Mosquirix® seulement.
- Les groupe ayant reçu la combinaison des deux approches thérapeutiques.

L'étude révèle que la combinaison du Mosquirix® et des traitements médicamenteux à réduit de plus de 60% l'incidence liée au paludisme, plus de 70% le nombre d'hospitalisations et de 73% la mortalité infantile en comparaison aux deux approches seules.

Cette étude nous permet de nous rendre compte que la synergie de deux approches thérapeutiques à l'efficacité partielle permet d'obtenir une méthode de prophylaxie efficace et redoutable contre le *Plasmodium*. (53)

### 5.2.2.5 De nouveaux espoirs ?

#### i. R21/Matrix-M :

Ce candidat vaccin a été produit par une équipe d'Oxford et Novavax. Il est produit par l'expression de particules recombinantes de type viral de l'antigène HBs dans *Hansenula polymorpha*. Il est complété par un adjuvant vaccinal à base de saponine. On l'injecte aux patients dans la cuisse par voie intramusculaire.

L'essai de phase II mené en 2019 auprès de 450 enfants âgés de 5 à 17 mois à Nanoro au Burkina Faso, le vaccin de l'université d'Oxford a démontré une efficacité de 77% chez ceux ayant reçu une forte dose d'adjuvant, et de 71% pour ceux ayant une dose plus faible.

Ce vaccin a un profil de sécurité favorable et a été bien toléré. La majorité des événements indésirables étaient légers, l'événement le plus fréquent étant la fièvre. Aucun effet secondaire grave n'a été constaté. Trois vaccins ont été administrés à 4 semaines d'intervalle avant la saison du paludisme, avec une quatrième dose 1 an plus tard. (54)(56).

Le recrutement de 4 800 enfants dans quatre pays africains a débuté pour la phase finale des essais cliniques.

Ce candidat vaccin présente donc une efficacité bien au-delà de celle du Mosquirix et les années à venir nous permettront de corroborer ou non les résultats de la phase 2.

#### ii. Les vaccins à ARNm :

L'ARN messager (ARNm) ou acide ribonucléique messager est une molécule retrouvée dans toutes les cellules. Dans la cellule, un système permet la lecture de l'information codée dans l'ARNm et la convertit en protéine.

Ce procédé de vaccination consiste à administrer un ARNm correspondant à un « modèle » de fabrication d'une protéine (en général une protéine de surface) du pathogène. L'ARNm entre dans les cellules et parvient aux ribosomes qui sont le siège de la production des protéines. Il est à noter que l'ARNm se trouve exclusivement dans le cytoplasme et n'entre donc pas dans le noyau des cellules.

Nouvel arsenal thérapeutique, notamment mis en place dans la lutte contre la covid, les vaccins à ARNm constituent un nouvel espoir dans la lutte contre le paludisme, mais également dans des infections sexuellement transmissibles telle que le VIH.

Un candidat vaccin à ARNm est actuellement en cours de développement. Le laboratoire BioNTech a déclaré qu'elle évaluerait plusieurs candidats vaccins ciblant la protéine circumsporozoïte (CSP), ainsi que de

nouveaux antigènes découverts dans le cadre de la recherche préclinique, et qu'elle sélectionnerait les plus prometteurs pour un essai clinique qui devrait débiter d'ici la fin 2022. Il est à noter que les recherches sont soutenues par la commission européenne, l'OMS et la Fondation Gates.

Des scientifiques du Walter Reed Army Institute of Research et du Naval Medical Research travaillent sur un autre candidat vaccin à ARNm permettant la synthèse d'anticorps dirigés vers la protéine PfCSP. Les premiers résultats d'expériences réalisées sur des souris démontrent une réponse immunitaire contre le paludisme.  
(57)(58)

## 5.3 Intérêts et limites

### 5.3.1 Les difficultés de développement

Les difficultés en relation avec le développement d'un vaccin contre le paludisme résident d'un part dans la complexité du parasite et de son cycle de reproduction.

Il convient de distinguer les difficultés théoriques des difficultés rencontrées sur le terrain.

En effet, parmi les obstacles à surmonter dans la mise au point d'un vaccin on retrouve :

- la taille considérable du génome : 250 fois plus grand que celui des virus ou bactéries (supérieur à 6000 gènes sur 14 chromosomes)
- l'importance du polymorphisme génétique
- des cycles à plusieurs stades avec expression de différents gènes spécifiques de stade
- les parasites vivant dans différents compartiments cellulaires
- les parasites utilisant plusieurs stratégies pour échapper aux mécanismes de défense immunitaire de l'hôte
- l'absence d'immunité stérile observée dans les populations vivant en zone endémique
- les mécanismes de protection dans les populations semi-immunes ne sont pas bien connus
- les caractéristiques cliniques de la maladie qui diffèrent selon les populations touchées

En pratique, viennent s'ajouter d'autres problématiques liées à :

- l'absence de modèle animal répondant de manière significative au modèle humain
- au développement d'un vaccin pour quelle(s) population(s) cibles
- la sélection du/des stade(s) du cycle de multiplication du parasite
- au choix du/des antigène(s) du parasite
- faudrait-il combiner les antigènes pour une efficacité optimale ?
- l'utilisation d'adjuvants adaptés
- l'efficacité minimale requise pour qu'un soit utile en termes de santé publique ?
- la capacité de financement de la recherche vaccinale à moyen et long terme

Les investigations portant sur l'immunité humorale et cellulaire dans les études cliniques n'ont pas permis d'observer d'indicateur de protection suffisant jusqu'à maintenant.

Le manque de connaissance empêche la sélection d'antigènes et d'adjuvants définis et oblige les chercheurs à tester de manière extensive de nombreux candidats vaccinaux potentiels, à la fois dans le laboratoire et sur le terrain.

Enfin, les études cliniques sur les vaccins anti malariques sont conduites dans des pays où la perception de la maladie ainsi que de la recherche scientifique peut être très différente de celle des investigateurs qui appartiennent généralement aux pays industrialisés.

### 5.3.2 Faisabilité

La faisabilité un vaccin contre le paludisme est rendue envisageable grâce à plusieurs découvertes scientifiques majeures.

La première découverte est la prémunition naturelle qui s'installe graduellement chez les gens vivant dans des zones endémiques du paludisme : une immunité solide prévenant la mortalité et l'accès grave est acquise très rapidement, après un tout petit nombre d'infections, atout considérable pour un vaccin visant à réduire la mortalité et la morbidité grave, qui sont de première priorité en santé publique. L'immunité contre les formes non compliquées s'acquière plus lentement, après un grand nombre d'infections.

La deuxième découverte est un modèle dans lequel des sporozoïtes irradiés ont été délivrés via des piqûres de moustique à des volontaires. Quand, par la suite, ces mêmes volontaires ont été exposés à des moustiques infectés, les volontaires étaient protégés. La protection induite n'est pas spécifique de souche et dure au moins 9 mois. Ce type de vaccin, qui ne nécessite aucun adjuvant, mais seulement des sporozoïtes viables, capables de pénétrer dans les hépatocytes, mais incapable de s'y multiplier, serait idéal pour les voyageurs ou les situations épidémiques. Mais il est impossible de concevoir de mettre en place la logistique nécessaire pour vacciner en masse avec les centaines de piqûres requises pour induire la protection...

La troisième découverte consiste en des expériences qui démontrent l'efficacité de transfert passif d'immunité : un transfert passif d'immunoglobulines prélevées chez des individus semi-immuns a permis le traitement de la malaria clinique.

Enfin, les expériences de Freund utilisant des extraits parasitaires de stades sanguins avec un adjuvant de son invention ont montré, au cours des années 1940, que l'on pouvait induire une immunité très solide dans un modèle de paludisme expérimental chez le singe.

Elles ont même été parmi les premières vaccinations réussies contre le paludisme. De plus, l'immunisation avec des antigènes recombinants peut induire un blocage de la transmission.

La question de la durée de l'immunité protectrice est loin d'être une question secondaire, parce que même la protection acquise par les individus vivant en zone d'endémie semble être de courte durée. Elle a besoin d'être entretenue par des réinfections fréquentes, et elle est perdue en quelques années lorsque les sujets quittent une zone d'endémie. Cela ne signifie pas bien sûr qu'une protection de longue durée ne puisse pas être induite par la vaccination, soit parce que l'immunité vaccinale serait différente de l'immunité naturelle, soit parce que les infections ultérieures auraient un effet de rappel, mais qui risque lui-même d'être de courte durée.

« Les vaccins sont une technologie d'une grande élégance. Ils sont peu coûteux, facile à administrer, et ils protègent les enfants des maladies, c'est prouvé. Chez Microsoft, nous rêvions de technologies aussi puissantes tout en étant si simples (...) »

« Pays donateurs, vous devez accroître vos investissements dans les vaccins et l'immunisation, même si vous faites par ailleurs face à des crises budgétaires (...). Vous les 193 États membres, devez faire des vaccins le point central de vos systèmes de santé. » Bill Gates - Discours à l'Assemblée mondiale de la santé 2011

Le vaccin comme réponse à toutes les infections ? C'est ici la question à se poser en toute légitimité, et la réponse pourrait être nuancée.

Plus de 30 vaccins candidats contre le *Plasmodium falciparum* sont en phase de développement. Devant toutes ces possibles solutions, un seul vaccin, le Mosquirix a été évalué en essais cliniques de phase III.

Le Mosquirix a obtenu un avis réglementaire favorable de l'EMA pour son utilisation. Néanmoins, malgré cet avis favorable, il reste certains points à régler et d'autres points pourraient éventuellement être remis en question :

- l'efficacité et la protection modeste contre le paludisme chez les enfants dans les 12 mois suivants la vaccination
- l'atténuation drastique de son efficacité après la première année de vaccination
- les multidoses
- l'obligation de combiner la vaccination à d'autres méthodes préventives
- aucune prise en compte de possibles mutations du *Plasmodium falciparum*
- la difficulté de réunir des configurations optimales de vaccination sur le terrain afin de bénéficier de l'efficacité optimal du Mosquirix®.

La récente étude parue dans le New England Journal of Medicine permet de donner un nouvel espoir vis-à-vis de l'utilisation de vaccins en associations à des mesures de chimioprophylaxie usuelles en démontrant une efficacité remarquable. Il existe néanmoins d'autres pistes prometteuses tels que les vaccins à ARNm dont l'efficacité a été établie notamment dans la prophylaxie contre la COVID. (53)(56)(57)

## **6 CONCLUSION**

Le paludisme est une maladie parasitaire, potentiellement mortelle, transmise à l'homme par un moustique (l'Anophèle femelle). La maladie est évitable et guérissable même si elle continue à faire beaucoup de victimes. Les symptômes sont similaires à d'autres maladies comme la dengue ou Ebola, ce qui ne facilite pas le diagnostic. C'est une des maladies les plus meurtrières au monde : environ 40% de la population mondiale y est exposée. En 2019, on porte à 229 millions le nombre de cas dans le monde, avec un nombre de décès qui s'est élevée à 409 000 la même année.

Les enfants de moins de 5 ans constituent le groupe le plus vulnérable touché par le paludisme. Ils représentent 67% des décès à l'échelle mondiale et 94% de tous les cas touchent le continent africain. Le paludisme touche une centaine de pays dans le monde, particulièrement les zones tropicales d'Afrique, d'Asie et d'Amérique Latine. L'Afrique est, de loin, le continent le plus touché avec 90% des cas de paludisme recensés dans ses zones tropicales.

Le financement total destiné à la lutte antipaludique et à l'élimination de la maladie a été estimé à \$3 milliards de dollars, toujours en 2019. Les contributions des gouvernements des pays d'endémie ont atteint 900 millions de dollars, soit 31 % du financement total.

Depuis plus d'une vingtaine d'années, des recherches ont été amorcées sur la fabrication d'un vaccin efficace contre les populations à risques du paludisme et jusqu'il y a peu de temps seul le vaccin RTS,S/AS01 ou Mosquirix a vu aboutir ses essais et a obtenu un avis réglementaire favorable de l'EMA. Or, nous avons pu le voir, bien qu'innovant, son efficacité reste modeste lorsqu'il est utilisé seul. Une récente étude a permis de remettre le Mosquirix® sur le feu des projecteurs, car il s'avère qu'en utilisant ce dernier accompagné de mesures de chimioprophylaxie, l'incidence, le nombre d'hospitalisations et la mortalité s'en retrouvent drastiquement diminuée.

L'avènement des vaccins à ARNm pourrait également renforcer de manière décisive l'arsenal thérapeutique existant.

De nombreuses donations et investissements dans la recherche ont été fait pour le paludisme mais le Lancet nous indiquait que « les subventions accordées par la Fondation ne tiennent pas compte du fardeau que représente la maladie pour les plus démunis ». On entend par là qu'aujourd'hui, la pneumonie, la diarrhée et la sous-nutrition maternelle et infantile qui sont responsables de 75% des morts d'enfants, sont très peu financées par la Fondation. Ces maladies ne nécessitent pas la mise au point d'un nouveau vaccin mais des mesures de préventions et des traitements qui ne sont plus à prouver.

Se pose ici également une nouvelle question : que pourraient être les conséquences de l'éradication du paludisme dans le monde ? Si le taux de mortalité chute dans des pays où la démographie n'est pas contrôlée, il pourrait en résulter une aggravation des inégalités de répartition des ressources. Cela aurait pour conséquences de mettre à mal la stabilité économique et politique de ces pays. De ce fait, le paludisme joue-t-il le rôle de régulateur démographique ? Ou se trouve la place du paludisme à une époque où la surpopulation est devenue sujet d'actualité ?

## 7 Glossaire

**Algique** : Qui concerne la douleur, qui souffre de douleurs.

**Anémie** : Il s'agit d'une baisse anormale du taux d'hémoglobine dans le sang.

**Anucléé** : Cellule dépourvue de noyau.

**Adjuvant** : Produit ajouté à un autre pour renforcer ou compléter son action.

**Anthropophile** : Se dit des animaux (blatte, souris) et des plantes (ortie) que l'on rencontre surtout dans les lieux habités.

**Anatoxine** : Il s'agit d'une toxine ayant perdu ses propriétés toxiques mais conservant des propriétés immunisantes.

**Anatoxines diphtérique** : L'anatoxine diphtérique protège contre les effets généraux de la toxine diphtérique, mais non directement contre l'infection.

**Antifolinique** : Se dit de ce qui s'oppose à l'action biologique de l'acide folique.

**Biopsie** : La biopsie consiste à prélever un fragment de tissu ou d'organe (peau, foie, poumon, paroi du colon, glande, ganglion, etc.) .

**Cytokines** : Les cytokines sont des messagers solubles qui assurent les communications entre les cellules du système immunitaire.

**Cytotoxique** : Se dit d'un agent chimique ou biologique ayant la capacité d'être toxique pour les cellules, voire de les détruire.

**Chimiorésistance** : Résistance de cellules ou de micro-organismes à la chimiothérapie.

**Chimioprophylaxie** : La chimioprophylaxie vise essentiellement à prévenir la survenue d'une infection.

**Colostrum** : Le colostrum est une substance épaisse de couleur jaune-orangée produite par la glande mammaire de tous les mammifères femelles, qui a pour vocation de nourrir le nouveau-né dès sa naissance.

**Cytoplasme** : Le cytoplasme désigne le contenu d'une cellule vivante et la région comprise entre la membrane plasmique et le noyau d'une cellule eucaryote .

**Céphalée** : Les céphalées sont une douleur dans une partie de la tête, y compris le crâne, le haut du cou, le visage et l'intérieur de la tête.

**Diurèse** : Il s'agit du volume de la sécrétion urinaire

**Drépanocytose** : La drépanocytose, aussi appelée anémie falciforme, est une maladie génétique héréditaire touchant les globules rouges (ou hématies).

**Désoxyribonucléotide** : Acide nucléique caractéristique des chromosomes, constitué de deux brins enroulés en double hélice et formés d'une succession de nucléotides.

**Dyschromatopsie** : Il s'agit d'une déficience de la vision des couleurs La forme la plus connue en est le daltonisme.

**Endémie** : Présence habituelle d'une maladie dans une région déterminée.

**Erythrocytaire** : Relatif à l'érythrocyte, aussi appelée hématie, ou plus communément globule rouge, fait partie des éléments figurés du sang. Chez les mammifères c'est une cellule anucléée, tandis que chez les oiseaux c'est une cellule nucléée.

**Enzyme** : Substance organique produite par des cellules vivantes, qui agit comme catalyseur dans les changements chimiques.

**Gamétocyte** : Cellule germinale produisant, par le processus de la gamétogenèse, un gamète fécondant, ovule ou spermatozoïde.

**Gamétocytocides** : Se dit d'une substance de synthèse capable de tuer les gamétocytes présents chez l'Homme au niveau sanguin, en bloquant la respiration mitochondriale, plus spécialement les gamétocytes du genre *Plasmodium*.

**Glycosylé** : Se dit de l'hémoglobine possédant un glucose fixé sur un aminoacide terminal.

**Glycophorine** : La glycophorine A est la principale protéine membranaire intrinsèque de l'érythrocyte

**Holoendémique** : Désigne une transmission constante et élevée, entraînant une immunisation importante dans tous les groupes d'âge, et particulièrement chez les adultes.

**Hypoendémique** : Désigne une transmission faible avec des effets peu important sur la population.

**Hémoglobine** : Il s'agit d'une grosse molécule située à l'intérieur des globules rouges du sang qui lui confère sa couleur rouge.

**Hémolyse** : L'hémolyse consiste en la destruction des globules rouges présents dans le sang. L'hémoglobine libérée lors de cette destruction colore le sérum ou le plasma, plus ou moins fortement selon son degré, en rouge orangé.

**Hématophage** : Se dit d'un être vivant se nourrissant du sang d' animaux vivants pour survivre.

**Hépatomégalie** : L'hépatomégalie est une augmentation du volume du foie. Elle peut concerner un segment ou un lobe hépatique, ou être diffuse.

**Hypoglycémie** : L'hypoglycémie est la diminution anormale du taux de glucose dans le sang.

**Hématocrite** : L'hématocrite correspond au volume occupé par les globules rouges dans le sang par rapport au volume total de sang.

**Hémozoïne** : Le pigment paludique, connu sous le nom d'hémozoïne (HZ), est un polymère insoluble d' l'hème, produit par le parasite suite à la dégradation de l'hémoglobine dans le globule rouge parasité.

**Histocompatibilité** : Similitude entre les antigènes portés par les tissus de deux personnes, dépendant surtout de leur groupe tissulaire et prise en compte lors des greffes.

**Hématies :** Les hématies, aussi appelées érythrocytes ou globules rouges, sont des cellules sanguines indispensables à l'oxygénation de l'organisme. Elles assurent le transport des gaz respiratoires comme le dioxygène (O<sub>2</sub>) et le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>).

**Immunogène :** Capable de provoquer la formation d'anticorps.

**Immunogénicité :** Est dite immunogène une substance dotée du pouvoir de provoquer une réaction immunitaire.

**Ictère :** L'ictère, appelé couramment "jaunisse", est une coloration jaune ou jaunâtre de la peau et du fond de l'œil due à une augmentation de la concentration de bilirubine dans le sang (bilirubinémie).

**Immunoglobuline :** Une immunoglobuline est une protéine faisant partie de la famille des anticorps. L'immunoglobuline est un anticorps soluble, produite par des cellules du système immunitaire que l'on appelle les lymphocytes B.

**Insectifuge :** Se dit d'un produit ou une substance qui repousse les insectes

**Interleukine :** Molécule sécrétée par les lymphocytes ou par les macrophages et servant de messenger dans les communications entre les cellules du système immunitaire.

**Immunostimulant :** Se dit d'un produit ou d'un procédé qui stimule les défenses immunitaires (vaccin, par exemple).

**Lipoprotéine :** Une lipoprotéine est une association moléculaire formée par des lipides et des protéines. Ces molécules permettent aux lipides, peu solubles dans l'eau, de circuler dans le sang.

**Liposomes :** Les liposomes sont des vésicules sphériques de quelques dizaines à quelques milliers de nm de diamètre. Ces vésicules sont composées d'une ou de plusieurs bicouches lipidiques permettant de séparer un milieu intravésiculaire d'un milieu extérieur.

**Lactoferrine :** La lactoferrine est une glycoprotéine de la famille des transferrines qui se lie au fer et a des effets bactériostatiques, bactéricides, antiviraux, immunomodulateurs, anti-inflammatoires et protecteur de la muqueuse intestinale.

**Mérozoïte :** Un mérozoïte est une cellule fille d'un protozoaire parasite. Les mérozoïtes sont le résultat de la reproduction asexuée.

**Mésoendémique :** Désigne une maladie présente chez les petites communautés rurales avec une intensité variable selon les circonstances locales.

**Mérozoïte :** Un mérozoïte est une cellule fille d'un protozoaire parasite. Les mérozoïtes sont le résultat de la reproduction asexuée (schizogonie, mérogonie).

**Mitochondrie :** Les mitochondries sont des organites intracellulaires indispensables au fonctionnement des cellules eucaryotes. Elles sont le lieu de la production la plus importante d'Adénosine Triphosphate (ATP), le "carburant" énergétique des cellules.

**Macrophages** : Grande cellule ayant la propriété d'ingérer et de détruire de grosses particules (cellules lésées ou vieilles, particules étrangères, bactéries) par phagocytose. Les macrophages constituent, avec les polynucléaires, le premier mécanisme de défense cellulaire contre les agents infectieux.

**Nystagmus** : Le nystagmus est un mouvement rythmique des yeux qui peut avoir différentes étiologies.

**Oocyste** : L'oocyste correspond à l'œuf encapsulé chez des protozoaires dits sporozoaires (ou apicomplexés).

**Œdème** : L'œdème est un gonflement des tissus mous dû à une augmentation du liquide interstitiel. Le liquide est composé de manière prédominante d'eau, mais des protéines et des liquides riches en cellules peuvent s'accumuler en cas d'infection ou d'obstruction lymphatique.

**Œsophagite** : L'œsophagite est caractérisée par une inflammation de l'œsophage.

**Ookinète** : L'ookinète est une forme du *Plasmodium*. Les ookinètes se forment après la fécondation des gamètes mâles et femelles, dans la paroi intestinale du moustique.

**Plasmocytes** : Les plasmocytes représentent une population de lymphocytes B activés à un stade de différenciation terminale au cours duquel ils produisent des anticorps.

**Placebo** : Un placebo est un médicament ou un vaccin sans principe actif. Il n'a donc de ce fait aucun effet pharmacologique dans la pathologie qu'il est censé traiter.

**Pernicieux** : Dont l'évolution est très grave.

**Peptide** : Les peptides sont des chaînes courtes d'acides aminés qui fonctionnent comme des briques de construction pour les protéines (collagène, élastine, kératine, ...)

**Poliomyélite** : La poliomyélite est une maladie, transmise par un virus qui entraîne une atteinte neurologiques et notamment des paralysies.

**Parasiticide** : Un parasiticide ou antiparasitaire est un produit chimique capable de détruire les parasites.

**Phototoxicité** : La phototoxicité est une réaction cutanée causée par l'interaction entre certaines substances (comme les médicaments) et les effets de la lumière, habituellement la lumière solaire. Cela endommage les cellules. Cette réaction, sous forme d'éruption cutanée, survient peu après l'exposition au soleil ou aux rayons UV.

**Protéolyse** : La protéolyse décrit la décomposition des protéines en plus petits éléments, tels que des polypeptides ou des acides aminés.

**Primipare** : Dit d'une femme accouchant pour la première fois.

**Plasmide** : Un plasmide est une molécule d'ADN circulaire double brin, qui possède obligatoirement une origine de répllication, afin qu'il puisse se répliquer de manière autonome dans la cellule.

**Ribosomes** : Ce sont des organites présents dans le cytoplasme responsables de la production des protéines qui composent chacune de nos cellules.

**Sémiologie** : Discipline médicale qui étudie les signes (symptômes) des maladies.

**Splénomégalie :** Il s'agit d'une augmentation du volume de la rate (organe situé sous l'hypocondre gauche) dont le rôle est de produire des lymphocytes (globules blancs jouant un rôle important dans la défense immunitaire d' l'organisme) et de détruire les globules rouges anormaux ou trop vieux.

**Squalène :** Le squalène est un lipide naturel de la classe des triterpènes, abondant dans le foie de requin mais également présent chez les animaux supérieurs et chez l'homme (foie, sébum), dans les graines de céréales, l'huile d'olive.).

**Schizonticide :** Qualifie ou désigne une substance capable de tuer les schizontes.

**Sporogonie :** Elle consiste en la formation des sporozoïtes par méiose du zygote, le sporogone. Elle est un type de reproduction sexuée et asexuée. Elle implique la caryogamie, la formation d'un zygote, qui est suivie d'une méiose et d'une fission multiple. Il en résulte la production de sporozoïtes.

**Thalassémie :** Les thalassémies sont un groupe de maladies héréditaires dues à une perturbation de la fabrication d' l'une des quatre chaîne' d'acides aminés qui constituent l'hémoglobine.

**Ubiquitaire :** Se dit d'une entité retrouvée partout ou en grande quantité.

**Vacuole :** Enclave inerte se formant dans le cytoplasme de la cellule.

## 8 **Bibliographie**

1. **OMS** | L'OMS appelle à relancer la lutte contre le paludisme [En ligne] [Citation 26 mai 2021].  
<https://www.who.int/fr/news/item/30-11-2020-who-calls-for-reinvigorated-action-to-fight-malaria>.
2. **OMS** | Points essentiels: Rapport sur le paludisme dans le monde en 2019 [En ligne]. [Citation 04 novembre 2021].  
<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2019/World-Malaria-Report-2019-briefing-kit-fr.pdf>
3. **Ministère des solidarités et de la santé** | Paludisme. [En ligne]. [Citation 18 septembre 2021]  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/paludisme>
4. **Pasteur** | Dautry A. Le paludisme, du terrain au laboratoire. Page 2-6 [En ligne]  
[https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique\\_nous\\_soutenir/lip/lip70\\_paludisme-institut-pasteur.pdf](https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip70_paludisme-institut-pasteur.pdf)
5. **WHO** | World Health Organization. Malaria [En ligne].; [Citation 26 octobre 2020].  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
6. **Académie Nationale de Médecine** | Ambroise-Thomas P. La petite et la grande histoire du paludisme. [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<http://www.academie-medecine.fr/la-petite-et-la-grande-histoire-du-paludisme/>
7. **CANOPE** | Le-paludisme-l'histoire-190. Vidéo. [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/le-paludisme-l%E2%80%99histoire-190.html>
8. **OMS** | Le Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 en un clin d'œil. [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2019/fr/>
9. **Médecins sans Frontières** | Paludisme : la grande tueuse des enfants de moins de 5 ans [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://www.msf.fr/decryptages/paludisme-la-grande-tueuse-des-enfants-de-moins-de-5-ans>
10. **OMS** | World malaria report. Regional messaging. [Citation 03 octobre 2021].  
[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2020-regional-briefing-kit-eng.pdf?sfvrsn=3ff894\\_7&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2020-regional-briefing-kit-eng.pdf?sfvrsn=3ff894_7&download=true)
11. **Pharmacovigilance** | Recommandations sanitaires pour le voyageur. BEH 2019. [En ligne]. [Citation 29 oct 2020].  
<https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-br%C3%A8ve/recommandations-sanitaires-pour-le-voyageur-le-paludisme>
12. **ANOFEL** | Les références des Collèges : Parasitoses et mycoses - Réussir ses ECNi 2019 [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html#12>
13. **Medecine Tropicale** | Aubry P. et Gaüzère B. Paludisme [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>

14. **EM-Consulte** | Le Loup G. et Malvy D. Paludisme d'importation. [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://www-em-premium-com.ezproxy.univ-catholille.fr/article/237223/resultatrecherche/10>
15. **InfraVec2** | Photography *Anophele gambiae* [En ligne] [Citation 15 novembre 2020].  
<https://infravec2.eu/product/anopheles-gambiae-strain-kisumu-live-eggs/>
16. **Académie Nationale de Médecine** | Hommel M. Morphologie, biologie et cycle des *Plasmodium* parasites de l'homme. [En ligne] [Citation 29 décembre 2020].  
<https://www.academie-medecine.fr/morphologie-biologie-et-cycle-des-plasmodium-parasites-de-lhomme/?lang=en>
17. **Les anophèles** | Carnevale P. et Robert V. La transmission vectorielle des plasmodies humaines. IRD Editions Page 146 à 186 [En ligne] [Citation 15 septembre 2021]  
<https://books.openedition.org/irdeditions/10391?lang=en>
18. **WEHI** | Drew B. Malaria Lifecycle Part 1 : Human Host [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://www.wehi.edu.au/wehi-tv/malaria-lifecycle-part-1-human-host>
19. **WEHI** | Drew B. Malaria Lifecycle Part 2 : Mosquito Host [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://www.wehi.edu.au/wehi-tv/malaria-lifecycle-part-2-mosquito-host>
20. **HAL** | Staudt E-A. Un Vaccin contre le Paludisme: obstacles, espoirs et avancées. Thèse. [En ligne] [Citation 29 octobre 2020].  
<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738998>
21. **Journal of Cell science** | Bannister L.H. *Plasmodium falciparum* apical membrane antigen 1 (PfAMA-1) is translocated within micronemes along subpellicular microtubules during merozoite development. 2003. 16, 18 [En ligne]. [Citation 15 mai 2021]  
<https://journals.biologists.com/jcs/article/116/18/3825/27127/Plasmodium-falciparum-apical-membrane-antigen-1>
22. **Planet-Vie** | Le cycle de vie de *Plasmodium falciparum*. [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/eucaryotes-unicellulaires/le-cycle-de-vie-de-plasmodium-falciparum>
23. **Science direct** | Stahl J.P. Réanimation. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation a *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique. Elsevier Masson [En ligne]. [Citation 15 novembre 2020].  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1624069308000510?via%3Dihub>
24. **Revue médicale Suisse** | Nau J.Y. Nouvelles lumières sur les liens paludisme-thalassémie. Jean-Yves Nau. Numéro 150 Sexologie clinique. [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://www.revmed.ch/revue-medecale-suisse/2008/revue-medecale-suisse-150/nouvelles-lumieres-sur-les-liens-paludisme-thalassemie>
25. **Le quotidien du Médecin** | Drogou I. Comment la drépanocytose protège du paludisme. [En ligne]. [Citation 15 décembre 2020]  
<https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/comment-la-drepanocytose-protège-du-paludisme>

26. **EM-Consulte** | Wajcman H. Le déficit en glucose-6 phosphate déshydrogénase : protection contre le paludisme et risque d'accidents hémolytiques. 327, 8. 711 - 720 [En ligne]. [Citation 15 décembre 2020]  
<https://www.em-consulte.com/article/27156/le-deficit-en-glucose-6-phosphate-deshydrogenase-p>
27. **Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris** | Garcia A. et Cot M. Résistance constitutionnelle au paludisme : synthèse des hypothèses physiopathologiques. 7. [En ligne]. [Citation 15 décembre 2020]  
[https://www.persee.fr/doc/bmsap\\_0037-8984\\_1995\\_num\\_7\\_1\\_2404](https://www.persee.fr/doc/bmsap_0037-8984_1995_num_7_1_2404)
28. **Collège national de pharmacologie médicale** | Antipaludéens : Les points essentiels [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipaludeens-les-points-essentiels>
29. **SPF** | Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 19 mai 2020, n°Hors-série Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2020 (à l'attention des professionnels de santé) [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-19-mai-2020-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2020-a-l-attention-des-professionn>
30. **EM-Consulte** | Blin A. Principe de la vaccination. 57, 580. [En ligne] [Citation 29 octobre 2020].  
<https://www.em-consulte.com/article/1254770/principe-de-la-vaccination>
31. **Actualités pharmaceutiques** | Blin A. Les adjuvants vaccinaux. 58, 584. 52 - 55 [En ligne]. [Citation 29 octobre 2020].  
<https://www.em-consulte.com/article/1283763/les-adjuvants-vaccinaux>
32. **Actualités pharmaceutiques** | Rogier C. Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité. 36, 8. 414 - 422. [En ligne] [Citation 29 octobre 2020].  
<https://www.em-consulte.com/article/52437/vaccins-contre-le-paludisme-perspectives-et-realit>
33. **Revue médicale Suisse** | Schrupf D. Chappuis F. et Calmy A. Paludisme et VIH : quelles interactions ? 473, Médecine des voyages En ligne] [Citation 15 janvier 2021].  
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-473/paludisme-et-vih-quelles-interactions>
34. **Maladies Infectieuses** | Imbert P. et Minodier P. Paludisme de l'enfant. [En ligne]. [Citation 29 novembre 2020]  
<https://www-em-premium-com.ezproxy.univ-catholille.fr/article/1288567/resultatrecherche/1>
35. **Rev Francoph Lab.** | Bourée P, Bisaro F. Couzigou C. Paludisme et grossesse. 2008, 402, 63 -70.
36. **Médecine Sciences** | Labie D. Vers une vaccination contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* Volume 14 Page 500 à 502. [En ligne]. [Citation 10 février 2021]  
[https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1078/MS\\_1998\\_4\\_500.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1078/MS_1998_4_500.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

37. **Human Vaccines and Immunotherapeutics** | Richie T.L., Charoenvit Y., Wang R., Epstein J.E., Hedstrom R.C., et al. Clinical trial in healthy malaria-naïve adults to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity and efficacy of MuStDO5, a five-gene, sporozoite/hepatic stage *Plasmodium falciparum* DNA vaccine combined with escalating dose human GM-CSF DNA. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601132/>
38. **Eukaryot Cell.** | Saxena A., Wu Y., Garboczi D. *Plasmodium* P25 and P28 Surface Proteins: Potential Transmission-Blocking Vaccines. 2007 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17557884/>
39. **PLOS ONE** | McCarthy J.S., Marjason J., Elliott S., Fahey P., Bang G., et al. Phase 1 trial of MSP2-C1, a blood-stage malaria vaccine containing 2 isoforms of MSP2 formulated with Montanide® ISA, 720. [En ligne]. [Citation 23 mars 2021]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3176224/>
40. **PLOS Medecine** | Roussihlon C., Oeuvray C., Muler-Graf C., Grand A., Rogier C., et al Long-term clinical protection from *falciparum* malaria is strongly associated with IgG3 antibodies to merozoite surface protein 3, 320 [En ligne]. [Citation 23 mars 2021]. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0040320>
41. **The New England Journal of Medecine** | Odiomon B., Sirima S.B. et Druihle P. Protection against Malaria by MSP3 candidate vaccine. [En ligne].[Citation 23 mars 2021] <https://doi.org/10.1056/NEJMc1100670>
42. **Registre des essais cliniques - ICH GCP** | Essais cliniques sur Paludisme à *Plasmodium falciparum*: Placebo, Vaccin antipaludique EBA-175 RII-NG - [En ligne]. [Citation 23 mars 2021]. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT01026246>
43. **The Journal of biological Chemistry** | Aoki S., Li J., Itagaki S., Okech B.A., Egwang TG., et al. Serine repeat antigen (SERA5) is predominantly expressed among the SERA multigene family of *Plasmodium falciparum*, and the acquired antibody titers correlate with serum inhibition of the parasite growth. - [En ligne]. [Citation 15 avril 2021]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12244052/#affiliation-1>
44. **VIDAL** | Riviere J.P. Paludisme : BKSE36, un candidat vaccin. Phase 1b randomized trial and follow-up study in Uganda of the blood-stage malaria vaccine candidate BK-SE36 [En ligne]. [Citation 23 mars 2021]. <https://www.vidal.fr/actualites/13167-paludisme-bk-se36-un-candidat-vaccin-au-potentiel-prometteur.html>
45. **PLOS ONE** | Ntege E, Nirianne Q., Palacpac., Ntege E. et al. Essai randomisé de phase 1b et étude de suivi en Ouganda du candidat vaccin antipaludique au stade sanguin BK-SE36. [En ligne].[Citation 23 mars 2021]. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0064073>

46. **PLOS ONE** | Hu J., Chen Z., Gu J., Wan M., Shen Q., et al. Safety and immunogenicity of a malaria vaccine, *Plasmodium falciparum* AMA-1/MSP-1 chimeric protein formulated in montanide ISA 720 in healthy adults [En ligne] [Citation 23 mars 2021].  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2276862/>
47. **Pubmed** | Sirima S-B. Mordmüller B., Milligan P., Ateba Ngoa U. et al. A phase 2b randomized, controlled trial of the efficacy of the GMZ2 malaria vaccine in African children. [En ligne]. [Citation 23 mars 2021].  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477844/>
48. **Pubmed** | Sissoko M., Healy S., Katile A., Omaswa F. et al. Safety and efficacy of PfSPZ Vaccine against *Plasmodium falciparum* via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomised, double-blind phase 1 trial from Lancet [En ligne]. [Citation 31 mars 2021].  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216244/>
49. **Lancet Infectious Diseases** | Sissoko M.S., Healy S.A., Katile A., Omaswa F. et al. Safety and efficacy of PfSPZ Vaccine against *Plasmodium falciparum* via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomised, double-blind phase 1 trial. 17, 5, 498-509. [En ligne][Citation 31 mars 2021].  
<https://www-em-premium-com.ezproxy.univ-catholille.fr/article/1130262/resultatrecherche/1>
50. **The Pan African Medical Journal** | Vandoolaeghe P., Schuerman L. Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination. 40. [En ligne]. [Citation 31 mars 2021]  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6201624/>
51. **Lancet Lond Engl** | RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. [En ligne]. [Citation 19 juin 2021]  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913272/>
52. **EMA** | Mosquirix product information. [En ligne]. [Citation 04 juillet 2021]  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-product-information/mosquirix-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-product-information/mosquirix-product-information_en.pdf)
53. **New England Journal of Medicine** | Chandramohan D., Zongo I., Sagara I., Carins M. et al. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. [En ligne]. [Citation 21 septembre 2021]  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026330>
54. **Allo docteurs** | Paludisme : feu vert pour un vaccin à l'efficacité nuancée. 2015 [En ligne]. [Citation 31 mars 2021].  
[https://www.allodocteurs.fr/maladies/maladies-infectieuses-et-tropicales/paludisme/feu-vert-pour-le-premier-vaccin-anti-paludisme\\_16990.html](https://www.allodocteurs.fr/maladies/maladies-infectieuses-et-tropicales/paludisme/feu-vert-pour-le-premier-vaccin-anti-paludisme_16990.html)

55. **The Lancet** | Dattoo M., HNatama M., Somé A., Traoré O. et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. 87, 10827. 1809 à 1818 [En ligne]. [Citation 18 juin 2021].  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621009430>
56. **Le Monde avec AFP** | Un candidat vaccin contre le paludisme soulève de nouveaux espoirs. Article [En ligne]. [Citation 21 juin 2021].  
[https://www.lemonde.fr/afrique/article/2021/04/24/un-candidat-vaccin-contre-le-paludisme-souleve-de-nouveaux-espoirs\\_6077905\\_3212.html](https://www.lemonde.fr/afrique/article/2021/04/24/un-candidat-vaccin-contre-le-paludisme-souleve-de-nouveaux-espoirs_6077905_3212.html)
57. **NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases** | [En ligne]. [Citation 20 septembre 2021]  
<https://www.genengnews.com/news/preclinical-study-shows-mrna-vaccine-confers-sterilizing-immunity-against-malaria/>
58. **Nature** | Mallory K., Taylor J., Zou X., Waghela I. et al. Messenger RNA expressing PfCSP induces functional, protective immune responses against malaria. [En ligne]. [Citation 20 septembre 2021]  
<https://www.nature.com/articles/s41541-021-00345-0>

N° d'identification : 11929C

## **TITRE**

**PALUDISME : Limites et intérêts des vaccins adaptés à la population pédiatrique**

Thèse soutenue le 27 septembre 2021

**Par CRUMBACH Brice**

## **9 RESUME :**

**Le paludisme est une maladie transmise par un parasite qui utilise un vecteur : le moustique.**

**Elle est responsable de millions de décès dans le monde tous les ans et notamment dans les populations à risques : femmes enceintes et les nourrissons.**

**A l'heure actuelle, il existe un arsenal varié pour lutter à la fois contre le vecteur et également contre le parasite mais nous sommes confrontés à l'apparition de résistances concernant certains traitements médicamenteux.**

**Depuis une vingtaine d'années, des équipes de scientifiques travaillent sur l'élaboration de vaccins dont l'innocuité et l'absence d'effets indésirables graves permettraient leur utilisation dans ces populations à risques.**

**L'exercice de cette thèse a pour but de mettre en exergue les avancées dans le domaine de la vaccination dans la lutte contre le paludisme et également d'y comprendre les limites et les difficultés rencontrées par les chercheurs.**

**MOTS CLES :** paludisme, vaccins, médicaments, femme enceinte, nourrissons.

<b>Directeur de thèse</b>	<b>Intitulé du laboratoire</b>	<b>Nature</b>
<b>Mme CAPIZZI Sandrine</b>		<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/>
		<b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/>
		<b>Thème</b> <b>5</b>

### **Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales**

**2 – Hygiène/Environnement**

**3 – Médicament**

**4 – Alimentation – Nutrition**

**5 - Biologie**

**6 – Pratique professionnelle**

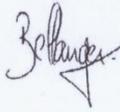
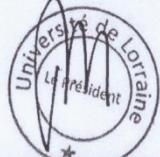
## DEMANDE D'IMPRIMATUR

FACULTE DE PHARMACIE

22 SEP. 2021

Date de soutenance : 27 septembre 2021

ARRIVÉE

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : CRUMBACH Brice</p> <p><u>Sujet</u> : Paludisme : Limites et intérêts des vaccins adaptés à la population pédiatrique</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Xavier BELLANGER, Maître de Conférences      Directeur : Mme. Sandrine CAPIZZI, Maître de Conférences      Juges : Mr. Antoine TARTARE, Pharmacien      Mme Florence MAYER, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 31 aout</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center"><i>Xavier BELLANGER</i>      <i>Sandrine CAPIZZI</i></p> <p align="center">      </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 4.09.2021</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 17 SEP. 2021</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 11929C</p>