

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2023 – 2024

N° Thèse : 31

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par ALWAN Mayah

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 JUIN 2024

État des connaissances sur la vaccination contre le paludisme

Directrice de thèse : Pr DIMIER-POISSON Isabelle

JURY

Président : DIMIER-POISSON Isabelle – *Professeure des Universités – Faculté de Pharmacie – Université de Tours*

Membres :

M. FAURICHON DE LA BARDONNIE Hervé – *Docteur en Pharmacie – Pharmacien titulaire à Joué-Lès-Tours*

M. EL KHALIL Abderrahmane – *Docteur en Pharmacie – Pharmacien adjoint à Ligny le Ribault*

M. MANDRON Benjamin – *Docteur en Pharmacie – Pharmacien titulaire à Fondettes*

ANNÉE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU,
Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTE PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
----------------------	-----------------	-------------------------

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTE PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & EPIDEMIOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres 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.

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Date : 18/06/2024

L'étudiante : Mayah ALWAN

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à ma directrice de thèse, Madame Isabelle DIMIER-POISSON, pour m'avoir proposé un sujet aussi intéressant et pour son implication tout au long de la rédaction de ma thèse. Vos conseils et votre soutien m'ont été d'une grande aide pour la réussite de ce travail.

Je remercie Monsieur Hervé DE LA BARDONNIE, Monsieur Abderrahmane EL KHALIL et Monsieur Benjamin MANDRON d'avoir accepté de faire partie du jury.

Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture de mon travail.

Je remercie mes parents, mes frères et ma belle-sœur de m'avoir soutenu et motivé tout au long de mes années d'études et tout au long de l'écriture de cette thèse.

À mes parents, merci pour votre amour inconditionnel, pour vos sacrifices et pour vos encouragements constants. Merci de m'avoir offert les meilleures conditions qui puissent exister afin de réussir mes études.

Enfin, je souhaite remercier mes amies, en particulier Tikida, pour les moments inoubliables que nous avons passé ensemble. Merci pour votre soutien moral et pour votre aide durant mon parcours universitaire.

Table des matières

Introduction	1
I. CONTEXTE ET EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME	3
1. HISTORIQUE	3
2. FACTEURS INFLUENÇANT LA TRANSMISSION DU PALUDISME	4
2.1 <i>Le climat</i>	4
2.2 <i>Les caractéristiques du vecteur</i>	5
2.3 <i>Les caractéristiques de l'hôte</i>	5
3. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DU PALUDISME DANS LE MONDE	6
4. QUELLES SONT LES STRATEGIES MISES EN PLACE ENTRE 2000 ET 2021 DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME ? ..	8
4.1 <i>De nouvelles approches thérapeutiques chez les populations à risque</i>	8
4.2 <i>Des programmes nationaux et régionaux de lutte contre le paludisme</i>	8
5. APERÇU DE L'IMPACT DE LA PANDEMIE DE COVID-19 SUR LE PALUDISME	9
5.1 <i>Les débuts de la pandémie de COVID-19</i>	9
5.2 <i>Les effets de la lutte contre le COVID-19 sur le paludisme</i>	9
5.3 <i>L'impact de la pandémie de COVID-19 sur le traitement et la prévention du paludisme</i>	10
5.3.1 COVID-19 et paludisme sur le continent africain	10
5.3.2 Chloroquine et hydroxychloroquine, une utilisation controversée	11
5.3.3 Distribution de moustiquaires durant la pandémie de COVID-19	12
II. CYCLE DE DEVELOPPEMENT DE <i>PLASMODIUM</i>	13
1. CYCLE EXO-ERYTHROCYTAIRE – PHASE HEPATIQUE	14
2. CYCLE ERYTHROCYTAIRE ASEXUE	15
3. INVASION DES HEPATOCYTES PAR LES SPOROZOÏTES	16
3.1 <i>Structure des sporozoïtes</i>	16
3.1.1 <i>Structure générale</i>	16
3.2 <i>Motilité des sporozoïtes et invasion des cellules hépatiques</i>	16
4. LES MEROZOÏTES ET LE CYCLE ERYTHROCYTAIRE	18
4.1 <i>Structure générale du mérozoïte</i>	18
4.2 <i>Adhésion des mérozoïtes aux érythrocytes</i>	19
4.3 <i>Protéines jouant un rôle dans l'invasion de l'érythrocyte par le mérozoïte</i>	20
4.3.1 AMA-1	20
4.3.2 EBL et PfRHs	21
III. DIAGNOSTIC	21
1. DIAGNOSTIC CLINIQUE DU PALUDISME	21
1.1 <i>Paludisme simple</i>	21
1.2 <i>Paludisme sévère</i>	22
2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME	22
IV. IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE DU PALUDISME	23
1. COUTS DIRECTS	24
2. COUTS INDIRECTS	24
3. PALUDISME CHEZ LES ENFANTS	25
V. IMMUNITE	25
1. IMMUNITE NATURELLEMENT ACQUISE	25
2. MECANISMES IMPLIQUES DANS LES DEFENSES DE L'HOTE	26
2.1 <i>Immunité innée</i>	26
2.1.1 Monocytes	27
2.1.1.1 Rôle du récepteur CD36 dans le paludisme grave	27
2.1.2 Cellules dendritiques	27

2.1.3.	Rôle des cellules NK et de l'IFN- γ	28
2.2.	<i>Immunité adaptative</i>	29
2.2.1.	Réponses cellulaires.....	29
2.2.2.	Réponse humorale	31
VI.	LUTTE CONTRE LE PALUDISME	32
1.	TRAITEMENTS CURATIFS	32
1.1.	<i>Traitement du paludisme à P. falciparum</i>	32
1.1.1.	Paludisme non compliqué.....	32
1.1.2.	Paludisme grave	33
2.	MESURES PROPHYLACTIQUES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME	33
2.1.	<i>Chimio prophylaxie des voyageurs</i>	33
2.1.1.	Doxycycline	34
2.1.2	Méfloquine	35
2.1.3	Atovaquone-proguanil	35
2.2	<i>Mesures préventives contre les piqûres de moustiques</i>	35
2.2.1	Lutte antivectorielle	35
2.2.1.1	Moustiquaires imprégnées d'insecticides et pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent.....	36
2.2.1.2	Protections individuelles contre les piqûres de moustiques et conseils à l'officine pour les voyageurs	36
i.	Les répulsifs cutanés	37
2.2.2	Autres mesures antivectorielles	38
2.2.2.1	Lutte anti-larvaire	38
2.2.2.2	Projet Target Malaria	38
2.2.2.3	Nouvelle technologie « Ifegenia »	39
VII.	VACCINATION CONTRE LE PALUDISME	40
1.	DIFFICULTES DE LA MISE EN PLACE D'UN VACCIN ANTIPALUDIQUE	40
2.	LES VACCINS ANTIPALUDIQUES	41
2.1	<i>Vaccins ciblant le cycle pré-érythrocytaire</i>	42
2.1.1	Vaccins à micro-organismes vivants atténués	42
2.1.1.1	Sporozoïtes irradiés	42
i.	Exemple du vaccin PfSPZ.....	44
2.1.2	Deux vaccins disponibles, à sous-unités protéiques et dirigés contre le stade pré-érythrocytaire	47
2.1.2.1	Structure, rôle et conformation de la CSP	47
2.1.2.2	Polymorphisme de la CSP	49
2.1.2.3	Vaccin RTS, S/AS01	49
i.	Présentation et composition du vaccin.....	49
ii.	Elaboration du vaccin RTS, S et premiers essais cliniques de phase 1 et 2	51
iii.	Essais cliniques de phase 3	53
iv.	Mise en place du RTS, S/AS01E et recommandations d'utilisation.....	55
2.1.2.4	Vaccin R21/Matrix-M.....	58
i.	Présentation et composition du vaccin.....	58
ii.	Essais cliniques	58
iii.	Actualités sur le vaccin antipaludique R21/Matrix-M.....	61
2.1.3	Vaccins expérimentaux à vecteurs viraux : ChAd63 ME-TRAP et MVA ME-TRAP	61
2.1.3.1	La TRAP (Thrombospondin-related anonymous protein)	61
2.1.3.2	Essais cliniques	62
2.1.4	Vaccin LSA1 (liver-stage antigen-1)	62
2.2	<i>Vaccins ciblant le stade érythrocytaire</i>	63
2.2.1	Vaccin ciblant PfrH5	63
2.2.1.1	Qu'est-ce que la protéine PfrH5 ?	63
2.2.1.2	Essais cliniques chez l'Homme	63
2.2.1.3	PfRipr5, un candidat vaccin prometteur au stade sanguin	64
2.2.2	Candidat vaccin BK-SE36.....	64
2.2.2.3	Qu'est-ce que la SE36 ?	64

2.2.2.4	Essai de phase 1b du candidat vaccin BK-SE36	65
2.2.3	Vaccin candidat GMZ2	65
2.2.3.3	GLURP et MSP3	65
2.2.3.2	Etudes d'un vaccin candidat basé sur GLURP et MSP3.....	66
2.2.4	Un vaccin recombinant RESA/MSP1/MSP2	67
2.2.4.1	Pf155/RESA	67
2.2.4.2	MSP1	67
2.2.4.3	MSP2	68
2.2.4.4	Essais cliniques du vaccin recombinant RESA/MSP1/MSP2.....	69
2.3	<i>Vaccins bloquant la transmission du parasite</i>	70
2.3.4	Essais cliniques du vaccin Pfs25 et Pfs230	70
2.4	<i>Vaccins génétiquement atténués</i>	71
2.4.4	Délétion des gènes P52 et P36.....	71
2.4.5	Délétion d'UIS3 et UIS4.....	71
2.4.6	Délétion du gène codant la protéine HRF (Histamine Releasing Factor)	72
VIII.	CONCLUSION	72

Liste des abréviations

- **Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- ***P. falciparum*** : *Plasmodium falciparum*
- ***P. vivax*** : *Plasmodium vivax*
- ***P. malariae*** : *Plasmodium malariae*
- ***P. ovale*** : *Plasmodium ovale*
- ***P. knowlesi*** : *Plasmodium knowlesi*
- **OMS** : Organisation mondiale de la Santé
- **EMA** : European Medicines Agency : Agence Européenne des Médicaments
- **DDT** : dichlorodiphényltrichloroéthane
- **DDE** : 1,1 dichloro-2,2-bis (p-dichlorodiphényléthylène)
- **CDC** : Centers for Disease Control and Prevention : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies
- **ECDC** : European Centre for Disease Prevention and Control : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
- **CPS** : Chimio-prévention saisonnière du paludisme
- **APMEN** : Asia Pacific Malaria Elimination Network
- **APLMA** : Asia Pacific Leaders Malaria Alliance
- **HBHI** : High Burden to High Impact
- **COVID-19** : Coronavirus Disease 2019
- **PIB** : Produit intérieur brut
- **CQ** : Chloroquine
- **HCQ** : Hydroxychloroquine
- **SARS-CoV-2** : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : Syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2
- **HHS** : United States Department of Health and Human Services
- **PHS** : United States Public Health Service
- **FDA** : Food and Drug Administration : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
- **CDER** : Center for Drug Evaluation and Research
- **OSE** : Office of Surveillance and Epidemiology
- **ACT** : Thérapie combinée à base d'artémisinine
- **ARNm** : Acide Ribonucléique Messenger
- **ARN** : Acide Ribonucléique
- **PfMIF** : *Plasmodium falciparum* macrophage migration inhibitory factor
- ***P. berghei*** : *Plasmodium berghei*
- **TRAP** : Thrombospondin related anonymous protein
- **CSP** : Protéine circumsporozoite
- **GAG** : Glycosaminoglycane
- **IMC** : Complexe de membrane interne
- **GPI** : Glyosylphosphatidylinositol
- **MSP** : Merozoite surface protein
- **AMA** : Apical membrane antigens

- **PfRh** : *Plasmodium falciparum* Reticulocyte-Binding Family Homolog
- **AMA-1**: Apical Membrane Antigen 1
- **EBL**: Erythrocyte Binding-Like proteins
- **RBL**: Reticulocyte binding-like proteins
- **TDR**: Test de Diagnostic Rapide
- **HRP2** : Histidine-Rich Protein 2
- **pLDH** : *Plasmodium* lactate déshydrogénase
- **RNB** : Revenu National Brut
- **PfEMP1** : *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1
- **Lymphocytes NK** : Lymphocytes Natural Killer
- **IFN- γ** : Interféron gamma
- **TNF α** : Facteur de nécrose tumorale alpha
- **CD** : Cellules dendritiques
- **BAFF** : B-cell Activating Factor : facteur d'activation des cellules B
- **CSI** : Cellules sécrétrices d'Ig (=d'immunoglobulines)
- **IL-1 β** : Interleukin-1 beta
- **MCP-1** : Monocyte Chemoattractant Protein-1
- **Cellules NK** : Cellules Natural Killer
- **ADCC** : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
- **IgG** : Immunoglobuline G
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **MII** : Moustiquaires imprégnées d'insecticides
- **PID** : Pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent
- **PBO** : Butoxyde de pipéronyle
- **HCSP** : Haut Conseil de la santé publique
- **DEET** : N1,N-diéthyl-m-toluamide
- **IR3535** : N-acétyl-N-butyl- β -alaninate d'éthyle
- **KBR3023** : carboxylate de Scbutyl 2-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1
- **Bti** : Bacillus thuringiensis israelensis
- ***A. gambiae*** : *Anopheles gambiae*
- **UC San Diego** : University of California San Diego
- ***P. gallinaceum*** : *Plasmodium gallinaceum*
- **Gy** : Gray
- **Rad** : Radiation Absorbed Dose
- **IM** : intramusculaire
- **CHMI** : Controlled Human Malaria Infection
- **HbsAg** : Antigène de surface de l'hépatite B
- **GSK** : GlaxoSmithKline
- **VLP** : Virus-Like Particles
- **MVI** : Malaria Vaccine Initiative
- **PATH** : Programme for Appropriate Technology in Health
- **WRAIR** : Walter Reed Army Institute of Research
- **MRV** : Medical Research Volunteer

- **MPL** : Lipide A monophosphoryle 3-désacylée
- **CHMP** : Committee for Medicinal Products for Human Use = Comité des médicaments à usage humain
- **PEV** : Programme Elargi de Vaccination
- **MVIP** : Malaria Vaccine Implementation Program
- **UNICEF** : United Nations Children's Fund: Fonds des Nations unies pour l'enfance
- **UNITAID** : United Nations International Therapeutic Diagnostics and Medicines
- **MM** : l'adjuvant Matrix-M
- **ROM4** : Rhomboid-like protein 4
- **Vp** : particules virales
- **Pfu** : plaque-forming units
- **PfRipr** : *P. falciparum* PfRH5-interacting protein
- **PfCyRPA** : Cystein-rich protective antigen
- **GIA** : Growth Inhibition Assay
- **Alum** : Aluminium
- **SERA5** : Serine Repeat Antigen 5
- **GLURP** : Glutamate-Rich Protein
- **MSP3** : Merozoite Surface Protein 3
- ***L. lactis*** : *Lacticoccus lactis*
- **RESA** : Ring-Infected Erythrocyte Surface Antigen
- **EPA** : Exoprotéine A
- **VP** : Vacuole parasitophore
- **UIS3** : Upregulated in infective sporozoites 3
- **UIS4** : Upregulated in infectious sporozoites gene 4
- **GAP** : parasites génétiquement atténués
- **HRF** : Histamine Releasing Factor
- **IL-6** : Interleukine-6
- **kDa** : Kilodalton

Liste des figures

FIGURE 1: DENSITE MOYENNE DE PARASITES RESPONSABLE DU PALUDISME EN FONCTION DES PRECIPITATIONS MENSUELLES DE JANVIER 2003 A JANVIER 2004 A ENTEBBE EN AFRIQUE	5
FIGURE 2: CARTE MONTRANT LE TAUX D'INCIDENCE MONDIAL DU PALUDISME EN 2020.....	6
FIGURE 3: REPARTITION DU PALUDISME EN AFRIQUE EN 2021	7
FIGURE 4: ÉVOLUTION DU TAUX DE CAS ET DE DECES LIES AU PALUDISME EN ASIE DU SUD-EST ENTRE L'ANNEE 2000 ET 2021	7
FIGURE 5: CYCLE DE P. FALCIPARUM.....	13
FIGURE 6: SCHEMA MONTRANT LA STRUCTURE D'UN SPOROZOÏTE	16
FIGURE 7: FIGURE REPRESENTANT L'INFECTION D'UN HEPATOCYTE PAR UN SPOROZOÏTE D'UN PLASMODIUM	17
FIGURE 8: COMPOSITION DE LA REGION APICALE D'UN PLASMODIUM FALCIPARUM AU STADE MEROZOÏTE SUITE A SON OBSERVATION PAR TOMOGRAPHIE CRYO ELECTRONIQUE.....	18
FIGURE 9: SCHEMA MODIFIE REPRESENTANT LES ETAPES DE L'INVASION DES GLOBULES ROUGES PAR LES MEROZOÏTES	19
FIGURE 10: ADHERENCE ENTRE L'ERYTHROCYTE INFECTE PAR PLASMODIUM ET LES CELLULES NK 1H30 APRES LA COCULTURE	29
FIGURE 11: REPRESENTANT LA REPOSE IMMUNITAIRE DE L'HOMME SUITE A UNE INFECTION PAR PLASMODIUM	30
FIGURE 12: IMMUNITE HUMORALE LORS D'UNE INFECTION A PLASMODIUM.....	31
FIGURE 13: SCHEMA REPRESENTANT LES MECANISMES IMPLIQUES DANS LA REPOSE IMMUNITAIRE HUMORALE CONTRE LE STADE SANGUIN DE P. FALCIPARUM	32
FIGURE 14: COMPARAISON DE LA FREQUENCE DU PALUDISME CLINIQUE DANS UNE ZONE PULVERISEE AU BTI ET DANS UNE ZONE TEMOIN DANS LA VILLE DE COTONOU CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS ENTRE JANVIER 2006 ET JUIN 2008	38
FIGURE 15: RESUME DE LA TECHNIQUE DE L'IMPULSION GENETIQUE PAR TARGET MALARIA	39
FIGURE 16: SCHEMA ILLUSTRANT LES STADES DU CYCLE DU PARASITE PLASMODIUM ET METTANT EN EVIDENCE LES ETAPES CRUCIALES EN VUE DU DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN	41
FIGURE 17: DIFFERENCES DANS LES REPOSES IMMUNITAIRES CHEZ LES ENFANTS KENYANS ET LES ADULTES MALIENS SUITE A LA VACCINATION AVEC 3 DOSES DE $1,8 \times 10^6$ PfSPZ.....	46
FIGURE 18: STRUCTURE DE LA PROTEINE DE SURFACE CIRCUMSPOROZOÏTE CHEZ P. FALCIPARUM	47
FIGURE 19: MODELE REPRESENTANT LE LIEN ENTRE LA CONFORMATION DE LA CSP ET SON ROLE DANS LE PARCOURS DU SPOROZOÏTE CHEZ LE MOUSTIQUE ET CHEZ LE MAMMIFERE	48
FIGURE 20: REPRESENTATION DE LA PLACE DE Th2R ET Th3R DANS LA PROTEINE CSP	49
FIGURE 21: FIGURE REPRESENTANT LA COMPOSITION DE LA CSP ET DE RTS,S.....	50
FIGURE 22: SCHEMA RESUMANT LES 4 ETAPES DE LA PHASE IV DU VACCIN RTS,S/AS01E	56
FIGURE 23: COMPARAISON DE LA STRUCTURE DU R21 ET DU RTS,S.....	58
FIGURE 24: REPOSES IgG ANTI-NANP SUITE A LA PRIMOVACCINATION AVEC LE R21/MM ET SUITE A LA DOSE DE RAPPEL DANS LES 3 GROUPES ETUDIES.....	59
FIGURE 25: SCHEMA REPRESENTANT LA PROTEINE MSP-1D.....	67
FIGURE 26: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE MSP2 DE P. FALCIPARUM	68

Liste des tableaux

TABEAU 1: MEDICAMENTS RECOMMANDES DANS LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME	34
TABEAU 2: LES REPULSIFS CUTANES UTILISES DANS LA PREVENTION DES PIQUES DE MOUSTIQUES.....	37
TABEAU 3: TABLEAU MODIFIE DE RESUMANT LES CANDIDATS VACCINS SELON LE CYCLE PARASITAIRE	42

Introduction :

Le paludisme est une maladie infectieuse qui se transmet à l'Homme par la piqûre de moustiques femelles appartenant au genre *Anopheles* (Santé publique France, 2021b).

D'après l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), elle est due à cinq espèces de parasites du genre *Plasmodium* : *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) et *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) (Inserm, 2021).

D'autres cas de contaminations sont possibles mais restent plus rares, il s'agit de la transmission transplacentaire d'une femme enceinte à son enfant et la transmission par transfusion sanguine (Institut Pasteur, 2015).

D'après les données de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), environ la moitié de la population mondiale est exposée au risque de paludisme (OMS, 2021).

En 2022, les estimations font état de 249 millions de cas de paludisme répartis dans 85 pays, et environ 608 000 décès (OMS, 2022a).

Cette maladie affecte disproportionnellement la population mondiale et touche essentiellement les pays les plus pauvres (Rogier et al., 2006).

Aujourd'hui, le paludisme se concentre dans la région africaine : 95% des cas de paludisme et 96% des décès surviennent dans cette dernière. Les principales victimes de cette maladie sont les enfants âgés de moins de 5 ans, ils représentent environ 80% de l'ensemble des décès palustres (OMS, 2022a). Les femmes enceintes, les nouveau-nés ainsi que les migrants et les voyageurs se rendant dans une zone endémique sont également à risque de développer une forme grave de cette maladie (Bouomrani, 2018).

Le paludisme est une affection fébrile, qui est notamment responsable d'anémie et qui peut parfois évoluer vers une atteinte cérébrale, le neuro-paludisme, une forme grave de la maladie (Institut Pasteur, 2015).

En 2018, selon l'Inserm, *P. falciparum* représentait la majorité des cas de paludisme déclarés en Afrique. Cette espèce est la plus fréquente dans le monde et est à l'origine de la plupart des décès palustres.

Si le paludisme touche principalement l'Afrique, il reste présent en Asie du Sud-Est, en Asie centrale et en Amérique du Sud amazonienne mais en plus faible pourcentage. Dans les pays occidentaux, comme en Europe, le paludisme est également présent, mais on parle de cas « d'importation ». Environ 5 500 cas sont déclarés chaque année en France (Inserm, 2021).

Le paludisme étant la plus grande endémie parasitaire, il représente aujourd'hui un problème de santé publique majeur (Mutombo et al., 2014) et les moyens de prévention restent insuffisants pour assurer une protection absolue contre la maladie. Il existe des traitements antipaludiques qui peuvent être utilisés en prophylaxie en complément de ces méthodes de prévention pour les personnes se rendant dans une zone endémique et des traitements thérapeutiques lorsque le paludisme est avéré mais de nos jours, la résistance à ces traitements constitue un problème (Santé publique France, 2021b).

En complément de ces médicaments et des stratégies de prévention contre les piqûres de moustiques, un vaccin contre le paludisme pourrait avoir un rôle majeur et présenterait de nombreux avantages puisqu'il permettrait d'induire un certain niveau d'immunité notamment dans les zones de forte endémie. Aujourd'hui la recherche de vaccins contre le paludisme connaît une grande avancée (Rogier et al., 2006) et un vaccin dirigé uniquement contre l'espèce la plus dangereuse *P. falciparum*, connu sous le nom de « RTS,S » (AS01) ou encore

MOSQUIRiX® (nom commercial) a récemment été approuvé par l'OMS, après trente années de recherche (Roxby, 2021).

Selon l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), ce premier vaccin antiparasitaire offre une protection contre le paludisme dans les douze mois suivant son administration. Il permet de prévenir un premier épisode ou un seul épisode clinique de paludisme chez 31% des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines et chez 56% des enfants âgés de 5 à 17 mois (EMA, 2015). Chez ces derniers, l'efficacité de la vaccination est d'environ 47,3% sur les cas de paludisme grave, et de 47,9% sur l'hospitalisation liée au paludisme dans les douze mois suivant l'administration de la troisième dose du vaccin. Au-delà de 12 mois, l'efficacité du vaccin commence à baisser, ce qui nécessite une dose de rappel (Syed, 2022).

Un deuxième vaccin antipaludique a été recommandé par l'OMS le 2 octobre 2023. Il s'agit du vaccin R21/Matrix-M. Ce vaccin, comme le « RTS,S » (AS01) est recommandé pour prévenir le paludisme chez les enfants. Il nécessite 3 doses, puis un an après, une dose de rappel. Son efficacité est élevée en particulier lorsqu'il est administré avant la haute saison, durant laquelle la transmission du paludisme est la plus importante, réduisant ainsi de 75% le nombre de cas symptomatiques sur les 12 mois suivant l'administration de la troisième dose (OMS, 2023b).

Le pharmacien d'officine occupe une place importante dans la lutte contre le paludisme, il reçoit des ordonnances comportant des traitements antipaludiques et se charge de donner les conseils et les moyens de prévention contre les piquûres de moustiques.

Le but de cette thèse bibliographique est de retracer les principaux essais vaccinaux contre le paludisme et de décrire les candidats vaccins ainsi que les obstacles et les limites rencontrés par ces derniers.

Dans un premier temps, nous verrons les caractéristiques du paludisme en abordant le contexte, les facteurs favorisant sa transmission ainsi que les données épidémiologiques. Nous nous intéresserons également aux conséquences de la pandémie de COVID 19 (Coronavirus Disease 2019) sur la lutte contre le paludisme notamment dans les régions endémiques. Ensuite, nous ferons un rappel sur le cycle de développement du parasite.

Dans un second temps, nous aborderons le diagnostic clinique et biologique du paludisme, ainsi que son impact socio-économique. Une partie sera dédiée aux mécanismes immunitaires mis en place lors d'une infection par *Plasmodium*. Nous nous intéresserons également aux principaux traitements médicamenteux et aux mesures prophylactiques ainsi qu'à la place du pharmacien à l'officine dans la lutte contre le paludisme.

Dans une troisième partie, nous aborderons les vaccins et les essais cliniques associés qui ciblent le stade pré-érythrocytaire, puis le stade érythrocytaire et enfin les candidats vaccins qui ont pour but de bloquer la transmission du parasite. Nous nous intéresserons principalement aux vaccins antipaludiques novateurs RTS, S/AS01 et R21/Matrix-M.

I. Contexte et épidémiologie du paludisme

1. Historique

La « malaria » est un terme italien, « mala » signifiant « mauvais » et « aria » qui signifie « air ». Connue depuis l'Antiquité, la « malaria » faisait autrefois référence à une maladie véhiculée par les miasmes qui s'évaporent des eaux stagnantes provenant des marais (Capanna, 2006). A l'époque, cette maladie se traduisant par des fièvres périodiques tierces ou quartes, est décrite par Hippocrate comme étant liée à l'environnement, principalement aux eaux stagnantes (Pappas et al., 2008).

Ce n'est qu'à la seconde moitié du XIX^{ème} siècle que les chercheurs ont commencé à s'intéresser au paludisme comme étant une maladie infectieuse, en étudiant de plus près son aspect microscopique (Capanna, 2006). Durant cette période, le paludisme est endémique en France, notamment dans les terrains marécageux, mais il l'est aussi dans les colonies françaises, principalement en Afrique et en Extrême-Orient (Simonet, 2020).

En 1880, le scientifique et militaire français Alphonse Laveran qui se trouvait à l'hôpital militaire de Constantine en Algérie, a décrit pour la première fois les parasites dans le sang des patients infectés par le paludisme. En 1884, il publie le *Traité des fièvres palustres* qui regroupe ses observations du parasite, mais également les formes cliniques et les traitements préventifs et curatifs contre cette maladie (Simonet, 2020).

A cette époque, la quinine est la molécule la plus efficace utilisée depuis les années 1600 pour traiter le paludisme. Celle-ci était initialement consommée sous forme de poudre et était recueillie en Amérique du Sud pour être exportée en Europe. Ensuite, en 1820, elle a été extraite et isolée de l'écorce du quinquina. La quinine était largement utilisée jusqu'à ce que de nouvelles molécules efficaces soient découvertes, comme la chloroquine en 1940 (Achan et al., 2011).

Plus tard, en 1885, Ettore Marchiafava et Augusto Celli, deux médecins italiens décident de donner le nom *Plasmodium* au protozoaire découvert auparavant par Laveran (Capanna, 2006). En 1897, Ronald Ross, un britannique découvre que les hématozoaires responsables du paludisme sont retrouvés dans l'estomac de moustiques, ce qui conduit à des mesures pour lutter contre cette maladie notamment par l'élimination des eaux stagnantes où les larves s'abritent (Rodhain, 2023).

En complément de la quinine, des mesures prophylactiques existaient déjà à cette époque et se basaient essentiellement sur l'élimination des larves et des moustiques (Rieckmann, 2006). Parmi ces mesures, on retrouvait la destruction des gîtes larvaires par l'intermédiaire d'un dérivé de pétrole : le kérosène, le drainage des terres, l'élimination des eaux stagnantes, la construction d'habitations plus adaptées à la protection contre les piqûres de moustiques, avec une utilisation de moustiquaires et de ventilation. L'utilisation d'acéto-arsénite a été répandue plus tard à travers son action larvicide (Dagen, 2020).

Des pulvérisations d'insecticides à base de pyrèthre et d'autres répulsifs naturels à base de citronnelle étaient également utilisés (Rieckmann, 2006).

La découverte du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) en 1939 a révolutionné la lutte contre le paludisme et cette molécule à longue durée d'action était largement utilisée comme moyen de pulvérisation des habitations (Rieckmann, 2006).

Cependant, l'utilisation de cet agent chimique reste controversée (Thuy, 2015). Le DDT et ses métabolites, sont toxiques pour l'environnement, en raison de sa longue demi-vie. La pulvérisation du DDT dans le but de lutter contre les insectes entraîne l'évaporation de ce produit dans l'air, puis son dépôt au niveau de la surface des eaux, où il peut ensuite être

absorbé par les organismes marins (Mansouri et al., 2017). Or, le DDT est connu pour ses conséquences dramatiques sur les animaux (Beard, 2006) puisqu'il s'accumule dans leurs tissus adipeux (Li et al., 2023).

De plus, lors de l'utilisation du DDT dans le but d'éradiquer le paludisme, les Hommes sont exposés à ce produit par inhalation, mais aussi à travers une absorption cutanée et une consommation d'eau contaminée (Li et al., 2023).

Ainsi, pour les Hommes exposés au DDT, l'élimination du produit par le corps se fait lentement, et le DDT avec son métabolite, le DDE ou 1,1 dichloro-2,2-bis (p-dichlorodiphényléthylène) s'accumulent dans les tissus adipeux (Beard, 2006).

Le DDT est également retrouvé dans l'alimentation comme les légumes, et en particulier dans les aliments gras. Il peut aussi être ingéré par les enfants à travers le lait maternel (Li et al., 2023). Des études réalisées sur des animaux, ont révélé des effets délétères sur le foie et la reproduction, d'après les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC, 2009). Le développement de résistance aux traitements antipaludiques mènent les chercheurs à se tourner vers une autre solution, qui est la recherche d'un vaccin (Rieckmann, 2006).

2. Facteurs influençant la transmission du paludisme

Aujourd'hui, nous savons que le paludisme est une maladie infectieuse qui se transmet par la piqûre de moustiques appartenant au genre *Anopheles* (Institut Pasteur, 2015).

Nous nous intéresserons dans cette thèse à l'espèce *P. falciparum*, puisqu'il s'agit de l'espèce la plus fréquente et la plus mortelle.

Au niveau mondial, on observe une grande disparité dans la répartition du paludisme qui s'explique en partie par les changements climatiques et les conditions géographiques et économiques. En fonction de ces conditions, on constatera une présence locale plus ou moins importante des vecteurs du paludisme (Pages et al., 2007).

2.1 Le climat

Le climat joue un rôle important dans la répartition de cette parasitose : la température ambiante, l'humidité et la pluie sont des facteurs qui influencent le développement du parasite.

La température ambiante a un effet sur la reproduction de ce dernier. En effet, pour qu'il y ait une reproduction de l'espèce *Plasmodium*, il faut une température ambiante comprise entre 15°C et 32°C. Pour *P. falciparum*, une température inférieure à 18°C empêche le développement de ce parasite (Noguer, 1979).

Avec le réchauffement climatique, on retrouve des zones en Afrique qui autrefois étaient trop froides pour que le paludisme s'y développe, et qui aujourd'hui déclarent de nouveaux cas de paludisme. L'introduction de la maladie dans ces zones est en effet problématique, puisque les populations exposées au paludisme n'ont pas acquis une immunité pour lutter contre cette parasitose. Le Rwanda, fait partie de ces zones concernées (Odongo-Aginya et al., 2005). Par conséquent, une infection par le parasite dans ces régions pourrait être mortelle (Robert, 2019).

Un deuxième facteur qui conditionne la transmission du paludisme est l'humidité, et pour que l'activité du moustique vecteur soit optimale, il faut que l'humidité soit aux alentours de 90% (Noguer, 1979).

La transmission du paludisme change aussi en fonction du climat. Celle-ci se fait tout au long de l'année dans les zones avec un climat équatorial, alors qu'elle est saisonnière dans les zones avec un climat tropical (Amat-Roze, 2002). Les pluies intermittentes participent à la formation

de gîtes larvaires puisque les larves ont une vie aquatique, déterminant ainsi le nombre futur de moustiques (Noguer, 1979).

Comme on peut l'observer sur le graphique ci-dessous, la densité moyenne de parasites varie en fonction des précipitations mensuelles de janvier 2003 à janvier 2004 à Entebbe, en Afrique. Des pics du nombre de parasites sont observés lorsque les précipitations sont fortes. Les saisons de pluie en Afrique sont donc à l'origine d'une hausse des cas de paludisme, ce qui serait lié à l'augmentation du nombre de moustiques vecteurs (*cf figure 1*) (Odongo-Aginya et al., 2005).

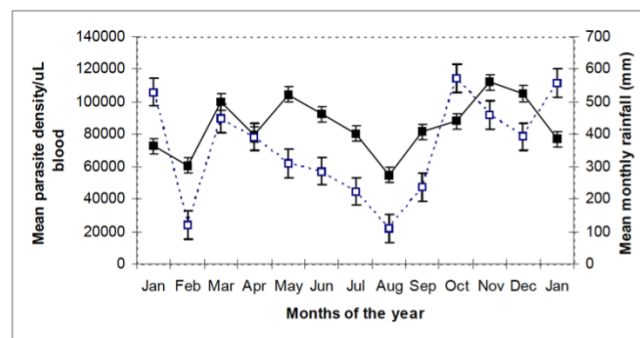


Figure 1: Densité moyenne de parasites responsable du paludisme en fonction des précipitations mensuelles de janvier 2003 à janvier 2004 à Entebbe en Afrique

(Odongo-Aginya et al., 2005)

2.2 Les caractéristiques du vecteur

La répartition du paludisme dépend aussi des caractéristiques du vecteur : les moustiques *anopheles* sont différents, les femelles ne sont pas toutes capables de permettre un bon développement du parasite, et ceci reste lié à leurs propriétés métaboliques.

Aujourd'hui, vingt espèces sont responsables de la plupart des cas de transmission dans le monde. De plus, leurs préférences nutritionnelles et leur comportement varient (Pages et al., 2007). Les moustiques sont par exemple attirés par le CO₂ qui est naturellement présent dans la transpiration humaine (Smallegange et al., 2010). En fonction de l'heure du jour, le moustique *A. gambiae*, qui est considéré comme le principal vecteur du paludisme en Afrique, sera plus ou moins sensible aux odeurs survenant de l'hôte. La femelle aura, ainsi, plus de chance de piquer à la tombée de la nuit. Ceci serait lié au taux de protéines OBPs plus élevé la nuit. Ces protéines présentes chez le moustique ont pour rôle de capter l'odeur humaine (Rund et al., 2013).

2.3 Les caractéristiques de l'hôte

La transmission du paludisme dépend également de l'Hôte : des conditions de vie de la population, par exemple le lieu d'habitation des Hommes qui fait que certains sont plus exposés que d'autres à la pique de moustique (Noguer, 1979).

Les enfants sont plus vulnérables à l'infection par ce parasite, puisqu'une densité parasitaire plus élevée est observée chez ces derniers, en raison de l'immaturité de leur système immunitaire, contrairement aux adultes (Odongo-Aginya et al., 2005).

Toutefois, dans les zones endémiques, à forte transmission du paludisme, suite à de nombreuses infections par le parasite, les habitants finissent par acquérir une immunité, et ce, dès leur plus jeune âge, rendant cette parasitose moins dangereuse pour la population qui y vit. On parle de prémunition (Robert, 2019).

Les actions induites par l'Homme, telles que la déforestation, les barrages, l'urbanisation et l'installation des bétails contribuent aussi à une modification de la répartition du paludisme (Mouchet et al., 1993). Prenons l'exemple de la déforestation : l'eau aura tendance à s'accumuler là où il n'y a pas de végétations pour l'absorber et représentera donc une place idéale pour la reproduction d'*A. gambiae*, le vecteur de *P. falciparum* (Siverhus, 2015).

3. Répartition géographique du paludisme dans le monde

Selon les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), le paludisme est aujourd'hui présent en Afrique, en Amérique latine, dans certaines zones des Caraïbes et du Sud du Pacifique, dans des endroits en Europe de l'Est, en Asie, plus spécialement en Asie du Sud Est et dans certaines régions du Moyen Orient (CDC, 2023).

Cette maladie reste aujourd'hui endémique, principalement en Afrique Subsaharienne, en Asie du Sud Est et en Amérique du Sud. Le paludisme reste une menace non seulement dans ces continents, mais aussi en Europe, où le nombre de cas importés augmente (Voloc & Djoba Siawaya, 2022).

Comme nous l'avons vu précédemment, la répartition du paludisme dans le monde dépend de plusieurs facteurs, et aujourd'hui le paludisme est principalement retrouvé en Afrique subsaharienne et à certains endroits en Océanie (CDC, 2020).

Bien que des efforts aient été accomplis dans la lutte contre le paludisme ces dernières années, cette parasitose reste un fardeau mondial (Bertola et al., 2022).

L'Afrique subsaharienne est la plus touchée comme le montre la carte du site malaria Atlas Project ci-dessous (cf figure 2), il s'agit de la zone la plus endémique où règne une pauvreté, un climat favorable à la transmission de la maladie et un système de soin fragile, offrant au paludisme un terrain idéal à son développement (Amat-Roze, 2002).

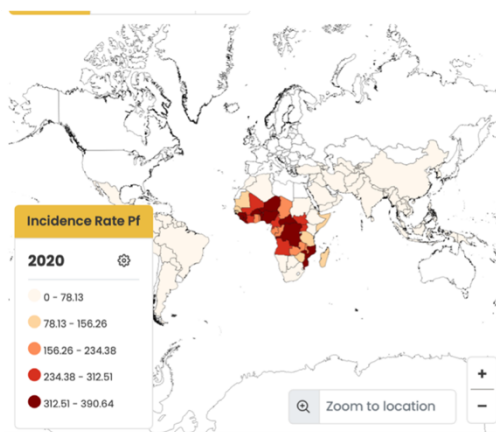


Figure 2: Carte montrant le taux d'incidence mondial du paludisme en 2020

(MAP Data Platform, s.d.)

Selon l'OMS, dans le rapport 2022 concernant le paludisme dans le monde, l'Afrique est toujours le continent qui enregistre la majorité des cas et de décès du paludisme et les pays de l'Afrique subsaharienne demeurent les plus touchés, avec le Nigéria, en première position, suivie par la République démocratique du Congo, l'Ouganda et le Mozambique, comme on peut le voir sur la figure ci-dessous (cf figure 3). Le Nigéria est le pays où l'on retrouve le plus grand nombre de mortalité infantile liée à la maladie (OMS, 2022b).

Chaque année, 450 000 enfants meurent du paludisme en Afrique, selon le RBM Partnership to End Malaria (RBM Partnership to End Malaria, s.d.).

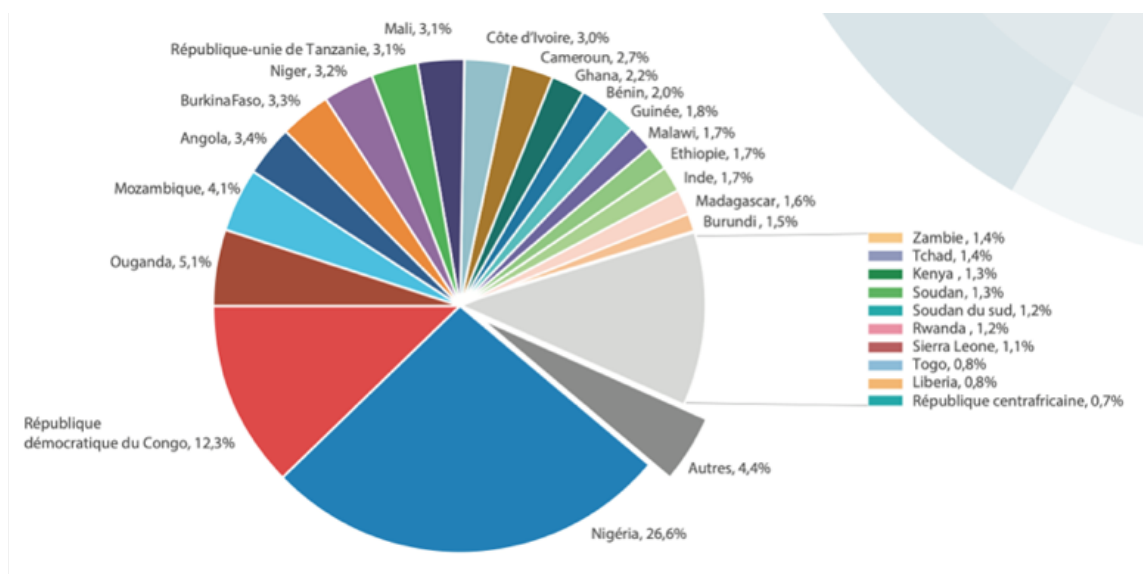


Figure 3: Répartition du paludisme en Afrique en 2021 (OMS, 2022b)

En Afrique du Sud, la transmission du paludisme est saisonnière et une augmentation des cas est observée lors des saisons de pluie, notamment au mois d'octobre. Dans cette région, un pic de transmission de la maladie est constaté en début d'année, au mois de janvier et au mois de février (Department of Health-South Africa Web Site, s.d.).

L'Asie du Sud-Est est le deuxième continent le plus touché par le paludisme. En 2020, l'Inde, l'Indonésie et Myanmar comptaient le plus grand nombre de cas dans cette région (The Lancet Regional Health-Southeast Asia, 2022). Toutefois, entre 2000 et 2021, suite à de grands efforts pour tenter d'éradiquer la maladie, une baisse importante du nombre de cas et de décès liée au paludisme a été constaté en Asie du Sud-Est, comme le montre les figures ci-dessous (cf figure 4) (OMS, 2022b). Dans cette région, la morbidité a diminué de 46% et la mortalité a diminué de 60% entre 2000 et 2015 (Rogerson et al., 2020).



Figure 4: Évolution du taux de cas et de décès liés au paludisme en Asie du Sud-Est entre l'année 2000 et 2021

(OMS, 2022b)

Dans les régions méditerranéennes, le paludisme circule toujours. Il est surtout retrouvé dans la région méditerranéenne orientale, notamment au Soudan, en Afghanistan, à Djibouti, au Pakistan, en Somalie et au Yémen.

L'Amérique Latine, la Colombie, le Brésil et la république bolivarienne du Venezuela font partie des pays les plus endémiques.

Dans la région Pacifique occidentale, ce sont surtout la Papouasie-Nouvelle-Guinée, le Cambodge, les îles Salomon et les Philippines qui déclarent le plus grand nombre de paludisme (OMS, 2022b).

L'Europe a été reconnue comme étant exempte de paludisme en 1975 et les cas qui y sont signalés sont des cas d'importation (Talapko et al., 2019).

En 2020, selon le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, 2 369 cas de paludisme ont été confirmés en Europe (ECDC, 2023).

L'espèce la plus répandue en Afrique est *P. falciparum*, alors qu'en Amérique et en Europe, on retrouve principalement *P. vivax* et *P. malariae* (Talapko et al., 2019).

4. Quelles sont les stratégies mises en place entre 2000 et 2021 dans la lutte contre le paludisme ?

Au cours de ces dernières années, plus précisément entre la période 2000 et 2021, au niveau mondial, des progrès ont été accomplis dans la lutte contre le paludisme, notamment par l'intermédiaire d'un engagement politique et d'un financement mondial plus important. Ainsi, les tests de diagnostic rapide ont permis l'accès à un diagnostic précoce du paludisme et les mesures de lutte antivectorielles se sont multipliées, avec une distribution plus importante de moustiquaires imprégnées d'insecticides et une pulvérisation plus répandue d'insecticides à effet rémanent (Rogerson et al., 2020).

En Inde par exemple, un projet de lutte renforcé contre le paludisme a été mis en place. Il s'appuyait essentiellement sur une détection et un traitement rapide des cas de paludisme mais aussi sur une utilisation plus importante des moustiquaires imprégnées d'insecticide (Wangdi et al., 2016).

4.1 De nouvelles approches thérapeutiques chez les populations à risque

En plus de ces mesures, de nouvelles approches ont vu le jour, telles que la chimio-prévention saisonnière du paludisme (CPS) et les traitements préventifs intermittents pendant la grossesse (Rogerson et al., 2020).

La CPS est recommandée dans les zones où la transmission saisonnière du paludisme est importante. Elle concerne les enfants âgés de moins de cinq ans qui sont asymptomatiques. Il s'agit d'une association de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine administrée à dose curative, à des intervalles de 28 jours, au début de la saison de forte transmission (OMS, 2023a).

Pour les femmes enceintes vivant dans des zones à forte transmission du paludisme, le traitement préventif intermittent consiste à administrer une dose curative de sulfadoxine-pyriméthamine. Cette association est administrée dès le deuxième trimestre de grossesse, au cours de chaque visite prénatale (CDC, 2018).

4.2 Des programmes nationaux et régionaux de lutte contre le paludisme

La stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 a été élaborée par l'OMS, avec comme objectif de multiplier les efforts dans la lutte contre le paludisme, en réduisant d'au moins 90% les taux d'incidence et de mortalité en 2030, par rapport à l'année 2015 au niveau mondial. Cette stratégie s'appuie sur un renforcement de la prévention, du diagnostic, de la surveillance et du traitement du paludisme en s'adaptant aux besoins spécifiques des pays (OMS, 2015).

En plus de ces mesures prises au niveau mondial, d'autres stratégies ont été mises en places au niveau régional, avec par exemple la création en 2009 du Réseau pour l'élimination du paludisme en Asie-Pacifique (APMEN) qui travaille en collaboration avec l'Alliance des dirigeants d'Asie Pacifique contre le paludisme (APLMA) dans le but de soutenir l'élimination du paludisme à l'échelle régionale d'ici 2030. Ce réseau est un regroupement de 21 programmes nationaux de lutte contre le paludisme, qui se concentrent essentiellement sur la surveillance de chaque cas de paludisme, la réponse face à ce dernier et la lutte contre les moustiques, en s'intéressant plus particulièrement à *P. vivax* (Sirimatayanant et al., 2023). Dans le but de lutter contre le paludisme, onze pays dont l'Inde, et dix pays d'Afrique qui enregistrent le plus grand nombre de cas et de mortalité dus au paludisme ont adhéré à une approche HBHI « High Burden to High Impact » mise en place par l'OMS et le partenariat RBM afin de lutter contre le paludisme. Cette approche consiste en une action renforcée pour parvenir à accélérer l'élimination du paludisme dans les principaux pays endémiques : la République démocratique du Congo, le Cameroun, l'Inde, le Mali, le Niger, le Mozambique, le Burkina Faso, le Ghana, l'Ouganda, le Nigéria et la République-unie de Tanzanie (Kumari et al., 2020).

5. Aperçu de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur le paludisme

5.1 Les débuts de la pandémie de COVID-19

En 2019, alors que le Ghana, le Malawi et le Kenya débutent la vaccination antipaludique avec le vaccin RTS,S/AS01 (OMS, 2020a), une maladie infectieuse, le COVID-19 due au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) frappe le monde. En 2020, celle-ci est déclarée par l'OMS comme étant une pandémie et une urgence sanitaire mondiale (Cucinotta & Vanelli, 2020). Cette maladie se transmet principalement par voie respiratoire à travers les gouttelettes, mais aussi par contact direct (McIntosh, 2020).

Alors que les efforts dans la lutte contre le paludisme stagnent ces dernières années, avec une augmentation de la résistance des parasites aux médicaments et aux insecticides, et une augmentation du nombre de cas et de décès du paludisme en 2018, par rapport à l'année 2015, la pandémie de COVID-19 survient dans un contexte peu favorable dans l'éradication du paludisme. Cette pandémie constitue une menace, principalement dans les pays endémiques (Rogerson et al., 2020).

Dans les pays à faible revenu, la situation risque de s'aggraver, car en plus du paludisme, la population fait déjà face à des maladies infectieuses préoccupantes, telles que le SIDA, la tuberculose et d'autres maladies non infectieuses comme l'anémie et la malnutrition (Ajayi et al., 2020).

La survenue de la COVID-19 perturbe les programmes de soin qui concerne le paludisme, le SIDA, mais aussi d'autres maladies en Afrique, puisque les financements internationaux se tournent davantage sur la lutte contre le COVID-19 (Hardy & Flori, 2021).

Selon l'OMS, le désordre lié au COVID-19, a entraîné au plus fort de la pandémie, c'est-à-dire, entre 2020 et 2021, 13 millions de cas supplémentaires et 63 000 décès de plus, liés au paludisme (OMS, s.d.).

5.2 Les effets de la lutte contre le COVID-19 sur le paludisme

Avec l'arrivée du COVID-19 sur le continent africain, l'OMS met en place des recommandations pour limiter les conséquences dramatiques qui pourraient être liées à une sollicitation

excessive des systèmes de soin, notamment une augmentation du nombre de cas et de décès liés au paludisme, comme ce qui s'était produit avec l'épidémie d'Ebola (OMS, 2020b).

Parmi les recommandations, on retrouve la continuité des programmes de lutte contre le paludisme avec une attention particulière portée à la protection des soignants et la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides notamment dans les pays endémiques. L'anticipation des effets néfastes d'un confinement et la garantie d'une disponibilité des tests de dépistage et des traitements du paludisme font aussi partie des stratégies de lutte contre la maladie durant cette période (OMS, 2020b).

Toutefois, face à la pandémie de COVID-19, des mesures sont prises pour limiter la propagation de cette maladie mortelle, telles que le confinement au niveau mondial (Onyeaka et al., 2021). Cependant, ces mesures sont difficilement applicables dans de nombreuses zones en Afrique, notamment en raison de la précarité et de la surpopulation (Hardy & Flori, 2021).

Des études font état d'une baisse du nombre de tests et de visites dans les établissements de soin à cause des restrictions de déplacement (Park et al., 2023). L'hôpital est devenu pour la population, un lieu à risque de contamination par le COVID-19, plutôt qu'un lieu de soin (Hardy & Flori, 2021).

Pendant le confinement en Afrique du Sud, le personnel chargé de la lutte contre le paludisme a été sollicité en renfort pour participer aux activités de lutte contre le COVID-19 (Maharaj et al., 2023). Les soignants, victimes d'un manque d'équipements et de protection contre le COVID-19, ont subis eux aussi la peur d'être infectés, et certains ont même décidé d'arrêter le travail (Schwikowski, 2020). Des établissements de santé ont été contraints de fermer (Park et al., 2023).

Les difficultés économiques durant la pandémie de COVID-19 ont entraîné une hausse des coûts et des moyens de lutte contre le paludisme, avec notamment une augmentation des prix des produits antipaludiques (Park et al., 2023).

5.3 L'impact de la pandémie de COVID-19 sur le traitement et la prévention du paludisme

5.3.1 COVID-19 et paludisme sur le continent africain

Le paludisme est responsable de complications durant la grossesse, puisque cette maladie peut entraîner des hypotrophies et un retard de croissance intra-utérin (Biaou et al., 2019).

Les mères ayant une infection palustre peuvent également développer une anémie, et parfois subir un accouchement prématuré ou une perte fœtale (CDC, 2018).

Ainsi, parmi les mesures de protection des femmes enceintes dans les zones fortement exposées au paludisme, on retrouve le traitement préventif intermittent à la Sulfadoxine Pyriméthamine (Biaou et al., 2019; CDC, 2018).

Cette association permet de réduire les épisodes de paludisme durant la grossesse, en prévenant ainsi l'anémie maternelle et fœtale, la mortalité des nouveau-nés et l'insuffisance pondérale à la naissance (Quashie & Duah-Quashie, 2021).

De même, 24 millions d'enfants sont atteints de paludisme chaque année et ont besoin d'un traitement approprié. Or, avec la difficulté de se rendre dans un établissement de soin en période de COVID-19 en raison de la limitation des transports publics, ces populations se retrouvent encore plus vulnérables. On constate une difficulté dans l'accès aux traitements préventifs et curatifs contre le paludisme en Afrique, notamment chez les femmes enceintes et les enfants. Ceci pourrait encourager la prise de médicaments de mauvaise qualité ou à des doses inférieures, entraînant ainsi une inefficacité dans l'élimination du parasite (Amimo et al., 2020).

En Afrique, en 2020, les cas de COVID-19 et de décès liés à la maladie semblent être moins importants que dans le reste du monde, surtout dans les pays où le paludisme est endémique. Ainsi, en 2020, l'Afrique regroupait 5% de l'ensemble des cas de COVID-19 signalés dans le monde. Certains expliquent la faible prévalence du COVID-19 dans les pays où le paludisme est courant par une utilisation plus importante de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine (Hussein et al., 2020). D'autres études expliquent cette faible prévalence par une réalisation de tests de diagnostic du COVID-19 inférieure en Afrique subsaharienne qu'en Amérique du Nord, en Europe méditerranéenne et en Europe du Nord, ce qui est probablement lié au PIB (produit intérieur brut) inférieur dans les pays africains. Un autre facteur qui pourrait expliquer un taux de décès inférieur du COVID-19 dans le continent africain que dans le reste du monde, est la présence d'une population africaine très jeune, puisque 29 à 45% de la population a moins de 15 ans, ce qui réduit le nombre de la population à risque (Hardy & Flori, 2021). D'autres études, évoquent l'impact des conditions climatiques sur la transmission de ce virus respiratoire, en constatant que les zones mondiales qui regroupent une transmission importante de COVID-19 présentent une température comprise entre 5 et 11°C, et une faible humidité (Hardy & Flori, 2021; Sajadi et al., 2020). Le climat chaud et humide en Afrique, pourrait donc faire partie des facteurs qui expliquent une faible transmission du virus respiratoire dans ce continent, par rapport aux autres pays tempérés (Hardy & Flori, 2021).

5.3.2 Chloroquine et hydroxychloroquine, une utilisation controversée

Lors d'une infection par le COVID-19, la libération massive et incontrôlée de cytokines est suspectée d'être à l'origine du syndrome de détresse respiratoire aigüe (Zhou et al., 2020).

La chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) sont deux molécules qui possèdent une action antivirale et anti-inflammatoire, puisqu'elles permettent de réduire l'activation des cellules T et d'inhiber la libération de cytokines responsables de l'inflammation (Sinha & Balayla, 2020).

Étant donné l'urgence de la situation sanitaire liée au COVID-19, une attention a été portée sur la réaffectation des médicaments qui existaient déjà : la chloroquine et l'hydroxychloroquine pour traiter l'infection à la COVID-19 (Shankar et al., 2021).

Des chercheurs mènent alors des études pour tenter de prouver scientifiquement leur potentielle efficacité dans le traitement du COVID-19 (Sinha & Balayla, 2020). En Chine, la CQ faisait partie des médicaments à l'essai pour lutter contre la maladie et en 2020, des essais cliniques ont débuté dans le pays pour l'utilisation de l'HCQ dans le traitement du COVID-19 (J. Liu et al., 2020).

La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont aussi pour action d'augmenter le pH des endosomes des cellules hôtes en empêchant la fusion du virus avec les cellules, entraînant ainsi l'absence d'entrée du virus respiratoire dans les cellules humaines et une incapacité de réplication de ce dernier (Hussein et al., 2020). Ce mécanisme justifiait le choix de l'étude de ces molécules dans la lutte contre le COVID-19 (J. Liu et al., 2020).

Des études menés in vitro, révèlent que la chloroquine inhibe l'infection par le SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020). Cependant, l'utilisation de la CQ et de l'HCQ dans le traitement du COVID-19 a fait l'objet d'une controverse (Shankar et al., 2021).

Un rapport sur la sécurité post-commercialisation relatives à l'utilisation de la CQ et de l'HCQ dans le traitement du COVID-19 a été publié en 2020, avec les données du Department Health and Human Services (HHS), du Public Health Service (PHS), du Center for Drug Evaluation and Research (CDER), de l'Office of Surveillance and Epidemiology (OSE) et de la Food and Drug Administration (FDA). En mars 2020, la FDA autorise d'abord l'utilisation de la CQ et de l'HCQ

dans le traitement d'urgence des personnes hospitalisées du COVID-19 pesant 50 kg et plus. En juin 2020, la FDA, en s'appuyant sur des essais cliniques randomisés, insiste sur le fait que la CQ et l'HCQ ne diminuent pas la probabilité de décès et n'accélèrent pas la guérison chez les patients COVID-19 hospitalisés (HHS et al., 2020).

Par la suite, en juillet 2020, la FDA, met en place un rapport sur les effets indésirables graves recueillis lors de l'utilisation de la CQ et de l'HCQ dans le traitement du COVID-19 chez les patients hospitalisés. Parmi ces effets indésirables, on retrouve des troubles du rythme cardiaque (FDA, 2020).

La CQ a été désigné en 1934 comme étant une molécule antipaludique (Quashie & Duah-Quashie, 2021). Toutefois, au cours du XX^{ème} siècle, des souches de *Plasmodium* ont développé une résistance à la CQ (Wellems & Plowe, 2001). L'HCQ, synthétisée à partir de la CQ, est une molécule qui diffère de cette dernière par un groupe hydroxyle. Elle est moins toxique et est aussi une molécule antipaludique (Ben-Zvi et al., 2012).

Le développement d'une résistance de *P. falciparum* à la CQ, entraîne son remplacement par les ACT (Thérapie combinée à base d'artémisinine) qui sont aujourd'hui les principaux traitements utilisés contre le paludisme. Ces traitements sont une association d'artémisinine et d'amodiaquine. Depuis la présentation par la presse internationale de la CQ et de l'HCQ comme étant des molécules ayant un potentiel pouvoir de prévenir et de soigner la COVID-19, la demande de ces médicaments a nettement augmenté, et ils ont refait surface, dans les pays endémiques du paludisme où la CQ a été interdite du fait de la résistance de *Plasmodium* (Quashie & Duah-Quashie, 2021).

L'utilisation inappropriée de la chloroquine pour soigner les personnes atteintes de COVID-19, peut mener à une hausse de la résistance des parasites du paludisme à la chloroquine (Nghochuzie et al., 2020) et au-delà de cette résistance, une pénurie de ces molécules a été constaté au début de la pandémie de COVID-19 (Park et al., 2023).

5.3.3 Distribution de moustiquaires durant la pandémie de COVID-19

En 2020, des retards ont été signalés dans la distribution des moustiquaires et dans les pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent, de même que dans traitement et le diagnostic du paludisme (Park et al., 2023).

Toutefois, les actions de lutte contre le paludisme sont restées stables avec une augmentation de 17% de la distribution de moustiquaires et une augmentation des pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent de 3% (Le Fonds Mondial, 2021).

Au Bénin par exemple, une campagne de distribution massive de moustiquaires imprégnées d'insecticide a eu lieu en 2020 malgré la pandémie de COVID-19, et cette distribution a pris en compte les risques de transmission de cette maladie respiratoire, puisqu'il s'agissait d'une campagne numérique, qui se basait sur l'utilisation de smartphone pour enregistrer les données des habitants en termes de besoin en moustiquaires. Des outils de communications, notamment via WhatsApp ont été mis en place pour faciliter l'échange d'informations, et le soutien des partenaires internationaux, tel que l'OMS, le partenariat RBM pour éradiquer le paludisme, le Fonds mondial... ont permis la distribution de masse des moustiquaires imprégnées d'insecticides, malgré la crise sanitaire (Aikpon et al., 2020).

Pour faire face à la pandémie de COVID-19, des vaccins à ARNm ont vu le jour. Cette nouvelle technologie ouvre la porte à d'autres vaccins candidats antipaludiques, notamment à un vaccin ARN auto amplifiant, qui permettrait de produire davantage de protéines parasitaires, entraînant une réponse immunitaire plus importante (Laurens, 2021).

Un vaccin ARN auto amplifiant ciblant le PfMIF (*P. falciparum* macrophage migration inhibitory factor) a été mis au point (Baeza Garcia et al., 2018). Le PMIF est un homologue du facteur

inhibiteur de la migration des macrophages. Ce dernier est une cytokine pro-inflammatoire, exprimée dans les stades asexués du parasite (Cordery et al., 2007).

Il permet de moduler la réponse inflammatoire de l'Homme face à l'infection par le paludisme. Le vaccin à ARN auto amplifiant qui inhibe le PMIF permet une augmentation des titres d'anticorps dirigés contre *Plasmodium*, et améliore le contrôle de l'infection au niveau sanguin, mais aussi au niveau hépatique. Une protection contre une réinfection a également été constaté avec ce vaccin (Baeza Garcia et al., 2018).

Ce vaccin encode l'antigène mais aussi la machinerie de réplication qui est essentielle à l'amplification intracellulaire de l'ARN, contrairement aux vaccins à ARNm actuels utilisés contre le COVID-19, qui se basent sur l'injection d'une quantité limitée d'ARNm qui ne se réplique pas. Les vaccins à ARN auto amplifiant, pourrait donc entraîner une réponse immunitaire plus importante, et éviter le déclin d'anticorps constaté avec le vaccin antipaludique RTS,S/AS01. Ils présenteraient ainsi l'avantage de ne pas nécessiter des doses multiples de rappel (Laurens, 2021).

II. Cycle de développement de *Plasmodium*

Le parasite *Plasmodium* fait partie de l'embranchement des Apicomplexes, qui sont des eucaryotes unicellulaires hétérotrophes (Ménard, 2001). Les Apicomplexes sont des parasites protozoaires intracellulaires obligatoires qui ont des structures apicales sécrétoires et cytosquelettiques connues sous le nom de complexe apical (Guerra & Carruthers, 2017).

Les protozoaires apicomplexes, tel que *Cryptosporidium* spp, *Plasmodium* spp et *Toxoplasma gondii* (Guerra & Carruthers, 2017) provoquent des maladies graves chez l'Homme et chez l'animal, et le paludisme demeure la principale maladie parasitaire humaine (Khater et al., 2004).

La connaissance de la biologie et du cycle de vie des parasites responsables du paludisme est un élément clé pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et prophylactiques (Dvorin & Goldberg, 2022). En étudiant de plus près le cycle parasitaire, une compréhension des différents stades permettrait d'identifier d'éventuelles stratégies permettant d'interrompre l'infection (Meibalan & Marti, 2017).

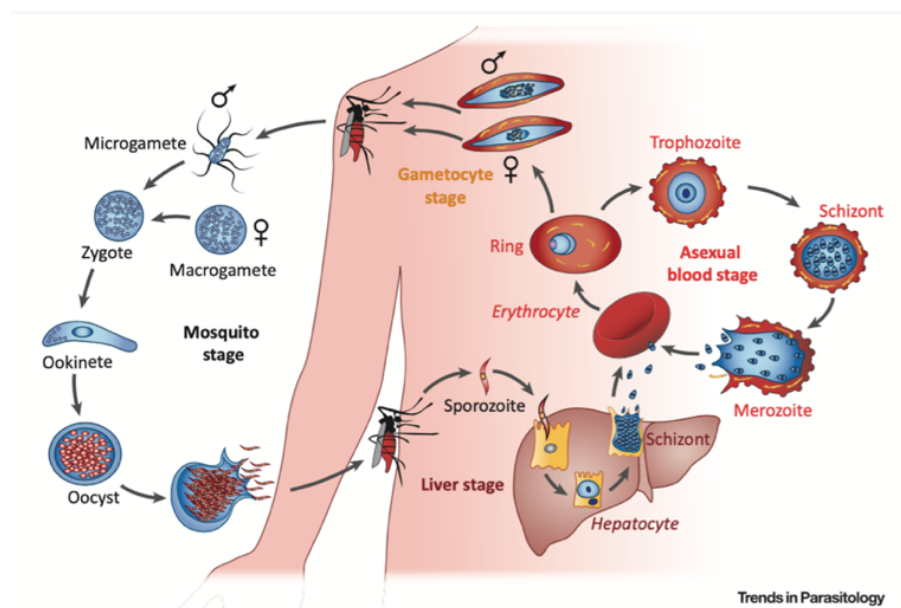


Figure 5: Cycle de *P. falciparum* (Maier et al., 2018)

Pour rappel, *Plasmodium* est transmis à l'Homme suite à la piqûre d'un moustique femelle *Anopheles* infecté lors d'un repas sanguin (N. J. White et al., 2014a).

Plasmodium a besoin de deux hôtes pour accomplir son cycle : le moustique femelle *Anopheles*, l'hôte définitif où se déroule la reproduction sexuée, et l'Homme, l'hôte intermédiaire où se déroule la reproduction asexuée (Argy & Houzé, 2018), comme on peut le voir sur la figure 5 de Maier et al.

On distingue ainsi deux phases dans le cycle parasitaire : une phase sexuée chez le moustique, appelée sporogonie et une phase asexuée chez l'Homme appelée schizogonie (Misbahi, 2013). La phase sexuée a lieu dans l'intestin du moustique femelle, tandis que la phase asexuée se déroule principalement dans le foie et dans les globules rouges de l'Homme (Nureye, 2021).

1. Cycle exo-érythrocytaire – Phase hépatique

Lors d'un repas sanguin, le moustique femelle *Anopheles*, infecté, pique l'Homme, en lui injectant de la salive (Nureye, 2021).

Le parasite est alors libéré sous forme de sporozoïtes, qui sont injectés dans le derme. Certains rejoignent la circulation sanguine, alors que d'autres sont éliminés en déclenchant une réponse immunitaire de l'hôte (Cowman et al., 2016).

Les sporozoïtes dans le sang, rejoignent le foie une heure après (Misbahi, 2013), et envahissent les cellules hépatiques (Walker & Rogerson, 2023).

Avant l'invasion des cellules hépatiques, les sporozoïtes migrent et doivent traverser la barrière sinusoidale du foie pour atteindre les hépatocytes. Les cellules sinusoidales hépatiques sont constituées de cellules endothéliales, mais aussi de cellules de Kupffer, connues comme étant les macrophages du foie (Tavares et al., 2013).

Les sporozoïtes subissent une mitose dans les hépatocytes et ils se répliquent en produisant jusqu'à 40 000 parasites dans chaque hépatocyte (Walker & Rogerson, 2023).

Cette réplication a lieu à l'intérieur d'une vacuole parasitophore (Loubens et al., 2021), qui est le résultat d'une manipulation de la membrane plasmique de la cellule hôte par le sporozoïte. Elle offre un endroit idéal de protection à ce dernier (Arredondo et al., 2021).

On parle de cycle exo-érythrocytaire, pour désigner cette première réplication au niveau du foie (Le Manuel MSD, s.d.).

À ce stade, les symptômes ne sont pas encore présents, et selon l'espèce, la durée de ce stade varie. Pour *P. falciparum*, le cycle exo-érythrocytaire dure entre 7 et 12 jours. Il est plus long pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* (Argy & Houzé, 2018).

En général, la période d'incubation a lieu 12 à 14 jours après la pique du moustique (White et al., 2014), car les symptômes apparaissent durant le stade asexué (Meibalan & Marti, 2017).

Concernant *P. vivax*, et *P. ovale*, les parasites peuvent rester sous une forme dormante dans le foie. On parle alors d'hypnozoïtes (White et al., 2014), qui peuvent persister dans les cellules hépatiques durant des semaines, des mois et parfois des années, et entraîner des rechutes en se réactivant (Walker & Rogerson, 2023).

Dans le foie, les sporozoïtes se multiplient pour former des schizontes (Institut Pasteur, 2021). Une reproduction asexuée par schizogonie a lieu : une division nucléaire se produit, menant à des cellules multinucléées. Par la suite, le cytoplasme subit une division, conduisant à des mérozoïtes uninucléées à l'intérieur de l'hépatocyte. Ces derniers, après rupture du schizonte rejoignent la circulation sanguine (Combemorel, 2019).

2. Cycle érythrocytaire asexué

Les mérozoïtes rejoignent les globules rouges, où ils se multiplient: il s'agit du cycle érythrocytaire (Le Manuel MSD, s.d.).

Dans les érythrocytes, les mérozoïtes, qui sont des parasites uninucléés, passent par le stade d'anneau (Cowman & Crabb, 2006), puis se différencient en trophozoïtes et subissent une reproduction asexuée, appelée schizogonie pour donner des schizontes, qui sont des formes multinucléés du parasite (Argy & Houzé, 2018). Ces schizontes se répliquent ensuite, pour donner 16 à 32 mérozoïtes filles, qui à leur tour, envahissent d'autres érythrocytes et poursuivent le cycle parasitaire (Cowman & Crabb, 2006).

Au cours de leur cycle de vie, les parasites digèrent 70% de l'hémoglobine du cytoplasme du globule rouge (Mohandas & An, 2012). Ils vont également détoxifier l'hème dans ces derniers, en le transformant en hemozöine, qui est un produit non nuisible à leur développement (Argy & Houzé, 2018).

Les hématies finissent par éclater en libérant les mérozoïtes, et provoquent des accès de fièvre et une anémie (Misbahi, 2013), qui est une complication fréquente du paludisme qu'il soit aigu ou chronique (Ghosh & Ghosh, 2007). Elle est surtout retrouvée chez les enfants et les femmes enceintes, et elle peut être à l'origine de plus de 50% de la mortalité dans les cas de paludisme grave (Mohandas & An, 2012). En Afrique subsaharienne, une anémie sévère liée au paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans, peut conduire à une déficience cognitive à long terme (Bangirana et al., 2014).

P. falciparum peut infecter un grand nombre de globules rouges (Ghosh & Ghosh, 2007).

L'anémie s'explique par divers facteurs, notamment l'hémolyse des globules rouges non infectés, mais aussi la dysérythropoïèse (N. J. White, 2022).

L'hémolyse est surtout présente chez les enfants non immunisés qui développent une infection aiguë à *Plasmodium*, alors que la dysérythropoïèse est retrouvée chez les personnes ayant des infections récurrentes au parasite (Menendez et al., 2000).

Ce stade érythrocytaire dure 48h pour *P. falciparum*, *vivax* et *ovale*, alors qu'il est de 72h pour *P. malariae* et 24h pour *P. knowlesi* (White et al., 2014).

Autrement dit, toutes les 24 à 72h, en fonction de l'espèce, ce cycle se répète (Walker & Rogerson, 2023).

Les formes sexuées apparaissent ensuite, ce sont les gamétocytes qui peuvent survivre dans le corps humain jusqu'à 20 jours maximum (Misbahi, 2013). Les gamétocytes mâles et femelles sont par la suite ingérés par le moustique lorsqu'il se nourrit de sang pour donner des gamètes mâles et femelles dans l'intestin de l'insecte (Cowman & Crabb, 2006).

La fécondation donne naissance à un zygote ookinète, mobile, qui traverse l'épithélium gastrique et qui se transforme en oocyste au niveau de la paroi externe de l'estomac du moustique (Hommel, 2007). Dans l'oocyste, une centaine de sporozoïtes sont produits, et migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique, où ils seront prêts à être libérés lors d'un prochain repas sanguin (Argy & Houzé, 2018).

3. Invasion des hépatocytes par les sporozoïtes

3.1 Structure des sporozoïtes

3.1.1 Structure générale

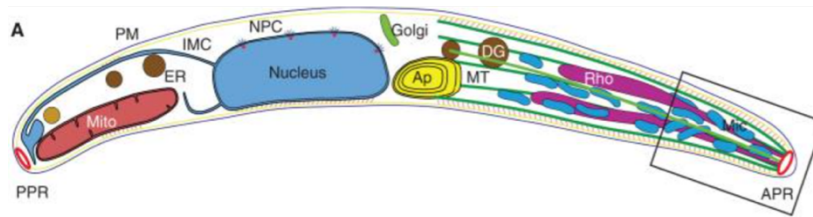


Figure 6: Schéma montrant la structure d'un sporozoïte

(Frischknecht & Matuschewski, 2017)

PPR : anneau polaire proximal

Mito : mitochondrie

PM : en bleu, sur le bord, la membrane plasmique

ER : réticulum endoplasmique

IMC : complexe de la membrane interne représenté par le trait jaune

NPC : complexe du pore nucléaire

Ap : apicoplaste en jaune

MT : microtubules en vert

DG : granules denses en brun

Rho : rhoptries en magenta

Mic : micronèmes en cyan

APR : anneau polaire apical en rouge

Le sporozoïte, qui envahit la cellule hôte, est une cellule polarisée et allongée. Il est délimité par une pellicule, qui est composée de la membrane plasmique et du complexe de membrane interne (Ménard, 2001), qui lui est apposé sur les microtubules (Lacroix & Ménard, 2008).

Les éléments du complexe de membrane interne sont retrouvés en surface et restent exposés aux anticorps (Swearingen et al., 2016).

Au niveau du pôle apical du sporozoïte, un anneau polaire est relié aux microtubules, qui maintiennent la forme du parasite. Des rhoptries et des micronèmes sont également présents (Ménard, 2001).

Une observation au microscope électronique des oocystes d'un moustique *Anopheles stephensi*, infecté par *P. berghei*, montre que les rhoptries se forment tôt pendant la sporogonie et sont au nombre de deux à quatre dans un sporozoïte, alors que les micronèmes se forment plus tardivement (Schrevel et al., 2008).

Les micronèmes et les rhoptries sont des organites sécrétoires qui jouent un rôle essentiel dans la motilité et l'invasion des cellules hôtes. Les rhoptries, qui jusqu'alors étaient connues pour leur rôle dans l'invasion des hépatocytes, pourraient également jouer un rôle dans l'invasion des glandes salivaires du moustique (Arredondo et al., 2021).

3.2 Motilité des sporozoïtes et invasion des cellules hépatiques

Lors de leur migration, les sporozoïtes traversent le cytosol des cellules hôtes, pour finir par envahir un hépatocyte où ils se développent dans une vacuole parasitophore. La migration des sporozoïtes à travers les cellules hôtes est importante dans la poursuite de leur cycle parasitaire (Mota et al., 2001).

Les sporozoïtes ont la capacité d'être très mobiles, et leur motilité repose sur des micronèmes, qui sont des organites cytoplasmiques apicaux (Yuda & Ishino, 2004).

La motilité est assurée par un moteur actine-myosine, situé sous la membrane plasmique du parasite, et ce moteur est lié aux récepteurs de la cellule hôte par l'intermédiaire de la protéine TRAP (Thrombospondin related anonymous protein) (Buscaglia et al., 2003). Le moteur actine-myosine, qui permet aux sporozoïtes d'effectuer des mouvements de glissement sur des substrats solides, est situé entre la membrane plasmique et le complexe de membrane interne (Lacroix & Ménard, 2008).

Une fois injectés dans le derme, les sporozoïtes se déplacent par un mouvement de glissement pour traverser un vaisseau sanguin, et rejoindre la circulation sanguine (Ferguson et al., 2014). Lorsque les sporozoïtes arrivent au niveau de la barrière sinusoidale du foie, ils passent à travers les cellules endothéliales par une motilité de glissement, et traversent les cellules de Kupffer pour rejoindre les cellules hépatiques (Yuda & Ishino, 2004).

Le mouvement de glissement est appelé « gliding » (Yahata et al., 2021). Ce type de mouvement, qui est caractéristique des protozoaires Apicomplexes est dépendant du substrat (Lacroix & Ménard, 2008).

Lorsque le moustique injecte les sporozoïtes, ces derniers passent dans la circulation sanguine et sont ensuite séquestrés dans le foie grâce à l'interaction des protéines CSP (protéine circumsporozoïte) et TRAP avec les glycosaminoglycanes (GAG) au niveau des cellules sinusoidales hépatiques (*cf figure 7*) (Pradel et al., 2002; Silvie et al., 2003).

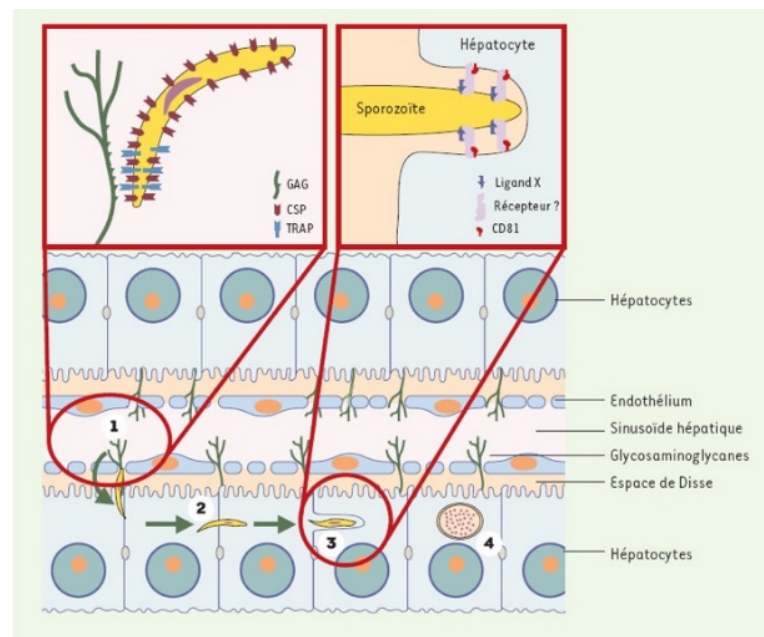


Figure 7: Figure représentant l'infection d'un hépatocyte par un sporozoïte d'un plasmodium

(Silvie et al., 2003)

- 1) Entrée des sporozoïtes dans le foie par l'interaction de CSP et TRAP avec les GAG des sinusoides hépatiques
- 2) Passage des sporozoïtes à travers l'espace de Disse et passage à travers les cellules par effraction membranaire
- 3) Formation d'une vacuole parasitophore avec la participation de la tétraspanine CD81 et infection d'un hépatocyte
- 4) Différenciation des sporozoïtes en schizontes hépatiques dans la vacuole

La vacuole se forme lorsque la membrane plasmique de la cellule hôte s'invagine. Une liaison se forme entre le pôle antérieur du sporozoïte et la surface de la cellule hôte hépatique en contact avec le parasite. Cette jonction est appelée jonction mobile et le sporozoïte s'en sert, en exerçant une force dessus pour rejoindre la vacuole, où il va se répliquer. Il s'agit d'une étape essentielle à la formation de mérozoïtes (Amino et al., 2008).

Lors de l'invasion hépatique, la formation d'une vacuole parasitophore, contrairement à la traversée cellulaire, n'endommage pas la membrane plasmique de la cellule hôte, ce qui permet aux sporozoïtes d'évoluer vers la forme érythrocytaire (Yuda & Ishino, 2004).

Chez *P. falciparum*, pour que les sporozoïtes puissent se différencier à l'intérieur de la vacuole parasitophore, la présence de la tétraspanine CD81 au niveau des hépatocytes est essentielle (Silvie et al., 2004).

4. Les mérozoïtes et le cycle érythrocytaire

4.1 Structure générale du mérozoïte

Les mérozoïtes ont des caractéristiques morphologiques communes avec les sporozoïtes et les ookinètes, en ce qui concerne la structure polarisée et les organites apicaux (Cowman & Crabb, 2006).

La pellicule du sporozoïte et les éléments cytosquelettiques, retrouvés à ce stade, sont également présents chez les mérozoïtes et les ookinètes (Morrissette & Sibley, 2002).

Ainsi, les rhoptries et les micronèmes sont des organites sécrétoires communs aux sporozoïtes et aux mérozoïtes (Tokunaga et al., 2019).

Les mérozoïtes possèdent des organites au niveau apical, dont les principaux organites sécrétoires, qui sont, les rhoptries, présentes en paires, et qui sont supposés jouer un rôle dans la détection de l'érythrocyte et dans la formation par la suite, d'une vacuole parasitophore (Gunalan et al., 2013).

Les rhoptries et les micronèmes déversent leurs sécrétions au niveau de l'apex du mérozoïte (Bannister et al., 2003). Ils sont impliqués dans le stockage et la libération des ligands qui sont essentiels à l'invasion de l'érythrocyte (Triglia et al., 2009).

En plus de ces organites, nous retrouvons l'anneau polaire apical, deux anneaux préconoïdaux, le complexe de membrane interne (IMC) et les microtubules subpelliculaires (Martinez et al., 2022), comme représentés sur l'image ci-dessous.



Figure 8: Composition de la région apicale d'un *Plasmodium falciparum* au stade mérozoïte suite à son observation par tomographie Cryo électronique

(Martinez et al., 2022)

4.2 Adhésion des mérozoïtes aux érythrocytes

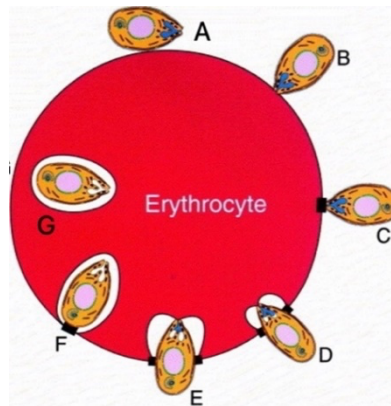


Figure 9: Schéma modifié représentant les étapes de l'invasion des globules rouges par les mérozoïtes

(Cowman et al., 2000)

A) Attachement du mérozoïte à l'érythrocyte

B) Réorientation apicale

C) Formation de la jonction serrée et déversement des sécrétions des rhoptries

D) et E) Début de formation de la vacuole parasitophore et pénétration du mérozoïte dans cette dernière

F et G) Pincement de la jonction et fermeture de la membrane de l'érythrocyte

D à F) Perte de l'enveloppe superficielle du mérozoïte au fur et à mesure qu'il traverse la jonction serrée

Chez *P. falciparum*, le mérozoïte adhère d'abord à la surface de l'érythrocyte, puis, subit une réorientation au niveau apical (Pino & Soldati-Favre, 2011). Les rhoptries et les micronèmes déversent leur contenu (Cowman et al., 2000) et une jonction mobile se forme entre la surface du mérozoïte et la membrane de l'érythrocyte permettant au mérozoïte de pénétrer dans ce dernier. Enfin, une vacuole parasitophore est mise en place (Pino & Soldati-Favre, 2011). Celle-ci contient le mérozoïte (Cowman et al., 2000).

Pour envahir les globules rouges, les mérozoïtes doivent d'abord glisser sur ces derniers par le moyen d'un moteur moléculaire, appelé glidéosome qui se base sur un système actine-myosine (Yahata et al., 2021).

Lors de l'adhésion du mérozoïte à l'érythrocyte, une jonction serrée se forme et est le résultat d'interactions entre les ligands du parasite, et les récepteurs érythrocytaires (Gunalan et al., 2013). Cette jonction serrée qui se déplace de l'extrémité apicale à l'extrémité postérieure du mérozoïte (Cowman & Crabb, 2006), sans doute par l'intermédiaire du moteur actine-myosine, permet à la membrane du globule rouge de fusionner à l'extrémité postérieure du mérozoïte (Cowman et al., 2000; Triglia et al., 2009) et traduit une liaison irréversible entre le mérozoïte et la membrane de l'érythrocyte (Kegawa et al., 2018). La fusion est suivie par l'internalisation du mérozoïte dans la vacuole parasitophore (Triglia et al., 2009), qui sépare le parasite du cytoplasme de la cellule hôte et qui lui offre ainsi, un endroit idéal à son développement (Cowman & Crabb, 2006).

Ce processus d'invasion met en général entre 20 à 30 secondes pour s'achever (Triglia et al., 2009).

Dans la vacuole parasitophore, les mérozoïtes se répliquent pendant environ 48h pour

P. falciparum (Dijkman et al., 2021). Puis, ils sortent de celle-ci par une rupture séquentielle de sa membrane, et par rupture de la membrane de l'érythrocyte. Les mérozoïtes filles issues de la réplication, peuvent ainsi rejoindre de nouvelles cellules hôtes qu'ils pourront envahir (Dijkman et al., 2021; Hale et al., 2017).

Une fois qu'ils ont envahi les érythrocytes, les mérozoïtes vont durant leur croissance et leurs réplication, remodeler les globules rouges (Cowman et al., 2012). Une modification rapide de l'architecture de la membrane plasmique de ces derniers est observée (Zuccala & Baum, 2011). Contrairement aux sporozoïtes, les mérozoïtes n'ont pas la capacité de se déplacer par un mouvement de glissement in vitro. Ces derniers sont libérés juste à côté de leurs cellules cibles et n'ont donc pas besoin de parcourir de longues distances comme les sporozoïtes (Ejigiri et al., 2012).

4.3 Protéines jouant un rôle dans l'invasion de l'érythrocyte par le mérozoïte

Au niveau de la surface du mérozoïte de *P. falciparum*, des protéines sont retrouvées ancrées au GPI (glycosylphosphatidylinositol) (Sanders et al., 2005). Les GPI sont des glycolipides, situés au niveau membranaire, qui servent à l'adhésion des protéines à la surface des cellules (Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, 2019). Certaines de ces protéines de surface sont les cibles de vaccins antipaludiques dirigés contre le stade sanguin (Sanders et al., 2005).

Le développement d'un vaccin dirigé contre les mérozoïtes permettrait d'éviter le développement d'une forme grave de la parasitose. Cependant, il est difficile de savoir quel antigène présent sur les mérozoïtes permettrait de déclencher une réponse immunitaire protectrice (Fowkes et al., 2010).

La MSP1 joue un rôle dans l'invasion des érythrocytes par le parasite. Elle est présente à la surface du mérozoïte où elle forme un complexe avec d'autres protéines périphériques (Cowman et al., 2017). Nous la verrons plus en détail dans la partie réservée à la vaccination.

Les protéines Pf12, Pf38 et Pf41, possèdent une structure commune qui est un motif de 6 cystéines (Cys6) et font l'objet d'une production d'anticorps chez les personnes naturellement infectés par *P. falciparum* (Sanders et al., 2005).

Plusieurs protéines jouent un rôle dans l'invasion du globule rouge par le mérozoïte. Toutefois, nous ne connaissons pas le rôle précis de chacune d'entre elles (Cowman et al., 2000).

Parmi ces protéines, les protéines de surface des mérozoïtes (MSP) et les antigènes de la membrane apicale (AMA) sont les plus étudiées (Chandramohanadas et al., 2014).

Elles sont toutes les deux considérées comme de bonnes cibles antigéniques pour le développement d'un vaccin antipaludique dirigé contre le stade sanguin, qui permettrait de prévenir et de réduire les complications du paludisme (Ellis et al., 2010).

La famille des protéines homologues de *P. falciparum* (*Plasmodium falciparum* Reticulocyte-Binding Family Homolog) se liant aux réticulocytes (PfRh) est aussi impliquée dans l'invasion de ces derniers (Baum et al., 2009) et parmi ces protéines, la PfRh5 est un bon candidat vaccinal (Wright et al., 2014).

4.3.1 AMA-1

Une autre molécule située à la surface des mérozoïtes de *P. falciparum* est l'antigène 1 de la membrane apicale (Apical Membrane Antigen 1) (PfAMA-1). Celle-ci est accessible aux anticorps sériques de l'hôte (Nair et al., 2002). AMA-1 de 83 kDa se trouve d'abord au niveau apical du mérozoïte, puis elle est clivée en une molécule de 66 kDa qui, elle aussi, est initialement présente au niveau apical. Chez *P. falciparum*, au moment de la libération des

mérozoïtes, après la rupture du schizonte, AMA-1 de 66 kDa peut rejoindre la surface du parasite (Narum & Thomas, 1994). Chez *Plasmodium yoelii yoelii*, il a été démontré qu'un anticorps monoclonal neutralisant spécifique d'AMA-1 était protecteur lors d'une immunisation passive. Ainsi, AMA-1 est une cible pour une réponse immunitaire efficace contre les stades sanguins de *Plasmodium yoelii yoelii* (Narum et al., 2000).

AMA-1 est une protéine membranaire avec un ectodomaine (Nair et al., 2002).

Les domaines I et III seraient à l'origine d'une réponse immunitaire protectrice naturellement acquise chez l'Homme (Polley & Conway, 2001). Il s'agit donc d'une cible prometteuse pour le développement d'un vaccin antipaludique (Nair et al., 2002; Narum et al., 2000).

4.3.2 EBL et PfrHs

Deux autres protéines parasitaires jouent un rôle majeur dans la liaison et l'invasion des cellules érythrocytaires par les mérozoïtes. Ce sont la famille des protéines de liaison aux érythrocytes (EBL) et les homologues de la protéine de liaison aux réticulocytes (RBL= reticulocyte binding like) (Chiu et al., 2014; Gunalan et al., 2013).

Les EBL, chez *P. falciparum*, sont constituées de EBA175, EBA181 et EBA140 (Triglia et al., 2009), qui sont situées au niveau des micronèmes et sont secrétées à la surface du mérozoïte, juste avant l'invasion (Chiu et al., 2014). L'antigène EBA175 est une protéine de 175 kD, dont la reconnaissance par le récepteur au niveau érythrocytaire, nécessite l'acide sialique (Sim et al., 1994). Il se lie à l'érythrocyte par l'intermédiaire de la glycophorine A (Adams et al., 2001; Duraisingh et al., 2003; Triglia et al., 2009) alors que le récepteur de l'EBA140 est la glycophorine C (C.-A. Lobo et al., 2003).

L'EBA181, n'a cependant pas de récepteur identifié (Chiu et al., 2014).

Les PfrHs sont un ensemble de cinq protéines situées dans les rhoptries du mérozoïte. On distingue, PfrH1, PfrH2a, PfrH2b, PfrH4 et PfrH5 (Chiu et al., 2014) et seuls les récepteurs pour PfrH4 (Chiu et al., 2014; Tham et al., 2010) et PfrH5 sont connus (Chiu et al., 2014; Crosnier et al., 2011).

Les homologues RBL de *P. falciparum*, les PfrH (*Plasmodium falciparum* reticulocyte binding protein homologue) possèdent des variations phénotypiques qui leur permettent d'échapper au système immunitaire de l'Homme (Duraisingh et al., 2003). PfrH5 posséderait cependant des polymorphismes limités au niveau de sa séquence (Douglas et al., 2011; Hayton et al., 2008).

III. Diagnostic

1. Diagnostic clinique du paludisme

1.1 Paludisme simple

Les personnes atteintes de paludisme restent asymptomatiques pendant à peu près une semaine après la piqûre du moustique puisque les parasites se multiplient d'abord dans le foie, phase durant laquelle les symptômes ne sont pas encore ressentis (Garcia, 2010). La période d'incubation varie cependant selon les espèces (Marie & Petri, 2022) :

- *P. falciparum* : Entre 9 et 14 jours
- *P. vivax* : Entre 12 et 17 jours
- *P. ovale* : Entre 16 et 18 jours, voire davantage
- *P. malariae* : Environ un mois ou plus

Le paroxysme observé lors d'un épisode clinique de paludisme survient suite à la rupture d'un grand nombre de globules rouges infectés, et lors de la libération des déchets métaboliques dans le sang. Ce paroxysme comprend la triade frissons-sueur-fièvre (Garcia, 2010). Il s'agit de l'accès palustre. La périodicité des cycles qui alternent fièvre, sueurs froides et transpiration dépend de l'espèce de *Plasmodium*. L'éclatement des globules rouges entraîne également une anémie (Institut Pasteur, 2021).

Il est cependant important de noter que les symptômes au début d'un épisode clinique de paludisme sont très peu spécifiques, et que par conséquent, chez tous les voyageurs qui présentent des symptômes et qui sont de retour d'une zone endémique, un diagnostic doit être mis en place (Garcia, 2010). La durée de la fièvre est un critère important pour distinguer le paludisme des autres maladies fébriles (Bria et al., 2021).

D'autres symptômes peuvent également être retrouvés tels que des maux de tête, une fatigue, des douleurs musculaires, articulaires et abdominales, une toux, des nausées, des vomissements et parfois une diarrhée. Chez certaines personnes infectées, on peut aussi retrouver une jaunisse, une splénomégalie et une hépatomégalie (Saleh et al., 2016).

1.2 Paludisme sévère

Le paludisme cérébral est la complication neurologique la plus sévère chez les personnes atteintes de paludisme à *P. falciparum* et peut mener à une encéphalopathie aiguë. Chez les enfants, un paludisme cérébral peut également engendrer des déficiences neurocognitives persistantes (Idro et al., 2005). Il s'agit de la complication la plus retrouvée dans les zones à faible transmission (Ademolue & Awandare, 2018).

D'autres complications sont retrouvées, comme une anémie sévère, une acidose et une hypoglycémie (Idro et al., 2005). Dans certains cas, des convulsions et le coma peuvent mener au décès (Poostchi et al., 2018).

L'anémie sévère, souvent à l'origine d'un grand nombre d'hospitalisations est une complication majeure du paludisme qui touche principalement les enfants dans les pays avec une transmission importante de la maladie (N. J. White, 2018). Ainsi dans ces zones, les enfants de plus de 6 mois, sont les plus touchés par le paludisme grave avec des anémies palustres sévères (Griffin et al., 2015).

Si la destruction des globules rouges parasités contribue à l'anémie, la destruction des érythrocytes non parasités joue un rôle plus important dans la survenue de celle-ci (N. J. White, 2018).

2. Diagnostic biologique du paludisme

Le paludisme présentant des symptômes communs avec d'autres maladies telles que la dengue, le rhume, la fièvre typhoïde et les infections respiratoires, il est nécessaire de réaliser des tests parasitologiques pour poser le diagnostic. Il s'agit notamment d'un test microscopique et dans certains cas d'un test de diagnostic rapide (TDR) (Bria et al., 2021).

La réalisation d'un frottis sanguin et d'une numération de formule sanguine dans les cas de paludisme grave renseignent sur le pronostic. L'examen microscopique se fait sur un frottis mince coloré où le nombre d'érythrocytes parasités est déterminé, et sur une goutte épaisse où le nombre de parasites est compté dans un volume fixe (N. J. White, 2022). Cependant, la microscopie présente une faible sensibilité diagnostique, qui varie en fonction des compétences des professionnels qui lisent les résultats (Wilson, 2012). Ainsi, un résultat faussement négatif peut conduire à une évolution vers un paludisme grave et un diagnostic

faussement positif conduit à une utilisation inutile d'antipaludique et à d'éventuels effets indésirables (Poostchi et al., 2018).

Les tests de diagnostic rapide (TDR) chromatographiques, tels que l'ICT Malaria Pf/Pv®, le Binax Now® et l'OptiMAL® présentent un intérêt en tant qu'outils de diagnostic dans les zones d'endémie où les technologies sont insuffisantes ou en complément, lorsque l'interprétation des lames est difficile. La majorité des TDR du paludisme, comme le Parasight F® se base sur l'identification de la protéine riche en histidine II (HRP-2= Histidine-Rich Protein 2), qui est produite par les stades asexués et les jeunes gamétocytes de *P. falciparum* et qui est retrouvée à la surface des hématies (Minodier, 2005). Toutefois, l'OptiMAL® est un TDR capable de détecter les quatre espèces de *Plasmodium* : *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. malariae* en à peine 10 minutes. Il se base sur des anticorps monoclonaux dirigés contre la lactate déshydrogénase de *Plasmodium* (pLDH), une enzyme métabolique intracellulaire produite uniquement par les parasites vivants (Palmer et al., 1998).

L'ICT Malaria Pf/Pv® et le Binax Now® détectent à la fois l'HRP-2 et l'aldolase panspécifique. Ces tests présentent des sensibilités différentes et l'OptiMAL® est plus adapté, par exemple, pour détecter des parasites vivants suite à une auto-médication ou un traitement antipaludique antérieur (Minodier, 2005).

De nouvelles approches dans le diagnostic du paludisme sont donc envisagées. Elles consistent à déterminer le nombre de parasites non pas manuellement, mais grâce à un automate (Manku et al., 2020). Le comptage automatique permettrait d'obtenir des résultats plus fiables, en réduisant la charge de travail des agents de terrain et en réduisant également le coût des diagnostics (Poostchi et al., 2018).

IV. Impact socio-économique du paludisme

Le paludisme instable, entraîne des pertes économiques considérables car il touche un groupe d'âge productif participant à la main d'œuvre en Afrique, contrairement au paludisme stable, qui entraîne une immunité protectrice (Deressa et al., 2007; Kiszewski & Teklehaimanot, 2004). Ainsi, l'impact économique dans des zones endémiques du paludisme n'est pas toujours similaire dans les zones avec une transmission instable de la maladie (Worrall et al., 2004). Les études de l'impact économique du paludisme en Afrique sont importantes pour cibler les interventions dans la lutte contre cette parasitose (Chima et al., 2003).

Les traitements ainsi que les mesures de contrôle et de prévention du paludisme représentent des dépenses de santé considérables au niveau du secteur privé et public (Elnour et al., 2023). La mise en place des programmes de lutte contre le paludisme nécessite un financement important notamment dans la région africaine, dans les pays présentant les taux de mortalité les plus élevés et le revenu national brut (RNB) par habitant le plus faible. Cependant, dans les pays où le paludisme est endémique, des fonds financiers insuffisants sont à l'origine d'un manque d'équipements, de médicaments et de fournitures dans les établissements de santé publics. Cette parasitose, qui a des répercussions sur l'économie en Afrique, engendre des coûts directs liés aux dépenses médicales et des coûts indirects dus à une diminution de la productivité liée à l'absentéisme au travail (Berthélemy & Thuilliez, 2014).

Un autre point important concerne le coût des médicaments prophylactiques du paludisme. Ces associations n'étant pas remboursés en Europe par le système de santé, près de 50% des

patients africains qui se rendent dans leur pays ne prennent pas de chimioprophylaxie (Bourée, 2006).

1. Coûts directs

Les coûts directs comprennent les mesures préventives de lutte contre le paludisme, avec l'utilisation de moustiquaires, de répulsifs, des aérosols et des serpentins. Les dépenses liées à ces mesures en Afrique, varient considérablement d'une région à l'autre, ce qui s'explique par des facteurs comme le revenu par habitant et le statut socio-économique (Chima et al., 2003). Des systèmes d'alerte se basant sur la température et les précipitations dans les zones épidémiques du paludisme peuvent être un moyen efficace de rendre le rapport coût-efficacité des mesures préventives plus favorable, en permettant à la population de mieux se préparer à affronter l'épidémie, notamment à travers le maintien des stocks des médicaments (Worrall et al., 2004). Concernant les mesures prophylactiques, leur coût et leur efficacité varient selon les régions (Worrall et al., 2004).

Il a ainsi été démontré qu'au KwaZulu-Natal, en Afrique du Sud, où la transmission du paludisme est endémique mais faible, l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide était plus coûteuse, mais plus efficace que les pulvérisations résiduelles intra domiciliaires (Goodman et al., 2001). Dans une autre étude menée au Kenya à Gucha et Kisii, les pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticide à effet rémanent semblent plus efficaces et moins coûteuses que les moustiquaires imprégnées d'insecticides. Ainsi, le coût économique des pulvérisations intra-domiciliaires par personne protégée est de 0,88 dollars alors qu'il est de 2,34 dollars par personne protégée avec les moustiquaires imprégnées d'insecticides (Guyatt et al., 2002).

Parmi les autres coûts directs liés au paludisme, on retrouve les frais de soin, tels que les médicaments, les consultations et les transports (Chima et al., 2003). Les individus qui n'ont pas des ressources suffisantes pour faire face à l'épidémie, sont parfois contraints de prendre des décisions difficiles d'un point de vue économique, tel que l'endettement pour payer leurs soins (Worrall et al., 2004).

Dans les pays africains où le paludisme est endémique, la maladie qui touche les femmes enceintes implique des dépenses économiques importantes pour les systèmes de santé qui fournissent les services de prévention et de traitement et pour les ménages qui se procurent ces soins. Les coûts associés à la prévention du paludisme chez les femmes enceintes comprennent l'administration d'un traitement préventif intermittent et la fourniture de moustiquaires imprégnées d'insecticides lors des consultations prénatales. Les coûts moyens de prévention et de traitement du paludisme lors de la grossesse chez des ménages participant à une étude en République démocratique du Congo, en Mozambique, au Nigéria et au Madagascar représentent entre 22 et 43% de leur revenu mensuel (Cirera et al., 2023).

2. Coûts indirects

Les coûts indirects du paludisme sont dus à une baisse de la productivité et des revenus. Ils reflètent les jours de travail perdus ainsi que l'absentéisme (Nkemba et al., 2014). En moyenne, les jours de travail perdus par un adulte atteint de paludisme varient entre 1 et 5 jours ouvrables (Elnour et al., 2023). Les « coûts d'opportunité » peuvent aussi faire partie des coûts indirects. Ils correspondent au gain probable des entreprises s'il n'y avait pas eu d'absences liées au paludisme. Ils font donc partie des conséquences du paludisme sur le milieu de travail (Tchicaya et al., 2014).

Dans une étude ayant pour objectif d'estimer les coûts du traitement des patients hospitalisés avec un paludisme importé en Slovaquie de 2003 à 2008, il a été rapporté que les coûts indirects des traitements des patients n'ayant pas pris de chimioprophylaxie s'élevaient à 542,2 euros alors qu'ils étaient de 257,4 euros pour les patients ayant suivi une chimioprophylaxie. Ainsi, les coûts indirects chez les personnes ayant pris une chimioprophylaxie sont nettement inférieurs à ceux qui n'ont pas pris. La chimioprophylaxie du paludisme est donc essentielle pour réduire les coûts liés au traitement de la maladie, mais aussi pour réduire les impacts socio-économiques sur les patients (Svihrova et al., 2012).

Les coûts indirects concernent aussi les femmes enceintes qui sont une population vulnérable face au paludisme et qui rencontrent souvent des difficultés pour accéder aux établissements de santé. Il a été démontré dans quatre pays où le paludisme est endémique en Afrique que les femmes enceintes passaient en général 3 heures et demi à rechercher des soins en consultation externe pour un épisode de paludisme (Cirera et al., 2023).

3. Paludisme chez les enfants

Une étude ayant pour but d'évaluer les capacités linguistiques de 25 enfants âgés entre 8 et 9 ans ayant déjà été hospitalisés pour un paludisme grave, a été menée au Kilifi au Kenya. Ces capacités linguistiques se basaient sur une évaluation de la compréhension, de la syntaxe, de la sémantique lexicale, des capacités linguistiques supérieures, de la pragmatique et de la phonologie des enfants ayant développé un paludisme grave, au moins deux ans après leur hospitalisation. Les résultats de ces évaluations indiquent que des troubles du langage chez les enfants ayant survécu à un paludisme grave peuvent persister jusqu'à 6 ans après leur sortie de l'hôpital (Carter et al., 2003).

En Afrique, des études suggèrent que parmi les enfants hospitalisés et victimes d'un paludisme cérébral, 5 à 20% présenteront des séquelles neurologiques avec un impact sur leur vie sociale. Suite à un paludisme cérébral, les personnes ont jusqu'à un risque sur vingt de développer des séquelles à long terme (Holding & Snow, 2001).

Le paludisme possède un impact sur l'éducation. Il a ainsi été constaté que la maladie affectait les résultats scolaires des enfants, et que par conséquent, l'endémicité du paludisme à *P. falciparum* avait un impact positif significatif sur le taux de redoublement dans le primaire (Thuilliez, 2009).

V. Immunité

1. Immunité naturellement acquise

Le principe d'immunité acquise naturellement contre le paludisme a été introduit par Robert Koch, un microbiologiste allemand, qui en se basant sur des observations microscopiques de la parasitémie, a mis en évidence le développement naturel d'une immunité contre le paludisme symptomatique se mettant en place progressivement après plusieurs années d'exposition dans des régions fortement touchées par le paludisme. Il a toutefois conclu que cette immunité n'aboutissait pas à une protection totale contre la maladie (Barry & Hansen, 2016; Ewers, 1972), qu'elle se traduisait par une diminution de la charge parasitaire et du risque de tomber malade et qu'elle était spécifique à l'espèce (Stanisic et al., 2010). Ainsi, à la suite d'une exposition répétée au paludisme, une immunité partielle est mise en place chez l'hôte. Cette immunité acquise naturellement, intervient après des années d'exposition et fait

intervenir des réponses cellulaires et humorales (de Souza, 2014). On parle de prémunition, qui, pour rappel se met en place suite à des infections répétées par *Plasmodium* (Robert, 2019).

Lors d'une infection palustre, deux processus sont mis en place et précèdent la phase clinique. Il s'agit de la parasitémie suivie par l'inflammation. Les individus qui se trouvent dans les régions endémiques et qui sont asymptomatiques, abritent des parasites. Toutefois, ils présentent des niveaux plus bas de cytokines pro-inflammatoires par rapport aux individus symptomatiques. Il a donc été suggéré qu'un faible taux de médiateurs inflammatoires empêcherait les manifestations cliniques du paludisme (Ademolue & Awandare, 2018).

Les parasites au stade sanguin sont la principale cible de l'immunité acquise naturellement (Ryg-Cornejo et al., 2016). Plusieurs éléments indiquent que l'immunité acquise après une exposition naturelle aux parasites de *P. falciparum* est principalement due aux IgG. Il a ainsi été démontré que les anticorps dirigés contre les antigènes variants clonaux se trouvant à la surface des érythrocytes infectés par *P. falciparum* sont progressivement acquis.

Ces antigènes dont fait partie la famille PfEMP1 (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1) sont impliqués dans l'adhésion des érythrocytes infectés aux récepteurs présents dans le système vasculaire de l'hôte (Hviid, 2005). Arora et al ont également observé chez les volontaires résistants au paludisme, que les anticorps se liaient aux protéines parasitaires présentes à la surface des globules rouges infectés (Arora et al., 2018). Les parasites au stade sanguin sont donc la principale cible de l'immunité acquise naturellement (Ryg-Cornejo et al., 2016). Néanmoins, des essais menés in vitro révèlent qu'un niveau élevé d'anticorps dirigés contre les antigènes impliqués dans l'invasion des globules rouges par les mérozoïtes est nécessaire pour induire une inhibition notable de la croissance et de l'invasion parasitaire (Ademolue & Awandare, 2018).

Les enfants exposés au paludisme sont une population vulnérable puisque l'immunité acquise chez ces derniers n'est réellement efficace en général qu'à partir de l'âge de 5-6 ans (Thuilliez, 2009). Par conséquent, les complications les plus graves d'une infection par

P. falciparum ont lieu au cours des cinq premières années de vie (Holding & Snow, 2001).

Cependant, une hypothèse serait que chez les jeunes nourrissons, l'immunité passive provenant des anticorps maternels, offre une protection contre les formes graves de paludisme (Griffin et al., 2015).

2. Mécanismes impliqués dans les défenses de l'hôte

Les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire contre le paludisme sont complexes et principalement liés à l'espèce parasitaire et à son stade de développement (Stevenson & Riley, 2004). Il existe deux types d'immunités lors des défenses de l'organisme à l'encontre des agents pathogènes : L'immunité innée et l'immunité adaptative (Chatenoud, 2002).

2.1 Immunité innée

L'immunité innée est la première barrière à intervenir, puisqu'elle survient immédiatement après une infection chez tous les individus (Chatenoud, 2002).

Elle semble jouer un rôle crucial dans la protection de l'hôte lors d'une infection palustre (Stevenson & Riley, 2004).

Lors d'une infection palustre, divers acteurs participent à la réponse immunitaire innée. Il s'agit notamment des cellules natural killer (NK), des cellules dendritiques et des macrophages (Roetynck et al., 2006).

2.1.1 Monocytes

Les monocytes ont une fonction essentielle dans le système immunitaire inné lors d'une infection palustre. Ils sont capables de phagocyter les parasites et de sécréter des cytokines. Ils ont également un rôle dans la présentation des antigènes (Xuan et al., 2023). Toutefois, en plus de leur rôle protecteur, les monocytes peuvent jouer un rôle dans le développement de la maladie, en favorisant l'inflammation (Ortega-Pajares & Rogerson, 2018). Ainsi, les monocytes ont un rôle crucial dans la promotion et la résolution de l'inflammation (Marimuthu et al., 2018). Ils sont catégorisés en trois sous-groupes en fonction des niveaux de CD14 et CD16 présents à leur surface. On distingue (Mitchell et al., 2014; Ortega-Pajares & Rogerson, 2018) :

- Les monocytes classiques ou inflammatoires (CD14⁺⁺ CD16⁻)
- Les monocytes non classiques, patrouilleurs (CD14⁺ CD16⁺⁺)
- Les monocytes intermédiaires (CD14⁺⁺ CD16⁺)

Les monocytes classiques, qui sont les plus importants (environ 85% des monocytes) (Marimuthu et al., 2018), possèdent un récepteur de chimiokine CCR2. Ce récepteur joue un rôle essentiel dans le recrutement des monocytes vers les cellules inflammatoires, pour se différencier en macrophages ou en cellules dendritiques. Les monocytes non classiques, quant à eux, éliminent les cellules altérées et les débris dans le sang (Marimuthu et al., 2018).

2.1.1.1. Rôle du récepteur CD36 dans le paludisme grave

La protéine CD36 a une taille de 88kd, et est présente sur plusieurs types de cellules, comme les plaquettes, les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages. Au niveau des cellules endothéliales du microvasculaire cérébral, la protéine CD36 est peu exprimée (McGilvray et al., 2000). Les monocytes sont impliqués dans la protection de l'Homme contre l'infection par *P. falciparum* en phagocytant les globules rouges infectés par des mécanismes opsoniques et non opsoniques. La phagocytose non opsonique fait intervenir CD36, et l'interaction entre les globules rouges infectés et CD36, est facilitée par PfEMP-1 (Xuan et al., 2023).

Des travaux de recherche ont récemment été menés pour étudier la réponse immunitaire mise en place au cours d'un neuropaludisme, en s'intéressant particulièrement aux monocytes (Royo, 2021). Pour cette recherche, une étude spécifique a été conduite sur des patients béninois âgés de moins de 5 ans présentant soit un paludisme simple, soit des formes graves de la parasitose, à savoir une anémie sévère palustre, ou un neuropaludisme lors des saisons de transmission de la maladie en 2014 et 2016. Il a été observé qu'un taux élevé de CD16 était associé à un paludisme moins sévère. La diminution de la population de monocytes non classiques était associée au décès, laissant penser que ce sous-groupe joue un rôle important dans la résolution de la maladie. Une expression moins importante de CD36 par les monocytes intermédiaires et classiques est associée à la sévérité du paludisme et au décès (Royo et al., 2019). Une autre étude a eu lieu sur un modèle murin de souris C57BL/6 infectées par l'espèce parasitaire *P. berghei* ANKA qui ont reçu ou non un traitement avec de la CQ. Les résultats de la première étude au Bénin et de l'étude sur le modèle murin, ont permis d'attribuer un rôle aux monocytes non classiques dans la protection contre le neuropaludisme via leur récepteur CD36 (Royo, 2021).

2.1.2. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un rôle lors d'une infection palustre, puisque ce sont des acteurs de l'immunité innée, qui interviennent aussi dans l'immunité adaptative. En effet, les cellules dendritiques sont impliquées dans la présentation de l'antigène *Plasmodium* aux

lymphocytes T après l'avoir endocyté. Elles activent également les cellules B et les lymphocytes NK (Natural killer), et sont capables de produire l'IFN- γ (interféron gamma) et le TNF α (facteur de nécrose tumorale alpha) (Wykes & Good, 2008).

Les différents sous-ensembles de CD présentent des caractéristiques phénotypiques distinctes et jouent un rôle essentiel dans la modulation de la réponse immunitaire lors d'une infection (Amorim et al., 2016). In vivo, suite à la piqure d'un moustique, durant le stade hépatique, les cellules dendritiques CD8 α +CD11b- localisées dans les ganglions lymphatiques qui drainent la zone infectée, sont un sous ensemble de CD responsables de l'activation initiale des cellules T CD8+ (Radtko et al., 2015). Les conclusions tirées de plusieurs études menées sur le rôle des cellules dendritiques dans l'infection palustre suggèrent que les sous ensemble de CD remplissent des rôles distincts lors de l'infection palustre au cours du stade sanguin: les cellules dendritiques myéloïdes semblent contribuer à l'initiation d'une réponse pro-inflammatoire dans les stades précoces, tandis que les cellules dendritiques plasmocytoides favorisent une réponse plus équilibrée dans les stades ultérieurs (Amorim et al., 2016). Dans une étude menée sur un modèle murin, des souris infectées par *P. yoelii*, ont montré au 6^{ème} jour de l'infection le rôle des cellules dendritiques dans la présentation des antigènes aux cellules T CD4+, entraînant ainsi une production importante d'IL-2, d'IFN- γ et de TNF α par ces dernières (Luyendyk et al., 2002; Perry et al., 2004).

Les cellules dendritiques produisent une cytokine, BAFF (B-cell Activating Factor = facteur d'activation des cellules B), un membre de la famille TNF, qui favorise la différenciation et la survie des cellules B (Amorim et al., 2016). BAFF empêche l'apoptose des cellules sécrétrices d'Ig= d'immunoglobulines (CSI) qui sont produites par les cellules B mémoires (Avery et al., 2003). Lors d'une infection des rongeurs par *P. yoelii*, il a été démontré que la proportion de CD qui exprime BAFF diminue, en réduisant ainsi la capacité de ces CD à soutenir la différenciation des cellules B mémoires en cellules sécrétrices d'anticorps (X. Q. Liu et al., 2012).

Cependant, lors d'une infection par *P. berghei*, les cellules dendritiques dérivées des monocytes seraient impliquées dans la survenue d'une inflammation et de lésions tissulaires qui peuvent mener à des formes graves du paludisme. Les cellules dendritiques seraient à l'origine d'une synthèse de métabolites toxiques, qui contribuent à la survenue d'un paludisme cérébral expérimental et d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (Hirako et al., 2019).

La stimulation d'une réponse inflammatoire excessive et l'activation des cellules endothéliales conduisent au neuropaludisme. Lorsque les érythrocytes infectés se rompent, ils entraînent une libération des exoantigènes parasitaires, par exemple, les GPI, l'hémozoin... conduisant à l'activation de cellules telles que les CD et les macrophages, qui en réponse entraînent la production de cytokines pro-inflammatoires. Le TNF α et l'IL-1 β (Interleukin-1 beta) qui font partie de ces cytokines activent les cellules endothéliales, qui aggravent la séquestration des globules rouges infectés, des plaquettes et des leucocytes. Des chimiokines, telles que la MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), sont également sécrétées par les cellules endothéliales, contribuant ainsi à une inflammation locale et à une activation endothéliale exacerbée (Baaklini, 2017; Dunst et al., 2017).

2.1.3. Rôle des cellules NK et de l'IFN- γ

Les cellules NK appartiennent au système immunitaire inné et sont impliquées dans la production des cytokines pro-inflammatoires, telle que l'interféron IFN- γ (Narni-Mancinelli et al., 2013). Ces cellules sont retrouvées dans le sang périphérique et dans différents organes et tissus (Carrega & Ferlazzo, 2012). Dans le foie et la rate, les cellules NK entraînent une production d'IFN- γ et de TNF α pendant l'infection (Roland et al., 2006). Chez des souris

infectées par *P. chabaudi*, la production précoce de l'IFN- γ par les cellules NK était associée à la lutte contre l'infection au paludisme durant le stade sanguin. Chez des souris infectées létalement par *P. yoelii* et *P. berghei*, cette production précoce n'a pas eu lieu, ce qui laisse penser que cette production est importante dans l'élimination de la parasitémie (Choudhury et al., 2000).

Chez des individus vivants dans des régions endémiques du paludisme, selon Arora et al, les cellules tueuses naturelles (Natural killer= NK), jouent un rôle lors d'une infection palustre à *P. falciparum*. Elles se lient aux IgG présentes à la surface des globules rouges infectés, entraînant ainsi la libération de cytokines et l'inhibition du développement du parasite au niveau des globules rouges (Arora et al., 2018). *In vitro*, les cellules NK hépatiques ont inhibé le développement de *P. yoelii* dans les hépatocytes (Roland et al., 2006).

Une étude *in vitro*, a montré le rôle des cellules NK dans la phagocytose des globules rouges infectés par *Plasmodium* par l'intermédiaire de l'activation de l'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) (Arora et al., 2018). Ainsi, l'ADCC joue un rôle crucial, puisqu'il serait associé à une réduction de la parasitémie ainsi qu'à un progrès sur le plan clinique chez les individus infectés (Royo, 2021).

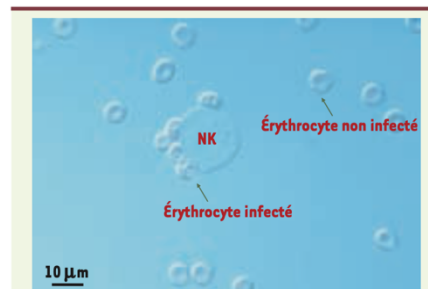


Figure 10: Adhérence entre l'érythrocyte infecté par *Plasmodium* et les cellules NK 1h30 après la coculture

(Roetynck et al., 2006)

En ce qui concerne la production d'IFN- γ , il a été démontré que les souris développant une infection non létale à *Plasmodium yoelii*, présentaient une augmentation significative et précoce de l'interféron IFN- γ 24 heures après l'infection. Cette augmentation n'a pas été observée chez les souris ayant développé une infection létale. Ce qui laisse penser qu'une synthèse précoce d'IFN- γ joue un rôle dans les mécanismes impliqués dans l'élimination du parasite (De Souza et al., 1997).

Ainsi, en produisant précocement l'IFN- γ , les cellules NK participent au contrôle initial de l'infection palustre à *P. falciparum* (Roetynck et al., 2006).

2.2. Immunité adaptative

2.2.1. Réponses cellulaires

Malgré l'étude des mécanismes immunitaires impliqués dans l'infection palustre, ces derniers ne sont pas encore totalement compris (Van Braeckel-Budimir et al., 2016).

Les cellules T CD4+ restreignent la multiplication des *Plasmodium* dans les érythrocytes en produisant des cytokines telle que l'IFN- γ , en faisant appel aux macrophages et en contribuant à la réponse immunitaire humorale (Spence & Langhorne, 2012).

L'IFN- γ intervient lors de la réponse immunitaire innée mais aussi lors de la réponse immunitaire adaptative. Au stade sanguin du paludisme, l'interaction entre les cellules NK et les cellules T entraîne une réponse immunitaire contre les globules rouges infectés par *P. falciparum*. Les cellules T CD4⁺ produisent l'interleukine 2 (IL-2) qui joue un rôle crucial lors de la production de l'IFN- γ par les cellules NK (Horowitz et al., 2010).

Deux types de lymphocytes T CD4⁺ interviennent dans la réponse immunitaire contre *Plasmodium*. Il s'agit des cellules auxiliaires Th1, produisant de l'IFN- γ qui activent des cellules phagocytaires (R. Kumar et al., 2020; Tubo & Jenkins, 2014) et des cellules T folliculaires (Tfh) qui jouent un rôle dans l'activation des lymphocytes B et mènent ainsi à la production d'anticorps (R. Kumar et al., 2020; Obeng-Adjei et al., 2015).

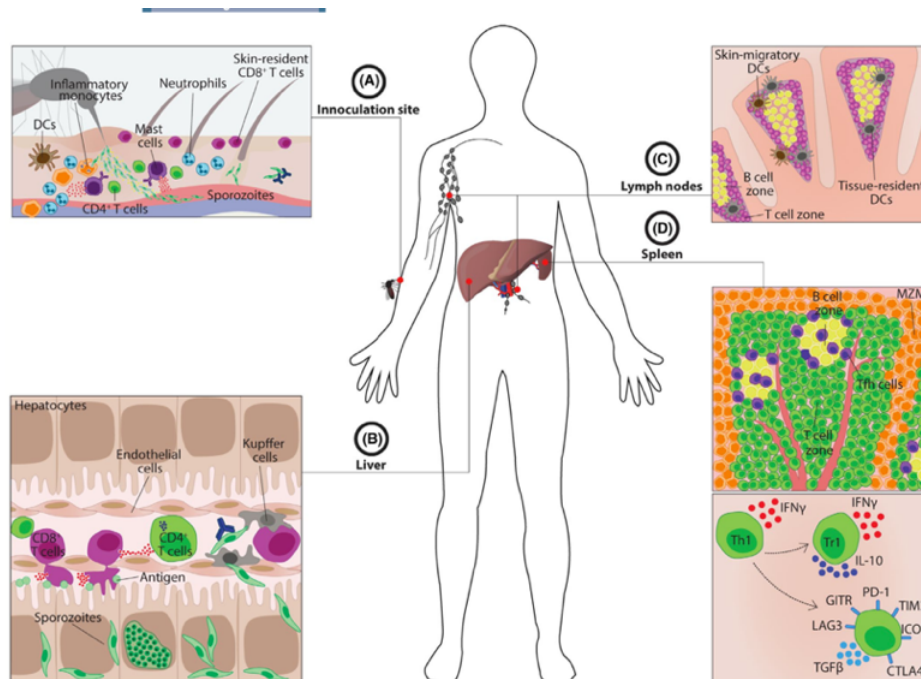


Figure 11: représentant la réponse immunitaire de l'Homme suite à une infection par *Plasmodium*

(R. Kumar et al., 2020)

A : recrutement de cellules inflammatoires suite à l'injection des sporozoïtes dans la peau. Au niveau de celle-ci les CD peuvent capturer les sporozoïtes pour les transporter vers les ganglions lymphatiques

B : les sporozoïtes vont vers le foie, où ils traversent les cellules de Kupffer et rejoignent les hépatocytes

C : Les CD dans les ganglions lymphatiques qui drainent le foie et la peau et qui transportent l'antigène parasite activent les lymphocytes T CD8⁺ et TCD4⁺. Les cellules T CD4⁺ folliculaires (Tfh) activent les lymphocytes B, ce qui mène à la production d'anticorps qui sont capables de reconnaître le parasite et de le neutraliser lors d'une prochaine infection.

D : Les DC et les macrophages dans la rate capturent les hématies parasitées et activent à nouveau les lymphocytes T CD4⁺. Des anticorps spléniques dirigés contre *Plasmodium* vont mener à la destruction des globules rouges parasités.

Le panneau inférieur à la figure D montre la production de l'IL-10 par les cellules régulatrices Tr1, un sous-type de T CD4⁺. L'IL-10 ainsi que l'augmentation de l'expression des récepteurs co-inhibiteurs par les T CD4⁺ conduisent à la gestion de la réponse immunitaire.

Selon *Chauhan et al*, chez les souris, la production de l'IL-10 reste très élevée tout au long d'une infection létale à *P. berghei* et *P. yoelii*. Au contraire, la cytokine pro-inflammatoire IL-12 semble plus élevée lors d'une infection paludique non létale (*Chauhan et al., 2022*).

2.2.2. Réponse humorale

Les anticorps qui se dirigent contre les antigènes de surface de *Plasmodium* interviennent dès le stade sporozoïte au niveau de la peau, et auraient pour rôle d'immobiliser le parasite et de prévenir l'infection tandis que les anticorps dans la circulation sanguine et la rate ciblent les mérozoïtes ainsi que les globules rouges infectés et auraient pour objectif de contrôler la charge parasitaire en réduisant la gravité de la maladie (*Rogers et al., 2021*). (Cf figure ci-dessous)

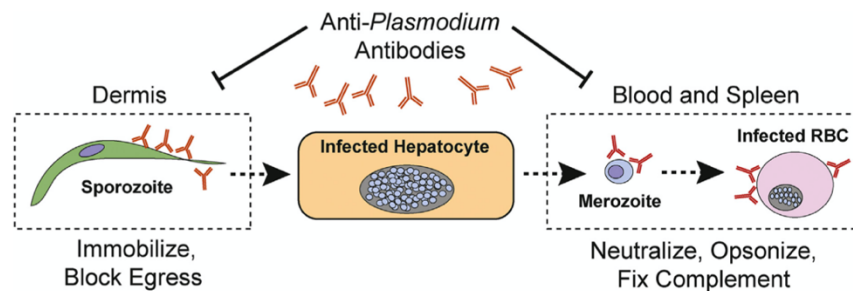


Figure 12: Immunité humorale lors d'une infection à *Plasmodium*

(*Rogers et al., 2021*)

Les IgG dirigés contre le parasite *Plasmodium* sont de plusieurs sous-types et ont des fonctions différentes. On distingue ainsi les IgG1 et IgG3 qui favorisent la phagocytose opsonique et qui sont aussi cruciales pour la fixation du complément. Les IgM sont également impliquées dans la fixation du complément. Les anticorps sont aussi impliqués dans d'autres mécanismes immunitaires dirigés contre les stades sanguins de *P. falciparum* (cf figure ci-dessous). Ils vont notamment (*Teo et al., 2016*) :

- Empêcher la cyto-adhérence des globules rouges infectés
- Recruter des macrophages et des monocytes qui contribuent à l'élimination du parasite
- Entraver les rosettes que les cellules infectées forment avec d'autres cellules saines
- Réduire la croissance des parasites à l'intérieur des globules rouges
- Empêcher la libération du schizonte des globules rouges infectés

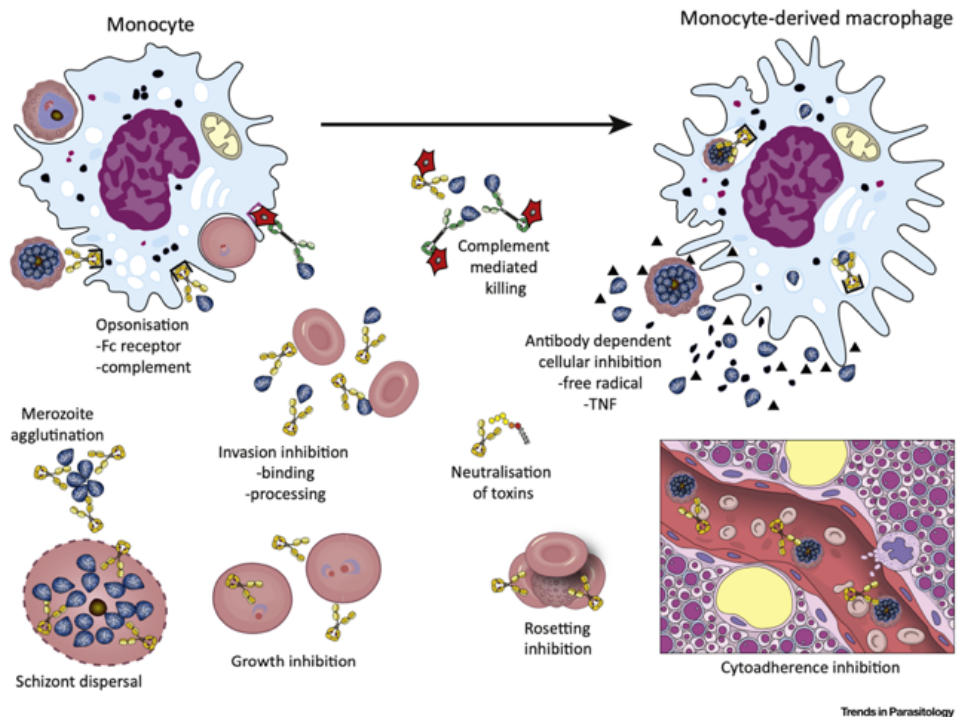


Figure 13: Schéma représentant les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire humorale contre le stade sanguin de *P. falciparum*

(Teo et al., 2016)

VI. Lutte contre le paludisme

1. Traitements curatifs

Le paludisme est une maladie curable et il existe des moyens pour la prévenir. Lorsqu'un paludisme est diagnostiqué, la mise en place d'un traitement a pour but d'éliminer totalement et rapidement les parasites de la circulation sanguine afin d'empêcher l'évolution de la maladie vers une forme grave. Le traitement antipaludique de choix dépend principalement de (Turkson et al., 2021) :

- l'espèce *Plasmodium* impliquée dans l'infection
- la résistance médicamenteuse dans la zone géographique concernée
- la sévérité de la maladie
- la prise antérieure d'antipaludiques par le patient

1.1. Traitement du paludisme à *P. falciparum*

1.1.1. Paludisme non compliqué

Les dérivés de l'artémisinine sont aujourd'hui très répandus car ils possèdent une bonne tolérance et agissent vite. Cependant, une résistance s'est développée contre ces traitements, notamment en Asie du Sud-Est (Hanboonkunupakarn & White, 2022).

Chez les enfants et les adultes, dont les femmes enceintes au deuxième et troisième trimestres de grossesse, le traitement de première intention du paludisme non compliqué à *P. falciparum* recommandé par l'OMS s'appuie sur une thérapie combinée à base d'artémisinine (ACT) qui

associe un dérivé de l'artémisinine à action rapide ainsi qu'un médicament partenaire, qui, lui est éliminé plus lentement (OMS, 2023d).

ACT recommandée en première intention dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* (OMS, 2023d)

- Combinaison artésunate-amodiaquine (AS+AQ)
- Combinaison artéméter + luméfantrine (AL)
- Combinaison dihydroartémisinine-pipéraquine (DHAP)
- Combinaison artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP)
- Combinaison artésunate-méfloquine (ASMQ)
- Combinaison artésunate-pyronaridine (APY) qui a été introduit en 2022

La durée du traitement avec une ACT doit être de 3 jours (Hanboonkunupakarn & White, 2022; OMS, 2023d; Turkson et al., 2021).

Ainsi, durant ces 3 jours, la charge parasitaire est réduite par le dérivé de l'artémisinine, puis, le médicament partenaire prend le relais en éliminant les parasites restants. Les ACT sont retrouvés sous deux formes principales : soit les principes actifs sont retrouvés sous forme de produits combinés dans un même comprimé ou dans une même gélule, soit les principes actifs sont séparés dans des comprimés ou des gélules distinctes (Shibeshi et al., 2021). Par exemple, l'association artésunate-amodiaquine est commercialisée en officine en France sous forme de comprimé qui doit être pris avec une boisson lactée ou pendant le repas pour améliorer son absorption. Il s'agit de la spécialité RIAMET 20mg/100mg (Vidal, 2014).

1.1.2. Paludisme grave

L'artésunate administré par voie parentérale (en intramusculaire ou en intraveineux) durant au moins 24 heures est le traitement de choix pour la population atteinte de paludisme grave. Ce traitement est recommandé chez les adultes dont les femmes enceintes mais aussi chez les enfants, et sera poursuivi par une prise d'ACT pendant 3 jours. Cependant, en l'absence de disponibilité de l'artésunate, une utilisation de l'artéméter par voie intramusculaire ou orale est possible (OMS, 2023d).

L'artésunate présente plusieurs avantages dans le traitement du paludisme sévère (Hanboonkunupakarn & White, 2022) :

- son absorption est rapide après une administration intramusculaire
- son administration n'entraîne pas de réaction locale douloureuse au point d'injection
- une réduction des séquelles neurologiques est constatée chez les personnes guéries

2. Mesures prophylactiques de lutte contre le paludisme

Pour prévenir le risque d'infection par *Plasmodium*, lors d'un séjour dans une zone à risque de contracter le paludisme, les voyageurs doivent associer une chimioprophylaxie, c'est-à dire l'utilisation d'un médicament antipaludique préventif et des actions visant à se protéger contre les piqûres de moustiques (Institut Pasteur, s.d.).

2.1. Chimioprophylaxie des voyageurs

Une chimioprophylaxie est recommandée lors d'un voyage dans des zones où le paludisme est endémique (Ameli, 2023a). Toutefois, lors d'un séjour court inférieur à une semaine, une chimioprophylaxie n'est pas indispensable, si les règles de protection contre les piqûres de moustiques sont correctement appliquées (Santé publique France, 2021a).

Le choix des molécules doit tenir compte de plusieurs paramètres, notamment (Ameli, 2023a) :

Des caractéristiques de la zone concernée :

- Du niveau de transmission du paludisme dans la zone, qui peut être faible ou forte
- D'une possible résistance aux médicaments antipaludiques dans la région

Du séjour :

- La période et la longueur du séjour

Du voyageur :

- Son âge et son poids
- Son état de santé
- Sa tolérance aux antipaludiques
- Ses traitements associés (il ne faut pas qu'il y ait une interaction avec l'antipaludique)
- Femmes enceintes
- Capacités d'observance et financières

Il existe ainsi 3 classes de médicaments utilisées aujourd'hui dans la chimioprophylaxie du paludisme (**cf tableau ci-dessous résumant les informations trouvées dans le Vidal**).

La chloroquine n'est plus recommandée dans cette indication et sa commercialisation dans les pharmacies a été arrêtée depuis 2022, suite au développement d'une résistance à cette molécule dans plusieurs pays (Vidal, 2023b).

Tableau 1: Médicaments recommandés dans la chimioprophylaxie du paludisme (Vidal, 2023b)

Médicaments (DCI)	Modalités de prise	Spécialités
Atovaquone-proguanil	A débuter soit 24h soit 48h avant le départ et à poursuivre une semaine après le retour Se prend au cours des repas	MALARONE 250mg/100mg MALARONE62,5mg/25mg (pédiatrique : enfants de 11 à 40kg) (Vidal, 2023d)
Méfloquine	A débuter 8 à 10 jours avant le départ et continuer 3 semaines après le retour	LARIAM 250mg : une prise par semaine à jour fixe (Vidal, 2023c)
Doxycycline	A débuter la veille du départ, et à poursuivre dans les 4 semaines suivant le retour La prise doit se faire au cours du repas le soir au moins 1h avant de se coucher	DOXYPALU 100mg DOXYPALU 50mg (<40kg) (Vidal, 2023a)

2.1.1. Doxycycline

La doxycycline fait partie de la famille des tétracyclines et est recommandée dans la prophylaxie à *P. falciparum* chez les voyageurs se rendant dans une zone endémique (Tan et al., 2011). L'utilisation de la doxycycline en tant que chimioprophylaxie pour prévenir le paludisme est principalement due à une émergence de la résistance à la chloroquine (Gaillard et al., 2015). Cette molécule agit au niveau du stade hépatique, c'est aussi un schizonticide sanguin à action lente, c'est-à-dire qu'elle tue les parasites asexués érythrocytaires. Chez l'adulte, la dose de doxycycline recommandée est de 100 mg par prise et par jour. Chez les enfants âgés de plus de huit ans, la dose quotidienne est de 2,2mg/kg par prise et par jour sans dépasser la dose adulte (Tan et al., 2011).

Toutefois, cette molécule ne peut être utilisée chez les femmes enceintes, car son utilisation est associée à un risque d'anomalie dentaire chez le fœtus. Elle est également contre indiquée chez les enfants de moins de 8 ans car elle peut entraîner une décoloration dentaire ainsi qu'une hypoplasie de l'émail (Gaillard et al., 2015).

2.1.2 Méfloquine

La méfloquine est un schizonticide sanguin, qui contrairement aux autres chimioprophylaxies antipaludiques, doit être pris une fois par semaine (Ahmad et al., 2021). Selon l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, cette molécule commercialisée sous le nom de spécialité LARIAM en France, doit être utilisée en dernière intention dans la chimioprophylaxie du paludisme, que si l'utilisation des autres alternatives sont impossibles, en raison de ses effets indésirables qui peuvent être potentiellement graves (ANSM, 2021). Des effets indésirables peuvent survenir et persister plusieurs mois après l'arrêt de cette molécule, en raison de sa longue demi-vie qui peut aller jusqu'à 28 jours. Des troubles neuropsychiatriques ont été constatés lors de la prise de méfloquine, et c'est notamment la raison pour laquelle celle-ci est contre indiquée chez les patients qui ont déjà présenté ou qui présentent une dépression et d'autres troubles psychologiques, telle que la schizophrénie (Schlagenhauf et al., 2015). Les troubles neuropsychiatriques peuvent se traduire par des cauchemars, des hallucinations ainsi que l'aggravation d'un stress post-traumatique (Ahmad et al., 2021; Janowsky et al., 2014). D'autres effets indésirables peuvent également survenir, notamment des troubles oculaires, une pneumopathie, une toxicité cardiaque ainsi qu'une neuropathie (Schlagenhauf et al., 2015).

La Haute Autorité de Santé signale que lors de la délivrance de la méfloquine en pharmacie, une carte de surveillance ayant pour but de prévenir les effets indésirables neuropsychiatriques est remise au patient (HAS, 2017).

2.1.3 Atovaquone-proguanil

L'atovaquone-proguanil associe deux molécules qui agissent contre le stade hépatique et érythrocytaire de *P. falciparum*. Ce traitement a une bonne tolérance et présente peu d'effets indésirables, qui sont en particulier des effets gastro-intestinaux. Les effets indésirables neuropsychiatriques sont nettement inférieurs à ceux associés à la méfloquine. De plus, au niveau de la posologie, ce traitement présente moins de contraintes puisqu'il doit être poursuivi uniquement pendant 7 jours après le retour de la zone d'endémie (McKeage & Scott, 2003).

La prise d'atovaquone-proguanil doit se faire de préférence pendant le repas ou avec une boisson lactée pour améliorer l'absorption de l'atovaquone (Vidal, 2023d).

Lors d'une prescription d'une chimioprophylaxie à l'Atovaquone-proguanil, l'absence d'une prescription de métoclopramide qui peut être prescrite pour des séjours à l'étranger doit être vérifiée car elle entraîne une diminution de la concentration plasmatique de l'Atovaquone et donc de son efficacité (Fougere, 2019).

2.2 Mesures préventives contre les piqûres de moustiques

2.2.1 Lutte antivectorielle

Parmi les mesures de lutte antivectorielles, on retrouve l'emploi de moustiquaires traitées avec des insecticides et l'application d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations (N. F. Lobo et al., 2018).

2.2.1.1 Moustiquaires imprégnées d'insecticides et pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides, le pyréthrinaïde, représentent un moyen efficace de prévenir les piqûres des moustiques femelles puisqu'elles ont lieu le plus souvent la nuit (Curtis et al., 2006). En plus de constituer une protection physique contre les piqûres de moustiques, les MII permettent de repousser ou de tuer les moustiques *anopheles* à travers l'insecticide, ce qui offre non seulement une protection individuelle mais également une protection collective, en réduisant le nombre de moustiques infectés. Elles permettent d'assurer la protection des individus les plus à risques de développer une forme grave du paludisme, notamment les femmes enceintes et les jeunes enfants (Teklehaimanot et al., 2007).

Alors que les MII ont considérablement réduit le taux de mortalité et de morbidité dus au paludisme dans les pays les plus touchés entre 2004 et 2019 (Lindsay et al., 2021), une résistance croissante du vecteur *A. gambiae* aux insecticides pyréthrinaïdes est constatée sur le continent africain (Ranson & Lissenden, 2016).

D'autres facteurs concernant les MII sont impliqués dans le ralentissement de l'éradication du paludisme en Afrique, on peut citer par exemple : en plus d'une acquisition d'une résistance des moustiques aux insecticides, une utilisation et une durabilité insuffisantes de ces moustiquaires (Lindsay et al., 2021).

Ainsi, les moustiquaires offrent une protection importante mais non totale aux dormeurs exposés au risque de piqûre (Curtis et al., 2006).

Les MII et les PID d'insecticides à effet rémanent ont un impact positif dans la prévention contre les piqûres de moustiques mais les vecteurs responsables du paludisme sont de plus en plus résistants aux insecticides (Vandoolaeghe & Schuerman, 2018).

Deux récents développements dans la lutte antivectorielle ont été mis en place, il s'agit de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée qui intègrent le butoxyde de pipéronyle (PBO) et des pulvérisations intra domiciliaires à effet rémanent, contenant l'insecticide pirimiphos-méthyl, qui sont aussi de longue durée. D'après Protopopoff et al., dans les régions où une résistance au pyréthrinaïde est constatée, les moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée PBO se sont révélées plus efficaces que les moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée classiques (Protopopoff et al., 2018).

Cependant, l'association du PBO au pyréthrinaïde, qui est destinée à augmenter l'efficacité des moustiquaires risque d'être plus chère que les moustiquaires standards à base de pyéthrinaïde (Gleave et al., 2021). Dans une étude menée par Shepard et al., sur le rapport coût-efficacité des moustiquaires à base de PBO au Nigéria, il a été conclu que ces dernières avaient en effet un coût supplémentaire d'achat modeste par rapport aux moustiquaires standards, mais qu'elles apportaient une très bonne rentabilité économique dans des régions confrontées à une résistance aux insecticides. Elles permettent ainsi d'éviter plus de cas de paludisme dans cette région que les moustiquaires classiques. De plus, leur utilisation engendre des économies pour les systèmes de santé en tenant compte des coûts de traitements liés au cas de paludisme évités (Shepard et al., 2020).

2.2.1.2 Protections individuelles contre les piqûres de moustiques et conseils à l'officine pour les voyageurs

Avant le départ dans une zone exposée à un risque de transmission de paludisme, le pharmacien doit apporter des conseils adéquats aux voyageurs pour prévenir les piqûres des moustiques *Anopheles* vecteurs.

Sur le site ameli.fr, on retrouve certaines mesures pour se protéger contre les piqûres de moustique (Ameli, s.d.) :

- Porter des vêtements couvrants (manches longues, pantalons longs, chaussures fermées)
- Éviter de sortir la nuit car c'est à ce moment-là que les moustiques sont les plus actifs
- Dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticides : celle-ci ne doit pas être déchirée, et doit soit toucher le sol, soit bordée sous le matelas (Institut Pasteur, s.d.)
- Si possible utiliser une ventilation ou une climatisation qui rendent les moustiques moins à risque de piquer
- Possibilité d'utiliser des insecticides à l'intérieur des habitations
- Utilisation de répulsifs cutanés sur les parties dénudées
- A l'extérieur, utilisation de serpentins fumigènes

i. Les répulsifs cutanés

Tableau 2: Les répulsifs cutanés utilisés dans la prévention des piqûres de moustiques (HCSP, 2023)

Molécules actives	Concentrations usuelles	Enfants	Femmes enceintes
DEET (<i>N1, N-diéthyl-m-toluamide</i>)	De 30 à 50%	1 - 2ans : 10% A partir de 2ans : ≥ 30%	Non recommandée chez les femmes enceintes. Toutefois, le DEET peut être utilisé à une concentration ≤ 30 % en cas de voyage dans une zone à haut risque
IR3535 (<i>N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle</i>)	De 20 à 35%	6 mois - 2ans : 10 à 20 % A partir de 2ans : 35%	≤ 20 %
Icaridine, Picaridine ou KBR3023 (<i>carboxylate de Scbutyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1</i>)	De 20 à 25%	A partir de 2 ans : 10 à 25%	≤ 20 %

La durée de la protection du répulsif cutané dépend de plusieurs facteurs, qui sont (Institut Pasteur, s.d.) :

- La concentration du produit
- La température extérieure
- La transpiration ainsi que la prise de bain ou de douche réduit la durée de protection du répulsif. Par conséquent, il faudra renouveler son application.

Il faut également alerter les voyageurs sur les risques liés à l'utilisation de la plante artemisia en tisanes ou en gélules dans la prévention du paludisme, en leur expliquant que l'usage d'une prophylaxie à base d'*Artemisia annua* n'est pas efficace, et qu'au contraire, il peut être associé à un retard de prise en charge du paludisme. Par conséquent, l'usage de

cette plante entière peut les exposer à un risque de paludisme grave, voire mortel (Santé publique France, 2021a).

2.2.2 Autres mesures antivectorielles

2.2.2.1 Lutte anti-larvaire

Lorsqu'il y a un petit nombre de gîtes larvaires facilement accessibles, des mesures de lutte anti larvaires peuvent être employées telles que (Pages et al., 2007) :

- Les mesures de lutte chimiques qui consistent à traiter les sites de reproduction des larves avec des insecticides
- Des travaux de drainage
- La lutte génétique visant à réduire la densité des populations de moustiques par l'intermédiaire de modifications génétiques
- Les mesures de lutte biologiques qui incluent l'utilisation de bactéries entomopathogènes, par exemple *Bacillus thuringiensis* (Bti) une bactérie produisant des toxines mortelles pour les larves (Kinde-Gazard & Baglo, 2012)

Une étude a été menée sur l'efficacité des larvicides biologiques à base de Bti (= *Bacillus thuringiensis israelensis*) dans l'éradication des gîtes larvaires permanents dans un quartier de la ville de Cotonou. La morbidité du paludisme chez les enfants âgés de moins de 5 ans a été comparée dans la zone pulvérisée par rapport à la zone non pulvérisée. Comme on peut le constater sur la figure ci-dessous, la fréquence du paludisme clinique a diminué au sein de cette population de janvier 2006 à juin 2008, alors qu'elle a augmenté au sein de la même population dans la zone non pulvérisée. Une diminution des cas a également été rapportée chez les femmes enceintes. De plus, les moustiques anophèles semblaient moins agressives dans le quartier pulvérisé. Ainsi, selon cette étude, l'utilisation du Bti est importante dans la lutte contre le paludisme (Kinde-Gazard & Baglo, 2012).

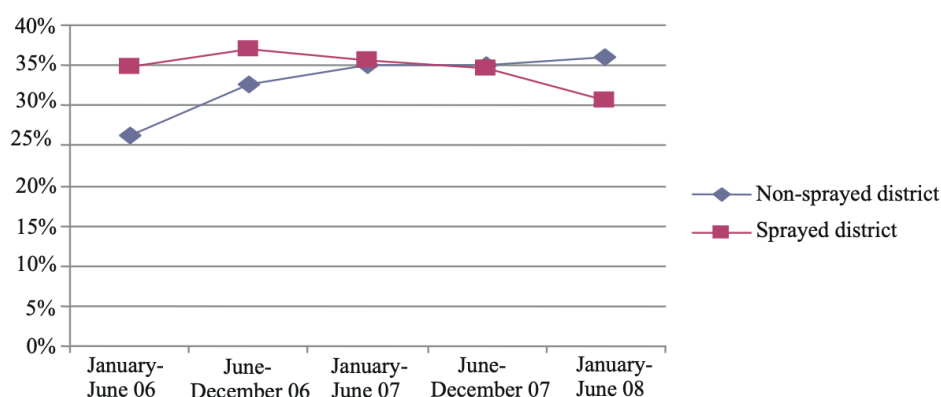


Figure 14: Comparaison de la fréquence du paludisme clinique dans une zone pulvérisée au Bti et dans une zone témoin dans la ville de Cotonou chez les enfants de moins de 5 ans entre janvier 2006 et juin 2008

(Kinde-Gazard & Baglo, 2012)

2.2.2.2 Projet Target Malaria

Target Malaria est un consortium de recherches qui vise à lutter contre le paludisme par l'intermédiaire de stratégies de contrôle génétique du vecteur (Yao et al., 2022).

Le projet Target Malaria consiste à introduire une altération génétique chez les moustiques *A.gambiae*, qui perturbe leur capacité reproductive: il s'agit du principe d'impulsion génétique. Suite à une modification génétique, si le nombre de moustiques mâles prédomine ou si la majorité des moustiques femelles devient stérile, il peut y avoir une réduction de la population de moustiques vecteurs du paludisme, pouvant mener à l'élimination de la

transmission palustre. L'objectif Target Malaria est donc de permettre la propagation de ces modifications génétiques au sein d'une population ciblée, en incorporant un nombre restreint de moustiques modifiés dans cette dernière (Target Malaria, s.d.).

Ainsi, en juillet 2019, lors d'un relâchement de moustiques mâles stériles génétiquement modifiés de la fratrie du moustique *Anopheles coluzzii* à Bana, au Burkina Faso, il a été conclu que les mâles stériles génétiquement modifiés avaient une moindre mobilité et un taux de survie inférieur que leurs frères et sœurs de type sauvage non transgéniques (Yao et al., 2022).



Figure 15: résumé de la technique de l'impulsion génétique par Target Malaria

(Target Malaria, s.d.)

2.2.2.3 Nouvelle technologie « Ifegenia »

Un article publié sur le site University Of California San Diego indique que des chercheurs de l'université de Californie à San Digo ont mis en place un nouveau système « Ifegenia » qui signifie « inherited female elimination by genetically encoded nucleases to interrupt alleles », traduit en français par « élimination héréditaire des femelles par des nucléases codées génétiquement pour interrompre les allèles ». Cette nouvelle technique s'appuie sur la technologie CRISPR afin de perturber spécifiquement le gène « fle » (femaleless), qui contrôle

le développement sexuel chez les moustiques *A. gambiae*. Ainsi, Ifegenia, une technologie utilisant le système CRISPR, introduit deux composants : la nucléase Cas9, qui agit comme des « ciseaux » et un ARN guide, qui consiste à diriger le système vers sa cible, ici la cible étant le gène « fle ». Ces composants sont ensuite exprimés dans deux familles de moustiques, ce qui entraîne la mort de tous les moustiques femelles de la descendance. Les mâles portant à la fois les mutations fle et la machinerie CRISPR restent cependant reproductivement viables et peuvent induire des mutations fle dans les générations suivantes. Cela permet de stopper durablement la propagation du parasite transmis par les femelles (UC San Diego, 2023).

VII. Vaccination contre le paludisme

Le paludisme, étant à l'origine d'une forte morbidité et mortalité, a conduit à des efforts considérables dans la recherche de vaccins candidats contre la maladie au cours de la dernière décennie et les vaccins pré-érythrocytaires se sont révélés les plus prometteurs (A. V. S. Hill, 2011). Ce sont en particulier les populations les plus pauvres qui bénéficieraient le plus du vaccin (Leroy, 2007).

Différents types de vaccins existent aujourd'hui, on distingue (Ameli, 2023b) :

- Les vaccins à micro-organismes vivants atténués
- Les vaccins à micro-organismes tués ou inactivés
- Les vaccins à sous-unités protéiques
- Les vaccins à ARNm
- Les vaccins à vecteur viral

Dans le cas du paludisme, nous allons aborder dans cette partie les types de vaccins qui ont déjà été étudiés, les vaccins disponibles sur le marché et enfin les vaccins prometteurs à l'avenir.

Nous nous intéresserons principalement aux vaccins dirigés contre *P. falciparum* car il s'agit de l'espèce la plus meurtrière et celle qui présente le plus de résistance aux médicaments disponibles (Hoffman et al., 2015).

1. Difficultés de la mise en place d'un vaccin antipaludique

La vaccination contre le paludisme représente un intérêt de santé publique majeur dans l'élimination de cette maladie, mais le développement d'un vaccin efficace a fait face à de nombreux obstacles tels qu'un manque de compréhension de l'immunité antipaludique et une diversité génétique des parasites *Plasmodium*. De plus, le développement d'un vaccin antipaludique requiert de nombreuses étapes, qui nécessitent un soutien financier important. Par ailleurs, un long délai est nécessaire dans la mise en place d'un vaccin contre le paludisme (Ouattara & Laurens, 2014).

Les échecs liés au développement d'un vaccin efficace contre le paludisme dans le passé s'expliquent par différents facteurs, notamment une compréhension insuffisante des mécanismes immunitaires contre *Plasmodium* et un manque d'évaluation de l'efficacité vaccinale dans les régions endémiques. Une absence de modèles d'animaux pertinents pour les essais de vaccins antipaludiques humains explique également les échecs dans la mise en place d'un vaccin efficace (Sharma & Pathak, 2008). Les espèces de parasites qui infectent les petits animaux sur lesquels les expérimentations sont menées n'ont pas les mêmes caractéristiques que les espèces *P. falciparum* et *P. vivax* qui infectent l'Homme (A. V. S. Hill, 2011).

Plasmodium possède plus de 5300 gènes et sa forme infectieuse comporte des milliers de protéines, ce qui constitue un obstacle dans le développement d'un vaccin. Il est par conséquent nécessaire de cibler les protéines capables d'induire une réponse immunitaire protectrice (Leroy, 2007).

Les vaccins dirigés contre les parasites font face à la difficulté de générer une réponse immunitaire à partir d'un antigène qui ne représente qu'une fraction minime (moins de 1%) de la composition globale de l'organisme, ce qui crée une complexité dans la création de vaccins efficaces contre les parasites. De plus, les antigènes choisis comme de potentiels candidats vaccins présentent un polymorphisme génétique (A. V. S. Hill, 2011).

Le stade hépatique de *Plasmodium* est particulièrement intéressant dans la mesure où les sporozoïtes, à ce niveau de leur cycle de vie, constituent une bonne cible pour les vaccins antipaludiques (Mueller et al., 2005). En effet, la répllication du parasite dans le foie n'entraîne pas de symptômes cliniques et dure environ 1 semaine chez l'hôte humain, ce qui en fait une cible propice pour les réponses immunitaires anti-infectieuses (Tarun et al., 2007).

Cependant, le stade hépatique reste difficilement accessible lors des recherches expérimentales, et une meilleure compréhension des mécanismes se déroulant pendant le cycle pré-érythrocytaire est nécessaire (Mueller et al., 2005).

2. Les vaccins antipaludiques

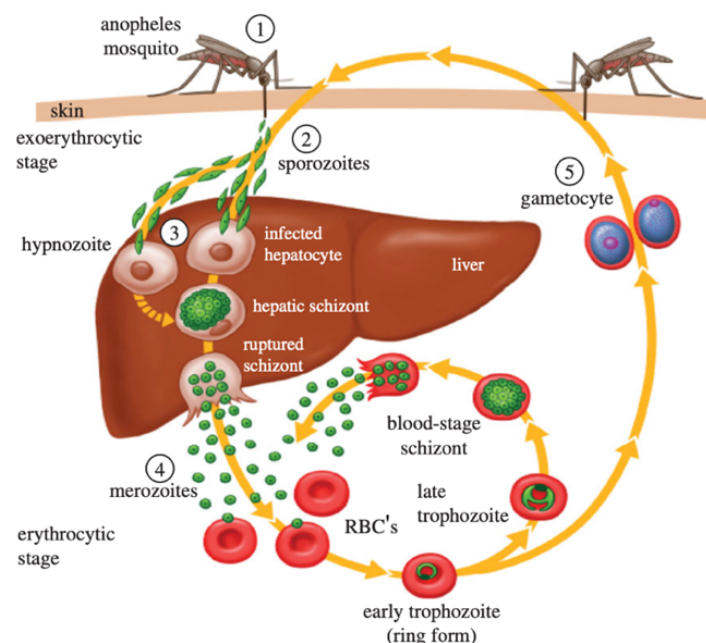


Figure 16: Schéma illustrant les stades du cycle du parasite *Plasmodium* et mettant en évidence les étapes cruciales en vue du développement d'un vaccin

(A. V. S. Hill, 2011)

Les vaccins visant les stades pré-érythrocytaires en ciblant le parasite au stade hépatique sont conçus pour prévenir l'infection. En revanche, les vaccins au stade sanguin sont formulés dans le but de prévenir la maladie clinique et le décès (A. V. S. Hill, 2011).

D'autres approches vaccinales consistent à empêcher la transmission du parasite en agissant directement au niveau du moustique pour bloquer la fécondation (Leroy, 2007).

- 1) Le moustique vecteur anophèle est employé dans des protocoles expérimentaux visant à induire une immunisation au moyen de sporozoïtes irradiés administrés par l'intermédiaire de piqûres de moustiques
- 2) Divers vaccins ciblent le sporozoïte, parmi lesquels le RTS,S
- 3) Le stade hépatique est la cible de vaccins vectorisés
- 4) Le stade sanguin est la cible de candidats vaccins adjuvants dirigés contre les mérozoïtes
- 5) Le gamétocyte, formé avec l'ookinète après la fécondation, est une cible de vaccins qui bloquent la transmission au stade sexuel

Il est important de noter qu'un vaccin ciblant un stade du parasite ne va pas forcément procurer une protection contre un stade ultérieur, en raison d'une multitude d'antigènes différents présents à chaque stade du cycle de vie du parasite (Hoffman et al., 2015).

Tableau 3: Tableau modifié de (Leroy, 2007) résumant les candidats vaccins selon le cycle parasitaire

Phase du cycle de Plasmodium	Antigènes ayant fait l'objet d'essais cliniques pour la mise en place d'un vaccin
<i>Cycle exo-érythrocytaire</i>	Sporozoïtes irradiés CSP TRAP/SSP2 LSA1 EXP1 LSA3
<i>Cycle érythrocytaire</i>	MSP1, MSP2, MSP3 AMA1 SERA GLURP Pf155/RESA
<i>Cycle sporogonique</i>	Pfs25

2.1 Vaccins ciblant le cycle pré-érythrocytaire

2.1.1 Vaccins à micro-organismes vivants atténués

Les vaccins vivants atténués se composent de micro-organismes vivants qui ont été altérés pour perdre leur virulence, mais qui conservent leur capacité à déclencher une réponse immunitaire protectrice chez la personne vaccinée. Ces vaccins ne doivent pas être utilisés chez les personnes immunodéprimées ainsi que chez les femmes enceintes .

2.1.1.1 Sporozoïtes irradiés

Alors que la sérendipité joue souvent un rôle dans les grandes découvertes, un incident fortuit, concernant une boîte contenant des moustiques infectés laissée sous la lumière UV a conduit à des années de recherche dans le domaine de la vaccination contre le paludisme (Druilhe & Barnwell, 2007). Mulligan et ses collègues ont prouvé la présence d'agglutinines spécifiques dans le sang de volailles qui ont été exposés à des sporozoïtes de *Plasmodium gallinaceum* inactivés par irradiation (Clyde et al., 1973; Mulligan et al., 1941).

Ainsi, des injections répétées de sporozoïtes de *P. gallinaceum* rendus inactifs par les UV, offrent une protection aux volailles contre des infections ultérieures de sporozoïtes de *P. gallinaceum* virulents (Russell & Mohan, 1942).

En 1965, alors que la plupart des chercheurs pensaient qu'il était impossible de développer un vaccin antipaludique, Ruth Nussenzweig, une scientifique a commencé à mener des études sur le paludisme à New York. Elle s'est notamment intéressée au principe de l'irradiation par les rayons X des sporozoïtes de *Plasmodium*. Cette irradiation entraîne une perte du pouvoir infectieux des parasites, mais conserve leur pouvoir immunogène (Nussenzweig & Krettli, 2011).

En 1967, Ruth et ses collègues ont montré que des souris exposées à des moustiques infectés par des sporozoïtes de *P. berghei* irradiés étaient protégées contre l'infection par le paludisme lors d'une infection ultérieure avec des sporozoïtes non irradiés (Nunes-Cabaço et al., 2022). Plus tard, Clyde et al indiquent que les sporozoïtes de *P. falciparum* irradiés sont également capables d'entraîner une immunité protectrice contre le paludisme, similaire à celle provoquée par le parasite *P. falciparum* virulent (Clyde et al., 1973; Nunes-Cabaço et al., 2022).

Des anticorps anti-sporozoïtes dirigés contre les parasites injectés au niveau du derme (Vanderberg & Frevert, 2004), ainsi que des lymphocytes T agissant contre les parasites au niveau hépatique sont impliqués dans la réponse immunitaire protectrice dirigée contre les sporozoïtes (Tsuji & Zavala, 2003). Lors d'une infection de souris par des sporozoïtes irradiés de *P. berghei*, la réponse immunitaire protectrice de ces animaux fait intervenir des lymphocytes T CD8+ et l'IFN- γ . Ainsi, après avoir été exposées à des sporozoïtes de *P. berghei*, les souris immunisées présentent des infiltrats inflammatoires au niveau hépatique et les cellules T CD8+ participent à l'élimination des cellules hépatiques infectées. Ces découvertes encouragent la recherche sur les antigènes reconnus par les cellules T afin de développer des vaccins antipaludiques (Hoffman et al., 1990). Néanmoins, les mécanismes immunitaires tirés des modèles animaux ne peuvent être généralisés à l'Homme, et la possibilité de surveiller en temps réel les réponses dans le foie humain suite à une vaccination contre le paludisme, est extrêmement restreinte. Le sang, qui est plus accessible, représente un meilleur moyen d'étudier la protection immunitaire contre le paludisme (Duffy et al., 2021).

Si les parasites ont tendance à déclencher des réponses immunitaires sous-optimales, qui contrôlent uniquement la parasitémie sans l'éliminer complètement, l'avantage des vaccins dirigés contre les stades pré-érythrocytaires repose sur leur capacité de produire une immunité forte et stérile (Druilhe & Barnwell, 2007).

La vaccination à base de sporozoïtes entiers a donc vite pris de l'ampleur en suscitant un grand intérêt de la part des chercheurs (Nunes-Cabaço et al., 2022).

Chez les souris, elle peut se faire soit par injection intraveineuse de sporozoïtes irradiés, soit directement par des piqûres de moustiques, et dans les deux cas, une protection est constatée chez les animaux lorsqu'ils sont à nouveau exposés à des sporozoïtes virulents (Syaifudin et al., 2011). Cependant, pour obtenir une protection efficace, il faut un nombre important de sporozoïtes (Sharma & Pathak, 2008). Ainsi chez les souris, une injection de 25 000 à 50 000 sporozoïtes irradiés protège les animaux contre une infection ultérieure et cette protection reste présente même après 2 mois suivant l'injection (Syaifudin et al., 2011).

La protection contre *P. falciparum* chez l'Homme dépend du degré d'irradiation des sporozoïtes. Dans l'étude menée par Hoffman et al, une atténuation trop importante des sporozoïtes (>20 000 rad= Radiation Absorbed Dose) est associée à un échec de protection (Hoffman et al., 2002).

Une dose de radiation minimale de 150 Gy (Gray) assure que les parasites soient suffisamment affaiblis pour être administrés comme base de vaccination, tout en garantissant leur survie (Syaifudin et al., 2011).

On suppose qu'une exposition à 15 000 rad de rayonnement gamma permet aux sporozoïtes d'envahir le foie, mais les empêche d'évoluer en schizontes matures, inhibant ainsi leur capacité d'infection des érythrocytes (Hoffman et al., 2002). En effet, l'irradiation des sporozoïtes par les rayons gamma agit en altérant leur ADN, ce qui les rend donc incapables de se répliquer et leur fait perdre leur pouvoir infectieux. Cependant, une activité métabolique résiduelle persiste permettant au parasite d'atteindre sa cible et d'entraîner une réponse immunitaire chez l'hôte vacciné (Syaifudin et al., 2011). Certains chercheurs pensent que pour que l'atténuation des sporozoïtes soit idéale, celle-ci doit être comprise entre 15 000 et 20 000 rad (Hoffman et al., 2002).

Cependant, pour développer des vaccins antipaludiques à base de sporozoïtes irradiés, il faudrait des techniques d'atténuations précises, qui doivent aussi être reproductibles (VanBuskirk et al., 2009).

Un autre problème est que, bien que la production d'un grand nombre de sporozoïtes irradiés ou génétiquement modifiés soit possible, des préoccupations persistent quant à la sécurité d'injections de parasites cultivés à partir de globules rouges humains chez l'Homme, car le risque que des agents pathogènes non identifiés soient injectés avec le vaccin n'est pas nul (Sharma & Pathak, 2008).

i. Exemple du vaccin PfSPZ

Sanaria Inc a élaboré des procédés de fabrication, de purification et de cryoconservation de sporozoïtes aseptiques de *P. falciparum* conformes aux normes réglementaires dans le but de créer un vaccin injectable basé sur ces parasites qui procure une protection contre l'infection par le paludisme à *P. falciparum*. Un vaccin candidat PfSPZ, à base de sporozoïtes atténués par irradiation, a fait l'objet d'essais cliniques. Le stockage de ce vaccin nécessite de l'azote liquide qui est répandu dans les régions endémiques en Afrique (Richie et al., 2015).

Le vaccin Sanaria® PfSPZ est cryopréservé dans l'azote liquide à une température située entre -150 et -196°C (Jongo et al., 2023).

En ce qui concerne le vaccin PfSPZ, son efficacité est conditionnée par la voie d'administration. Ainsi, l'injection intraveineuse contrairement à une administration intra-dermique ou IM (intramusculaire) offre un moyen efficace de transporter les PfSPZ atténués vers le foie, ce qui induit des réponses immunitaires impliquant des lymphocytes T CD8 résidants au niveau hépatique, qui sont sans doute impliqués dans une protection durable contre une infection parasitaire. Par voie intradermique et IM, les réponses immunitaires faisant intervenir les lymphocytes T CD8 se déroulent surtout au niveau de la circulation sanguine, et ont tendance à être plus limitées dans le foie (Ishizuka et al., 2016). Au niveau hépatique, les cellules T CD8+ éliminent les hépatocytes infectés par le parasite soit directement par cytolyse, soit de manière indirecte par la sécrétion d'interféron gamma. Cette sécrétion stimule les hépatocytes infectés à produire de l'oxyde nitrique, qui à son tour élimine les cellules hépatiques infectées (Mordmüller et al., 2022). De plus, l'administration de ce vaccin par voie injectable semble mieux tolérée que les autres voies et la plupart des individus ayant reçu l'injection n'ont pas ressenti de gêne, ce qui offre un avantage pour l'acceptation par les nourrissons par exemple (Epstein et al., 2017). En effet, une bonne tolérance du vaccin PfSPZ conduira à une bonne observance s'il est déployé à l'avenir (Jongo et al., 2023).

Le vaccin PfSPZ, métaboliquement actif et non répliatif, à base de sporozoïtes entiers aseptiques, purifiés et cryoconservés a été administré à des adultes en bonne santé au Mali, dans une région où la transmission saisonnière de *P. falciparum* est importante par inoculation veineuse. L'administration de cinq doses de ce vaccin a montré une bonne tolérance et offrait une protection significative contre une infection naturelle à *P. falciparum* chez les adultes ayant déjà développé un paludisme. L'immunité induite par ce vaccin est active contre les stades pré-érythrocytaires (Sissoko et al., 2017).

Cependant, la protection entraînée par le vaccin PfSPZ semble être de courte durée (Ishizuka et al., 2016). Une étude s'est intéressée à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du vaccin PfSPZ par inoculation veineuse directe avec un nombre de doses et des intervalles de vaccination différents. La protection a été évaluée avec des *P. falciparum* homologues et des *P. falciparum* hétérologues (c'est-à-dire, qui sont génétiquement différents des parasites présents dans le vaccin). En vaccinant des sujets avec $1,35 \times 10^6$ PfSPZ en 5 doses, et d'autres sujets avec $1,35 \times 10^6$ PfSPZ en 3 doses, une protection à court terme de haut niveau a été obtenue avec une CHMI (Controlled Human Malaria Infection homologue) de *P. falciparum* (92% pour le groupe à 5 doses et 87% pour le groupe à 3 doses), 3 semaines après la dernière dose. Vingt-quatre semaines après la dernière dose, une protection était toujours observée chez ces deux groupes (70% et 57%). Cependant, chez les sujets vaccinés avec 5 doses, lors d'une CHMI avec des *P. falciparum* hétérologues, seuls 10% des sujets étaient protégés, mais un retard dans l'apparition de la parasitémie a été observée chez ces individus (Epstein et al., 2017).

Les réponses immunitaires au vaccin PfSPZ sont moins prononcées chez les populations ayant déjà contracté le paludisme par rapport à celles n'ayant jamais été exposées (Zaidi & Duffy, 2021). Chez les adultes africains ayant déjà été exposés au paludisme, les réponses en anticorps sont moins prononcées que chez les adultes sans antécédant d'exposition à *Plasmodium*, ce qui soutient l'idée que les infections chroniques antérieures peuvent induire un dysfonctionnement du système immunitaire, qui se traduit par une diminution des réponses en anticorps (Jongo et al., 2023).

Chez des nourrissons kenyans ayant reçu 3 doses de vaccin PfSPZ à $1,8 \times 10^6$, l'efficacité du vaccin était modeste et s'est estompée après une période de 3 mois. Une efficacité moindre que prévue du vaccin PfSPZ chez les nourrissons pourrait être liée à un nombre relativement faible des cellules T Vd2, un sous-type de cellules T gd (gamma-delta), qui pourrait avoir altéré les réponses immunitaires des cellules T et donc l'efficacité du vaccin (Cf figure 17). Toutefois, la réponse en anticorps contre la protéine CSP de *P. falciparum* lors de la vaccination des enfants kenyans était intacte, voire plus élevée que chez les adultes maliens ayant reçu la même dose (cf figure 17) (Zaidi & Duffy, 2021). Dans une autre étude menée sur une population d'âge différent de sujets équatoguinéens, les chercheurs sont parvenus à un même constat : les niveaux d'anticorps induits par le vaccin PfSPZ présentaient une corrélation inverse avec l'âge au sein des groupes les plus jeunes, et dans ces groupes, les niveaux d'anticorps les plus élevés étaient observés chez les participants âgés de 1 à 5 ans, malgré l'administration d'une dose de vaccin plus élevée chez les adultes. Toutefois, il semble qu'une fois que l'âge adulte est atteint, il n'y ait pas de déclin des anticorps ciblant la protéine CSP de *P. falciparum* (Jongo et al., 2023).

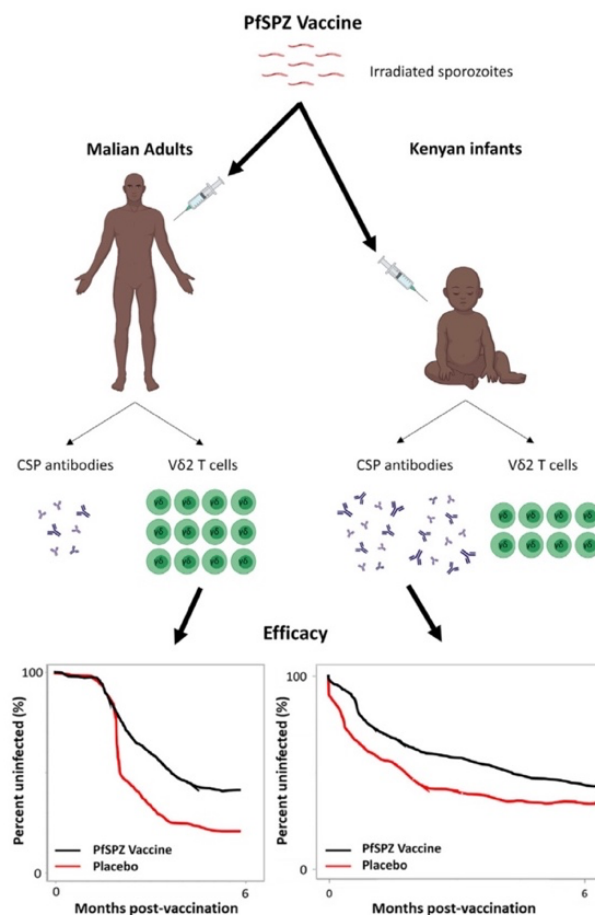


Figure 17: Différences dans les réponses immunitaires chez les enfants kenyans et les adultes maliens suite à la vaccination avec 3 doses de $1,8 \times 10^6$ PfSPZ

(Zaidi & Duffy, 2021)

Des essais plus approfondis sont donc nécessaires pour étudier d'autres facteurs qui seraient éventuellement à l'origine d'une moindre efficacité du vaccin PfSPZ chez les nourrissons (Zaidi & Duffy, 2021).

Un autre inconvénient concernant le vaccin PfSPZ, c'est qu'en suivant un même schéma de vaccination, il est moins efficace lorsque les parasites qui infectent l'Homme sont génétiquement différents de la souche vaccinale de *P. falciparum* (Mordmüller et al., 2022).

Une autre étude s'est intéressée à l'évaluation de l'immunogénicité et de l'innocuité du vaccin PfSPZ chez des groupes d'âge différents, allant de 6 mois à 61 ans chez des sujets équatoguinéens en bonne santé. Chez les participants âgés de 6 ans et plus, la douleur liée à l'injection s'est révélée légère ou inexistante, et l'effet indésirable systémique le plus fréquent était la céphalée. Il n'y avait cependant pas de différence significative dans les effets indésirables locaux et systémiques chez les adultes vaccinés avec le PfSPZ et chez les témoins, et ce, quel que soit le groupe d'âge (Jongo et al., 2023).

La production d'une grande quantité de sporozoïtes, les technologies insuffisantes pour respecter les exigences de pureté, de stérilité et de conservation adéquate des vaccins vivants atténués par rayons X, ont conduit à de nouvelles approches vaccinales (Leroy, 2007).

2.1.2 Deux vaccins disponibles, à sous-unités protéiques et dirigés contre le stade pré-érythrocytaire

L'idée de développer des vaccins dirigés contre le stade pré-érythrocytaire durant la phase asymptomatique, permettrait de neutraliser les sporozoïtes, en les empêchant de pénétrer dans les hépatocytes, ce qui permettrait de prévenir l'infection au stade sanguin (Goh et al., 2019).

Dans des études menées sur l'Homme et sur des modèles animaux, la CSP (protéine circumsporozoïte) du parasite a été identifiée comme une cible essentielle dans les réponses immunitaires protectrices générées lors de l'immunisation avec des vaccins à base de sporozoïtes irradiés (K. A. Kumar et al., 2006) et les anticorps impliqués dans la réponse humorale étaient principalement dirigés contre la CSP (de la Cruz et al., 1987).

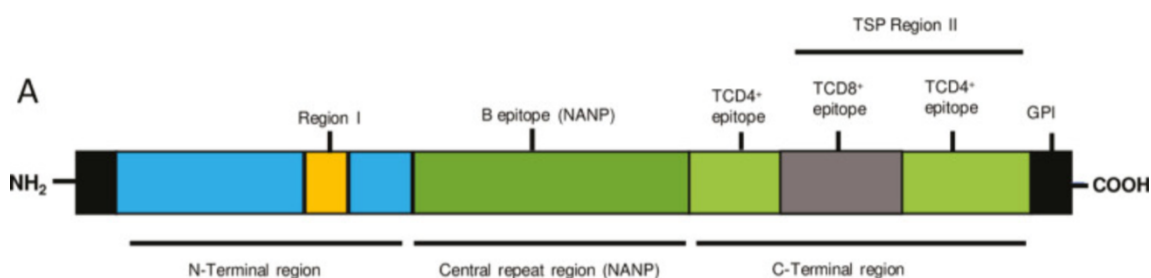
2.1.2.1 Structure, rôle et conformation de la CSP

Parmi les protéines présentes chez les sporozoïtes, la CSP est la principale protéine retrouvée à la surface du parasite et elle a plusieurs fonctions (Coppi et al., 2011). Elle est nécessaire à la formation des sporozoïtes à l'intérieur des oocystes (Thathy et al., 2002) et est impliquée dans la liaison des parasites aux glandes salivaires des moustiques (Sidjanski et al., 1997).

Elle participe également à leur liaison à la surface des hépatocytes (Pinzon-Ortiz et al., 2001) et à l'invasion de ces derniers par les sporozoïtes (Plassmeyer et al., 2009).

Cette protéine est retrouvée chez toutes les espèces de *Plasmodium* et présente une forte immunogénicité chez l'hôte. Elle est composée de trois régions, et l'une d'entre elles, la région C-terminal, contient des épitopes T de lymphocytes TCD4 et TCD8, d'où son rôle dans le développement de vaccins prometteurs contre le paludisme (de Almeida et al., 2021). La région centrale répétée de la protéine est un épitope immuno-dominant des lymphocytes B (Ferguson et al., 2014).

Une des approches dans la recherche d'un vaccin antipaludique consiste à se servir des protéines situées à la surface des sporozoïtes comme antigènes vaccinaux afin de déclencher une réponse immunitaire dans le but d'inhiber l'infection parasitaire. Tel est le cas avec le vaccin RTS,S (Swearingen et al., 2016) et le vaccin R21 qui sont composés de l'antigène de la CSP (Stanisic & Good, 2023).



(de Almeida et al., 2021)

La CSP de *P. falciparum* est une protéine flexible et prenant la forme d'un bâtonnet.

Elle est liée à la surface du sporozoïte par l'intermédiaire du GPI (Plassmeyer et al., 2009).

Le gène de la CS code une protéine de 300 à 400 acides aminés, avec une structure identique chez les espèces de *Plasmodium* qui infectent les rongeurs, les simiens et l'Homme. L'expression de cette protéine est détectée dès le stade de l'oocyste (Sinnis & Nardin, 2002).

La CSP est composée de 3 régions : une extrémité N, une région centrale (NANP) et une extrémité C (Plassmeyer et al., 2009) qui contient le domaine TSR (Rathore et al., 2002). Toutes les CSP contiennent une séquence de signal hydrophobe à l'extrémité N-terminale (de la Cruz et al., 1987; Sinnis & Nardin, 2002) et une séquence carboxyterminale avec une ancre GPI (Sinnis & Nardin, 2002).

La région N-terminale contient une région I (de Almeida et al., 2021) qui est un domaine très conservé chez les espèces de *Plasmodium* mammalien (Sinnis & Nardin, 2002). Il s'agit d'un pentapeptide (KLKQP) contenant un site de clivage protéolytique (Kojin et al., 2016). Cette région assure l'adhésion des sporozoïtes aux glandes salivaires du moustique (Sidjanski et al., 1997).

La région centrale comprend une répétition de 4 acides aminés. Il s'agit d'un épitope immunodominant des cellules B (de Almeida et al., 2021). Les motifs NANP d'acides aminés de la région centrale sont ainsi considérés depuis longtemps comme des épitopes cibles des anticorps protecteurs (Oludada et al., 2023). En effet, les anticorps qui neutralisent efficacement l'infectivité des sporozoïtes de rongeurs et d'humains, ciblent les répétitions NANP de la CSP (Cohen, Nussenzweig, et al., 2010).

La région C-terminale, quant à elle, est composée d'une région II, qui est un domaine semblable à la thrombospondine, trois épitopes de cellules T et un domaine GPI, qui correspond à une séquence d'ancrage canonique de GPI (de Almeida et al., 2021).

La région II est impliquée dans la liaison des sporozoïtes aux hépatocytes (Cerami et al., 1992). Elle se lie aux protéoglycanes d'héparane sulfate qui sont des récepteurs situés au niveau du domaine basolatéral de la membrane plasmique des hépatocytes (Frevert et al., 1993).

La région centrale qui contient les épitopes immunodominants des cellules B et les régions contenant les épitopes des cellules T présentent une immunogénicité qui font de la CSP une bonne cible pour le développement d'un vaccin (Mahajan et al., 2005). Autrefois, la région répétée était la plus étudiée dans le développement d'un vaccin antipaludique en raison de sa séquence inchangée (de la Cruz et al., 1987).

La CSP peut être retrouvée dans deux conformations : une conformation où le domaine C terminal est exposé, il s'agit de la conformation adhésive et une autre où ce domaine est masqué par l'extrémité N, il s'agit de la conformation non adhésive. Lorsque le sporozoïte rejoint l'hépatocyte, il doit d'abord migrer depuis les glandes salivaires, et lors de sa migration, la CSP se retrouve dans une conformation non adhésive, puisque l'extrémité N masque la région TSR. Une fois que le sporozoïte se retrouve au niveau des hépatocytes, la région C est à nouveau exposée suite au clivage protéolytique de la CSP. La conformation adhésive de la CSP est également retrouvée pendant le développement du sporozoïte (Coppi et al., 2011).

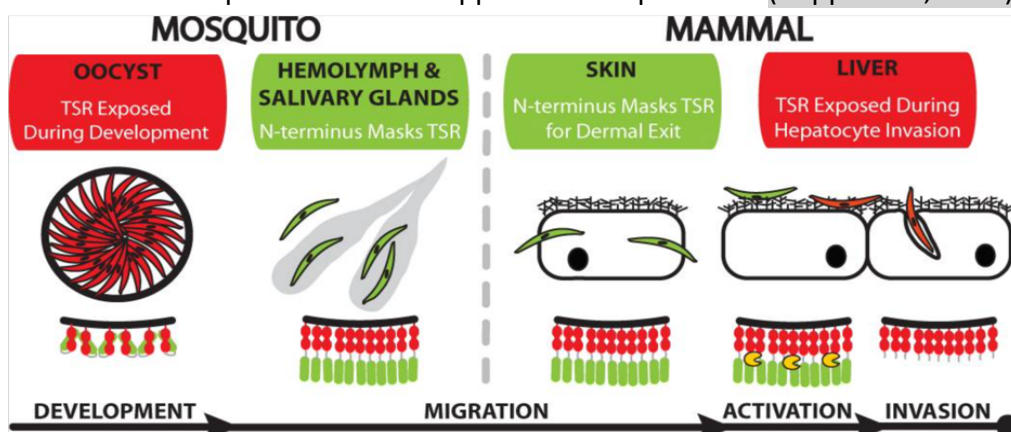


Figure 19: Modèle représentant le lien entre la conformation de la CSP et son rôle dans le parcours du sporozoïte chez le moustique et chez le mammifère Coppi et al., 2011

En rouge : les sporozoïtes ayant la région TSR exposée

En vert : les sporozoïtes ayant la région N Terminale exposée

Sous les sporozoïtes, on peut voir une représentation de la CSP avec, en rouge : l'extrémité C terminale et en vert : l'extrémité N, en jaune : la protéase clivant la CSP

2.1.2.2 Polymorphisme de la CSP

Un polymorphisme génétique est constaté au niveau des antigènes cibles pour le développement d'un vaccin antipaludique, c'est le cas notamment de la CSP (Mahajan et al., 2005). De la Cruz et al, ont conclu dans une étude comparative des gènes de la CSP sur plusieurs isolats de *P. falciparum*, que des variations de séquence étaient présentes au sein des zones fonctionnelles situées en dehors du domaine répétitif. Par conséquent, il est important d'étudier l'impact éventuel des régions sujettes à des variations génétiques sur la conception d'un vaccin contre le paludisme (de la Cruz et al., 1987). Une étude menée sur différents isolats de *P. falciparum* chez des enfants gambiens habitant dans une même zone endémique a mis en évidence des polymorphismes dans les séquences d'acides aminés des épitopes immunodominants des cellules T Th2R et Th3R (Lockyer et al., 1989). Ces épitopes des cellules auxiliaires T se situent à l'extrémité C-terminale de la protéine. Th2R occupe les régions d'acides aminés allant de la position 326 à 343 et Th3R occupe les régions d'acides aminés allant de la position 361 à 380 (Bhattacharya, 1999; Lockyer et al., 1989) comme on peut le voir sur la figure ci-dessous.



Figure 20: représentation de la place de Th2R et Th3R dans la protéine CSP

Schéma modifié de (Lockyer et al., 1989)

Une étude menée sur des clones de laboratoire et des isolats de *P. falciparum* prélevés sur des sujets vivants dans des régions endémiques et épidémiques différentes en Inde, a mis en évidence des substitutions de nucléotides au niveau de Th2R et Th3R qui correspondent à des mutations non synonymes. Ces mutations avaient lieu au niveau des acides aminés 329, 333 et 336 de Th2R et au niveau des acides aminés 368 de Th3R. Au sein des isolats indiens étudiés, ceux qui provenaient d'une même zone géographique présentaient également des polymorphismes dans les régions épitopiques des cellules T auxiliaires (Bhattacharya, 1999). La CSP de *P. falciparum* fusionnée à l'antigène de surface de l'hépatite B (HbsAg) a été étudiée dans un essai clinique afin de tester son efficacité sur des individus n'ayant jamais été exposé au paludisme (Stoute et al., 1997). La partie de la CSP intégrée dans le vaccin comprenait les épitopes des cellules T et ce vaccin a montré une efficacité protectrice contre les sporozoïtes homologues (Mahajan et al., 2005; Stoute et al., 1997).

2.1.2.3 Vaccin RTS, S/AS01

i. Présentation et composition du vaccin

Le vaccin RTS,S/AS01 est un vaccin sous-unitaire créé dans le but de lutter contre le paludisme (Vandoolaeghe & Schuerman, 2018). Il s'agit d'un vaccin pré-érythrocytaire, puisqu'il vise la CSP présente à la surface du sporozoïte et entrave le développement des parasites *P. falciparum* avant qu'ils n'envahissent les cellules hépatiques (Laurens, 2020).

Il est composé de l'antigène RTS,S, une protéine recombinante et d'un adjuvant AS01 (Vandoolaeghe & Schuerman, 2018).

Deux antigènes sont retrouvés dans la protéine RTS,S (Vidal, 2015) :

- Une partie de la protéine CSP de *P. falciparum* fusionnée avec l'antigène de surface de l'hépatite B (RTS)
- La protéine de surface du virus de l'hépatite B (protéine HBs)

Les chercheurs du laboratoire GSK (GlaxoSmithKline) ont eu l'idée de se servir de l'antigène de surface de l'hépatite B en tant que matrice pour la région centrale répétée de la CSP (Laurens, 2020).

RTS,S est composé de 189 acides aminés de la CSP (Kaslow & Biernaux, 2015) de la souche NF54 de *P. falciparum* (Laurens, 2020), parmi lesquels on retrouve les 18 dernières répétitions NANP suivies par l'extrémité C-terminale qui contient 3 épitopes (Kaslow & Biernaux, 2015). (Cf figure ci-dessous)

- Un épitope de cellules T CD4+ très variable (TH2R)
- Un épitope de cellules T CD8+ très variable aussi (TH3R)
- Un épitope de cellules T CD4+ "universel" conservé (CS. T3)

RTS,S n'inclut cependant pas l'ancre GPI et l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg) fusionné à la CSP sert de porteur de protéine (Kaslow & Biernaux, 2015; Laurens, 2020).

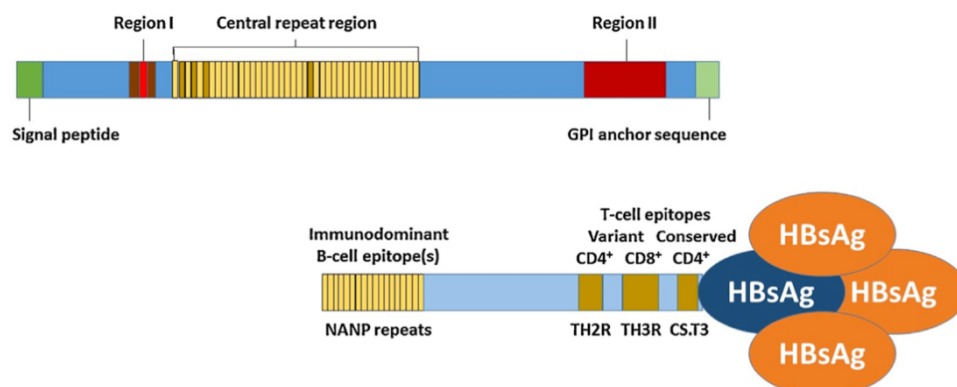


Figure 21: Figure représentant la composition de la CSP et de RTS, S

(Kaslow & Biernaux, 2015)

Ainsi, le R de « RTS, S » correspond à la région centrale répétée de la CSP. T correspond aux épitopes des lymphocytes T. Les deux régions, R et T forment un peptide, qui est génétiquement fusionné à l'extrémité N-terminale de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg). Le premier « S » correspond donc à « surface ». Le deuxième « S » correspond à l'HBsAg qui se lie à la partie RTS,S (Laurens, 2020). RTS et S sont exprimées dans des cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae*, génétiquement modifiées, où elles s'assemblent sous forme de particules virales (VLP= Virus-Like Particles) (Cohen, Nussenzweig, et al., 2010).

L'adjuvant AS01E est formé du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl Lipid A = MPL (lipide A monophosphorylé) et d'extrait de *Quillaja saponaria* Molina, fraction 21 (QS-21) (mesvaccins.net, s.d.). Cet adjuvant a pour but d'augmenter l'efficacité du vaccin (Vidal, 2015). Ce vaccin a été élaboré par le laboratoire GSK en collaboration avec la Malaria Vaccine Initiative (MVI) de PATH (Programme for Appropriate Technology in Health) (Laurens, 2020; Vidal, 2015). Il se présente sous forme de deux flacons séparés, l'un contenant 2 doses de la poudre RTS, S et l'autre contenant 2 doses de la suspension de l'adjuvant AS01E. Une reconstitution est donc

préalable avant l'administration par voie intramusculaire, et une dose du vaccin représente 0,5 mL contenant 25 µg de RTS,S avec l'adjuvant AS01E (European Medicines Agency, 2015; Vandoolaeghe & Schuerman, 2018).

ii. **Elaboration du vaccin RTS, S et premiers essais cliniques de phase 1 et 2**

Ce vaccin initialement élaboré par GSK et le Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) en 1987 (Laurens, 2020; Nunes-Cabaço et al., 2022), dans le but de trouver un vaccin antipaludique pour les personnes vivants en zone endémiques, pour les militaires et pour les voyageurs, (Cohen, Nussenzweig, et al., 2010) est une grande étape aujourd'hui vers les objectifs de l'OMS qui souhaite mettre en place d'ici 2030, des vaccins spécifiquement conçus pour cibler *P. falciparum* et *P. vivax*, qui offrent une protection d'au moins 75% contre le paludisme clinique, et qui réduisent également l'incidence de l'infection au paludisme (Nunes-Cabaço et al., 2022).

Suite au développement du vaccin Engerix-BTM, contre l'hépatite B par GSK à la fin des années 1970, les recherches dans la mise en place d'un vaccin antipaludique refont surface, après de nombreuses tentatives non réussies, dues à une faible protection. Cette fois-ci, les chercheurs du laboratoire GSK se penchent sur une nouvelle approche, qui est celle d'incorporer l'antigène de surface de l'hépatite B comme « matrice porteuse » de la CSP, dans le vaccin (Cohen, Nussenzweig, et al., 2010). En 1988, cette nouvelle fonction de matrice porteuse qu'assure l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) pour la région centrale répétée, a été décrite par Rutgers et al (Gordon et al., 1995; Rutgers et al., 1988).

Toutefois, cette première construction se basant uniquement sur la région répétée NANP de la CSP s'est révélée peu immunogène. Ce qui a conduit par la suite à incorporer en plus de la région répétée, des épitopes des cellules T située dans la région C-terminale (Cohen, Nussenzweig, et al., 2010).

Suite à l'induction d'anticorps dirigés contre les épitopes répétés et non répétés de la protéine CS chez les souris et les singes vaccinés avec le RTS,S adsorbé sur de l'aluminium (alum) et le RTS,S formulé avec le lipide A monophosphoryle 3-désacylée (MPL), une étude publiée en 1995 a testé cette nouvelle formulation du vaccin pré-érythrocytaire recombinant chez des volontaires naïfs de paludisme au sein du Medical Research Volunteer (MRV) et du personnel scientifique de l'US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases dans un essai de phase I. Cet essai se basait sur un total d'injections de 3 doses. Un groupe a reçu le vaccin RTS,S adjuvanté avec de l'alum et l'autre groupe a reçu le RTS,S adjuvanté avec de l'hydroxyde d'aluminium et du MPL. Le vaccin adjuvanté avec du MPL a montré une réponse immunitaire humorale plus importante contre la région répétée et la région C-terminale (Gordon et al., 1995).

Une autre étude de phase I a été menée entre 1997 et 1998 en Gambie, où la transmission du paludisme est saisonnière avec un autre adjuvant le SBAS2 sur des volontaires adultes semi-immunisés contre le paludisme, dans le but d'étudier l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin. Le SBAS2 est une émulsion huile dans l'eau, mélangée au lipide monophosphorylé A et à un dérivé de saponine, le QS-21 qui sont tous les deux des immunostimulants. Les volontaires ont reçu trois doses à 0, 1 et 6 mois. Concernant les effets indésirables constatés, la plupart étaient bénins, avec principalement une douleur au point d'injection. Les anticorps dirigés contre la région répétée de la CSP ont significativement augmenté après l'administration des 3 doses du vaccin. Ces résultats montrent donc une bonne tolérance et une bonne immunogénicité du vaccin RTS,S/SBAS2 lorsqu'il est administré à des adultes semi-immunisés dans une région endémique du paludisme (Doherty et al., 1999).

Une autre étude publiée en 2009 s'est intéressée à l'étude sur le long terme (pendant 5 ans) de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin antipaludique RTS, S/SBAS2, en suivant des hommes adultes recrutés dans un essai initial en Gambie en 1998. Parmi ces volontaires, certains avaient reçu le vaccin RTS, S/SBAS2 et d'autres avaient reçu un vaccin contre la rage. La concentration des anticorps anti-CS chez les individus vaccinés avec le RTS, S/SBAS2 est restée plus élevée que chez ceux ayant reçu le vaccin anti rabique. De plus, au cours de la surveillance sur la période de 5 ans, la fréquence des effets indésirables graves constatés était similaire chez les personnes ayant reçu le RTS, S/SBAS2 et le groupe témoin. Ainsi, cette étude témoigne de la sécurité du vaccin à long terme et de la persistance des anticorps anti-CS du vaccin RTS, S/SBAS2. À la suite des résultats encourageants sur la sécurité et l'immunogénicité du vaccin, des essais ont été menés chez les enfants (K. Bojang et al., 2009) et en 2000, GSK et PATH ont pris la décision de développer le RTS,S/AS02A en tant que vaccin ayant pour but de prévenir les cas graves de paludisme chez les nourrissons dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV) (Alonso et al., 2004).

Étant donné que les enfants sont exposés à un risque de maladie grave en Gambie, une étude de phase 1 entre 2001 et 2002 a été menée sur la sécurité et l'immunogénicité du vaccin RTS, S/AS02A chez des enfants gambiens âgés de 6 à 11 ans, suivie d'une étude chez des enfants âgés de 1 à 5 ans, vaccinés avec 3 doses de 10 µg, 25 µg puis 50 µg, à 0, 1 et 3 mois et a montré des effets indésirables locaux d'intensité légère, telle qu'une douleur au point d'injection. Le vaccin s'est révélé bien toléré et immunogène dans ces groupes d'âge. Comme l'immunogénicité était plus faible à la dose de 10 µg et était similaire à la dose de 25 µg et 50 µg, la dose retenue pour les futures études cliniques sur les enfants était de 25 µg (K. A. Bojang et al., 2005).

Cependant, les enfants plus jeunes semblent développer une concentration en anticorps anti-CSP plus élevée (Alonso et al., 2004; K. A. Bojang et al., 2005).

Un autre essai contrôlé de phase 2 b en double aveugle a été mené au Mozambique entre 2003 et 2004 sur des enfants âgés de 1 à 4 ans ayant reçu le vaccin RTS, S/AS02A ou un vaccin contrôle. Le vaccin RTS, S/AS02A était encore une fois bien toléré et les effets indésirables locaux et généraux ont été de courte durée. Une bonne immunogénicité du vaccin a été constatée, avec une production d'anticorps spécifiques après la troisième dose, qui diminue en 6 mois, mais qui demeure toutefois supérieure aux valeurs de base. Il a été démontré dans cette étude que le vaccin RTS,S/AS02A confère une protection chez les jeunes enfants contre l'infection par *P. falciparum*, contre des symptômes cliniques causés par le parasite, mais aussi contre le paludisme grave (Alonso et al., 2004).

Ces enfants ont ensuite bénéficié de 12 mois de suivi supplémentaire durant lesquels l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin étaient évalués jusqu'au 21^{ème} mois après l'administration de la première dose. La concentration en anticorps anti-CSP au 21^{ème} mois était environ 50% plus élevée chez les vaccinés que chez les témoins. Il a été conclu que le vaccin RTS, S/AS02A procure une protection partielle chez les enfants africains âgés de 1 à 4 ans contre les symptômes cliniques provoqués par *P. falciparum*, pendant au moins 18 mois. D'après cette étude, le vaccin réduit le risque de paludisme clinique d'à peu près 35% et réduit d'environ 50% le risque de paludisme grave sur 18 mois (Alonso et al., 2005).

Dans un essai de phase 2b mené en Tanzanie, des nourrissons ont reçu trois doses du vaccin RTS, S/AS02D ou du vaccin contre l'hépatite B à 8, 12 puis 16 semaines. Des vaccins antitétaniques, antidiphtériques, anticoquelucheux et un vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (DTCw/Hib) ont été administrés en même temps chez ces nourrissons dans le cadre du PEV (Programme élargi de vaccination). Durant les 6 mois suivant

l'administration de la 3^{ème} dose du vaccin RTS, S/AS02D, son efficacité contre une première infection à *P. falciparum* était de 65,2%. De plus, l'administration du vaccin antipaludique n'a pas eu de conséquence sur les réponses immunitaires mises en place lors de l'administration conjointe des vaccins du PEV. Cependant, une fièvre légère a été constatée plus fréquemment dans le groupe ayant reçu le RTS,S/AS02D que dans le groupe témoin qui a reçu le vaccin contre l'hépatite B (Abdulla et al., 2008).

Pour accroître l'efficacité du vaccin RTS, S, un autre adjuvant l'AS01B a été testé et comparé au vaccin avec l'adjuvant AS02A dans le cadre d'un essai de phase 2a, randomisé en double aveugle, incluant des individus sains et naïfs au paludisme à *P. falciparum*, parmi lesquels un groupe a reçu le vaccin RTS, S/AS01B et l'autre le vaccin RTS, S/AS02A. AS01B est un adjuvant formulé à base de liposomes contenant 50 µg de MPL et 50 µg de QS21 dans une dose de 0,5mL. D'après les résultats de cette étude, la réponse immunitaire provoquée par le RTS, S/AS01B était plus importante que l'ancienne formule, puisque la concentration en anticorps anti-CSP et les réponses immunitaires des cellules T CD4⁺ multifonctionnelles dirigées contre la CSP étaient plus importantes dans le groupe qui avait reçu le vaccin RTS, S/AS01B. Dans cette étude, une autre constatation importante a été faite : une forte association existe entre les réponses des cellules T CD4⁺ spécifique et la protection contre le paludisme. Plus cette réponse est importante et plus les individus ont une chance d'être protégé contre la maladie (Kester et al., 2009).

Une étude de phase II, randomisée et en double aveugle, a ensuite été menée entre 2006 et 2007 au Gabon, dans le but de comparer la sécurité et l'immunogénicité de RTS, S/AS01E (forme pédiatrique du RTS, S/AS01B) et RTS, S/AS02D (forme pédiatrique du RTS, S/AS02A) chez des enfants âgés de 18 mois à 4 ans ayant reçu 3 doses de vaccin, à 0, 1 et 2 mois. Les deux vaccins étaient bien tolérés, mais il y a eu une tendance précoce à une concentration moyenne des anticorps anti-CS plus élevée chez les enfants ayant reçu le vaccin RTS, S/AS01E. Ainsi, dans cette étude, il a été conclu que RTS,S/AS01E a une immunogénicité supérieure à RTS,S/AS02D (Lell et al., 2009).

Une deuxième étude de phase II menée au Ghana entre 2006 et 2008 sur des enfants âgés de 5 mois à 17 mois a également conclu que les deux formulations étaient bien tolérées, avec toutefois une réaction locale moindre chez les vaccinés avec le RTS, S/AS01E. Chez les enfants vaccinés avec ce dernier, les pics de réponse anti-CSP étaient plus élevés que chez les enfants vaccinés avec le RTS, S/AS02D. L'étude a démontré qu'un schéma à 3 doses est plus immunogène qu'un schéma à 2 doses (Owusu-Agyei et al., 2009).

De plus, moins d'effets indésirables conduisant à une hospitalisation ont été observés avec le vaccin RTS,S/AS01E (Cohen, Bennis, et al., 2010).

iii. Essais cliniques de phase 3

Les résultats prometteurs en terme d'immunogénicité, d'innocuité et d'efficacité de ces essais cliniques ont conduit à la progression du développement du vaccin RTS,S/AS01E vers les essais cliniques de phase 3 dans le but de protéger les enfants de jeune âge vivants en Afrique Subsaharienne contre les formes cliniques et graves de *P. falciparum* (Cohen, Nussenzweig, et al., 2010).

Le vaccin RTS,S/AS01 a été le premier vaccin antipaludique à être étudié dans les essais cliniques de phase 3 (Laurens, 2020; Nadeem et al., 2022).

L'essai de phase 3 est une étude randomisée et multicentrique qui a eu lieu dans 11 centres situés dans 7 pays d'Afrique subsaharienne et qui se caractérisent par des niveaux différents

de transmission du paludisme (Leach et al., 2011). Il s'agit du: Burkina Faso, Gabon, Malawi, Ghana, Kenya, Mozambique et de la République-Unie de Tanzanie (OMS, 2020a). Cette étude est réalisée sur des enfants africains appartenant à deux groupes d'âges : 6-12 semaines et 5-17 mois, et a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du vaccin RTS, S/AS01 mais aussi d'obtenir des informations sur l'impact du vaccin sur la santé publique, afin de déterminer les recommandations de l'OMS quant à son utilisation. Les enfants sont répartis dans 3 groupes (Leach et al., 2011) :

- Primovaccination comprenant 3 doses de RTS,S/AS01, réalisée chacune à 1 mois d'intervalle et une dose de rappel, 18 mois après (Leach et al., 2011)
- Primovaccination avec RTS, S/AS01 et un vaccin de contrôle au moment du rappel. Le second groupe a ainsi reçu le vaccin contre le méningocoque C à la place de la dose de rappel du RTS,S/AS01 (RTS,S Clinical Trials Partnership, 2015)
- Groupe contrôle qui reçoit une primovaccination et un rappel uniquement avec un vaccin de contrôle (Leach et al., 2011). Les jeunes enfants ont reçu un vaccin antirabique alors que les nourrissons ont reçu le vaccin contre le méningocoque C (RTS,S Clinical Trials Partnership, 2015).

Cette étude a initialement été réalisée entre l'année 2009 et 2014, avec une première partie qui consistait à suivre les enfants en double aveugle de 0 à 32 mois et une autre phase d'extension qui a eu lieu du 33^{ème} mois jusqu'à la fin de l'essai [NCT00866619](#) (Nadeem et al., 2022).

Au cours des 12 premiers mois suivant la primovaccination (les 3 doses de RTS,S/AS01), l'efficacité contre le paludisme clinique était de 31,3% chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines, et de 36,6% contre le paludisme grave (RTS,S Clinical Trials Partnership et al., 2012). Chez les enfants âgés de 5 à 17 mois, l'efficacité était de 55,8% contre le paludisme clinique et de 47,3% contre le paludisme grave (RTS,S Clinical Trials Partnership et al., 2011).

Dans une autre étude, une efficacité significative contre le paludisme grave n'a pas été constatée chez les nourrissons et les enfants lorsque ces derniers n'avaient pas reçu une dose de rappel. Cependant, une dose de rappel a en effet permis de réduire le risque de paludisme grave, chez les enfants âgés de 5 à 17 mois. L'administration d'une dose de rappel chez les jeunes enfants et les nourrissons permet de prolonger la protection contre le paludisme clinique et réduit ainsi le nombre de cas. Cependant, cette efficacité demeure moins importante chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines que chez les enfants âgés de 5 à 17 mois. Le vaccin RTS,S/AS01 a également permis de réduire le nombre d'admissions à l'hôpital, l'anémie grave et les transfusions sanguines, principalement chez les enfants âgés de 5 à 17 mois (RTS,S Clinical Trials Partnership, 2015). Ainsi le vaccin a entraîné une baisse des besoins de transfusions sanguines de 29% (OMS, 2020a).

Cependant, l'essai clinique de phase 3 du vaccin RTS, S/AS01 a montré une efficacité modeste contre le paludisme à *P. falciparum*. Au cours des 32 mois de suivi, l'efficacité contre le paludisme clinique était de 20,3% chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines, et de 35,2% chez les jeunes enfants âgés de 5 à 17 mois. Cette efficacité a ensuite diminué progressivement durant les mois suivants. Sur la période de 32 mois, chez les groupes ayant reçu une dose de rappel du RTS,S/AS01, l'efficacité contre le paludisme clinique était de 27,8% chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines et de 43,9% dans l'autre catégorie (Penny et al., 2016).

Concernant les réponses immunitaires, il a été constaté qu'à la suite de l'administration du vaccin RTS,S/AS01, les titres d'anticorps anti CSP étaient plus élevés chez les jeunes enfants âgés de 5 à 17 mois que chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines (M. T. White et al., 2015).

En juillet 2015, le vaccin a reçu un avis positif du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use = Comité des médicaments à usage humain), concernant l'évaluation des risques/bénéfices qui s'est révélée favorable (Laurens, 2020), et il a été conclu que le vaccin pouvait être très avantageux pour les enfants dans les régions endémiques du paludisme (Nadeem et al., 2022). La sécurité du vaccin semble identique à celle des autres vaccins, en dehors d'un risque plus élevé de convulsions fébriles, surtout avec la 3^{ème} dose et dans la semaine suivant l'injection. Toutefois, ce risque demeure transitoire (Laurens, 2020).

Un autre risque concerne les cas de méningites qui sera surveillé au cours de la phase 4. L'OMS a suggéré de mettre en œuvre dans une étude pilote, l'utilisation de ce vaccin chez les enfants âgés de 5 mois et plus, en suivant un protocole de vaccination comportant 3 doses initiales, chaque dose administrée à un mois d'intervalle, suivies d'une 4^{ème} dose administrée entre 15 et 18 mois après la 3^{ème} dose dans les régions où le niveau de transmission du paludisme est modéré à élevé. Étant donné que l'efficacité du vaccin était plus basse chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines en Afrique, l'OMS n'a pas recommandé l'administration du RTS,S/AS01 chez ce groupe d'âge dans le cadre du PEV (Vandoolaeghe & Schuerman, 2018).

iv. Mise en place du RTS, S/AS01E et recommandations d'utilisation

Après plus de 30 ans de recherche, le vaccin RTS, S/AS01E est passé à la phase 4 d'évaluation et est distribué dans trois pays d'Afrique subsaharienne, qui participent au Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP : Malaria Vaccine Implementation Program). Ainsi, le Malawi, le Ghana et le Kenya sont les trois pays où les premières doses du vaccin ont été administrées en 2019. Le MVIP, élaboré par l'OMS a pour objectif d'organiser et de faciliter l'introduction du vaccin mais aussi d'évaluer son innocuité et son impact dans le but de le déployer à une plus grande échelle (Praet et al., 2022). PATH, GSK, l'UNICEF et les ministères de la santé au Ghana, au Malawi et au Kenya soutiennent le MVIP. Son financement par l'Alliance Gavi, Unitaïd, et le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme a ainsi permis de vacciner environ 2 millions d'enfants à risque au Ghana, au Malawi et au Kenya depuis 2019, ce qui a entraîné une baisse importante des hospitalisations et une réduction du nombre des décès infantiles. Le MVIP a pris fin en décembre 2023 mais les résultats complets ne sont pas encore disponibles et le seront prochainement (OMS, 2024). Un plan post-approbation basé sur 4 études de phase 4 a été établi par GSK. Une étude de comparaison avant-après l'introduction du vaccin RTS,S/AS01E fait partie de ce plan et comprend deux étapes (Praet et al., 2022) :

- L'étude EPI-MAL-002 est une étude de cohorte pré-licence [NCT02374450](#) , ayant débuté en janvier 2016, menée au Ghana et au Kenya qui recueille les effets indésirables d'intérêts particuliers (AESI) et d'autres effets indésirables associés à une hospitalisation ou à un décès et qui peuvent être liés à la vaccination, tels que la méningite et le paludisme cérébral. Les résultats recueillis serviront de fondement à l'étude post-approbation, qui est l'EPI-MAL-003 (ClinicalTrials.gov, 2023b; Praet et al., 2022).
- L'étude EPI-MAL-003 est une étude post-implantation [NCT03855995](#), ayant débuté en 2019, menée au Ghana, au Malawi et au Kenya , ayant pour but d'évaluer la sécurité du vaccin, son impact et son efficacité suite à son administration (ClinicalTrials.gov, 2023a; Praet et al., 2022)

Les 2 autres études sont l'EPI-MAL-005, une étude qui évalue la prévalence de *P. falciparum* en prenant en compte les facteurs de variation de l'intensité de transmission du paludisme, tels que les variations annuelles et géographiques et les interventions de lutte contre le paludisme dans les zones où les études EPI-MAL-002 et EPI-MAL-003 ont lieu. L'étude EPI-MAL-010 a pour objectif de surveiller la diversité génétique de *P. falciparum* avant et après la mise en place du RTS,S/AS01E et s'appuie sur des échantillons de sang provenant des participants à l'étude EPI-MAL-005 (Praet et al., 2022).

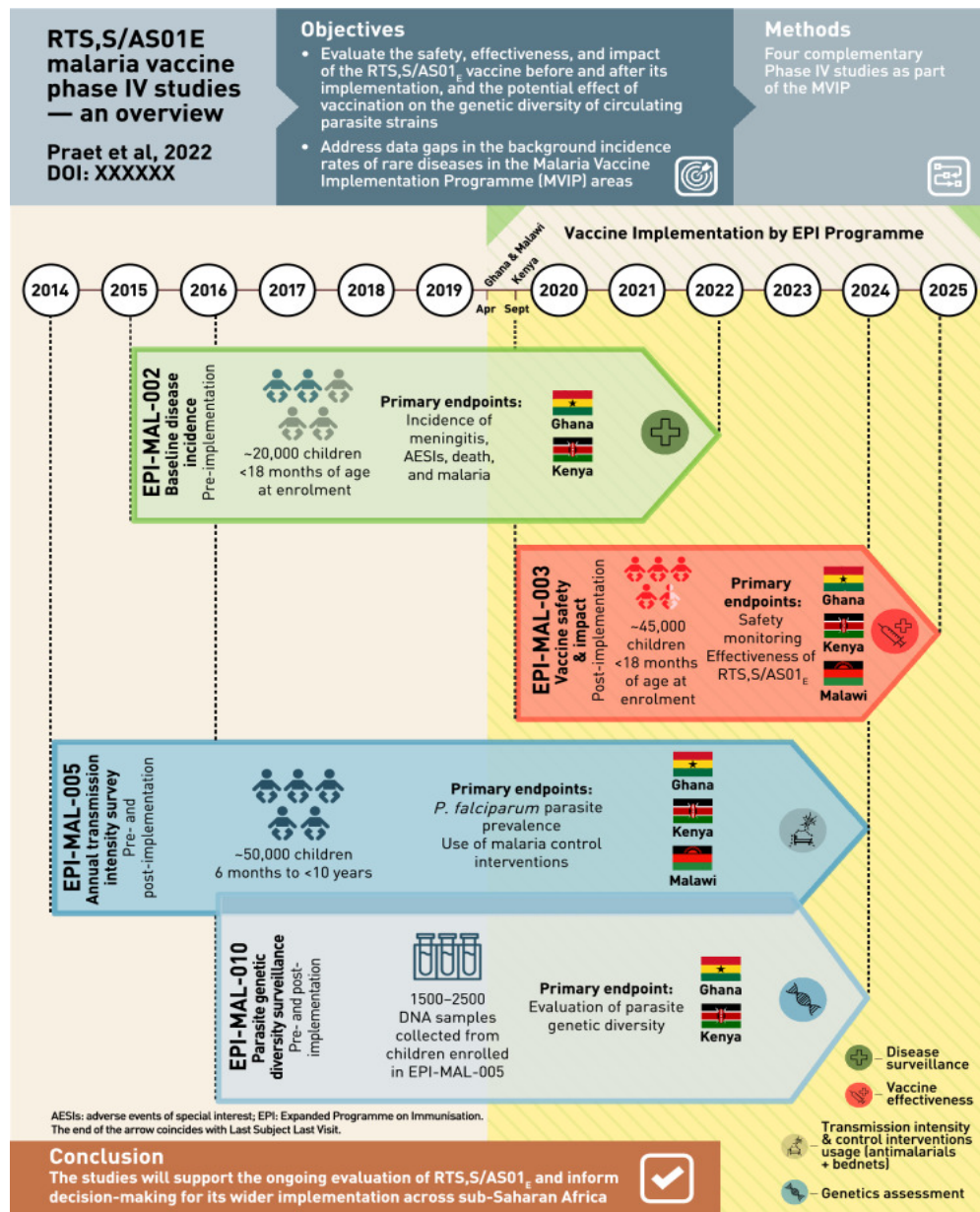


Figure 22: Schéma résumant les 4 étapes de la phase IV du vaccin RTS,S/AS01E

(Praet et al., 2022)

Les conclusions tirées des phases d'introduction et d'évaluation pilotes du vaccin RTS,S/AS01E au Ghana, au Malawi et au Kenya ont révélé que le vaccin RTS,S/AS01E en phase pilote, a une administration efficace et un profil de sécurité robuste (Merle et al., 2023).

Ce dernier a permis de diminuer de 13% le taux de mortalité toutes causes confondues chez les enfants éligibles à la vaccination et de 22% le nombre d'hospitalisations du au paludisme (Gavi, 2023b). Ainsi, en octobre 2021, l'OMS a émis une recommandation en faveur de l'emploi du vaccin RTS,S/AS01E afin de prévenir le paludisme à *P. falciparum* chez les enfants à partir de 5 mois et vivants dans des régions à risque modérée et élevée de transmission du paludisme, selon un schéma à quatre doses (Merle et al., 2023). Cependant, si les enfants vivent dans des régions à risque très élevé de transmission du paludisme, ils peuvent recevoir une cinquième dose, qui sera administrée un an après la quatrième (Gavi, 2024).

Le fabricant signale qu'il est possible d'administrer **MOSQUIRIX®** chez les enfants de 6 semaines à 17 mois, avec trois doses de 0,5mL, chacune à un mois d'intervalle, et une 4^{ème} dose 18 mois après la troisième. Concernant les enfants atteints de VIH, ces derniers ont plus de risque de développer une réactogénicité locale et systémique (mesvaccins.net, s.d.).

Dans les pays où le paludisme est transmis de manière saisonnière, la chimioprévention du paludisme chez les enfants implique une administration mensuelle de sulfadoxine-pyriméthamine avec l'amodiaquine durant la haute saison de transmission jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 5 ou 10 ans (Dicko et al., 2024). Cependant, cette mesure reste insuffisante et il a donc été suggéré que la 4^{ème} dose du vaccin RTS,S/AS01E soit utilisée comme un rappel saisonnier annuel avant le début de la haute saison de transmission du paludisme (Chandramohan et al., 2021; Dicko et al., 2024). Un essai contrôlé et randomisé a été mené sur de jeunes enfants au Mali et au Burkina Faso âgés de 5 à 17 mois pour évaluer l'efficacité de la chimio-prévention saisonnière du paludisme associée avec le RTS,S/AS01E, comparée avec l'une ou l'autre des interventions seules dans la prévention du paludisme (Chandramohan et al., 2021). L'association de ces deux mesures a conduit à une diminution nette de l'incidence du paludisme non compliqué, du paludisme sévère menant à une hospitalisation et des décès liés au paludisme par rapport à l'application seule de chaque mesure sur une durée de 3 ans (Chandramohan et al., 2021; Dicko et al., 2024). Une autre étude a été menée dans le but de savoir si cette efficacité persistait jusqu'à ce que ces enfants atteignent l'âge de 5 ans et dans le but d'évaluer la sécurité d'une administration répétée de doses de rappel du RTS,S/AS01E. Il a été observé que l'usage combiné de la vaccination saisonnière RTS,S/AS01E et de la chimio-prévention saisonnière du paludisme chez les enfants dès leur plus jeune âge jusqu'à l'âge de 5 ans, conduit à une importante diminution de l'incidence du paludisme clinique, des admissions à l'hôpital liées à un paludisme grave, de l'anémie palustre grave ainsi que des transfusions sanguines et des décès palustres (Dicko et al., 2024).

Selon un rapport de l'OMS publié en janvier 2024, les régions où la transmission du paludisme présente une saisonnalité marquée pourraient envisager d'administrer le vaccin en tenant compte de l'âge des enfants et de l'intensité de transmission du paludisme en fonction des saisons (OMS, 2024).

Aujourd'hui le déploiement du vaccin antipaludique RTS,S/AS01E progresse : 18 millions de doses ont été distribuées dans 12 pays prioritaires dans les zones à haut risque de transmission du paludisme et en novembre 2023, le Cameroun a reçu sa première livraison. L'OMS estime qu'il faudra entre 80 et 100 millions de doses par an d'ici 2030. Un autre vaccin le R21 viendra assurer l'approvisionnement en vaccins et ses livraisons sont prévues pour 2024 (OMS, 2024).

2.1.2.4 Vaccin R21/Matrix-M

i. Présentation et composition du vaccin

R21 est une fusion de la protéine CSP de la souche NF54 de *P. falciparum* avec l'extrémité N-terminale de l'HBsAg (antigène de surface de l'hépatite B). La partie de la CSP retrouvée dans le vaccin est composée de 19 répétitions NANP de la région centrale répétée et de la région C-terminale. La principale caractéristique qui diffère du vaccin RTS,S est que le R21, est formé à partir d'une unique protéine de fusion CSP-HBsAg. Par conséquent, le R21 contient une proportion significativement plus élevée de CSP que le RTS,S (Collins et al., 2017). Ainsi, une dose standard de 50 µg de R21 contient à peu près 25 µg de l'antigène CSP, alors que 50 µg de RTS,S contient 10 µg de CSP (Venkatraman et al., 2019).

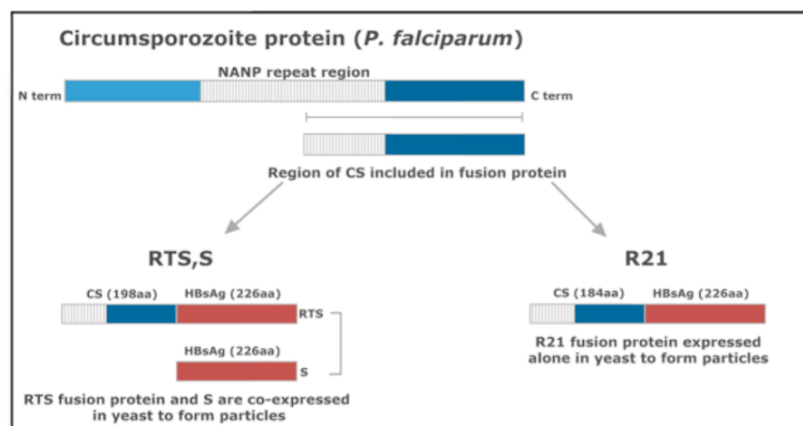


Figure 23: Comparaison de la structure du R21 et du RTS,S

(Collins et al., 2017)

Le R21 est fabriqué avec l'adjuvant Matrix-M (MM), qui est produit par Novavax (Moorthy & Binka, 2021). C'est un adjuvant à base de saponine d'origine naturelle provenant de *Quillaja Saponaria* (Sang et al., 2023), qui permet de renforcer les réponses immunitaires afin d'augmenter l'efficacité et la durabilité du vaccin. Il favorise notamment l'afflux de cellules présentatrices d'antigènes vers le site d'injection et optimise la manière dont l'antigène est présenté dans les ganglions lymphatiques locaux. Il s'agit d'un vaccin développé à l'Institut Jenner de l'université d'Oxford depuis 2012 (Venkatraman et al., 2019), en collaboration avec le Serum Institute of India, un acteur majeur dans la fourniture de vaccins en Afrique, et Novavax (Aderinto et al., 2024).

Le vaccin R21/Matrix-M est composé de 5 µg de protéine R21 et de 50 µg d'adjuvant MM. Il est fabriqué sous forme de particules virales non infectieuses, produite à partir de cellules de levure (mesvaccins.net, 2023).

ii. Essais cliniques

- Premiers essais cliniques au Royaume-Uni et au Burkina Faso :

Un premier essai clinique de phase 1a a été mené entre 2015 et 2017 chez des volontaires adultes au Royaume-Uni pour évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du R21, administré en 3 doses à 4 semaine d'intervalles seul et avec l'adjuvant MM à des doses différentes de 2 µg, 10 µg et 50 µg. Cette essai a ensuite été suivi d'un second essai randomisé et en simple aveugle de phase 1b, entre 2016 et 2017 chez des adultes au Burkina Faso, évaluant l'administration de 3 doses de 10 µg de R21 avec le MM, contre un placebo salin.

Dans les deux essais, l'effet indésirable local le plus fréquent était la douleur au point d'injection. Cependant, dans l'essai de phase 1a, une augmentation significative de la réactogénicité a été notée dans le groupe recevant une dose plus élevée.

Suite à l'administration de 3 doses de 10 µg de R21/MM, les réponses humorales dirigées contre la NANP de la CSP, semblaient comparables à celles obtenues avec 3 doses de 50 µg RTS,S/AS01B lors de deux essais cliniques menés à l'Institut Jenner au Royaume-Uni où un même ELISA avait été utilisé. Pour résumer, ces études de phase I ont conclu à une bonne tolérance du R21/MM chez les adultes au Royaume-Uni et au Burkina Faso (Venkatraman et al., 2019).

Un essai de phase 1/2b, randomisé, en double aveugle a été mené au Burkina Faso dans une zone où la transmission du paludisme est forte, sur des enfants âgés de 5 à 17 mois qui ont reçu 3 doses du vaccin R21/MM à 4 semaines d'intervalle et une dose de rappel un an plus tard. Ce vaccin était composé de 5µg de R21 et les enfants étaient réparti dans 3 groupes différents : un groupe 1 ayant reçu 25µg de MM, le groupe 2 ayant reçu 50µg de MM et un 3^{ème} groupe contrôle qui a reçu un vaccin antirabique. 6 mois après la 3^{ème} dose de vaccination, 29% des participants du groupe 1, 26% du groupe 2 et 71% du groupe contrôle ont développé un paludisme clinique. L'effet indésirable systémique le plus fréquent était la fièvre, dont la fréquence était significativement plus importante chez les individus du groupe 2 que chez ceux du groupe 1. Il est important de noter que les titres d'IgG anti-NANP après la troisième vaccination étaient trois fois plus élevés que chez les adultes vaccinés au Royaume-Uni dans l'essai clinique de Venkatraman et al cité précédemment. Ces titres étaient quasiment doublé dans le groupe 2 avec la dose d'adjuvant la plus élevée. Ils ont ensuite diminué au cours du temps et ont repris des niveaux similaires après la quatrième dose (M. S. Datoo et al., 2021).

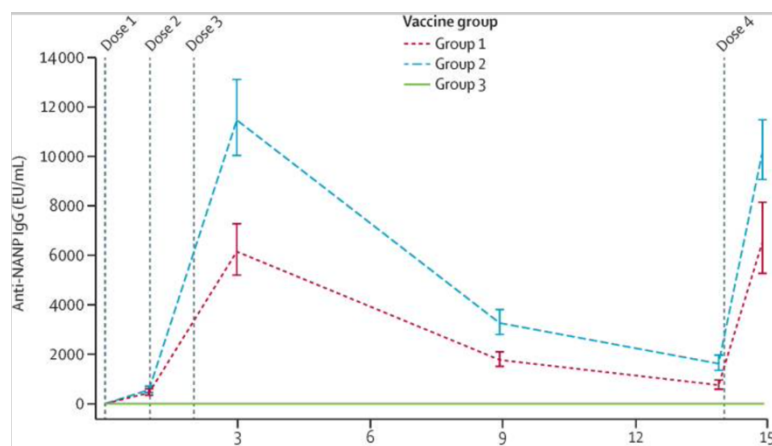


Figure 24: réponses IgG anti-NANP suite à la primovaccination avec le R21/MM et suite à la dose de rappel dans les 3 groupes étudiés

(M. S. Datoo et al., 2021)

Cet essai a été suivi par une période d'évaluation de l'innocuité, de l'immunogénicité et de l'efficacité du vaccin pendant les 12 mois suivant la première dose de rappel et pendant les 24 mois suivant la primovaccination. Chez les enfants du groupe 2, ayant reçu une dose de 50µg de l'adjuvant MM, l'efficacité vaccinale était de 80%, un an après la dose de rappel alors qu'elle était de 70% chez les enfants du groupe 1. Au cours de la deuxième année, l'administration d'une dose de rappel avec 50µg de MM, permet d'assurer une immunité protectrice. De plus, chez le groupe 2, une corrélation entre la concentration en anticorps anti-NANP et l'efficacité vaccinale a été mise en évidence. Cette efficacité était associée à un profil d'innocuité acceptable 2 ans après la primovaccination. Toutefois, la principale limite de cette étude est la

petite taille de l'échantillon d'enfants recueillis qui ne permet ni une bonne identification des effets indésirables peu fréquents, ni un possible corrélat de la protection (M. Datoo et al., 2022).

- **Essai clinique de phase 1b chez les adultes, les enfants et les nourrissons kenyans :**

Une autre étude de phase 1b menée entre avril 2019 et juin 2022, s'est intéressée à la sécurité et à l'immunogénicité du vaccin R21/MM à des doses différentes chez des adultes âgés entre 18 et 45 ans (groupe 1), des enfants âgés entre 1 et 5 ans (groupe 2) et des nourrissons âgés de 5 mois à 1 an au Kenya dans le village de Junju (groupe 3). Le vaccin était considéré comme sûr lorsqu'il était administré selon un schéma de 3 doses, puis une dose de rappel un à deux ans plus tard chez les adultes, les enfants et les nourrissons à 3 doses différentes de : 10 µg R21/50 µg MM, 5 µg R21/25 µg MM et 5 µg R21/50 µg MM. Le vaccin était également bien toléré, présentant cependant des effets indésirables spontanément résolutifs, notamment une douleur chez les adultes, une douleur et une fièvre chez les enfants et une fièvre légère à modérée chez les moins de 5 ans. Des taux élevés d'IgG anti-NANP ont été constatés suite à l'administration primaire des 3 doses de R21/MM à toutes les doses et dans tous les groupes d'âge. Toutefois, la réponse maximale en IgG a été observée à la dose de 5 µg R21/50 µg MM chez les nourrissons, et cette dose a été retenue comme étant la plus optimale dans ce groupe d'âge (Sang et al., 2023).

Un essai de phase 3 a été entrepris, permettant ainsi d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du vaccin chez un plus grand nombre d'enfants dans cinq zones d'Afrique de l'Est et de l'Ouest où le niveau de transmission du paludisme est différent (M. Datoo et al., 2022). Cet essai de phase 3 évalue la dose de 5µgR21/50µgMM dans des sites qui se trouvent au Kenya, en Tanzanie, au Burkina Faso et au Mali (Sang et al., 2023).

- **Essai clinique de phase 3 :**

Entre le mois d'avril 2021 et janvier 2022, des enfants âgés de 5 à 36 mois, ont été recrutés pour participer à un essai de phase 3, randomisé et en double aveugle sur cinq sites dans 4 pays africains qui présentent des intensités et des saisonnalités différentes de transmission du paludisme. Ces enfants ont été placés dans 2 groupes, l'un recevant 5 µg R21/50 µg MM et l'autre groupe recevant un vaccin témoin antirabique. Le vaccin antipaludique a d'abord été administré en trois doses, à 4 semaines d'intervalle puis 12 mois plus tard avec une dose de rappel. La particularité de cette essai est qu'il s'intéresse à l'efficacité de l'administration du vaccin non seulement dans les zones où le paludisme est saisonnier mais aussi dans des zones où la transmission de la maladie est pérenne, puisque la moitié des enfants ont été recrutés dans chacune de ces zones. L'efficacité du R21/MM sur une période de 12 mois était de 67% dans les zones pérennes et de 75% dans les sites saisonniers pour l'ensemble des enfants âgés de 5 à 36 mois, avec toutefois une efficacité plus importante chez les enfants âgés de 5 à 17 mois.

Ces enfants âgés de 5 à 17 mois présentaient des titres d'IgG anti-NANP plus élevés que les enfants âgés de 18 à 36 mois. Concernant les effets indésirables, comme attendu, la douleur au point d'injection et la fièvre étaient les plus fréquents. Cette faible dose de vaccin R21/MM offre plusieurs avantages, puisqu'elle permet une fabrication à une plus grande échelle permettant un approvisionnement initial d'à peu près 100 à 200 millions de doses par an et un coût plus faible qui est inférieur à 4 dollars américains (M. S. Datoo et al., 2024).

iii. Actualités sur le vaccin antipaludique R21/Matrix-M

En avril 2023, la Food and Drugs Authority du Ghana a approuvé le deuxième vaccin antipaludique, le R21/Matrix-M pour une utilisation chez les enfants de 5 à 36 mois (Hammershaimb & Berry, 2024; University of Oxford, 2023). Le Burkina Faso et le Nigeria ont ensuite approuvé l'utilisation du vaccin (Hammershaimb & Berry, 2024) et en octobre 2023, l'OMS a officiellement recommandé son utilisation pour la prévention du paludisme chez les enfants. Cependant, aucun essai comparatif direct n'a été établi entre le vaccin R21 et le RTS,S (OMS, 2023b). Par conséquent, le choix du vaccin dans les zones de transmission se base essentiellement sur son accessibilité d'un point de vue économique. En ce qui concerne le vaccin R21, la prochaine étape cruciale consiste à finaliser la préqualification de l'OMS, qui est essentielle pour permettre son achat international par l'UNICEF, l'Alliance Gavi ou d'autres organismes des Nations Unies. Les doses du vaccin R21 devraient être distribuées en 2024 (OMS, 2024). Le but de la préqualification d'un vaccin est d'évaluer sa sécurité, son efficacité et sa conformité aux normes mondiales, en utilisant des critères internationaux. Lors de ce processus, des inspections sur site et des tests ciblés ont lieu. De plus, diverses caractéristiques des vaccins sont déterminées, en particulier leurs activités, leurs stabilités thermique, leurs présentations, leurs étiquetages ainsi que leurs conditions d'expédition (OMS, 2023c). L'équipe d'Oxford a signé un accord avec le Serum Institute of India pour fabriquer « jusqu'à 200 millions de doses » du vaccin par an. Ce projet vise à prévenir les difficultés de production rencontrées par de nombreux vaccins, y compris ceux contre la COVID-19. De plus, une production locale au Ghana du vaccin R21 pourra commencer à partir du moment où l'entreprise de fabrication sera terminée à Accra, ce qui permettra de renforcer les capacités locales de production de vaccins en Afrique (Gavi, 2023a).

2.1.3 Vaccins expérimentaux à vecteurs viraux : ChAd63 ME-TRAP et MVA ME-TRAP

Les vaccins candidats contre le paludisme ChAd63 ME-TRAP et MVA ME-TRAP sont constitués des vecteurs viraux non répliatifs : ChAd63 et MVA qui expriment l'antigène ME-TRAP. ChAd63 correspond à l'adénovirus 63 du chimpanzé et MVA correspond au Modified Vaccinia Virus Ankara (Tiono et al., 2018). Le Jenner Institute travaille à développer un vaccin pré-érythrocytaire contre le paludisme à *P. falciparum* en utilisant l'antigène ME-TRAP. Cet antigène contient une protéine de fusion de plusieurs épitopes (ME), il s'agit d'une chaîne de 20 épitopes, principalement des épitopes de lymphocytes T CD8+, et la protéine d'adhésion pré-érythrocytaire liée à la thrombospondine (TRAP) qui est l'antigène pré-érythrocytaire de *P. falciparum* (Ogwang et al., 2013).

2.1.3.1 La TRAP (Thrombospondin-related anonymous protein)

Une autre protéine importante et qui fait partie de la structure du sporozoïte de *Plasmodium* est la TRAP (Thrombospondin-related anonymous protein). Il s'agit d'une protéine micronémale, qui participe à la motilité du parasite, puisqu'elle est sécrétée durant le déplacement de ce dernier. Une fois sécrétée, elle est transloquée à la surface du sporozoïte. Comme la CSP, la TRAP est une cible importante dans la recherche de vaccins antipaludiques (Swearingen et al., 2016).

La TRAP est une protéine transmembranaire qui possède une queue cytoplasmique liée au moteur de l'actine-myosine (Ejigiri et al., 2012) par l'intermédiaire d'une aldolase (Bosch et al., 2007; Jewett & Sibley, 2003) et des domaines extracellulaires adhésifs qui se lient à l'hôte. Cette protéine lors du mouvement de glissement, est transloquée vers l'arrière et une fois qu'elle se retrouve à l'arrière, le sporozoïte avance (Ejigiri et al., 2012).

L'élimination de la TRAP à la surface du sporozoïte est cruciale pour la motilité de ce dernier et une hypothèse serait que la TRAP est éliminée à la surface par une protéase rhomboïde, la ROM4. Des traitements dirigés contre cette protéase pourraient constituer un moyen de lutte contre le paludisme (Ejigiri et al., 2012).

2.1.3.2 Essais cliniques

Deux essais de phase 1b ouverts ont été menés sur 2 sites différents en Afrique et consistaient en l'administration du vaccin ChAd63 ME-TRAP suivie de l'administration du vaccin MVA ME-TRAP. L'essai A a eu lieu en Gambie alors que l'essai B a eu lieu au Kilifi, au Kenya. Dans chaque essai, les adultes étaient répartis dans 2 groupes ayant reçu 2 doses différentes : 1×10^{10} vp (particules virales) et 5×10^{10} vp de ChAd63 ME-TRAP. L'essai B mené au Kenya avait aussi pour but de comparer les doses de 2×10^8 pfu (plaque-forming units) MVA ME-TRAP administrées par voie intramusculaire et par voie intradermique. Ce schéma de vaccination s'est révélé sûr et immunogène pour l'induction de cellules T. L'administration par voie intramusculaire du MVA ME-TRAP a provoqué moins d'effets indésirables locaux que son administration par voie intradermique. Après l'injection de MVA dans les groupes ayant reçu 5×10^{10} de ChAd63 ME-TRAP, une augmentation significative des réponses IFN γ a été observée (Ogwang et al., 2013). Un essai de phase 2b en simple aveugle et randomisé des vaccins ChAd63 ME-TRAP et MVA ME-TRAP chez des volontaires adultes exposés au paludisme au Kenya a été mené afin de déterminer leur sécurité, leur immunogénicité et leur efficacité. Les effets indésirables locaux les plus fréquents associés aux vaccins étaient une douleur au point d'injection. Les vaccins ont induit des anticorps et des réponses T cellulaires. Il s'agissait principalement de lymphocytes T CD8+ qui ont baissé au cours des jours suivant la vaccination, mais qui sont tout de même restés supérieurs aux réponses des adultes ayant reçu le vaccin antirabique témoin (Ogwang et al., 2015).

Une étude a été menée sur l'innocuité et l'immunogénicité de ChAd63 ME-TRAP et du MVA ME-TRAP sur des nourrissons et des enfants au Burkina Faso et en Gambie. Ces vaccins ont présenté un profil de sécurité très acceptable et une forte immunogénicité cellulaire chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au Burkina Faso et chez les enfants âgés de 5 à 12 mois ou 10 semaines en Gambie. Cependant, les niveaux de cellules T spécifiques de la TRAP étaient les plus importants chez les nourrissons âgés de 10 semaines. Ces données encouragent à une évaluation plus poussée afin d'étudier l'efficacité de ces deux vaccins (Afolabi et al., 2016).

Un essai de phase 2 b, en double aveugle, contrôlé et randomisé a eu lieu plus tard sur des enfants âgés entre 5 et 17 mois vaccinés avec ChAd63 ME-TRAP et MVA ME-TRAP dans une zone à forte transmission du paludisme au Burkina Faso. Le ChAd63 ME-TRAP a été suivi 8 semaines plus tard d'une dose de MVA ME-TRAP par voie intra-musculaire. La dose de ChAd63 ME-TRAP utilisée était de 5×10^{10} vp alors que la dose de MVA ME-TRAP utilisée était de 1×10^8 pfu. Ces vaccins se sont révélés sûrs et immunogènes mais ont induit des réponses modérées des lymphocytes T, cependant il n'y a pas eu d'efficacité protectrice significative contre le paludisme clinique (Tiono et al., 2018).

2.1.4 Vaccin LSA1 (liver-stage antigen-1)

L'Antigène 1 du stade hépatique est particulièrement prometteur en tant que vaccin antipaludique, car il est exprimé spécifiquement dans les parasites du stade hépatique et des études ont établi un lien entre les réponses immunitaires contre cet antigène et la protection antipaludique. Il s'agit d'une protéine de 200 kDa contenant une région centrale avec 86 copies d'une répétition de 17 acides aminés et des régions N et C terminales non répétées qui

contiennent des épitopes B et T. Contrairement à d'autres vaccins en développement, la séquence LSA-1 reste généralement inchangée d'une souche à l'autre (Kurtis et al., 2001).

Hill et al., ont soutenu l'idée de candidature de LSA1 en tant que composant d'un vaccin contre le paludisme. Ils ont découvert que chez des africains ayant développé une immunité contre le paludisme, les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent spécifiquement un peptide nonamère provenant de LSA-1 qui est présenté par le HLA-B53, un antigène leucocytaire humain (A. V. Hill et al., 1992).

La protéine recombinante LSA-NRC basée sur les domaines C et N-terminaux et deux des répétitions d'acides aminés de la région centrale a été formulée avec l'adjuvant AS01 ou AS02 et a fait l'objet d'un essai ouvert de phase I/II. Ce vaccin a été administré à des adultes n'ayant jamais développé un paludisme, avec des doses différentes. Il présentait un profil de sécurité rassurant, et il s'est révélé qu'à faible dose, le vaccin LSA-NRC formulé avec AS01 et AS02 produit un titre élevé d'anticorps et induit des cellules T CD4+ spécifiques de LSA-NRC produisant l'IL-2 et l'IFN- γ . Cependant, ces formulations n'ont pas montré d'immunité protectrice contre l'infection expérimentale par *P. falciparum* (Cumings et al., 2010).

2.2 Vaccins ciblant le stade érythrocytaire

2.2.1 Vaccin ciblant PFRH5

2.2.1.1 Qu'est-ce que la protéine PFRH5 ?

La protéine PFRH5 est une protéine de 63kDa, qui se situe dans les rhoptries et qui est exprimée durant les stades schizontes matures (Ragotte et al., 2020). Elle est dépourvue d'une région transmembranaire et cytosolique à l'extrémité C-terminale (Baum et al., 2009).

Initialement, on pensait que PFRh5 interagissait avec PFRipr (*P.falciparum* PFRH5-interacting protein), et que les deux étaient ancrés à la surface du mérozoïte par le biais d'une interaction avec la PFCyRPA (Cystein-rich protective antigen), elle-même liée au GPI (Crosnier et al., 2011; Ragotte et al., 2020), cependant il a été observé que PFRh5 et PFCyRPA ne possèdent pas de domaine GPI (Ragotte et al., 2020). Toutefois, une protéine de surface du mérozoïte à ancre GPI, la P113 se lie à l'extrémité N de PFRH5 (Galaway et al., 2017; Ragotte et al., 2020), ce qui montre que l'interaction RH5Nt-P113 est impliquée dans l'ancrage de RH5 à la surface du mérozoïte (Galaway et al., 2017). Le complexe PFRh5-PFRipr-CyRPA se lie au récepteur BASIGIN, à la surface des globules rouges. PFRh5 semble être une cible intéressante de la réponse immunitaire (Crosnier et al., 2011), puisque des IgG acquises naturellement et spécifiques de PFRh5 purifiées à partir d'enfants et d'adultes maliens ont montré leur capacité à inhiber la croissance de *P. falciparum* in vitro. De plus, il a été observé que la présence d'IgG spécifiques de PFRh5 juste avant le début de la saison de transmission du paludisme est associée à un retard dans l'apparition du premier épisode de paludisme fébrile (Tran et al., 2014). Par ailleurs, PFRh5 posséderait des polymorphismes limités au niveau de sa séquence (Douglas et al., 2011; Hayton et al., 2008). Ces conclusions renforcent l'idée du développement du PFRh5 en tant que candidat vaccinal ciblant le stade érythrocytaire de la maladie (Tran et al., 2014) et en 2020 PFRH5 constituait l'antigène candidat le plus avancé pour les vaccins de nouvelle génération au stade sanguin (Ragotte et al., 2020).

2.2.1.2 Essais cliniques chez l'Homme

Un premier essai clinique de phase 1a a été mené à doses croissantes chez 24 adultes en bonne santé au Royaume-Uni et qui n'ont pas été exposés à *Plasmodium* auparavant, dans le but d'évaluer des vaccins à base de RH5. Les chercheurs ont utilisé deux types de vecteurs viraux, l'Adénovirus du chimpanzé de sérotype 63 (ChAd63) et du virus de la vaccine modifié Ankara (MVA) qui codent pour le gène RH5 basé sur la séquence du clone 3D7 de *P. falciparum*.

Les vaccinations ont débuté en août 2014, et les participants ont été répartis dans 4 groupes différents. Les groupe 1 et 2A ont reçu uniquement une dose de ChAd63 RH5, toutefois le groupe 2A a reçu une dose plus élevée. Dans les groupes 2B et 2C, les individus ont reçu 8 semaines après la dose de ChAd63 RH5, une dose de rappel de MVA RH5, cette dernière étant plus élevée dans le groupe 2C. Lors de cet essai, il a été constaté que ChAd63 et MVA RH5 avaient un profil de sécurité favorable chez les adultes n'ayant jamais été exposé au paludisme, avec toutefois une réactogénicité plus importante du MVA RH5 à la dose la plus élevée. Pour la première fois, il a été démontré que l'immunisation chez l'Homme pouvait induire des anticorps, des cellules B ainsi que des cellules T spécifiques du RH5. De plus, les anticorps fonctionnels ont montré une activité d'inhibition de la croissance in vitro du parasite (Payne et al., 2017).

Plus tard, Le candidat vaccin RH5.1/AS01B a fait l'objet d'un essai clinique de phase 1/2a chez des adultes au Royaume-Uni, qui a permis d'évaluer son innocuité, son immunogénicité et son efficacité contre une CHMI au stade sanguin. Ce vaccin a été administré à des doses différentes, à 2, 10 et 50µg de RH5.1 dans 0,5mL d'AS01B à intervalles mensuels chez des adultes en bonne santé répartis dans les groupes 1,2 et 4 au Royaume-Uni et comparés à un autre schéma qui consistait en 2 doses mensuelles de 50µg de RH5.1 dans 0,5mL d'AS01B, suivies d'une troisième dose de 10µg de RH5.1 retardée à 6mois après la première dose. Les données concernant la sécurité de ce vaccin étaient rassurantes. Les effets indésirables systémiques et les rougeurs locales étaient cependant plus fréquents lors des vaccinations de rappel. Le schéma de vaccination qui inclus une troisième dose différée et fractionnée a montré une amélioration significative de la persistance des anticorps durant environ 2 ans de suivi. Après l'infection par *P. falciparum* chez les personnes vaccinées lors de la CHMI primaire et secondaire, il y a eu une réduction significative du taux de croissance du parasite. De plus, l'activité d'inhibition de la croissance mesurée à travers les IgG purifiés in vitro était étroitement liée à la réduction in vivo du taux de croissance du parasite (Minassian et al., 2021).

2.2.1.3 PfRipr5, un candidat vaccin prometteur au stade sanguin

Un autre candidat vaccinal, basé sur un fragment de l'interacting protéine RH5 de *P. falciparum* (PfRipr5) semble prometteur en tant que candidat vaccin contre le paludisme au stade sanguin. Il a été produit en utilisant un système de vecteur d'expression de cellules d'insectes et de baculovirus, puis testé dans des modèles précliniques. La formulation du PfRipr5 purifié avec 3 adjuvants adaptés à une utilisation humaine : Alhydrogel®, GLA-SE et CAF®01 a montré une bonne comptabilité, et les trois adjuvants ont montré des niveaux similaires d'anticorps anti-PfRipr5 chez les lapins. Cependant, la formulation du PfRipr5 avec le CAF®01 a montré une activité fonctionnelle plus importante qui a été mesurée par le test in vitro d'inhibition de la croissance du parasite (GIA= Growth Inhibition Assay) (Takashima et al., 2022).

2.2.2 Candidat vaccin BK-SE36

2.2.2.3 Qu'est-ce que la SE36 ?

L'antigène répété à la sérine 5 (SERA5) de *P. falciparum* est un antigène du stade sanguin abondant et sécrété en grande quantité dans la vacuole parasitophore (Bougouma et al., 2022). Il est exprimé à la fin des stades trophozoïtes et schizontes sous la forme d'un précurseur de 120 kDa. *P. falciparum* se compose de neuf gènes qui ne présentent pas de variation antigénique. Une particularité de Pf-SERA5 est qu'elle se lie aux protéines de l'hôte dans le but d'éviter la reconnaissance immunitaire.

C'est le domaine N-terminal de 47kDa de PfSERA5 qui est considéré comme un bon candidat vaccinal et qui fait l'objet d'essais cliniques (Arisue et al., 2020). L'administration de la protéine SE36 associée à un adjuvant à base de gel d'hydroxyde d'aluminium (SE36/AHG) à des singes écureuils a permis de les protéger contre une forte parasitémie et SE36/AHG a montré une forte immunogénicité chez les chimpanzés, avec des titres d'anticorps anti-SE36 qui persistent plus d'un an (Horii et al., 2010).

2.2.2.4 Essai de phase 1b du candidat vaccin BK-SE36

Un autre vaccin ciblant le stade sanguin de *P. falciparum*, le BK-SE36 basé sur l'antigène répété à la sérine 5 formulé avec du gel d'aluminium hydroxylé, a fait l'objet d'un essai clinique de phase 1b en double aveugle et randomisé et pourrait jouer un rôle important dans la protection contre la maladie clinique. Cet essai a été réalisé chez de jeunes enfants âgés entre 12 et 60 mois au Burkina Faso, en utilisant deux voies d'administration : la voie cutanée et la voie intramusculaire. Ces enfants ont été répartis en 2 groupes : un groupe âgé entre 12 et 24 mois et l'autre âgé entre 25 et 60 mois et ils ont reçu 3 doses de BK-SE36, au jour 0, à la semaine 4 et à la semaine 26 ou un vaccin témoin, le Synflorix et une solution saline physiologique. Les réactions locales constatées après l'administration du vaccin étaient fréquentes, toutefois le vaccin a été bien toléré et immunogène, que ce soit par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Après la 2^{ème} et la 3^{ème} dose de BK-SE36, les enfants âgés de 12 à 24 mois présentaient des titres d'anticorps supérieurs que chez ceux de 25 à 60 mois (Bougouma et al., 2022).

2.2.3 Vaccin candidat GMZ2

GMZ2 est un vaccin protéique recombinant contre le paludisme, qui est composé des deux antigènes du stade sanguin de *P. falciparum* : la protéine riche en glutamate (GLURP) et la protéine de surface 3 du mérozoïte (MSP3) (Dassah et al., 2022). GMZ2 est un vaccin contre le paludisme, composé du fragment R0 de GLURP fusionné à MSP3 et fait l'objet d'essais vaccinaux dans certains pays africains (Amoah et al., 2017). Dans ce vaccin, GLURP₂₇₋₅₀₀ représente la région R0 de GLURP et correspond à un épitope des cellules B exprimé durant les stades pré-érythrocytaire et érythrocytaire du stade parasitaire. MSP₂₁₂₋₃₈₀ correspond à une partie conservée de la MSP3 très polymorphe (Esen et al., 2009).

2.2.3.3 GLURP et MSP3

La protéine GLURP (Glutamate rich protein) est un exo-antigène de 220 kDa exprimé aux stades pré-érythrocytaire et érythrocytaire de *P. falciparum* (Borre et al., 1991). Le gène qui code pour la GLURP chez *P. falciparum* est composé de 3 régions : la région non répétitive N-terminale (R0) (D. Kumar et al., 2014), la région répétitive centrale (R1) et la région répétitive C-terminale immunodominante (R2) (Borre et al., 1991).

Diverses études immuno-épidémiologiques ont mis en évidence que des taux élevés d'IgG anti-R0-GLURP sont des indicateurs importants de protection contre une forte parasitémie et contre des épisodes fébriles de paludisme (Hogh et al., 1992; Lusingu et al., 2005; Soe et al., 2004).

Une étude menée en Tanzanie dans 3 villages avec des niveaux de transmissions différents a mis en évidence une baisse significative du risque d'épisodes fébriles liés au paludisme chez les enfants présentant des anticorps IgG anti-GLURP dirigés contre la région R0. De plus, des niveaux croissants d'anticorps des sous classes Ig1 et Ig3 étaient associés à une réduction des densités de *P. falciparum*. Toutefois, l'acquisition des IgG contre GLURP dépendait de l'intensité de transmission du paludisme. Par exemple, dans le village avec une transmission modérée,

l'acquisition de ces anticorps a été beaucoup plus lente que dans le village avec une forte transmission (Lusingu et al., 2005).

La MSP3 de *P. falciparum* est une protéine sécrétée abondamment et est considérée comme un candidat vaccin contre le paludisme. Il s'agit d'une protéine d'environ 43 kDa, qui est composée de plusieurs domaines : une séquence de peptide signal N-terminal, deux domaines centraux : le premier contenant des répétitions Ala, et le second qui est riche en résidus Glu, et une région C-terminale constituée d'un motif de leucine Zipper, relativement conservée correspondant aux acides aminés 196 à 379. La région N-terminale est quant-à elle polymorphe. Cependant, on ne sait toujours pas comment la MSP3 est liée à la surface du mérozoïte, puisqu'elle ne possède ni de domaine transmembranaire, ni de GPI (Deshmukh et al., 2018). Une étude de phase 1b a été menée au Burkina Faso chez des enfants âgés de 12 à 24 mois qui ont reçu 3 doses d'un vaccin candidat MSP3-LSP adsorbées sur de l'hydroxyde d'aluminium, produit par SYNPROSIS en France et contenant la séquence d'acides aminés 154 à 249 de la MSP3. Les résultats de cette étude ont montré que des réponses IgG plus élevées étaient constatées chez les enfants ayant reçu le vaccin MSP3 que chez les enfants ayant reçu le vaccin Engerix. Ces anticorps appartenaient principalement à la sous classe des anticorps IgG1 et IgG3 anti-MSP3. Les réponses en anticorps IGG3 anti-MSP3 sont fortement associées à une protection clinique chez l'Homme (Sirima et al., 2009).

Une autre étude de phase 1b a été menée chez des enfants âgés entre 12 et 24 mois au Korogwe, en Tanzanie, dans le but d'étudier l'immunogénicité et la sécurité d'un vaccin candidat MSP3 adjuvanté avec de l'hydroxyde d'aluminium administré à deux doses différentes : 15 µg et 30 µg. Le vaccin a généré de fortes réponses en anticorps cytophiles, notamment des anticorps de sous classes IgG1 et IgG3. De plus, ces deux doses ont bien été tolérées (Lusingu et al., 2009). Des recherches ont montré que les anticorps dirigés contre la protéine MSP3 sont capables de participer à la protection contre le paludisme, en coopérant avec les monocytes sanguins (Oeuvaray et al., 1994). En Amazonie vénézuélienne, des études montrent que les deux antigènes MSP3 et GLURP sont des cibles d'anticorps acquis lors d'infections naturelles au parasite (Baumann et al., 2012).

2.2.3.2 Etudes d'un vaccin candidat basé sur GLURP et MSP3

Pour évaluer l'efficacité d'un potentiel candidat vaccin contre le paludisme, une protéine de fusion de l'extrémité 5' de GLURP et de l'extrémité 3' de la MSP3 de *P. falciparum* a été produite dans *L. lactis* (*Lactococcus lactis*). L'immunogénicité de cette protéine hybride associée avec le Montanide en tant qu'adjuvant, a été étudiée sur des souris et il s'est révélé que les anticorps dirigés contre l'hybride, n'ont pas inhibé seuls la croissance du parasite. Cependant, en collaborant avec des monocytes humains, ces anticorps se sont révélés fortement inhibiteurs in vitro. Cette molécule hybride GLURP-MSP3 est plus immunogène dans les modèles expérimentaux que les domaines GLURP et MSP3 individuels. Ces résultats soutiennent l'idée que l'hybride GLURP-MSP3 pourrait être une bonne stratégie pour le développement d'un vaccin contre *P. falciparum* (Theisen et al., 2004).

Un premier essai clinique de phase 1a a été réalisé d'octobre 2006 à décembre 2007 sur des volontaires allemands sains, n'ayant jamais contracté le paludisme et vaccinés trois fois à un mois d'intervalle avec le GMZ2 exprimé dans *L. lactis*, une bactérie gram positive non pathogène, et adjuvanté dans de l'hydroxyde d'aluminium, à 3 doses différentes : 10 µg, 30 µg et 100 µg. Le vaccin administré par voie sous-cutanée a été bien toléré et a entraîné peu d'effets indésirables, qui étaient en particulier locaux. Les IgG1 anti GMZ2 étaient la principale sous-classe d'IgG présente et des cellules B mémoires ont été induits. Il a également été

constaté que le niveau d'anticorps anti-GMZ2 est resté significativement élevé dans les trois groupes un an après l'administration du vaccin (Esen et al., 2009).

Un essai multicentrique de phase 2b, a évalué l'efficacité du vaccin GMZ2 adjuvanté avec de l'hydroxyde d'aluminium sur des enfants africains au Burkina Faso, au Ghana, au Gabon et en Ouganda. Ces enfants âgés de 12 à 60 mois, ont reçu 3 doses de 100 µg du vaccin à 4 semaines d'intervalle ou un vaccin contrôle contre la rage et ont été suivi pendant 6 mois. Le vaccin a été bien toléré et immunogène. Plus la concentration d'IgG anti-GMZ2 était importante chez les enfants ayant reçu le vaccin, et plus l'incidence du paludisme était faible avec moins d'épisodes de paludisme clinique. Cependant, l'efficacité du vaccin est faible et devrait être améliorée avec une formulation plus immunogène, avec par exemple, des émulsions huile dans l'eau (Sirima et al., 2016).

2.2.4 Un vaccin recombinant RESA/MSP1/MSP2

2.2.4.1 Pf155/RESA

RESA (acronyme de Ring-Infected Erythrocyte Surface Antigen) également connu sous Pf155 (Kloetzel et al., 1990) est inséré dans la membrane de l'érythrocyte au moment de l'invasion (Riley et al., 1991). Il fait l'objet d'un candidat vaccin contre le stade sanguin asexué de *P. falciparum*. La région C-terminale de cet antigène est constituée d'une répétition d'acides aminés et est conservée dans les différentes souches de l'espèce. Elle pourrait servir de base dans la mise en place d'un vaccin sous-unitaire contre le parasite. Chez les individus naturellement exposés à *P. falciparum*, des recherches ont révélé que l'antigène RESA entraîne la prolifération d'IFN-γ par les lymphocytes T lors de tests réalisés in vitro (Kabilan et al., 1988). Il est également rapporté que les niveaux d'anticorps dirigés contre RESA augmentent avec l'âge et l'exposition au parasite (Riley et al., 1991). La région 3' de Pf155 est composée d'épitopes de lymphocytes B. Dans une étude menée sur des enfants âgés de 3 à 8 ans en Gambie, une association entre la présence d'anticorps dirigés contre la séquence 3' répétée d'acides aminés de Pf155 et la résistance au paludisme clinique a été prouvée (Riley et al., 1991).

2.2.4.2 MSP1

MSP1 est la protéine de surface la plus abondante du mérozoïte (Child et al., 2010) et est considérée comme une bonne cible pour le développement d'un vaccin antipaludique (Ellis et al., 2010).

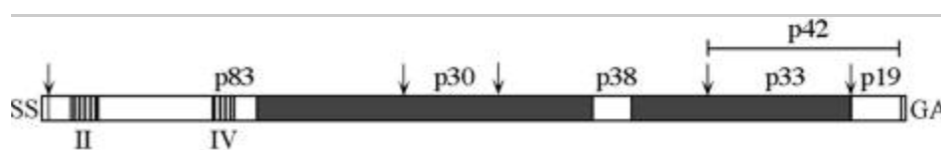


Figure 25: Schéma représentant la protéine MSP-1D

(Woehlbier et al., 2006)

On voit sur ce schéma le précurseur de la MSP-1D qui est composé de plusieurs régions. Le domaine SS correspond à une séquence signal de 20 AA, et le GA correspond au GPI (Woehlbier et al., 2006).

La MSP-1 est constituée de quatre sous-unités : p83, p30, p38 et p42 et est ancrée à la membrane du mérozoïte, par l'intermédiaire du GPI (glycosylphosphatidylinositol) qui lui, est lié à la sous-unité p42 (Dijkman et al., 2021).

Les flèches sur le schéma indiquent les endroits où se déroulent les clivages protéolytiques au niveau du précurseur MSP-1D. On peut voir qu'un premier clivage protéolytique a lieu au niveau des quatre sous-unités p83, p30, p38 et p42, et le second concerne la sous-unité p42 qui est alors clivée en p33 et p19 (Woehlbier et al., 2006).

Durant l'invasion des globules rouges par les mérozoïtes, la MSP142, un fragment de 42kDa, subit des transformations protéolytiques (Blackman et al., 1991) conduisant à un petit fragment de 19kDa situé au niveau de l'extrémité C-terminale, qui, lui va rester attacher au mérozoïte, après l'invasion des globules rouges (Chandramohanadas et al., 2014), et est introduit dans l'érythrocyte (Blackman et al., 1990).

Lors d'une étude *in vitro*, en utilisant des anticorps de lapins dirigés contre des protéines recombinantes composées de séquences MSP119 seules, ou associées à des séquences dérivées de l'AMA1, il a été conclu que l'inhibition par les anticorps du deuxième clivage protéolytique de MSP1 contribuait à l'inhibition de la croissance du parasite (Moss et al., 2012).

On distingue les régions en blanc sur la protéine qui sont très conservées, et les régions en gris qui sont dimorphiques (Woehlbier et al., 2006).

Les séquences des blocs II et IV varient considérablement. D'après une étude menée à Madhya Pradesh, en Inde, sur des patients atteints de paludisme en 2005 et en 2009, de nouveaux variants alléliques du bloc II sont apparus au cours des années, et ce bloc a fait l'objet de réponses immunitaires protectrices dirigées contre les principales familles d'allèle. Une compréhension du mécanisme de variation génétique des séquences est utile au développement d'un vaccin basé sur les protéines de surface polymorphes du parasite (Bharti et al., 2012).

La protéine MSP-1 peut se lier à d'autres protéines de surface présentes sur le mérozoïte, qui sont MSPDBL1 et MSPDBL2, pour former un grand complexe protéique. MSPDBL1 et MSPDBL2 se lient directement aux érythrocytes. Selon Lin *et al*, le complexe MSP-1 servirait ainsi à la présentation des protéines MSPDBL1 et MSPDBL2 à leurs récepteurs inconnus sur l'érythrocyte. Ainsi, MSPDBL1 et MSPDBL2 peuvent être des cibles potentielles pour empêcher la liaison du mérozoïte à l'érythrocyte (Lin et al., 2014).

2.2.4.3 MSP2

La protéine de surface du mérozoïte 2 (MSP2) fait partie des candidats vaccins antipaludiques à sous-unités. Cette protéine est composée de répétitions centrales polymorphes (bloc 3 rayé), de domaines dimorphiques non répétitifs (blocs 2 et 4 en noir) et de domaines N et C terminaux conservés (bloc 1 et 5 en blanc) (Ferreira & Hartl, 2007).

Les séquences dimorphiques sont soit de type A soit de type B. Il existe ainsi deux principaux types alléliques de la MSP2 (Polley et al., 2006).

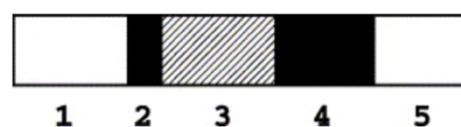


Figure 26: représentation schématique de MSP2 de *P. falciparum*

(Ferreira & Hartl, 2007)

En Papouasie-Nouvelle-Guinée, une association entre l'IgG humaine contre la MSP2 de type A et une incidence réduite du paludisme a été constatée (Al-Yaman et al., 1995; Polley et al., 2006).

Les données d'une étude ont montré que des niveaux importants d'anticorps contre la MSP2 présents chez des individus au Kenya, peuvent être associés à une protection contre le paludisme. Cependant, les anticorps peuvent se lier différemment aux 2 types de MSP2. Par exemple, chez la population à Chonyi, les anticorps qui étaient principalement dirigés contre la MSP2 de type B participaient à la protection contre le parasite, alors qu'à Ngerenya, ce sont les anticorps dirigés contre la MSP2 de type A qui étaient impliqués dans la protection contre la maladie. Par conséquent, selon Polley et al, pour qu'un vaccin potentiel MSP2 soit efficace, il devrait inclure au moins deux variantes alléliques afin de fournir une protection contre les parasites porteurs des allèles de type A ou de type B. Ce vaccin antipaludique pourrait également être combiné avec d'autres antigènes de *P. falciparum* pour former un vaccin à plusieurs composants (Polley et al., 2006).

2.2.4.4 Essais cliniques du vaccin recombinant RESA/MSP1/MSP2

Un essai de phase 1 a été mené dans le but d'évaluer l'efficacité et l'immunogénicité d'un vaccin recombinant constitué de 3 antigènes du stade sanguin de *P. falciparum*: un fragment de MSP1 combiné à un épitope de cellule T de la protéine CS, MSP2, et une portion de RESA, formulé avec l'adjuvant Montanide ISA720. Ce vaccin a entraîné des réponses d'anticorps et de cellules T chez les volontaires, qui n'avaient jamais eu de paludisme auparavant. Les réponses des cellules T dirigées contre le fragment de MSP1 combiné à un épitope de cellule T de la protéine CS et contre la portion de RESA étaient importantes. Toutefois, ce vaccin a entraîné des niveaux d'anticorps faibles, incapables d'agir sur la croissance du parasite, et d'autres essais avec des adjuvants alternatifs sont donc nécessaires afin d'étudier une éventuelle protection contre le paludisme médiée par les anticorps. Concernant les effets indésirables, certains individus ayant reçu de fortes doses du vaccin constitué des 3 antigènes, ont développé une réaction tardive au point d'injection. Par conséquent, il faudra bien tenir compte de la quantité maximale d'antigènes qui pourrait être utilisée dans de futurs essais cliniques (Saul et al., 1999).

Un essai de phase 1 randomisé et en simple aveugle, a été menée chez des hommes adultes dans une zone endémique de Papouasie-Nouvelle-Guinée, sur l'immunogénicité et la sécurité d'un vaccin contre le paludisme composé de partie de MSP1 fusionnée à un épitope de cellule T de la protéine CS, de MSP2 de *P. falciparum* et de RESA formulé avec l'adjuvant Montanide ISA720. Les adultes ont reçu 2 doses du vaccin à 4 semaines d'intervalle et le groupe placebo a reçu deux doses de l'adjuvant seul. Les effets indésirables locaux ont été observés chez les vaccinés mais aussi chez le groupe placebo, ce qui montre que l'adjuvant est aussi à l'origine d'une certaine réactogénicité. Une prolifération cellulaire des lymphocytes T a été observée notamment pour MSP1 et RESA. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation des anticorps sauf ceux dirigés contre MSP1. Les sujets vaccinés ont été surveillés pendant 2 ans et l'incidence des épisodes de paludisme a montré que le vaccin n'a pas fourni une protection totale contre la maladie (Genton et al., 2000).

Un essai de phase 1-2b en double aveugle et randomisé a été mené entre 1998 et 1999 sur des enfants âgés de 5 à 9 ans en Papouasie Nouvelle Guinée dans le but d'étudier l'efficacité du vaccin recombinant constitué de RESA, de la MSP1 et de l'allèle 3D7 de MSP2 de *P. falciparum* formulé avec l'adjuvant Montanide ISA720. Ces enfants ont reçu 2 injections intramusculaires du vaccin contenant 15 µg de chaque antigène à 4 semaines d'intervalle. Le vaccin s'est révélé efficace pour réduire la densité parasitaire chez des enfants déjà exposés au paludisme, puisqu'une réduction de 62% de cette densité parasitaire a été observée chez les enfants non traités par la sulfadoxine-pyriméthamine. Une autre constatation a été faite : les

enfants ayant reçu le vaccin présentait une fréquence plus basse de parasites porteurs de l'allèle MSP2-37, qui correspond à celui utilisé dans le vaccin (Genton et al., 2002).

Une autre étude publiée en 2003 a montré que chez les enfants vaccinés avec le vaccin recombinant constitué de RESA, de la MSP1 et de MSP2 de *P. falciparum* formulé avec l'adjuvant Montanide ISA720 en Papouasie Nouvelle Guinée, des réponses humorales (IgG) significatives aux trois composants du vaccin ont été observées. Pour MSP1 et MSP2, les réponses étaient déjà détectables 4 semaines après la 1^{ère} injection, alors que pour RESA, les réponses étaient détectables plus tard, au bout de 8 semaines après la 2^{ème} injection. La MSP1 a fait l'objet d'une réponse IFN- γ remarquable, ce qui pourrait s'expliquer par la fusion de cette protéine à l'épitope des cellules T dérivé de la protéine CS de *P. falciparum* (Genton et al., 2003).

2.3 Vaccins bloquant la transmission du parasite

Les vaccins qui entravent la transmission du parasite incluent généralement des antigènes de surface dérivés des phases sexuelles du moustique ou du parasite. Leur objectif est de produire des anticorps permettant d'inhiber le développement du parasite dans le moustique afin d'interrompre sa capacité de transmission. Ces vaccins ne confèrent donc pas un avantage direct à la personne vaccinée, mais ils permettent d'induire une immunité au sein de la population, lorsque la couverture vaccinale est adéquate. Cependant, ce type de vaccin rencontre des défis majeurs, avec notamment la disparition rapide des anticorps après la vaccination (Stanisic & Good, 2023). Par ailleurs, ces vaccins peuvent nécessiter une administration massive à une large population (Talaat et al., 2016). Deux candidats vaccins qui visent à bloquer la transmission du parasite font l'objet d'études cliniques : il s'agit des candidats vaccins à sous-unités (Stanisic & Good, 2023) :

- Pfs230, qui est un antigène retrouvé chez le gamétocyte et le gamète
- Pfs25 qui est un antigène exprimé chez le moustique en post-fécondation

2.3.4 Essais cliniques du vaccin Pfs25 et Pfs230

Le vaccin Pfs25 conjugué à l'EPA, une exoprotéine A recombinante et détoxifiée de *Pseudomonas aeruginosa* formulé avec Alhydrogel®, un adjuvant à base d'aluminium, a fait l'objet d'un essai ouvert de phase 1 à doses croissantes. Le but de cet essai est d'étudier la sécurité et l'immunogénicité du vaccin. Des adultes qui n'ont jamais eu de paludisme, ont reçu 4 doses croissantes du vaccin à 0, 2, 4 et 10 mois. Les individus vaccinés ont présenté peu d'effets indésirables et le plus fréquent était une douleur au point d'injection. Des anticorps anti-Pfs25 ont été détectés chez la plupart des participants après 2 doses de vaccin, et ils étaient les plus nombreux chez les personnes ayant reçu la dose la plus élevée après les 4 vaccinations. Cependant, ce taux d'anticorps a rapidement diminué, jusqu'à un niveau proche de la valeur de base, un an après la vaccination. Il faudrait donc une autre formulation de ce vaccin, qui induise des réponses immunitaires plus robustes et de plus longue durée pour stopper efficacement la transmission du paludisme (Talaat et al., 2016).

Un autre essai de phase 1, randomisé et en double aveugle a été mené sur la sécurité et l'immunogénicité du vaccin Pfs25H-EPA formulé avec Alhydrogel® chez des adultes maliens en bonne santé exposés au paludisme. Ces adultes ont reçu 47 μ g du vaccin antipaludique à J0, J56, J112 et J480 ou un vaccin de comparaison. Les résultats ont montré que le vaccin Pfs25H-EPA avait une bonne tolérance chez tous les vaccinés maliens. Les anticorps dirigés contre Pfs25 ont augmenté après chaque dose, y compris la dernière qui a eu lieu un an plus tard.

Cet essai a révélé que l'activité fonctionnelle sérique a permis de réduire la charge d'oocystes dans les moustiques, permettant ainsi la réduction de la transmission du parasite *in vitro* (Sagara et al., 2018).

Une étude publiée en 2021, s'est intéressée à l'activité inhibitrice de la transmission du paludisme des deux vaccins Pfs230 et Pfs25 conjugués à l'exprotéine A et formulés avec l'adjuvant Alhydrogel. Ces vaccins ont été administrés à des Hommes qui n'ont jamais été exposés au paludisme. Chez les individus vaccinés avec le Pfs230D1-EPA/Alhydrogel, 2 doses ont conduit à une activité fonctionnelle qui était dépendante du complément, alors que chez les individus vaccinés avec le Pfs25-EPA, aucune activité significative n'a été constatée. Les vaccins Pfs230 nécessitent donc une évaluation plus approfondie afin de comprendre leur efficacité potentielle en tant qu'outil d'élimination du paludisme (Healy et al., 2021).

2.4 Vaccins génétiquement atténués

2.4.4 Délétion des gènes P52 et P36

Une autre approche dans le développement de vaccins antipaludiques consiste à apporter des modifications génétiques au parasite au stade précoce hépatique, pour affaiblir sa virulence, par le moyen de délétions des gènes P52 et P36 exprimés par les sporozoïtes. Il peut s'agir d'une délétion des deux gènes ou d'un seul gène (VanBuskirk et al., 2009).

Chez les rongeurs, les deux protéines à domaine 6-Cys, jouent un rôle significatif mais non essentiel dans l'infectivité des sporozoïtes de *P. berghei*. Une étude a été menée chez des souris infectées avec des sporozoïtes de *P. yoelii* qui ont subi une suppression simultanée des deux gènes p52/p36 et il s'est révélé que les parasites n'ont pas provoqué d'infection au stade sanguin, malgré le fait qu'ils aient une motilité normale et qu'ils aient la capacité de traverser les hépatocytes. L'immunisation des souris avec des sporozoïtes déficients en p52/p36 a conduit à une protection complète contre les sporozoïtes infectieux (Labaied et al., 2007).

P52 et P36 sont deux protéines situées au niveau des micronèmes. Elles forment un complexe et participent toutes deux à la formation d'une VP= vacuole parasitophore au niveau hépatique lors d'une infection par *Plasmodium*. Une délétion de ces protéines entraîne une absence de VP (Arredondo et al., 2018).

La suppression de P36 et P52 chez *P. falciparum* a cependant entraîné un défaut de croissance du parasite au niveau hépatique, ce qui permettait donc de prévenir les infections au stade pré-érythrocytaire (VanBuskirk et al., 2009). L'administration de parasites vivants entiers confère une protection totale contre le stade hépatique grâce à l'immunisation (Tarun et al., 2007).

2.4.5 Délétion d'UIS3 et UIS4

Un autre gène, PbUIS4 (Upregulated in infectious sporozoites gene 4), joue également un rôle dans l'infectiosité des sporozoïtes infectieux. Exprimé principalement durant les stades hépatiques, il est retrouvé dans la membrane de la VP. L'UIS4 n'est cependant pas essentielle lors du passage du stade sporozoïte au stade trophozoïte. La suppression d'UIS4 chez *P. berghei* n'altère pas la capacité des sporozoïtes à envahir les hépatocytes mais elle les rend incapables de poursuivre une croissance et un développement adéquat au stade hépatique et altère la formation de mérozoïtes. Les souris immunisées avec des sporozoïtes déficients en UIS4 développent une protection stérile contre les infections ultérieures aux sporozoïtes virulents (Mueller et al., 2005).

Une autre étude a été menée sur des sporozoïtes de *P. yoelii* génétiquement atténués par une délétion de UIS3 et UIS4. *P. yoelii*, contrairement à *P. berghei*, a une forte infectivité et est plus

proche du modèle de *P. falciparum*. Ces GAP (parasites génétiquement atténués) parviennent à envahir les hépatocytes et à former une membrane parasitophore. Cependant, ils présentent des défauts de développement *in vivo* dans les stades hépatiques, qui se traduit par un arrêt de développement au stade trophozoïte et ne persistent donc pas au niveau du foie. Ces vaccins GAP confèrent une protection stérile aux souris pendant au moins 6 mois qui est régulée par les lymphocytes T CD8+ (Tarun et al., 2007).

2.4.6 Délétion du gène codant la protéine HRF (Histamine Releasing Factor)

Une autre approche a été mise en place par l'équipe dirigée par Salaheddine Mécheri et Robert Ménard à l'Institut Pasteur dans la recherche d'un vaccin antipaludique. Ils ont procédé à une modification génétique de souches du parasite *Plasmodium* en désactivant le gène responsable de la production de la protéine HRF (histamine releasing factor) (Institut Pasteur, 2016). La délétion du gène HRF chez les parasites *P. bNK65* (*P. berghei* NK65) a entraîné une augmentation de l'IL-6 (interleukine-6) qui a stimulé les réponses immunitaires par les lymphocytes T et B participant à l'élimination du parasite mutant et entraînant ainsi une immunité solide et une protection durable contre une réinfection pendant plusieurs mois chez les souris. Les chercheurs ont constaté durant cette étude que l'infection au stade sanguin par le *P. bNK65* mutant entraînait une réponse immunitaire faisant intervenir des anticorps spécifiques appartenant essentiellement à la classe des IgG et des cellules phagocytaires FcγR+ CD11b+, principalement des neutrophiles. Les résultats suggèrent que les parasites génétiquement atténués HRF pourraient être une approche prometteuse pour le développement d'un vaccin contre le paludisme (Demarta-Gatsi et al., 2016).

VIII. Conclusion

Des avancées ont été entreprises dans le domaine de la recherche sur le traitement et la prise en charge du paludisme, et au fil des années, les efforts pour le développement de vaccins antipaludiques se sont multipliés. Cette thèse a permis d'explorer les mécanismes impliqués dans la survenue de la maladie, ainsi que les options de traitement et de prévention du paludisme, en s'intéressant principalement aux différentes approches vaccinales et aux essais cliniques les plus récents.

Concernant le paludisme :

Le paludisme transmis par le moustique du genre *Anopheles* demeure aujourd'hui un fardeau majeur dans de nombreux pays endémiques, notamment en Afrique subsaharienne. Cette parasitose représente un lourd impact sur le développement économique de ces pays : les coûts liés aux soins de santé et la diminution de la productivité liées au paludisme engendrent des coûts considérables. La maladie est un problème de santé publique et ses issues sont parfois fatales, en particulier chez les enfants, qui sont les plus à risque de souffrir de complications. Diagnostiqué et traité tardivement, le paludisme peut conduire au décès en moins de 24 heures.

Plasmodium possède un cycle de développement complexe, qui lui permet de se multiplier chez l'hôte humain. Les mécanismes immunitaires mis en place lors de l'infection palustre ne sont pas encore complètement élucidés, ce qui entrave les progrès dans la lutte contre la maladie et limite l'efficacité des mesures thérapeutiques. La poursuite de recherche demeure essentielle pour élaborer de nouvelles approches de prévention, de diagnostic et de traitement.

Concernant la vaccination contre le paludisme :

En complément des mesures préventives, la vaccination contre le paludisme est d'une importance cruciale pour la santé publique. Les sporozoïtes irradiés font partie des premières approches vaccinales contre le paludisme. Cette stratégie qui a montré une capacité à stimuler le système immunitaire présente toutefois des défis et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour l'optimiser.

La découverte de la protéine CSP a été une avancée majeure dans le domaine de la recherche vaccinale contre le paludisme, et les chercheurs sont parvenus à développer deux vaccins ciblant les sporozoïtes, « R21/Matrix-M » et « RTS,S/AS01 », administrés en 4 doses, qui se sont révélés sûrs et efficaces pour prévenir l'infection par *P. falciparum* chez les enfants, en produisant des anticorps dirigés contre la CSP. Le RTS,S/AS01, est le premier vaccin à avoir été approuvé par l'OMS et depuis 2019, des millions d'enfants à risque en ont bénéficié. Le R21/Matrix-M est le deuxième vaccin à avoir été recommandé et celui-ci devrait permettre la vaccination d'un plus grand nombre d'enfants dans les zones à risque.

De nombreux autres candidats vaccins ayant des mécanismes différents font l'objet d'essais cliniques. Alors que certains des candidats ciblent le stade pré-érythrocytaire, d'autres ont pour but de perturber le stade érythrocytaire ou encore de bloquer le développement du parasite dans le moustique afin d'interrompre sa transmission.

Aujourd'hui, les mesures préventives contre le paludisme sont un moyen efficace pour réduire la mortalité liée à la maladie. Chez les enfants les plus exposés, les 2 vaccins antipaludiques novateurs, « R21/Matrix-M » et « RTS,S/AS01 » représentent un nouveau moyen de prévention de cette parasitose.

Notre rôle en tant que pharmacien d'officine dans la prévention du paludisme :

Le pharmacien participe à la préservation de la santé des voyageurs, puisqu'il joue un rôle important dans la prévention du paludisme chez ceux qui se rendent dans une zone endémique. Il se charge notamment de :

- Dispenser des conseils préventifs : il peut ainsi informer sur les risques de paludisme dans le lieu de destination et les différentes méthodes de prévention afin d'éviter les piqûres de moustique. Il doit notamment informer les voyageurs sur les symptômes indicateurs d'une éventuelle infection.
- Vérifier le choix de la chimioprophylaxie antipaludique, en collaboration avec le médecin. Ce choix s'appuie principalement sur les caractéristiques de la région de destination, sur le profil du voyageur (âge, femme enceinte, comorbidités, traitements chroniques...) et sur la durée prévue du séjour.
- Donner des conseils par rapport à la prise de la chimioprophylaxie antipaludique : Bien insister sur le respect de la posologie, l'heure de la prise, les précautions à prendre pour éviter les effets secondaires. Par exemple, la prise de la doxycycline au moins une heure avant le coucher au milieu du repas, la prise de l'atovaquone-proguanil de préférence avec une boisson lactée, le signalement de tout effet indésirable psychiatriques avec la prise de la méfloquine.... Ces conseils ont déjà été abordé dans cette thèse
- Assurer un suivi des patients lors d'un retour d'une zone endémique, en les informant sur les symptômes pouvant faire penser à une infection par *Plasmodium* et en les orientant en cas de doute ou de besoin vers un professionnel de santé.

BIBLIOGRAPHIE

- Abdulla, S., Oberholzer, R., Juma, O., Kubhoja, S., Machera, F., Membi, C., Omari, S., Urassa, A., Mshinda, H., Jumanne, A., Salim, N., Shomari, M., Aebi, T., Schellenberg, D. M., Carter, T., Villafana, T., Demoitié, M.-A., Dubois, M.-C., Leach, A., ... Tanner, M. (2008). Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. *The New England Journal of Medicine*, 359(24), 2533-2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807773>
- Achan, J., Talisuna, A. O., Erhart, A., Yeka, A., Tibenderana, J. K., Baliraine, F. N., Rosenthal, P. J., & D'Alessandro, U. (2011). Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world : Role in the treatment of malaria. *Malaria Journal*, 10(1), 144. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-144>
- Adams, J. H., Blair, P. L., Kaneko, O., & Peterson, D. S. (2001). An expanding ebl family of Plasmodium falciparum. *Trends in Parasitology*, 17(6), 297-299. [https://doi.org/10.1016/s1471-4922\(01\)01948-1](https://doi.org/10.1016/s1471-4922(01)01948-1)
- Ademolue, T. W., & Awandare, G. A. (2018). Evaluating antidisease immunity to malaria and implications for vaccine design. *Immunology*, 153(4), 423-434. <https://doi.org/10.1111/imm.12877>
- Aderinto, N., Olatunji, G., Kokori, E., Sikirullahi, S., Aboje, J. E., & Ojabo, R. E. (2024). A perspective on Oxford's R21/Matrix-M™ malaria vaccine and the future of global eradication efforts. *Malaria Journal*, 23(1), 1-4. <https://doi.org/10.1186/s12936-024-04846-w>
- Afolabi, M. O., Tiono, A. B., Adetifa, U. J., Yaro, J. B., Drammeh, A., Nébié, I., Bliss, C., Hodgson, S. H., Anagnostou, N. A., Sanou, G. S., Jagne, Y. J., Ouedraogo, O., Tamara, C., Ouedraogo, N., Ouedraogo, M., Njie-Jobe, J., Diarra, A., Duncan, C. J., Cortese, R., ... Sirima, S. B. (2016). Safety and Immunogenicity of ChAd63 and MVA ME-TRAP in West African Children and Infants. *Molecular Therapy*, 24(8), 1470-1477. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.83>
- Ahmad, S. S., Rahi, M., Ranjan, V., & Sharma, A. (2021). Mefloquine as a prophylaxis for malaria needs to be revisited. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 17, 23-26. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.06.003>
- Aïkpon, R., Affoukou, C., Hounpkatin, B., Eclou, D.-D., Cyaka, Y., Egwu, E., Agbessi, N., Tokponnon, F., Salifou, S., Salami, L., & Hounto, A. O. (2020). Digitalized mass distribution campaign of insecticide-treated nets (ITNs) in the particular context of Covid-19 pandemic in Benin : Challenges and lessons learned. *Malaria Journal*, 19, 431. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03508-x>
- Ajayi, I. O., Ajumobi, O. O., & Falade, C. (2020). Malaria and COVID-19 : Commonalities, intersections and implications for sustaining malaria control. *The Pan African Medical Journal*, 37(Suppl 1), 1. <https://doi.org/10.11604/pamj.supp.2020.37.1.25738>
- Alonso, P. L., Sacarlal, J., Aponte, J. J., Leach, A., Macete, E., Aide, P., Sigauque, B., Milman, J., Mandomando, I., Bassat, Q., Guinovart, C., Espasa, M., Corachan, S., Lievens, M., Navia, M. M., Dubois, M.-C., Menendez, C., Dubovsky, F., Cohen, J., ... Ballou, W. R. (2005). Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children : Single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 366(9502), 2012-2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67669-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67669-6)
- Alonso, P. L., Sacarlal, J., Aponte, J. J., Leach, A., Macete, E., Milman, J., Mandomando, I., Spiessens, B., Guinovart, C., Espasa, M., Bassat, Q., Aide, P., Ofori-Anyinam, O., Navia, M. M., Corachan, S., Ceuppens, M., Dubois, M.-C., Demoitié, M.-A., Dubovsky, F., ... Cohen, J. (2004). Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children : Randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 364(9443), 1411-1420. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17223-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17223-1)

- Al-Yaman, F., Genton, B., Anders, R., Taraika, J., Ginny, M., Mellor, S., & Alpers, M. P. (1995). Assessment of the role of the humoral response to *Plasmodium falciparum* MSP2 compared to RESA and SPf66 in protecting Papua New Guinean children from clinical malaria. *Parasite Immunology*, 17(9), 493-501. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.1995.tb00920.x>
- Amat-Roze, J.-M. (2002). *Aspect de la géographie du paludisme* (Vol. 66). https://www.persee.fr/doc/ingeo_0020-0093_2002_num_66_3_2814
- Ameli. (2023a). *Prévention spécifique (paludisme, fièvre jaune, encéphalite japonaise, dengue)*. <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/piqure-moustique-maladies/prevention-specifique>
- Ameli. (2023b). *Vaccins*. <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/medicaments/vaccins>
- Ameli. (s.d.). *Prévention commune à toutes les maladies transmises par les moustiques*. <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/themes/piqure-moustique-maladies/prevention-commune>
- Amimo, F., Lambert, B., & Magit, A. (2020). What does the COVID-19 pandemic mean for HIV, tuberculosis, and malaria control? *Tropical Medicine and Health*, 48, 32. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00219-6>
- Amino, R., Giovannini, D., Thiberge, S., Gueirard, P., Boisson, B., Dubremetz, J.-F., Prévost, M.-C., Ishino, T., Yuda, M., & Ménard, R. (2008). Host Cell Traversal Is Important for Progression of the Malaria Parasite through the Dermis to the Liver. *Cell Host & Microbe*, 3(2), 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.12.007>
- Amoah, L. E., Nuvor, S. V., Obboh, E. K., Acquah, F. K., Asare, K., Singh, S. K., Boampong, J. N., Theisen, M., & Williamson, K. C. (2017). Natural antibody responses to *Plasmodium falciparum* MSP3 and GLURP(R0) antigens are associated with low parasite densities in malaria patients living in the Central Region of Ghana. *Parasites & Vectors*, 10, 395. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2338-7>
- Amorim, K. N. S., Chagas, D. C. G., Sulczewski, F. B., & Boscardin, S. B. (2016). Dendritic Cells and Their Multiple Roles during Malaria Infection. *Journal of Immunology Research*, 2016, e2926436. <https://doi.org/10.1155/2016/2926436>
- ANSM. (2021). *Profil de sécurité du Lariam dans la chimioprophylaxie du paludisme*. ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/profil-de-securite-du-lariam-dans-la-chimioprophylaxie-du-paludisme>
- Argy, N., & Houzé, S. (2018). Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(574), 18-20. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.01.004>
- Arisue, N., Palacpac, N. M. Q., Tougan, T., & Horii, T. (2020). Characteristic features of the SERA multigene family in the malaria parasite. *Parasites & Vectors*, 13, 170. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04044-y>
- Arora, G., Hart, G. T., Manzella-Lapeira, J., Doritchamou, J. Y., Narum, D. L., Thomas, L. M., Brzostowski, J., Rajagopalan, S., Doumbo, O. K., Traore, B., Miller, L. H., Pierce, S. K., Duffy, P. E., Crompton, P. D., Desai, S. A., & Long, E. O. (2018). NK cells inhibit *Plasmodium falciparum* growth in red blood cells via antibody-dependent cellular cytotoxicity. *eLife*, 7, e36806. <https://doi.org/10.7554/eLife.36806>
- Arredondo, S. A., Schepis, A., Reynolds, L., & Kappe, S. H. I. (2021). Secretory Organelle Function in the *Plasmodium* Sporozoite. *Trends in Parasitology*, 37(7), 651-663. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2021.01.008>
- Arredondo, S. A., Swearingen, K. E., Martinson, T., Steel, R., Dankwa, D. A., Harupa, A., Camargo, N., Betz, W., Vigdorovich, V., Oliver, B. G., Kangwanransan, N., Ishino, T., Sather, N., Mikolajczak, S., Vaughan, A. M., Torii, M., Moritz, R. L., & Kappe, S. H. I.

(2018). The Micronemal Plasmodium Proteins P36 and P52 Act in Concert to Establish the Replication-Permissive Compartment Within Infected Hepatocytes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2018.00413>

Avery, D. T., Kalled, S. L., Ellyard, J. I., Ambrose, C., Bixler, S. A., Thien, M., Brink, R., Mackay, F., Hodgkin, P. D., & Tangye, S. G. (2003). BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(2), 286-297. <https://doi.org/10.1172/JCI18025>

Baaklini, S. (2017). *Compréhension de la résistance humaine au paludisme : Des études génétiques aux approches fonctionnelles* [These de doctorat, Aix-Marseille]. <https://www.theses.fr/2017AIXM0384>

Baeza Garcia, A., Siu, E., Sun, T., Exler, V., Brito, L., Hekele, A., Otten, G., Augustijn, K., Janse, C. J., Ulmer, J. B., Bernhagen, J., Fikrig, E., Geall, A., & Bucala, R. (2018). Neutralization of the Plasmodium-encoded MIF ortholog confers protective immunity against malaria infection. *Nature Communications*, 9, 2714. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05041-7>

Bangirana, P., Opoka, R. O., Boivin, M. J., Idro, R., Hodges, J. S., Romero, R. A., Shapiro, E., & John, C. C. (2014). Severe Malarial Anemia is Associated With Long-term Neurocognitive Impairment. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(3), 336-344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu293>

Bannister, L. H., Hopkins, J. M., Dluzewski, A. R., Margos, G., Williams, I. T., Blackman, M. J., Kocken, C. H., Thomas, A. W., & Mitchell, G. H. (2003). Plasmodium falciparum apical membrane antigen 1 (PfAMA-1) is translocated within micronemes along subpellicular microtubules during merozoite development. *Journal of Cell Science*, 116(18), 3825-3834. <https://doi.org/10.1242/jcs.00665>

Barry, A., & Hansen, D. (2016). Naturally acquired immunity to malaria. *Parasitology*, 143(2), 125-128. <https://doi.org/10.1017/S0031182015001778>

Baum, J., Chen, L., Healer, J., Lopaticki, S., Boyle, M., Triglia, T., Ehlgren, F., Ralph, S. A., Beeson, J. G., & Cowman, A. F. (2009). Reticulocyte-binding protein homologue 5—An essential adhesin involved in invasion of human erythrocytes by Plasmodium falciparum. *International Journal for Parasitology*, 39(3), 371-380. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.10.006>

Baumann, A., Magris, M. M., Urbaez, M.-L., Vivas-Martinez, S., Durán, R., Nieves, T., Esen, M., Mordmüller, B. G., Theisen, M., Avilan, L., & Metzger, W. G. (2012). Naturally acquired immune responses to malaria vaccine candidate antigens MSP3 and GLURP in Guahibo and Piaroa indigenous communities of the Venezuelan Amazon. *Malaria Journal*, 11, 46. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-46>

Beard, J. (2006). DDT and human health. *Science of The Total Environment*, 355(1), 78-89. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.02.022>

Ben-Zvi, I., Kivity, S., Langevitz, P., & Shoenfeld, Y. (2012). Hydroxychloroquine : From Malaria to Autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 42(2), 145. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8243-x>

Berthélemy, J.-C., & Thuilliez, J. (2014). *The economics of malaria in Africa*. <https://hal.science/hal-01045213>

Bertola, M., Mazzucato, M., Pombi, M., & Montarsi, F. (2022). Updated occurrence and bionomics of potential malaria vectors in Europe : A systematic review (2000–2021). *Parasites & Vectors*, 15(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05204-y>

Bharti, P. K., Shukla, M. M., Sharma, Y. D., & Singh, N. (2012). Genetic diversity in the block 2 region of the merozoite surface protein-1 of Plasmodium falciparum in central India. *Malaria Journal*, 11(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-78>

Bhattacharya, P. R. (1999). Genetic polymorphism in T-cell epitopes of CSP from India.

- Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(2), 204-207.
[https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(99\)90308-5](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(99)90308-5)
- Biaou, C. O. A., Kpozehouen, A., Glèlè-Ahanhanzo, Y., Ayivi-Vinz, G., Ouro-Koura, A.-R., & Azandjémé, C. (2019). Traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine chez la femme enceinte et effet sur le poids de naissance du bébé : Application de la politique à 3 doses en zone urbaine au Sud Bénin en 2017. *The Pan African Medical Journal*, 34, 155.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.155.19357>
- Blackman, M. J., Heidrich, H. G., Donachie, J., McBride, J. S., & Holder, A. A. (1990). A single fragment of a malaria merozoite surface protein remains on the parasite during red cell invasion and is the target of invasion-inhibiting antibodies. *The Journal of Experimental Medicine*, 172(1), 379-382. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2188181/>
- Blackman, M. J., Whittle, H., & Holder, A. A. (1991). Processing of the Plasmodium falciparum major merozoite surface protein-1 : Identification of a 33-kilodalton secondary processing product which is shed prior to erythrocyte invasion. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 49(1), 35-44. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(91\)90128-s](https://doi.org/10.1016/0166-6851(91)90128-s)
- Bojang, K. A., Olodude, F., Pinder, M., Ofori-Anyinam, O., Vigneron, L., Fitzpatrick, S., Njie, F., Kassanga, A., Leach, A., Milman, J., Rabinovich, R., McAdam, K. P. W. J., Kester, K. E., Heppner, D. G., Cohen, J. D., Tornieporth, N., & Milligan, P. J. M. (2005). Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in Gambian children. *Vaccine*, 23(32), 4148-4157. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.03.019>
- Bojang, K., Milligan, P., Pinder, M., Doherty, T., Leach, A., Ofori-Anyinam, O., Lievens, M., Kester, K., Schaefer, K., Ballou, W. R., & Cohen, J. (2009). Five-year safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline's candidate malaria vaccine RTS,S/AS02 following administration to semi-immune adult men living in a malaria-endemic region of The Gambia. *Human vaccines*, 5(4), 242-247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3787299/>
- Borre, M. B., Dziegiel, M., Høgh, B., Petersen, E., Rieneck, K., Riley, E., Meis, J. F., Aikawa, M., Nakamura, K., & Harada, M. (1991). Primary structure and localization of a conserved immunogenic Plasmodium falciparum glutamate rich protein (GLURP) expressed in both the preerythrocytic and erythrocytic stages of the vertebrate life cycle. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 49(1), 119-131. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(91\)90135-s](https://doi.org/10.1016/0166-6851(91)90135-s)
- Bosch, J., Buscaglia, C. A., Krumm, B., Ingason, B. P., Lucas, R., Roach, C., Cardozo, T., Nussenzweig, V., & Hol, W. G. J. (2007). Aldolase provides an unusual binding site for thrombospondin-related anonymous protein in the invasion machinery of the malaria parasite. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(17), 7015-7020. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605301104>
- Bougouma, E. C., Palacpac, N. M. Q., Tiono, A. B., Nebie, I., Ouédraogo, A., Houard, S., Yagi, M., Coulibaly, S. A., Diarra, A., Tougan, T., Ouedraogo, A. Z., Soulama, I., Arisue, N., Yaro, J. B., D'Alessio, F., Leroy, O., Cousens, S., Horii, T., & Sirima, S. B. (2022). Safety and immunogenicity of BK-SE36 in a blinded, randomized, controlled, age de-escalating phase Ib clinical trial in Burkina Faso children. *Frontiers in Immunology*, 13, 978591.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.978591>
- Bouomrani, S. (2018). Le paludisme grave : Diagnostic et prise en charge. *Pan African Medical Journal Conference Proceedings*, 2. <https://doi.org/10.11604/pamj.cp.2018.7.36.577>
- Bourée, P. (2006). *Le paludisme, un problème autant médical qu'économique*.
<https://www.em-consulte.com/article/102987/le-paludisme%C2%A0-un-probleme-autant-medical-qu-econom>
- Bria, Y. P., Yeh, C.-H., & Bedingfield, S. (2021). Significant symptoms and nonsymptom-related factors for malaria diagnosis in endemic regions of Indonesia. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.177>
- Buscaglia, C. A., Coppens, I., Hol, W. G. J., & Nussenzweig, V. (2003). Sites of Interaction

between Aldolase and Thrombospondin-related Anonymous Protein in Plasmodium. *Molecular Biology of the Cell*, 14(12), 4947-4957. <https://doi.org/10.1091/mbc.E03-06-0355>

Capanna, E. (2006). Grassi versus Ross : Who solved the riddle of malaria? *International Microbiology: The Official Journal of the Spanish Society for Microbiology*, 9(1), 69-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16636993/>

Carrega, P., & Ferlazzo, G. (2012). Natural killer cell distribution and trafficking in human tissues. *Frontiers in Immunology*, 3, 347. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00347>

Carter, J. A., Murira, G. M., Ross, A. J., Mung'ala-Odera, V., & Newton, C. R. J. C. (2003). Speech and language sequelae of severe malaria in Kenyan children. *Brain Injury*, 17(3), 217-224. <https://doi.org/10.1080/0269905021000038447>

CDC. (2009). *Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)*. https://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/ddt_factsheet.pdf

CDC. (2018). *Intermittent Preventive Treatment of Malaria for Pregnant Women (IPTp)*. https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/iptp.html

CDC. (2020). *CDC - Malaria—About Malaria—Where Malaria Occurs*. <https://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html>

CDC. (2023). *Malaria | CDC Yellow Book 2024*. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/malaria#epi>

Cerami, C., Frevert, U., Sinnis, P., Takacs, B., Clavijo, P., Santos, M. J., & Nussenzweig, V. (1992). The basolateral domain of the hepatocyte plasma membrane bears receptors for the circumsporozoite protein of Plasmodium falciparum sporozoites. *Cell*, 70(6), 1021-1033. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90251-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90251-7)

Chandramohan, D., Zongo, I., Sagara, I., Cairns, M., Yerbanga, R.-S., Diarra, M., Nikièma, F., Tapily, A., Sompougdou, F., Issiaka, D., Zoungrana, C., Sanogo, K., Haro, A., Kaya, M., Sienou, A.-A., Traore, S., Mahamar, A., Thera, I., Diarra, K., ... Greenwood, B. (2021). Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *New England Journal of Medicine*, 385(11), 1005-1017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026330>

Chandramohanadas, R., Basappa, Russell, B., Liew, K., Yau, Y. H., Chong, A., Liu, M., Gunalan, K., Raman, R., Renia, L., Nosten, F., Shochat, S. G., Dao, M., Sasisekharan, R., Suresh, S., & Preiser, P. (2014). Small Molecule Targeting Malaria Merozoite Surface Protein-1 (MSP-1) Prevents Host Invasion of Divergent Plasmodial Species. *The Journal of Infectious Diseases*, 210(10), 1616-1626. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu296>

Chatenoud, L. (2002). Immunité innée et immunité adaptative : Un flirt bénéfique ? *M/S : médecine sciences*, 18(12), 1183-1184. <https://www.erudit.org/en/journals/ms/2002-v18-n12-ms439/000587ar/abstract/>

Chauhan, R., Awasthi, V., Thakur, R. S., Pande, V., Chattopadhyay, D., & Das, J. (2022). CD4⁺ICOS⁺Foxp3⁺ : A sub-population of regulatory T cells contribute to malaria pathogenesis. *Malaria Journal*, 21(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04055-3>

Child, M. A., Epp, C., Bujard, H., & Blackman, M. J. (2010). Regulated maturation of malaria merozoite surface protein-1 is essential for parasite growth. *Molecular Microbiology*, 78(1), 187-202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07324.x>

Chima, R. I., Goodman, C. A., & Mills, A. (2003). The economic impact of malaria in Africa : A critical review of the evidence. *Health Policy*, 63(1), 17-36. [https://doi.org/10.1016/S0168-8510\(02\)00036-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8510(02)00036-2)

Chiu, C. Y. H., Healer, J., Thompson, J. K., Chen, L., Kaul, A., Savergave, L., Raghuwanshi, A., Li Wai Suen, C. S. N., Siba, P. M., Schofield, L., Mueller, I., Cowman, A. F., & Hansen, D. S. (2014). Association of antibodies to Plasmodium falciparum reticulocyte binding protein homolog 5 with protection from clinical malaria. *Frontiers in Microbiology*, 5, 314. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00314>

Choudhury, H. R., Sheikh, N. A., Bancroft, G. J., Katz, D. R., & de Souza, J. B. (2000). Early

Nonspecific Immune Responses and Immunity to Blood-Stage Nonlethal *Plasmodium yoelii* Malaria. *Infection and Immunity*, 68(11), 6127-6132.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC97689/>

Cirera, L., Sacoar, C., Meremikwu, M., Ranaivo, L., F. Manun'Ebo, M., Arikpo, D., Matavele, O., Rafaralahy, V., Ndombe, D., Pons Duran, C., Ramirez, M., Ramponi, F., González, R., Maly, C., Roman, E., Sicuri, E., Pagnoni, F., & Menéndez, C. (2023). The economic costs of malaria in pregnancy : Evidence from four sub-Saharan countries. *Gates Open Research*, 7, 47. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.14375.2>

ClinicalTrials.gov. (2023a). *A Study to Evaluate the Safety, Effectiveness and Impact of the GlaxoSmithKline Biologicals' Malaria Vaccine- RTS, S/AS01E in Young Children in Sub-Saharan Africa (EPI-MAL-003)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855995>

ClinicalTrials.gov. (2023b). *A Surveillance Study of Diseases Specified as Adverse Events of Special Interest, of Other Adverse Events Leading to Hospitalisation or Death, and of Meningitis in Children in Africa Prior to Implementation of the RTS,S/AS01E Candidate Vaccine*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02374450#publications>

Clyde, D. F., Most, H., McCarthy, V. C., & Vanderberg, J. P. (1973). Immunization of man against sporozite-induced falciparum malaria. *The American Journal of the Medical Sciences*, 266(3), 169-177. <https://doi.org/10.1097/00000441-197309000-00002>

Cohen, J., Bennis, S., Vekemans, J., & Leach, A. (2010). Le candidat vaccin antipaludique RTS,S/AS est entré en essais cliniques de phase IIIThe malaria vaccine candidate RTS,S/AS is in phase III clinical trials. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 68(6), 370-379. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2010.07.002>

Cohen, J., Nussenzweig, V., Vekemans, J., & Leach, A. (2010). From the circumsporozoite protein to the RTS,S/AS candidate vaccine. *Human Vaccines*, 6(1), 90-96. <https://doi.org/10.4161/hv.6.1.9677>

Collins, K. A., Snaith, R., Cottingham, M. G., Gilbert, S. C., & Hill, A. V. S. (2017). Enhancing protective immunity to malaria with a highly immunogenic virus-like particle vaccine. *Scientific Reports*, 7, 46621. <https://doi.org/10.1038/srep46621>

Combemorel, P. (2019). *Le cycle de vie de Plasmodium falciparum*. Planet-Vie. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/eucaryotes-unicellulaires/le-cycle-de-vie-de-plasmodium-falciparum>

Coppi, A., Natarajan, R., Pradel, G., Bennett, B. L., James, E. R., Roggero, M. A., Corradin, G., Persson, C., Tewari, R., & Sinnis, P. (2011). The malaria circumsporozoite protein has two functional domains, each with distinct roles as sporozoites journey from mosquito to mammalian host. *The Journal of Experimental Medicine*, 208(2), 341-356. <https://doi.org/10.1084/jem.20101488>

Cordery, D. V., Kishore, U., Kyes, S., Shafi, M. J., Watkins, K. R., Williams, T. N., Marsh, K., & Urban, B. C. (2007). Characterisation of *Plasmodium falciparum* macrophage migration inhibitory factor homologue. *The Journal of infectious diseases*, 195(6), 905-912. <https://doi.org/10.1086/511309>

Cowman, A. F., Baldi, D. L., Healer, J., Mills, K. E., O'Donnell, R. A., Reed, M. B., Triglia, T., Wickham, M. E., & Crabb, B. S. (2000). Functional analysis of proteins involved in *Plasmodium falciparum* merozoite invasion of red blood cells. *FEBS Letters*, 476(1-2), 84-88. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01703-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01703-8)

Cowman, A. F., Berry, D., & Baum, J. (2012). The cellular and molecular basis for malaria parasite invasion of the human red blood cell. *The Journal of Cell Biology*, 198(6), 961-971. <https://doi.org/10.1083/jcb.201206112>

Cowman, A. F., & Crabb, B. S. (2006). Invasion of Red Blood Cells by Malaria Parasites. *Cell*, 124(4), 755-766. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.006>

Cowman, A. F., Healer, J., Marapana, D., & Marsh, K. (2016). Malaria : Biology and Disease.

Cell, 167(3), 610-624. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.055>

Cowman, A. F., Tonkin, C. J., Tham, W.-H., & Duraisingh, M. T. (2017). The molecular basis of erythrocyte invasion by malaria parasites. *Cell host & microbe*, 22(2), 232-245. [https://www.cell.com/cell-host-microbe/pdf/S1931-3128\(17\)30286-X.pdf](https://www.cell.com/cell-host-microbe/pdf/S1931-3128(17)30286-X.pdf)

Crosnier, C., Bustamante, L. Y., Bartholdson, S. J., Bei, A. K., Theron, M., Uchikawa, M., Mboup, S., Ndir, O., Kwiatkowski, D. P., Duraisingh, M. T., Rayner, J. C., & Wright, G. J. (2011). BASIGIN is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 480(7378), 534-537. <https://doi.org/10.1038/nature10606>

Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*, 91(1), 157-160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>

Cummings, J. F., Spring, M. D., Schwenk, R. J., Ockenhouse, C. F., Kester, K. E., Polhemus, M. E., Walsh, D. S., Yoon, I.-K., Prosperi, C., Juompan, L. Y., Lanar, D. E., Krzych, U., Hall, B. T., Ware, L. A., Stewart, V. A., Williams, J., Dowler, M., Nielsen, R. K., Hillier, C. J., ... Jr, D. G. H. (2010). Recombinant Liver Stage Antigen-1 (LSA-1) formulated with AS01 or AS02 is safe, elicits high titer antibody and induces IFN- γ /IL-2 CD4⁺ T cells but does not protect against experimental *Plasmodium falciparum* infection. *Vaccine*, 28(31), 5135-5144. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.08.046>

Curtis, C. F., Maxwell, C. A., Magesa, S. M., Rwegoshora, R. T., & Wilkes, T. J. (2006). Insecticide-Treated Bed-Nets for Malaria Mosquito Control. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 22(3), 501-506. [https://doi.org/10.2987/8756-971X\(2006\)22\[501:IBFMMC\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2987/8756-971X(2006)22[501:IBFMMC]2.0.CO;2)

Dagen, M. (2020). Chapter 1—History of malaria and its treatment. In G. L. Patrick (Éd.), *Antimalarial Agents* (p. 1-48). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101210-9.00001-9>

Dassah, S., Adu, B., Tiendrebeogo, R. W., Singh, S. K., Arthur, F. K. N., Sirima, S. B., & Theisen, M. (2022). GMZ2 Vaccine-Induced Antibody Responses, Naturally Acquired Immunity and the Incidence of Malaria in Burkinabe Children. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.899223>

Dattoo, M., Magloire, N., Somé, A., Bellamy, D., Traore, O., Rouamba, T., Tahita, M., Ido, N., Yameogo, P., Valia, D., Millogo, A., Ouedraogo, F., Soma, R., Sawadogo, S., Sorgho, F., Derra, K., Rouamba, E., Ramos Lopez, F., Cairns, M., & Tinto, H. (2022). Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso : A phase 1/2b randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 22. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00442-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00442-X)

Dattoo, M. S., Dicko, A., Tinto, H., Ouédraogo, J.-B., Hamaluba, M., Olotu, A., Beaumont, E., Ramos Lopez, F., Natama, H. M., Weston, S., Chemba, M., Compaore, Y. D., Issiaka, D., Salou, D., Some, A. M., Omenda, S., Lawrie, A., Bejon, P., Rao, H., ... R21/Matrix-M Phase 3 Trial Group. (2024). Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children : A multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 403(10426), 533-544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02511-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02511-4)

Dattoo, M. S., Natama, M. H., Somé, A., Traoré, O., Rouamba, T., Bellamy, D., Yameogo, P., Valia, D., Tegneri, M., Ouedraogo, F., Soma, R., Sawadogo, S., Sorgho, F., Derra, K., Rouamba, E., Orindi, B., Ramos Lopez, F., Flaxman, A., Cappuccini, F., ... Tinto, H. (2021). 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. *Lancet (London, England)*, 397(10287), 1809-1818. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00943-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00943-0)

de la Cruz, V. F., Lal, A. A., & McCutchan, T. F. (1987). Sequence variation in putative functional domains of the circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum*. Implications for vaccine development. *The Journal of Biological Chemistry*, 262(25), 11935-11939. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442154/>

De Souza, J. B., Williamson, K. H., Otani, T., & Playfair, J. H. (1997). Early gamma

interferon responses in lethal and nonlethal murine blood-stage malaria. *Infection and Immunity*, 65(5), 1593-1598. <https://doi.org/10.1128/iai.65.5.1593-1598.1997>

de Almeida, M. E. M., de Vasconcelos, M. G. S., Tarragô, A. M., & Mariúba, L. A. M. (2021). Circumsporozoite Surface Protein-based malaria vaccines : A review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 63, e11. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163011>

Demarta-Gatsi, C., Smith, L., Thiberge, S., Peronet, R., Commere, P.-H., Matondo, M., Apetoh, L., Bruhns, P., Ménard, R., & Mécheri, S. (2016). Protection against malaria in mice is induced by blood stage–arresting histamine-releasing factor (HRF)–deficient parasites. *Journal of Experimental Medicine*, 213(8), 1419-1428. <https://doi.org/10.1084/jem.20151976>

Department of Health-South Africa Web Site. (s.d.). *Malaria – National Department of Health*. <https://www.health.gov.za/malaria/#>

Deressa, W., Hailemariam, D., & Ali, A. (2007). Economic costs of epidemic malaria to households in rural Ethiopia. *Tropical Medicine & International Health*, 12(10), 1148-1156. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2007.01901.x>

Deshmukh, A., Chourasia, B. K., Mehrotra, S., Kana, I. H., Paul, G., Panda, A., Kaur, I., Singh, S. K., Rathore, S., Das, A., Gupta, P., Kalamuddin, M., Gakhar, S. K., Mohmmmed, A., Theisen, M., & Malhotra, P. (2018). Plasmodium falciparum MSP3 Exists in a Complex on the Merozoite Surface and Generates Antibody Response during Natural Infection. *Infection and Immunity*, 86(8), e00067-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00067-18>

de Souza, J. B. (2014). Protective immunity against malaria after vaccination. *Parasite Immunology*, 36(3), 131-139. <https://doi.org/10.1111/pim.12086>

Dicko, A., Ouedraogo, J.-B., Zongo, I., Sagara, I., Cairns, M., Yerbanga, R. S., Issiaka, D., Zoungrana, C., Sidibe, Y., Tapily, A., Nikiéma, F., Sompougou, F., Sanogo, K., Kaya, M., Yalcouye, H., Dicko, O. M., Diarra, M., Diarra, K., Thera, I., ... Greenwood, B. (2024). Seasonal vaccination with RTS,S/AS01E vaccine with or without seasonal malaria chemoprevention in children up to the age of 5 years in Burkina Faso and Mali : A double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(1), 75-86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00368-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00368-7)

Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. (2019). *Définition GPI*. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=glycosylphosphatidylinositol#>

Dijkman, P. M., Marzluf, T., Zhang, Y., Chang, S.-Y. S., Helm, D., Lanzer, M., Bujard, H., & Kudryashev, M. (2021). Structure of the merozoite surface protein 1 from Plasmodium falciparum. *Science Advances*, 7(23), eabg0465. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg0465>

Doherty, J. F., Pinder, M., Tornieporth, N., Carton, C., Vigneron, L., Milligan, P., Ballou, W. R., Holland, C. A., Kester, K. E., Voss, G., Momin, P., Greenwood, B. M., McAdam, K. P., & Cohen, J. (1999). A phase I safety and immunogenicity trial with the candidate malaria vaccine RTS,S/SBAS2 in semi-immune adults in The Gambia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 61(6), 865-868. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.61.865>

Douglas, A. D., Williams, A. R., Illingworth, J. J., Kamuyu, G., Biswas, S., Goodman, A. L., Wyllie, D. H., Crosnier, C., Miura, K., Wright, G. J., Long, C. A., Osier, F. H., Marsh, K., Turner, A. V., Hill, A. V. S., & Draper, S. J. (2011). The Blood-Stage Malaria Antigen PfRH5 is Susceptible to Vaccine-Inducible Cross-Strain Neutralizing Antibody. *Nature communications*, 2, 601. <https://doi.org/10.1038/ncomms1615>

Druilhe, P., & Barnwell, J. W. (2007). Pre-erythrocytic stage malaria vaccines : Time for a change in path. *Current Opinion in Microbiology*, 10(4), 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2007.07.009>

Duffy, F. J., Du, Y., Carnes, J., Epstein, J. E., Hoffman, S. L., Abdulla, S., Jongo, S., Mpina, M., Daubenberger, C., Aitchison, J. D., & Stuart, K. (2021). Early whole blood transcriptional

responses to radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoite vaccination in malaria naïve and malaria pre-exposed adult volunteers. *Malaria Journal*, 20(1), 308.
<https://doi.org/10.1186/s12936-021-03839-3>

Dunst, J., Kamena, F., & Matuschewski, K. (2017). Cytokines and Chemokines in Cerebral Malaria Pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 324.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00324>

Duraisingh, M. T., Triglia, T., Ralph, S. A., Rayner, J. C., Barnwell, J. W., McFadden, G. I., & Cowman, A. F. (2003). Phenotypic variation of *Plasmodium falciparum* merozoite proteins directs receptor targeting for invasion of human erythrocytes. *The EMBO Journal*, 22(5), 1047-1057. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg096>

Dvorin, J. D., & Goldberg, D. E. (2022). *Plasmodium* Egress Across the Parasite Life Cycle. *Annual Review of Microbiology*, 76, 67-90. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-041320-020659>

ECDC. (2023). *Malaria—Annual Epidemiological Report 2020*.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/malaria-annual-epidemiological-report-2020>

Ejigiri, I., Ragheb, D. R. T., Pino, P., Coppi, A., Bennett, B. L., Soldati-Favre, D., & Sinnis, P. (2012). Shedding of TRAP by a rhomboid protease from the malaria sporozoite surface is essential for gliding motility and sporozoite infectivity. *PLoS Pathogens*, 8(7), e1002725.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002725>

Ellis, R. D., Martin, L. B., Shaffer, D., Long, C. A., Miura, K., Fay, M. P., Narum, D. L., Zhu, D., Mullen, G. E. D., Mahanty, S., Miller, L. H., & Durbin, A. P. (2010). Phase 1 Trial of the *Plasmodium falciparum* Blood Stage Vaccine MSP142-C1/Alhydrogel with and without CPG 7909 in Malaria Naïve Adults. *PLoS ONE*, 5(1), e8787.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008787>

Elnour, Z., Grethe, H., Siddig, K., & Munga, S. (2023). Malaria control and elimination in Kenya : Economy-wide benefits and regional disparities. *Malaria Journal*, 22, 117.
<https://doi.org/10.1186/s12936-023-04505-6>

EMA. (2015). *Efficacité vaccin mosquirix*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-malaria-vaccine-receives-positive-scientific-opinion-ema_en.pdf

Epstein, J. E., Paolino, K. M., Richie, T. L., Sedegah, M., Singer, A., Ruben, A. J., Chakravarty, S., Stafford, A., Ruck, R. C., Eappen, A. G., Li, T., Billingsley, P. F., Manoj, A., Silva, J. C., Moser, K., Nielsen, R., Tosh, D., Cicatelli, S., Ganeshan, H., ... Hoffman, S. L. (2017). Protection against *Plasmodium falciparum* malaria by PfSPZ Vaccine. *JCI Insight*, 2(1), e89154. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89154>

Esen, M., Kremsner, P. G., Schleucher, R., Gässler, M., Imoukhuede, E. B., Imbault, N., Leroy, O., Jepsen, S., Knudsen, B. W., Schumm, M., Knobloch, J., Theisen, M., & Mordmüller, B. (2009). Safety and immunogenicity of GMZ2—A MSP3-GLURP fusion protein malaria vaccine candidate. *Vaccine*, 27(49), 6862-6868.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.011>

European Medicines Agency. (2015). *Mosquirix product information*.
<https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix#:~:text=Mosquirix%20induces%20antibodies%20against%20malaria,li ver%20and%20cause%20clinical%20disease.>

Ewers, W. H. (1972). Robert Koch, his work in New Guinea, and his contribution to malariology. *Papua New Guinea Medical Journal*, 15(2), 117-124.
<https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19732900858>

FDA. (2020). FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. *FDA*.
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

Ferguson, D. J. P., Balaban, A. E., Patzewitz, E.-M., Wall, R. J., Hopp, C. S., Poulin, B., Mohammed, A., Malhotra, P., Coppi, A., Sinnis, P., & Tewari, R. (2014). The repeat region of the circumsporozoite protein is critical for sporozoite formation and maturation in *Plasmodium*. *PloS One*, 9(12), e113923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113923>

Ferreira, M. U., & Hartl, D. L. (2007). *Plasmodium falciparum* : Worldwide sequence diversity and evolution of the malaria vaccine candidate merozoite surface protein-2 (MSP-2). *Experimental Parasitology*, 115(1), 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2006.05.003>

Fougere, É. (2019). Chimio prophylaxie du paludisme. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(586), 14-17. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.03.010>

Fowkes, F. J. I., Richards, J. S., Simpson, J. A., & Beeson, J. G. (2010). The Relationship between Anti-merozoite Antibodies and Incidence of *Plasmodium falciparum* Malaria : A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Medicine*, 7(1), e1000218. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000218>

Frevert, U., Sinnis, P., Cerami, C., Shreffler, W., Takacs, B., & Nussenzweig, V. (1993). Malaria circumsporozoite protein binds to heparan sulfate proteoglycans associated with the surface membrane of hepatocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, 177(5), 1287-1298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2190997/>

Frischknecht, F., & Matuschewski, K. (2017). *Plasmodium* Sporozoite Biology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(5), a025478. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025478>

Gaillard, T., Madamet, M., & Pradines, B. (2015). Tetracyclines in malaria. *Malaria Journal*, 14, 445. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0980-0>

Galaway, F., Drought, L. G., Fala, M., Cross, N., Kemp, A. C., Rayner, J. C., & Wright, G. J. (2017). P113 is a merozoite surface protein that binds the N terminus of *Plasmodium falciparum* RH5. *Nature Communications*, 8, 14333. <https://doi.org/10.1038/ncomms14333>

Garcia, L. S. (2010). Malaria. *Clinics in Laboratory Medicine*, 30(1), 93-129. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.10.001>

Gavi. (2023a). *Five things you need to know about the new R21 malaria vaccine | Gavi, the Vaccine Alliance*. <https://www.gavi.org/vaccineswork/five-things-you-need-know-about-new-r21-malaria-vaccine>

Gavi. (2023b). *Vaccin pilote RTS,S : Une réduction de 13 % de la mortalité alimentaire l'espoir d'un contrôle du paludisme*. <https://www.gavi.org/fr/vaccineswork/vaccin-pilote-rtss-reduction-mortalite-alimente-espoir-contrrole-paludisme>

Gavi. (2024). *Tout ce que vous devez savoir sur le vaccin contre le paludisme | Gavi, the Vaccine Alliance*. <https://www.gavi.org/fr/vaccineswork/tout-savoir-vaccin-paludisme>

Genton, B., Al-Yaman, F., Anders, R., Saul, A., Brown, G., Pye, D., Irving, D. O., Briggs, W. R. S., Mai, A., Ginny, M., Adiguma, T., Rare, L., Giddy, A., Reber-Liske, R., Stuerchler, D., & Alpers, M. P. (2000). Safety and immunogenicity of a three-component blood-stage malaria vaccine in adults living in an endemic area of Papua New Guinea. *Vaccine*, 18(23), 2504-2511. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00036-0](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00036-0)

Genton, B., Al-Yaman, F., Betuela, I., Anders, R. F., Saul, A., Baea, K., Mellombo, M., Taraika, J., Brown, G. V., Pye, D., Irving, D. O., Felger, I., Beck, H.-P., Smith, T. A., & Alpers, M. P. (2003). Safety and immunogenicity of a three-component blood-stage malaria vaccine (MSP1, MSP2, RESA) against *Plasmodium falciparum* in Papua New Guinean children. *Vaccine*, 22(1), 30-41. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00536-x](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00536-x)

Genton, B., Betuela, I., Felger, I., Al-Yaman, F., Anders, R. F., Saul, A., Rare, L., Baisor, M., Lorry, K., Brown, G. V., Pye, D., Irving, D. O., Smith, T. A., Beck, H.-P., & Alpers, M. P. (2002). A recombinant blood-stage malaria vaccine reduces *Plasmodium falciparum* density and exerts selective pressure on parasite populations in a phase 1-2b trial in Papua New Guinea. *The Journal of Infectious Diseases*, 185(6), 820-827. <https://doi.org/10.1086/339342>

Ghosh, K., & Ghosh, K. (2007). Pathogenesis of anemia in malaria : A concise review.

Parasitology Research, 101(6), 1463-1469. <https://doi.org/10.1007/s00436-007-0742-1>

Gleave, K., Lissenden, N., Chaplin, M., Choi, L., & Ranson, H. (2021). Piperonyl butoxide (PBO) combined with pyrethroids in insecticide-treated nets to prevent malaria in Africa. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5), CD012776. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012776.pub3>

Goh, Y. S., McGuire, D., & Rénia, L. (2019). Vaccination With Sporozoites : Models and Correlates of Protection. *Frontiers in Immunology*, 10, 1227. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01227>

Goodman, C. A., Mnzava, A. E. P., Dlamini, S. S., Sharp, B. L., Mthembu, D. J., & Gumede, J. K. (2001). Comparison of the cost and cost-effectiveness of insecticide-treated bednets and residual house-spraying in KwaZulu-Natal, South Africa. *Tropical Medicine & International Health*, 6(4), 280-295. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2001.00700.x>

Gordon, D. M., McGovern, T. W., Krzych, U., Cohen, J. C., Schneider, I., LaChance, R., Heppner, D. G., Yuan, G., Hollingdale, M., & Slaoui, M. (1995). Safety, immunogenicity, and efficacy of a recombinantly produced Plasmodium falciparum circumsporozoite protein-hepatitis B surface antigen subunit vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, 171(6), 1576-1585. <https://doi.org/10.1093/infdis/171.6.1576>

Griffin, J. T., Hollingsworth, T. D., Reyburn, H., Drakeley, C. J., Riley, E. M., & Ghani, A. C. (2015). Gradual acquisition of immunity to severe malaria with increasing exposure. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1801), 20142657. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.2657>

Guerra, A. J., & Carruthers, V. B. (2017). Structural Features of Apicomplexan Pore-Forming Proteins and Their Roles in Parasite Cell Traversal and Egress. *Toxins*, 9(9), 265. <https://doi.org/10.3390/toxins9090265>

Gunalan, K., Gao, X., Yap, S. S. L., Huang, X., & Preiser, P. R. (2013). The role of the reticulocyte-binding-like protein homologues of Plasmodium in erythrocyte sensing and invasion. *Cellular Microbiology*, 15(1), 35-44. <https://doi.org/10.1111/cmi.12038>

Guyatt, H. L., Kinnear, J., Burini, M., & Snow, R. W. (2002). A comparative cost analysis of insecticide-treated nets and indoor residual spraying in highland Kenya. *Health Policy and Planning*, 17(2), 144-153. <https://doi.org/10.1093/heapol/17.2.144>

Hale, V. L., Watermeyer, J. M., Hackett, F., Vizcay-Barrena, G., van Ooij, C., Thomas, J. A., Spink, M. C., Harkiolaki, M., Duke, E., Fleck, R. A., Blackman, M. J., & Saibil, H. R. (2017). Parasitophorous vacuole poration precedes its rupture and rapid host erythrocyte cytoskeleton collapse in Plasmodium falciparum egress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(13), 3439-3444. <https://doi.org/10.1073/pnas.1619441114>

Hammershaimb, E. A., & Berry, A. A. (2024). Pre-erythrocytic malaria vaccines : RTS,S, R21, and beyond. *Expert Review of Vaccines*, 23(1), 49-52. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2292204>

Hanboonkunupakarn, B., & White, N. J. (2022). Advances and roadblocks in the treatment of malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(2), 374-382. <https://doi.org/10.1111/bcp.14474>

Hardy, É. J. L., & Flori, P. (2021). Spécificités épidémiologiques de la COVID-19 en Afrique : Préoccupation de santé publique actuelle ou future ? *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 79(2), 216-226. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.10.011>

HAS. (2017). *HAS LARIAM*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15590_LARIAM_PIS_RI_Avis2_CT15590.pdf

Hayton, K., Gaur, D., Liu, A., Takahashi, J., Henschen, B., Singh, S., Lambert, L., Furuya, T., Bouttenot, R., Doll, M., Nawaz, F., Mu, J., Jiang, L., Miller, L. H., & Wellems, T. E. (2008). Erythrocyte Binding Protein PfRH5 Polymorphisms Determine Species-Specific Pathways of

Plasmodium falciparum Invasion. *Cell host & microbe*, 4(1), 40-51.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.06.001>

HCSP. (2023). *Recommandations sanitaires 2023 pour les voyageurs*.
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1314>

Healy, S. A., Anderson, C., Swihart, B. J., Mwakingwe, A., Gabriel, E. E., Decederfelt, H., Hobbs, C. V., Rausch, K. M., Zhu, D., Muratova, O., Herrera, R., Scaria, P. V., MacDonald, N. J., Lambert, L. E., Zaidi, I., Coelho, C. H., Renn, J. P., Wu, Y., Narum, D. L., & Duffy, P. E. (2021). Pfs230 yields higher malaria transmission-blocking vaccine activity than Pfs25 in humans but not mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(7), e146221.
<https://doi.org/10.1172/JCI146221>

HHS, PHS, FDA, CDER, & OSE. (2020). *Pharmacovigilance Memorandum*.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/0SE%20Review_Hydroxychloroquine-Cholorquine%20-%2019May2020_Redacted.pdf

Hill, A. V., Elvin, J., Willis, A. C., Aidoo, M., Allsopp, C. E., Gotch, F. M., Gao, X. M., Takiguchi, M., Greenwood, B. M., & Townsend, A. R. (1992). Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature*, 360(6403), 434-439.
<https://doi.org/10.1038/360434a0>

Hill, A. V. S. (2011). Vaccines against malaria. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1579), 2806-2814. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0091>

Hirako, I. C., Assis, P. A., Galvão-Filho, B., Luster, A. D., Antonelli, L. R., & Gazzinelli, R. T. (2019). Monocyte-derived dendritic cells in malaria. *Current Opinion in Microbiology*, 52, 139-150. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.08.002>

Hoffman, S. L., Goh, L. M. L., Luke, T. C., Schneider, I., Le, T. P., Doolan, D. L., Sacci, J., de la Vega, P., Dowler, M., Paul, C., Gordon, D. M., Stoute, J. A., Church, L. W. P., Sedegah, M., Heppner, D. G., Ballou, W. R., & Richie, T. L. (2002). Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated Plasmodium falciparum sporozoites. *The Journal of Infectious Diseases*, 185(8), 1155-1164. <https://doi.org/10.1086/339409>

Hoffman, S. L., Isenbarger, D., Long, G. W., Sedegah, M., Szarfman, A., Mellouk, S., & Ballou, W. R. (1990). T lymphocytes from mice immunized with irradiated sporozoites eliminate malaria from hepatocytes. *Bulletin of the World Health Organization*, 68 Suppl(Suppl), 132-137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2151270/>

Hoffman, S. L., Vekemans, J., Richie, T. L., & Duffy, P. E. (2015). The march toward malaria vaccines. *Vaccine*, 33, D13-D23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.091>

Hogh, B., Petersen, E., Dziegiel, M., David, K., Hanson, A., Borre, M., Holm, A., Vuust, J., & Jepsen, S. (1992). Antibodies to a recombinant glutamate-rich Plasmodium falciparum protein : Evidence for protection of individuals living in a holoendemic area of Liberia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 46(3), 307-313.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.1992.46.307>

Holding, P. A., & Snow, R. W. (2001). Impact of Plasmodium falciparum Malaria on Performance and learning : Review of the Evidence. In *The Intolerable Burden of Malaria : A New Look at the Numbers : Supplement to Volume 64(1) of the American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. American Society of Tropical Medicine and Hygiene.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2614/>

Hommel, M. (2007). *Morphologie, biologie et cycle des Plasmodium parasites de l'homme* —. <https://www.academie-medecine.fr/morphologie-biologie-et-cycle-des-plasmodium-parasites-de-lhomme/>

Horii, T., Shirai, H., Jie, L., Ishii, K. J., Palacpac, N. Q., Tougan, T., Hato, M., Ohta, N., Bobogare, A., Arakaki, N., Matsumoto, Y., Namazue, J., Ishikawa, T., Ueda, S., & Takahashi, M. (2010). Evidences of protection against blood-stage infection of Plasmodium falciparum by the novel protein vaccine SE36. *Parasitology International*, 59(3), 380-386.

<https://doi.org/10.1016/j.parint.2010.05.002>

Horowitz, A., Newman, K. C., Evans, J. H., Korbel, D. S., Davis, D. M., & Riley, E. M. (2010). Cross-Talk between T Cells and NK Cells Generates Rapid Effector Responses to Plasmodium falciparum-Infected Erythrocytes. *The Journal of Immunology*, 184(11), 6043-6052. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000106>

Hussein, M. I. H., Albashir, A. A. D., Elawad, O. A. M. A., & Homeida, A. (2020). Malaria and COVID-19 : Unmasking their ties. *Malaria Journal*, 19, 457. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03541-w>

Hviid, L. (2005). Naturally acquired immunity to Plasmodium falciparum malaria in Africa. *Acta Tropica*, 95(3), 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2005.06.012>

Idro, R., Jenkins, N. E., & Newton, C. R. J. C. (2005). Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *The Lancet. Neurology*, 4(12), 827-840. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70247-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70247-7)

Inserm. (2021). *Paludisme—Une maladie parasitaire essentiellement transmise par le moustique*. <https://www.inserm.fr/dossier/paludisme/>

Institut Pasteur. (2015). *Paludisme*. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>

Institut Pasteur. (2016). *Paludisme : Une réponse immunitaire efficace et durable grâce à un parasite muté*. Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/paludisme-reponse-immunitaire-efficace-durable-grace-parasite-mute>

Institut Pasteur. (2021). *Paludisme*. Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>

Institut Pasteur. (s.d.). *Recommandations générales paludisme*. Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/vaccination/recommandations-generales>

Ishizuka, A. S., Lyke, K. E., DeZure, A., Berry, A. A., Richie, T. L., Mendoza, F. H., Enama, M. E., Gordon, I. J., Chang, L.-J., Sarwar, U. N., Zephir, K. L., Holman, L. A., James, E. R., Billingsley, P. F., Gunasekera, A., Chakravarty, S., Manoj, A., Li, M., Ruben, A. J., ... Seder, R. A. (2016). Protection against malaria at 1 year and immune correlates following PfSPZ vaccination. *Nature Medicine*, 22(6), 614-623. <https://doi.org/10.1038/nm.4110>

Janowsky, A., Eshleman, A. J., Johnson, R. A., Wolfrum, K. M., Hinrichs, D. J., Yang, J., Zabriskie, T. M., Smilkstein, M. J., & Riscoe, M. K. (2014). Psychotomimetics Share Neurotransmitter Receptor and Transporter Interactions In Vitro. *Psychopharmacology*, 231(14), 2771-2783. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3446-0>

Jewett, T. J., & Sibley, L. D. (2003). Aldolase forms a bridge between cell surface adhesins and the actin cytoskeleton in apicomplexan parasites. *Molecular Cell*, 11(4), 885-894. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(03\)00113-8](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(03)00113-8)

Jongo, S. A., Urbano Nsue Ndong Nchama, V., Church, L. W. P., Olotu, A., Manock, S. R., Schindler, T., Mtoro, A., KC, N., Devinsky, O., Zan, E., Hamad, A., Nyakarungu, E., Mpina, M., Deal, A., Bijeri, J. R., Ondo Mangue, M. E., Ntutumu Pasialo, B. E., Nguema, G. N., Rivas, M. R., ... Hoffman, S. L. (2023). Safety and Immunogenicity of Radiation-Attenuated PfSPZ Vaccine in Equatoguinean Infants, Children, and Adults. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(1), 138-146. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0773>

Kabilan, L., Troye-Blomberg, M., Perlmann, H., Andersson, G., Högh, B., Petersen, E., Björkman, A., & Perlmann, P. (1988). T-cell epitopes in Pf155/RESA, a major candidate for a Plasmodium falciparum malaria vaccine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(15), 5659-5663. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC281819/>

Kaslow, D., & Biernaux, S. (2015). RTS,S : Toward a first landmark on the Malaria Vaccine Technology Roadmap. *Vaccine*, 33. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.061>

Kegawa, Y., Asada, M., Ishizaki, T., Yahata, K., & Kaneko, O. (2018). Critical role of

Erythrocyte Binding-Like protein of the rodent malaria parasite *Plasmodium yoelii* to establish an irreversible connection with the erythrocyte during invasion. *Parasitology International*, 67(6), 706-714. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2018.07.006>

Kester, K. E., Cummings, J. F., Ofori-Anyinam, O., Ockenhouse, C. F., Krzych, U., Moris, P., Schwenk, R., Nielsen, R. A., Debebe, Z., Pinelis, E., Juompan, L., Williams, J., Dowler, M., Stewart, V. A., Wirtz, R. A., Dubois, M.-C., Lievens, M., Cohen, J., Ballou, W. R., ... RTS,S Vaccine Evaluation Group. (2009). Randomized, Double-Blind, Phase 2a Trial of Falciparum Malaria Vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in Malaria-Naive Adults : Safety, Efficacy, and Immunologic Associates of Protection. *The Journal of Infectious Diseases*, 200(3), 337-346. <https://doi.org/10.1086/600120>

Khater, E. I., Sinden, R. E., & Dessens, J. T. (2004). A malaria membrane skeletal protein is essential for normal morphogenesis, motility, and infectivity of sporozoites. *The Journal of Cell Biology*, 167(3), 425-432. <https://doi.org/10.1083/jcb.200406068>

Kinde-Gazard, D., & Baglo, T. (2012). Assessment of microbial larvicide spraying with *Bacillus thuringiensis israelensis*, for the prevention of malaria. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 42(3), 114-118. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.01.010>

Kiszewski, A. E., & Teklehaimanot, A. (2004). A review of the clinical and epidemiologic burdens of epidemic malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71(2 Suppl), 128-135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331828/>

Kloetzel, J. K., Malafronte, R. dos S., Gondo, S., & Nogueira, M. C. de L. (1990). Anti-RESA (Pf 155) antibodies in malaria patients from Pará and Rondonia, Brazil. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00034983.1990.11812506>

Kojin, B. B., Costa-da-Silva, A. L., Maciel, C., Henriques, D. A., Carvalho, D. O., Martin, K., Marinotti, O., James, A. A., Bonaldo, M. C., & Capurro, M. L. (2016). Endogenously-expressed NH2-terminus of circumsporozoite protein interferes with sporozoite invasion of mosquito salivary glands. *Malaria Journal*, 15, 153. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1207-8>

Kumar, D., Dhiman, S., Rabha, B., Goswami, D., Deka, M., Singh, L., Baruah, I., & Veer, V. (2014). Genetic polymorphism and amino acid sequence variation in *Plasmodium falciparum* GLURP R2 repeat region in Assam, India, at an interval of five years. *Malaria Journal*, 13, 450. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-450>

Kumar, K. A., Sano, G., Boscardin, S., Nussenzweig, R. S., Nussenzweig, M. C., Zavala, F., & Nussenzweig, V. (2006). The circumsporozoite protein is an immunodominant protective antigen in irradiated sporozoites. *Nature*, 444(7121), 937-940. <https://doi.org/10.1038/nature05361>

Kumar, R., Loughland, J. R., Ng, S. S., Boyle, M. J., & Engwerda, C. R. (2020). The regulation of CD4+ T cells during malaria. *Immunological Reviews*, 293(1), 70-87. <https://doi.org/10.1111/imr.12804>

Kumari, R., Jayswar, H., & Dhingra, N. (2020). High Burden to High Impact (HBHI) Approaches—Country Perspective for Adoption and Adaptation in India. *Journal of Communicable Diseases*, 52, 5-16. <https://doi.org/10.24321/0019.5138.202023>

Kurtis, J. D., Hollingdale, M. R., Luty, A. J. F., Lanar, D. E., Krzych, U., & Duffy, P. E. (2001). Pre-erythrocytic immunity to *Plasmodium falciparum* : The case for an LSA-1 vaccine. *Trends in Parasitology*, 17(5), 219-223. [https://doi.org/10.1016/S0169-4758\(00\)01862-7](https://doi.org/10.1016/S0169-4758(00)01862-7)

Labaiied, M., Harupa, A., Dumpit, R. F., Coppens, I., Mikolajczak, S. A., & Kappe, S. H. I. (2007). *Plasmodium yoelii* Sporozoites with Simultaneous Deletion of P52 and P36 Are Completely Attenuated and Confer Sterile Immunity against Infection. *Infection and Immunity*, 75(8), 3758-3768. <https://doi.org/10.1128/iai.00225-07>

- Lacroix, C., & Ménard, R. (2008). TRAP-like protein of Plasmodium sporozoites : Linking gliding motility to host-cell traversal. *Trends in Parasitology*, 24(10), 431-434. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2008.07.003>
- Laurens, M. B. (2020). RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™) : An overview. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(3), 480-489. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1669415>
- Laurens, M. B. (2021). Novel malaria vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(11), 4549-4552. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1947762>
- Le Fonds Mondial. (2021). *Le Rapport sur les résultats du Fonds mondial révèle l'impact dévastateur du COVID-19 sur les programmes de lutte contre le VIH, la tuberculose et le paludisme*. <https://www.theglobalfund.org/fr/news/2021/2021-09-08-global-fund-results-report-reveals-covid-19-devastating-impact-on-hiv-tb-and-malaria-programs/>
- Le Manuel MSD. (s.d.). *Cycle de vie de Plasmodium*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/cycle-de-vie-de-plasmodium>
- Leach, A., Vekemans, J., Lievens, M., Ofori-Anyinam, O., Cahill, C., Owusu-Agyei, S., Abdulla, S., Macete, E., Njuguna, P., Savarese, B., Loucq, C., & Ballou, W. R. (2011). Design of a phase III multicenter trial to evaluate the efficacy of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in children across diverse transmission settings in Africa. *Malaria Journal*, 10, 224. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-224>
- Lell, B., Agnandji, S., von Glasenapp, I., Haertle, S., Oyakhiromen, S., Issifou, S., Vekemans, J., Leach, A., Lievens, M., Dubois, M.-C., Demoitie, M.-A., Carter, T., Villafana, T., Ballou, W. R., Cohen, J., & Kremsner, P. G. (2009). A Randomized Trial Assessing the Safety and Immunogenicity of AS01 and AS02 Adjuvanted RTS,S Malaria Vaccine Candidates in Children in Gabon. *PLoS ONE*, 4(10), e7611. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007611>
- Leroy, O. (2007). Espoirs et enjeux des stratégies vaccinales contre le paludisme. Pourquoi nous devons faire mieux. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 191(7), 1249-1260. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)32944-9](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)32944-9)
- Li, B., Li, B., Bao, Z., Li, Q., Xing, M., & Li, B. (2023). Dichlorodiphenyltrichloroethane for Malaria and Agricultural Uses and Its Impacts on Human Health. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 111. <https://doi.org/10.1007/s00128-023-03789-3>
- Lin, C. S., Uboldi, A. D., Marapana, D., Czabotar, P. E., Epp, C., Bujard, H., Taylor, N. L., Perugini, M. A., Hodder, A. N., & Cowman, A. F. (2014). The Merozoite Surface Protein 1 Complex Is a Platform for Binding to Human Erythrocytes by Plasmodium falciparum. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(37), 25655-25669. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.586495>
- Lindsay, S. W., Thomas, M. B., & Kleinschmidt, I. (2021). Threats to the effectiveness of insecticide-treated bednets for malaria control : Thinking beyond insecticide resistance. *The Lancet Global Health*, 9(9), e1325-e1331. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00216-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00216-3)
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., & Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, 6, 16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
- Liu, X. Q., Stacey, K. J., Horne-Debets, J. M., Cridland, J. A., Fischer, K., Narum, D., Mackay, F., Pierce, S. K., & Wykes, M. N. (2012). Malaria infection alters the expression of B-cell activating factor resulting in diminished memory antibody responses and survival. *European Journal of Immunology*, 42(12), 3291-3301. <https://doi.org/10.1002/eji.201242689>
- Lobo, C.-A., Rodriguez, M., Reid, M., & Lustigman, S. (2003). Glycophorin C is the receptor for the Plasmodium falciparum erythrocyte binding ligand PfEBP-2 (baebl). *Blood*, 101(11), 4628-4631. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3076>
- Lobo, N. F., Achee, N. L., Greico, J., & Collins, F. H. (2018). Modern Vector Control. *Cold*

Spring Harbor Perspectives in Medicine, 8(1), a025643.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025643>

Lockyer, M. J., Marsh, K., & Newbold, C. I. (1989). Wild isolates of *Plasmodium falciparum* show extensive polymorphism in T cell epitopes of the circumsporozoite protein. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 37(2), 275-280. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(89\)90159-X](https://doi.org/10.1016/0166-6851(89)90159-X)

Loubens, M., Vincensini, L., Fernandes, P., Briquet, S., Marinach, C., & Silvie, O. (2021). *Plasmodium* sporozoites on the move : Switching from cell traversal to productive invasion of hepatocytes. *Molecular Microbiology*, 115(5), 870-881. <https://doi.org/10.1111/mmi.14645>

Lusingu, J. P., Gesase, S., Msham, S., Francis, F., Lemnge, M., Seth, M., Sembuche, S., Rutta, A., Minja, D., Segeja, M. D., Bosomprah, S., Cousens, S., Noor, R., Chilengi, R., & Druilhe, P. (2009). Satisfactory safety and immunogenicity of MSP3 malaria vaccine candidate in Tanzanian children aged 12–24 months. *Malaria Journal*, 8, 163. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-163>

Lusingu, J. P., Vestergaard, L. S., Alifrangis, M., Mmbando, B. P., Theisen, M., Kitua, A. Y., Lemnge, M. M., & Theander, T. G. (2005). Cytophilic antibodies to *Plasmodium falciparum* Glutamate Rich Protein are associated with malaria protection in an area of holoendemic transmission. *Malaria Journal*, 4, 48. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-4-48>

Luyendyk, J., Olivas, O. R., Ginger, L. A., & Avery, A. C. (2002). Antigen-Presenting Cell Function during *Plasmodium yoelii* Infection. *Infection and Immunity*, 70(6), 2941-2949. <https://doi.org/10.1128/iai.70.6.2941-2949.2002>

Mahajan, R. C., Farooq, U., Dubey, M. L., & Malla, N. (2005). Genetic polymorphism in *Plasmodium falciparum* vaccine candidate antigens. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 48(4), 429. https://www.researchgate.net/profile/Umar-Gaur/publication/7404709_Genetic_polymorphism_in_Plasmodium_falciparum_vaccine_candidate_antigens/links/5daff7aca6fdccc99d92e799/Genetic-polymorphism-in-Plasmodium-falciparum-vaccine-candidate-antigens.pdf

Maharaj, R., Ward, A., Didier, B., Seocharan, I., Firas, N., Balawanth, R., Lucero, D., Morris, N., Shandukani, M., Raswiswi, E., Malatjie, G., Mabunda, E., & Moonasar, D. (2023). The effect of the COVID-19 lockdown on malaria transmission in South Africa. *Malaria Journal*, 22(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04542-1>

Maier, A. G., Matuschewski, K., Zhang, M., & Rug, M. (2018). *Plasmodium falciparum*. *Trends in Parasitology*, 35(6), 481-482. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.11.010>

Manku, R. R., Sharma, A., & Panchbhai, A. (2020). *Malaria Detection and Classification* (arXiv:2011.14329). arXiv. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2011.14329>

Mansouri, A., Cregut, M., Abbes, C., Durand, M.-J., Landoulsi, A., & Thouand, G. (2017). The Environmental Issues of DDT Pollution and Bioremediation : A Multidisciplinary Review. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 181(1), 309-339. <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2214-5>

MAP Data Platform. (s.d.). *Malaria Atlas Project | Data*. <https://data.malariaatlas.org/trends?year=2020&metricGroup=Malaria&geographicLevel=admin0&metricSubcategory=Pf&metricType=rate&metricName=incidence>

Marie, C., & Petri, W. A. (2022). *Paludisme—MSD*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/protozoaires-extra-intestinaux/paludisme>

Marimuthu, R., Francis, H., Dervish, S., Li, S. C. H., Medbury, H., & Williams, H. (2018). Characterization of Human Monocyte Subsets by Whole Blood Flow Cytometry Analysis. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, 140, 57941. <https://doi.org/10.3791/57941>

Martinez, M., Chen, W. D., Cova, M. M., Molnár, P., Mageswaran, S. K., Guérin, A., John, A. R. O., Lebrun, M., & Chang, Y.-W. (2022). Rhoptry secretion system structure and

priming in *Plasmodium falciparum* revealed using in situ cryo-electron tomography. *Nature Microbiology*, 7(8), 1230-1238. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01171-3>

McGilvray, I. D., Serghides, L., Kapus, A., Rotstein, O. D., & Kain, K. C. (2000). Nonopsonic monocyte/macrophage phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-parasitized erythrocytes : A role for CD36 in malarial clearance. *Blood*, 96(9), 3231-3240. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11050008/>

McIntosh, K. (2020). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_COVID-19_UpToDate2.pdf

McKeage, K., & Scott, L. (2003). Atovaquone/proguanil : A review of its use for the prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria. *Drugs*, 63(6), 597-623. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363060-00006>

Meibalan, E., & Marti, M. (2017). Biology of Malaria Transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(3), a025452. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025452>

Ménard, R. (2001). Gliding motility and cell invasion by Apicomplexa : Insights from the *Plasmodium* sporozoite. *Cellular Microbiology*, 3(2), 63-73. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2001.00097.x>

Menendez, C., Fleming, A. F., & Alonso, P. L. (2000). Malaria-related Anaemia. *Parasitology Today*, 16(11), 469-476. [https://doi.org/10.1016/S0169-4758\(00\)01774-9](https://doi.org/10.1016/S0169-4758(00)01774-9)

Merle, C. S., Badiane, N. A., Affoukou, C. D., Affo, S. Y., Djogbenou, S. L., Hounto, A., Kompaore, S. C. B., Ouedraogo, I., Ateba, M. J., Njoh, A. A., Bomba, D., Tchokfe, S. N., Ali, I. M., Camara, F., Mbodj, M., Sosler, S., Rono, J., Noonan, L., Venu, M., ... RTSS-SMC working group. (2023). Implementation strategies for the introduction of the RTS,S/AS01 (RTS,S) malaria vaccine in countries with areas of highly seasonal transmission : Workshop meeting report. *Malaria Journal*, 22(1), 242. <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04657-5>

mesvaccins.net. (2023). *L'OMS recommande un second vaccin pour prévenir le paludisme chez l'enfant*. L'OMS recommande un second vaccin pour prévenir le paludisme chez l'enfant. <https://www.mesvaccins.net/web/news/21334-l-039-oms-recommande-un-second-vaccin-pour-prevenir-le-paludisme-chez-l-enfant>

mesvaccins.net. (s.d.). *Mosquirix mes vaccins.net*. Mon carnet de vaccination numérique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/528-mosquirix>

Minassian, A. M., Silk, S. E., Barrett, J. R., Nielsen, C. M., Miura, K., Diouf, A., Loos, C., Fallon, J. K., Michell, A. R., White, M. T., Edwards, N. J., Poulton, I. D., Mitton, C. H., Payne, R. O., Marks, M., Maxwell-Scott, H., Querol-Rubiera, A., Bisnauthsing, K., Batra, R., ... Draper, S. J. (2021). Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination. *Med (New York, N.y.)*, 2(6), 701-719.e19. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.014>

Minodier, P. (2005). Dépistage du paludisme : Tests rapides. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 18(8), 386-388. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2005.09.016>

Misbahi, H. (2013). Malaria : Mode of action of chloroquine and mechanism of chloroquine resistance. *Journal de Pharmacie Clinique*, 32, 143-153. <https://doi.org/10.1684/jpc.2013.0255>

Mitchell, A. J., Roediger, B., & Weninger, W. (2014). Monocyte homeostasis and the plasticity of inflammatory monocytes. *Cellular Immunology*, 291(1-2), 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.05.010>

Mohandas, N., & An, X. (2012). Malaria and human red blood cells. *Medical Microbiology and Immunology*, 201(4), 593-598. <https://doi.org/10.1007/s00430-012-0272-z>

Moorthy, V., & Binka, F. (2021). R21/Matrix-M : A second malaria vaccine? *The Lancet*, 397(10287), 1782-1783. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01065-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01065-5)

Mordmüller, B., Sulyok, Z., Sulyok, M., Molnar, Z., Lalremruata, A., Calle, C. L., Bayon, P.

G., Esen, M., Gmeiner, M., Held, J., Heimann, H.-L., Woldearegai, T. G., Ibáñez, J., Flügge, J., Fendel, R., Kreidenweiss, A., KC, N., Murshedkar, T., Chakravarty, S., ... Kremsner, P. G. (2022). A PfSPZ vaccine immunization regimen equally protective against homologous and heterologous controlled human malaria infection. *NPJ Vaccines*, 7, 100. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00510-z>

Morrisette, N. S., & Sibley, L. D. (2002). Cytoskeleton of Apicomplexan Parasites. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 66(1), 21-38. <https://doi.org/10.1128/MMBR.66.1.21-38.2002>

Moss, D. K., Remarque, E. J., Faber, B. W., Cavanagh, D. R., Arnot, D. E., Thomas, A. W., & Holder, A. A. (2012). Plasmodium falciparum 19-Kilodalton Merozoite Surface Protein 1 (MSP1)-Specific Antibodies That Interfere with Parasite Growth In Vitro Can Inhibit MSP1 Processing, Merozoite Invasion, and Intracellular Parasite Development. *Infection and Immunity*, 80(3), 1280-1287. <https://doi.org/10.1128/IAI.05887-11>

Mota, M. M., Pradel, G., Vanderberg, J. P., Hafalla, J. C., Frevert, U., Nussenzweig, R. S., Nussenzweig, V., & Rodríguez, A. (2001). Migration of Plasmodium sporozoites through cells before infection. *Science (New York, N.Y.)*, 291(5501), 141-144. <https://doi.org/10.1126/science.291.5501.141>

Mouchet, J., Carnevale, P., Coosemans, M., Fontenille, D., Ravaonjanahary, C., Richard, A., & Robert, V. (1993). *Typologie du paludisme en Afrique*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Typologie-du-paludisme-en-Afrique-Mouchet-Carnevale/2cdfcb4d56fbfc747a739a4142c41dbdee71793e>

Mueller, A.-K., Camargo, N., Kaiser, K., Andorfer, C., Frevert, U., Matuschewski, K., & Kappe, S. H. I. (2005). Plasmodium liver stage developmental arrest by depletion of a protein at the parasite–host interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(8), 3022-3027. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408442102>

Mulligan, H. W., Russell, P. F., & Mohan, B. N. (1941). Active Immunization of Fowls against Plasmodium gallinaceum by Injections of Killed Homologous Sporozoites. *Journal of the Malaria Institute of India*, 4(1). <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19422900509>

Mutombo, A. M., Kanteng, G. A. W., Tshibanda, K. N., Lubala, T. K., Kabuya, M. N., Wembonyama, S. O., & Luboya, O. N. (2014). La prise en charge à domicile du paludisme chez l'enfant de 0 à 5 ans : Un problème réel de santé publique à Lubumbashi (RD Congo). *The Pan African Medical Journal*, 18, 214. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.18.214.4733>

Nadeem, A. Y., Shehzad, A., Islam, S. U., Al-Suhaimi, E. A., & Lee, Y. S. (2022). Mosquirix™ Vaccine Development, Immunogenicity, and Efficacy. *Vaccines*, 10(5), 713. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050713>

Nair, M., Hinds, M. G., Coley, A. M., Hodder, A. N., Foley, M., Anders, R. F., & Norton, R. S. (2002). Structure of Domain III of the Blood-stage Malaria Vaccine Candidate, Plasmodium falciparum Apical Membrane Antigen 1 (AMA1). *Journal of Molecular Biology*, 322(4), 741-753. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00806-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00806-9)

Narni-Mancinelli, É., Ugolini, S., & Vivier, É. (2013). Les cellules natural killer Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. *médecine/sciences*, 29(4), Article 4. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013294012>

Narum, D. L., Ogun, S. A., Thomas, A. W., & Holder, A. A. (2000). Immunization with Parasite-Derived Apical Membrane Antigen 1 or Passive Immunization with a Specific Monoclonal Antibody Protects BALB/c Mice against Lethal Plasmodium yoelii yoelii YM Blood-Stage Infection. *Infection and Immunity*, 68(5), 2899-2906. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC97502/>

Narum, D. L., & Thomas, A. W. (1994). Differential localization of full-length and processed forms of PF83/AMA-1 an apical membrane antigen of Plasmodium falciparum merozoites.

Molecular and Biochemical Parasitology, 67(1), 59-68. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(94\)90096-5](https://doi.org/10.1016/0166-6851(94)90096-5)

Nghochuzie, N. N., Olwal, C. O., Udoakang, A. J., Amenga-Etego, L. N.-K., & Amambua-Ngwa, A. (2020). Pausing the Fight Against Malaria to Combat the COVID-19 Pandemic in Africa : Is the Future of Malaria Bleak? *Frontiers in Microbiology*, 11, 1476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01476>

Nkemba, B., Cishibanji, M., & Mashimango, B. (2014). *Prise en charge et coût des soins d'un épisode du paludisme dans la zone de santé de Miti-Murhesa, République Démocratique du Congo (Taking in charge and cost of malaria treatment in Miti-Murhesa health zone, Democratic Republic of Congo)*. [https://www.semanticscholar.org/paper/Prise-en-charge-et-co%C3%BBt-des-soins-d'un-%C3%A9pisode-du-\(-Nkemba-Cishibanji/936747884877bd1272f5e637aedb4370608533ee](https://www.semanticscholar.org/paper/Prise-en-charge-et-co%C3%BBt-des-soins-d'un-%C3%A9pisode-du-(-Nkemba-Cishibanji/936747884877bd1272f5e637aedb4370608533ee)

Noguer, A. (1979). Les facteurs influençant la distribution géographique du paludisme dans le monde. *Le Globe. Revue genevoise de géographie*, 119(1), 15-25. <https://doi.org/10.3406/globe.1979.1123>

Nunes-Cabaço, H., Moita, D., & Prudêncio, M. (2022). Five decades of clinical assessment of whole-sporozoite malaria vaccines. *Frontiers in Immunology*, 13, 977472. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.977472>

Nureye, D. (2021). *History, Life Cycle, Diagnosis and Prevention of Malaria : Introductory Concepts and New Advances*. https://www.researchgate.net/publication/357151691_History_Life_Cycle_Diagnosis_and_Prevention_of_Malaria_Introductory_Concepts_and_New_Advances

Nussenzweig, R. S., & Kretzli, A. U. (2011). Breakthroughs towards a malaria vaccine. *Historia, Ciencias, Saude--Manguinhos*, 18(2), 559-564. <https://doi.org/10.1590/s0104-59702011000200014>

Obeng-Adjei, N., Portugal, S., Tran, T. M., Yazew, T. B., Skinner, J., Li, S., Jain, A., Felgner, P. L., Doumbo, O. K., Kayentao, K., Ongoiba, A., Traore, B., & Crompton, P. D. (2015). Circulating Th1-Cell-type Tfh Cells that Exhibit Impaired B Cell Help Are Preferentially Activated during Acute Malaria in Children. *Cell Reports*, 13(2), 425-439. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.004>

Odongo-Aginya, E., Ssegwanyi, G., Kategere, P., & Vuzi, P. C. (2005). Relationship between malaria infection intensity and rainfall pattern in Entebbe peninsula, Uganda. *African Health Sciences*, 5(3), Article 3. <https://doi.org/10.4314/ahs.v5i3.7023>

Oeuvray, C., Bouharoun-Tayoun, H., Gras-Masse, H., Bottius, E., Kaidoh, T., Aikawa, M., Filgueira, M. C., Tartar, A., & Druilhe, P. (1994). Merozoite surface protein-3 : A malaria protein inducing antibodies that promote Plasmodium falciparum killing by cooperation with blood monocytes. *Blood*, 84(5), 1594-1602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8068948/>

Ogwang, C., Afolabi, M., Kimani, D., Jagne, Y. J., Sheehy, S. H., Bliss, C. M., Duncan, C. J. A., Collins, K. A., Garcia Knight, M. A., Kimani, E., Anagnostou, N. A., Berrie, E., Moyle, S., Gilbert, S. C., Spencer, A. J., Soipei, P., Mueller, J., Okebe, J., Colloca, S., ... Bojang, K. (2013). Safety and Immunogenicity of Heterologous Prime-Boost Immunisation with Plasmodium falciparum Malaria Candidate Vaccines, ChAd63 ME-TRAP and MVA ME-TRAP, in Healthy Gambian and Kenyan Adults. *PLoS ONE*, 8(3), e57726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057726>

Ogwang, C., Kimani, D., Edwards, N. J., Roberts, R., Mwacharo, J., Bowyer, G., Bliss, C., Hodgson, S. H., Njuguna, P., Viebig, N. K., Nicosia, A., Gitau, E., Douglas, S., Illingworth, J., Marsh, K., Lawrie, A., Imoukhuede, E. B., Ewer, K., Urban, B. C., ... Bejon, P. (2015). Prime-boost vaccination with chimpanzee adenovirus and modified vaccinia Ankara encoding TRAP provides partial protection against Plasmodium falciparum infection in Kenyan adults. *Science translational medicine*, 7(286), 286re5. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa2373>

- Oludada, O. E., Costa, G., Burn Aschner, C., Obraztsova, A. S., Prieto, K., Canetta, C., Hoffman, S. L., Kremsner, P. G., Mordmüller, B., Murugan, R., Julien, J.-P., Levashina, E. A., & Wardemann, H. (2023). Molecular and functional properties of human Plasmodium falciparum CSP C-terminus antibodies. *EMBO Molecular Medicine*, 15(6), e17454. <https://doi.org/10.15252/emmm.202317454>
- OMS. (2015). *STRATÉGIE TECHNIQUE MONDIALE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME*. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/176720/9789242564990_fre.pdf&ua=1?sequence=1
- OMS. (2020a). *Paludisme : Programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP)*. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/malaria-vaccine-implementation-programme>
- OMS. (2020b). *Tailoring malaria interventions in the COVID-19 response*. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/publications/gmp/tailoring-malaria-interventions-covid-19_33f62e04-b667-4f7a-b584-75cc16a2e314.pdf?sfvrsn=2ce2a322_11&download=true
- OMS. (2021). *Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde*. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2021-regional-briefing-kit-fre.pdf?sfvrsn=338167b6_25&download=true
- OMS. (2022a). *Paludisme principaux faits*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
- OMS. (2022b). *Rapport 2022 sur le paludisme dans le monde*. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/wmr2022-regional-briefing-kit-fre.pdf?sfvrsn=7cb400ed_6&download=true
- OMS. (2023a). *Chimioprévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants : Guide de terrain*. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240073692>
- OMS. (2023b). *Conseils actualisés en matière de vaccination : L'OMS recommande le vaccin R21/Matrix-M pour prévenir le paludisme*. <https://www.who.int/fr/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>
- OMS. (2023c). *L'OMS préqualifie un deuxième vaccin contre le paludisme, une avancée majeure dans la prévention de la maladie*. <https://www.who.int/fr/news/item/21-12-2023-who-prequalifies-a-second-malaria-vaccine-a-significant-milestone-in-prevention-of-the-disease>
- OMS. (2023d). *WHO guidelines for malaria 2023*. <https://app.magicapp.org/#/guideline/LwRMXj/section/nVp9wj>
- OMS. (2024). *Vaccins antipaludiques (RTS, S et R21)*. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>
- OMS. (s.d.). *Questions & answers on the World malaria report 2022*. <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022/questions-and-answers>
- Onyeaka, H., Anumudu, C. K., Al-Sharify, Z. T., Egele-Godswill, E., & Mbaegbu, P. (2021). A review of the global lockdown and its far-reaching effects. *Science Progress*, 104(2), 00368504211019854. <https://doi.org/10.1177/00368504211019854>
- Ortega-Pajares, A., & Rogerson, S. J. (2018). The Rough Guide to Monocytes in Malaria Infection. *Frontiers in Immunology*, 9, 2888. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02888>
- Ouattara, A., & Laurens, M. B. (2014). Vaccines Against Malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 60(6), 930-936. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu954>
- Owusu-Agyei, S., Ansong, D., Asante, K., Kwarteng Owusu, S., Owusu, R., Wireko Brobbay,

N. A., Dosoo, D., Osei Akoto, A., Osei-Kwakye, K., Adjei, E. A., Boahen, K. O., Sylverken, J., Adjei, G., Sambian, D., Apanga, S., Kayan, K., Vekemans, J., Ofori-Anyinam, O., Leach, A., ... Evans, J. (2009). Randomized Controlled Trial of RTS,S/AS02D and RTS,S/AS01E Malaria Candidate Vaccines Given According to Different Schedules in Ghanaian Children. *PLoS ONE*, 4(10), e7302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007302>

Pages, F., Orlandi-Pradines, E., & Corbel, V. (2007). Vecteurs du paludisme : Biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 37(3), 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.10.009>

Palmer, C. J., Lindo, J. F., Klaskala, W. I., Quesada, J. A., Kaminsky, R., Baum, M. K., & Ager, A. L. (1998). Evaluation of the OptiMAL Test for Rapid Diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum Malaria. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(1), 203-206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC124834/>

Pappas, G., Kiriaze, I. J., & Falagas, M. E. (2008). Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. *International Journal of Infectious Diseases*, 12(4), 347-350. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.11.003>

Park, J., Kang, S., Seok, D., Baek, Y. J., An, S. Y., Lee, J., Jun, A., & Kim, S.-Y. (2023). Barriers against and strategies for malaria control during the COVID-19 pandemic in low- and middle-income countries : A systematic review. *Malaria Journal*, 22, 41. <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04452-2>

Payne, R. O., Silk, S. E., Elias, S. C., Miura, K., Diouf, A., Galaway, F., de Graaf, H., Brendish, N. J., Poulton, I. D., Griffiths, O. J., Edwards, N. J., Jin, J., Labbé, G. M., Alanine, D. G. W., Siani, L., Di Marco, S., Roberts, R., Green, N., Berrie, E., ... Draper, S. J. (2017). Human vaccination against RH5 induces neutralizing antimalarial antibodies that inhibit RH5 invasion complex interactions. *JCI Insight*, 2(21), e96381. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96381>

Penny, M. A., Verity, R., Bever, C. A., Sauboin, C., Galactionova, K., Flasche, S., White, M. T., Wenger, E. A., Van de Velde, N., Pemberton-Ross, P., Griffin, J. T., Smith, T. A., Eckhoff, P. A., Muhib, F., Jit, M., & Ghani, A. C. (2016). Public health impact and cost-effectiveness of the RTS,S/AS01 malaria vaccine : A systematic comparison of predictions from four mathematical models. *Lancet (London, England)*, 387(10016), 367-375. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00725-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00725-4)

Perry, J. A., Rush, A., Wilson, R. J., Olver, C. S., & Avery, A. C. (2004). Dendritic Cells from Malaria-Infected Mice Are Fully Functional APC 1. *The Journal of Immunology*, 172(1), 475-482. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.1.475>

Pino, P., & Soldati-Favre, D. (2011). Invasion et répllication chez les Apicomplexes—Tous les chemins mènent à ROM. *médecine/sciences*, 27(6-7), Article 6-7. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011276005>

Pinzon-Ortiz, C., Friedman, J., Esko, J., & Sinnis, P. (2001). The Binding of the Circumsporozoite Protein to Cell Surface Heparan Sulfate Proteoglycans Is Required for Plasmodium Sporozoite Attachment to Target Cells. *The Journal of biological chemistry*, 276(29), 26784-26791. <https://doi.org/10.1074/jbc.M104038200>

Plassmeyer, M. L., Reiter, K., Shimp, R. L., Kotova, S., Smith, P. D., Hurt, D. E., House, B., Zou, X., Zhang, Y., Hickman, M., Uchime, O., Herrera, R., Nguyen, V., Glen, J., Lebowitz, J., Jin, A. J., Miller, L. H., MacDonald, N. J., Wu, Y., & Narum, D. L. (2009). Structure of the Plasmodium falciparum Circumsporozoite Protein, a Leading Malaria Vaccine Candidate. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(39), 26951-26963. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.013706>

Polley, S. D., & Conway, D. J. (2001). Strong diversifying selection on domains of the Plasmodium falciparum apical membrane antigen 1 gene. *Genetics*, 158(4), 1505-1512. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1461755/>

Polley, S. D., Conway, D. J., Cavanagh, D. R., McBride, J. S., Lowe, B. S., Williams, T. N., Mwangi, T. W., & Marsh, K. (2006). High levels of serum antibodies to merozoite surface protein 2 of *Plasmodium falciparum* are associated with reduced risk of clinical malaria in coastal Kenya. *Vaccine*, 24(19), 4233-4246. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.06.030>

Poostchi, M., Silamut, K., Maude, R. J., Jaeger, S., & Thoma, G. (2018). Image analysis and machine learning for detecting malaria. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 194, 36-55. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.12.004>

Pradel, G., Garapaty, S., & Frevert, U. (2002). Proteoglycans mediate malaria sporozoite targeting to the liver. *Molecular Microbiology*, 45(3), 637-651. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.03057.x>

Praet, N., Asante, K. P., Bozonnat, M.-C., Akité, E. J., Ansah, P. O., Baril, L., Boahen, O., Mendoza, Y. G., Haine, V., Kariuki, S., Lamy, M., Maleta, K., Mungwira, R., Ndeketa, L., Oduro, A., Ogutu, B., Olewe, F., Oneko, M., Orsini, M., ... Pirçon, J.-Y. (2022). Assessing the safety, impact and effectiveness of RTS,S/AS01E malaria vaccine following its introduction in three sub-Saharan African countries : Methodological approaches and study set-up. *Malaria Journal*, 21, 132. <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04144-3>

Protopopoff, N., Mosha, J. F., Lukole, E., Charlwood, J. D., Wright, A., Mwalimu, C. D., Manjurano, A., Mosha, F. W., Kisinza, W., Kleinschmidt, I., & Rowland, M. (2018). Effectiveness of a long-lasting piperonyl butoxide-treated insecticidal net and indoor residual spray interventions, separately and together, against malaria transmitted by pyrethroid-resistant mosquitoes : A cluster, randomised controlled, two-by-two factorial design trial. *The Lancet*, 391(10130), 1577-1588. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30427-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30427-6)

Quashie, N. B., & Duah-Quashie, N. O. (2021). Treatment of COVID-19 with Chloroquine : Implication for Malaria Chemotherapy Using ACTs in Disease Endemic Countries. *Journal of Tropical Pediatrics*. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa089>

Radtke, A. J., Kastenmüller, W., Espinosa, D. A., Gerner, M. Y., Tse, S.-W., Sinnis, P., Germain, R. N., Zavala, F. P., & Cockburn, I. A. (2015). Lymph-Node Resident CD8 α + Dendritic Cells Capture Antigens from Migratory Malaria Sporozoites and Induce CD8+ T Cell Responses. *PLoS Pathogens*, 11(2), e1004637. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004637>

Ragotte, R. J., Higgins, M. K., & Draper, S. J. (2020). The RH5-CyRPA-Ripr Complex as a Malaria Vaccine Target. *Trends in Parasitology*, 36(6), 545-559. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.04.003>

Ranson, H., & Lissenden, N. (2016). Insecticide Resistance in African Anopheles Mosquitoes : A Worsening Situation that Needs Urgent Action to Maintain Malaria Control. *Trends in Parasitology*, 32(3), 187-196. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.11.010>

Rathore, D., Sacci, J. B., Vega, P. de la, & McCutchan, T. F. (2002). Binding and Invasion of Liver Cells by Plasmodium falciparum Sporozoites : ESSENTIAL INVOLVEMENT OF THE AMINO TERMINUS OF CIRCUMSPOROZOITE PROTEIN *. *Journal of Biological Chemistry*, 277(9), 7092-7098. <https://doi.org/10.1074/jbc.M106862200>

RBM Partnership to End Malaria. (s.d.). *Malaria map | RBM Partnership to End Malaria*. <https://endmalaria.org/about-malaria/malaria-map>

Richie, T. L., Billingsley, P. F., Sim, B. K. L., James, E. R., Chakravarty, S., Epstein, J. E., Lyke, K. E., Mordmüller, B., Alonso, P., Duffy, P. E., Doumbo, O. K., Sauerwein, R. W., Tanner, M., Abdulla, S., Kremsner, P. G., Seder, R. A., & Hoffman, S. L. (2015). Progress with Plasmodium falciparum sporozoite (PfSPZ)-based malaria vaccines. *Vaccine*, 33(52), 7452-7461. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.096>

Rieckmann, K. H. (2006). The chequered history of malaria control : Are new and better tools the ultimate answer? *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 100(8), 647-662. <https://doi.org/10.1179/136485906X112185>

Riley, E. M., Allen, S. J., Troye-Blomberg, M., Bennett, S., Perlmann, H., Andersson, G., Smedman, L., Perlmann, P., & Greenwood, B. M. (1991). Association between immune recognition of the malaria vaccine candidate antigen Pf155/RESA and resistance to clinical disease : A prospective study in a malaria-endemic region of west Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(4), 436-443.
[https://doi.org/10.1016/0035-9203\(91\)90207-f](https://doi.org/10.1016/0035-9203(91)90207-f)

Robert, V. (2019). *Les changements globaux aggravent le risque d'expansion du paludisme*.
https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/2023-02/010078558.pdf

Rodhain, F. (2023). Compréhension du mode de transmission des agents du paludisme : Une étonnante suite d'hypothèses, d'observations, de recherches et de controverses. *MTSI*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.48327/mtsi.v3i1.2023.312>

Roetynck, S., Baratin, M., Vivier, É., & Ugolini, S. (2006). Cellules natural killer et immunité innée contre le paludisme. *M.S. Médecine sciences*, 22(8-9), 739-744.
<https://doi.org/10.1051/medsci/20062289739>

Rogers, K. J., Vijay, R., & Butler, N. S. (2021). Anti-malarial humoral immunity : The long and short of it. *Microbes and Infection*, 23(4), 104807.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2021.104807>

Rogerson, S., Beeson, J., Laman, M., Poespoprodjo, J., William, T., Simpson, J., Price, R., Anstey, N., Fowkes, F., McCarthy, J., Mccaw, J., Mueller, I., & Gething, P. (2020). Identifying and combating the impacts of COVID-19 on malaria. *BMC Medicine*, 18, 239.
<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01710-x>

Rogier, C., Orlandi-Pradines, E., Fusaï, T., Pradines, B., Briolant, S., & Almeras, L. (2006). Vaccins contre le paludisme : Perspectives et réalité. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 36(8), 414-422. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.05.016>

Roland, J., Soulard, V., Sellier, C., Drapier, A.-M., Di Santo, J. P., Cazenave, P.-A., & Pied, S. (2006). NK cell responses to Plasmodium infection and control of intrahepatic parasite development. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 177(2), 1229-1239.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.2.1229>

Roxby, P. (2021, avril 23). Malaria vaccine hailed as potential breakthrough. *BBC News*.
<https://www.bbc.com/news/health-56858158>

Royo, J. (2021). *Identification des facteurs immunitaires impliqués dans la neuroinflammation et sa résolution, dans un contexte de paludisme cérébral : Rôle des réponses monocytaires* [These de doctorat, Toulouse 3].
<https://www.theses.fr/2021TOU30059>

Royo, J., Rahabi, M., Kamaliddin, C., Ezinmegnon, S., Olganier, D., Authier, H., Massougboji, A., Alao, J., Ladipo, Y., Deloron, P., Bertin, G., Pipy, B., Coste, A., & Aubouy, A. (2019). Changes in monocyte subsets are associated with clinical outcomes in severe malarial anaemia and cerebral malaria. *Scientific Reports*, 9, 17545.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-52579-7>

RTS,S Clinical Trials Partnership. (2015). Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa : Final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*, 386(9988), 31-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60721-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60721-8)

RTS,S Clinical Trials Partnership, Agnandji, S. T., Lell, B., Fernandes, J. F., Abossolo, B. P., Methogo, B. G. N. O., Kabwende, A. L., Adegnika, A. A., Mordmüller, B., Issifou, S., Kremsner, P. G., Sacarlal, J., Aide, P., Lanaspas, M., Aponte, J. J., Machevo, S., Acacio, S., Bulos, H., Sigauque, B., ... Vansadia, P. (2012). A Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Infants. *The New England Journal of Medicine*, 367(24), 2284-2295.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208394>

RTS,S Clinical Trials Partnership, Agnandji, S. T., Lell, B., Soulanoudjingar, S. S.,

Fernandes, J. F., Abossolo, B. P., Conzelmann, C., Methogo, B. G. N. O., Doucka, Y., Flamen, A., Mordmüller, B., Issifou, S., Kremsner, P. G., Sacarlal, J., Aide, P., Lanaspá, M., Aponte, J. J., Nhamuave, A., Quelhas, D., ... Vansadia, P. (2011). First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Children. *The New England Journal of Medicine*, 365(20), 1863-1875. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102287>

Rund, S. S. C., Bonar, N. A., Champion, M. M., Ghazi, J. P., Houk, C. M., Leming, M. T., Syed, Z., & Duffield, G. E. (2013). Daily rhythms in antennal protein and olfactory sensitivity in the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Scientific Reports*, 3(1), 2494. <https://doi.org/10.1038/srep02494>

Russell, P. F., & Mohan, B. N. (1942). The immunization of fowls against mosquito-borne plasmodium gallinaceum by injections of serum and of inactivated homologous sporozoites. *The Journal of Experimental Medicine*, 76(5), 477-495. <https://doi.org/10.1084/jem.76.5.477>

Rutgers, T., Gordon, D., Gathoye, A. M., Hollingdale, M., Hockmeyer, W., Rosenberg, M., & Wilde, M. D. (1988). Hepatitis B Surface Antigen as Carrier Matrix for the Repetitive Epitope of the Circumsporozoite Protein of Plasmodium Falciparum. *Bio/Technology*, 6(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/nbt0988-1065>

Ryg-Cornejo, V., Ly, A., & Hansen, D. S. (2016). Immunological processes underlying the slow acquisition of humoral immunity to malaria. *Parasitology*, 143(2), 199-207. <https://doi.org/10.1017/S0031182015001705>

Sagara, I., Healy, S. A., Assadou, M. H., Gabriel, E. E., Kone, M., Sissoko, K., Tembine, I., Guindo, M. A., Doucoure, M., Niaré, K., Dolo, A., Rausch, K. M., Narum, D. L., Jones, D. L., MacDonald, N. J., Zhu, D., Mohan, R., Muratova, O., Baber, I., ... Duffy, P. E. (2018). Safety and immunogenicity of Pfs25H-EPA/Alhydrogel®, a transmission blocking vaccine against Plasmodium falciparum : A randomized, double-blind, comparator-controlled, dose-escalation study in healthy malaria exposed Malian adults. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(9), 969-982. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30344-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30344-X)

Sajadi, M. M., Habibzadeh, P., Vintzileos, A., Shokouhi, S., Miralles-Wilhelm, F., & Amoroso, A. (2020). Temperature, Humidity, and Latitude Analysis to Estimate Potential Spread and Seasonality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Network Open*, 3(6), e2011834. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11834>

Saleh, A. M. A., Adam, S. M., Ibrahim, A. M. A., & Morsy, T. A. (2016). A General Minireview with Reference to Egypt. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 240(3298), 1-14. <https://doi.org/10.12816/0026148>

Sanders, P. R., Gilson, P. R., Cantin, G. T., Greenbaum, D. C., Nebl, T., Carucci, D. J., McConville, M. J., Schofield, L., Hodder, A. N., Yates, J. R., & Crabb, B. S. (2005). Distinct protein classes including novel merozoite surface antigens in Raft-like membranes of Plasmodium falciparum. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(48), 40169-40176. <https://doi.org/10.1074/jbc.M509631200>

Sang, S., Dato, M., Otieno, E., Muiruri, C., Bellamy, D., Gathuri, E., Ngoto, O., Musembi, J., Provstgaard-Morys, S., Stockdale, L., Aboagye, J., Woods, D., Lawrie, A., Roberts, R., Keter, K., Kimani, D., Ndungu, F., Kapulu, M., Njau, I., & Hamaluba, M. (2023). Safety and immunogenicity of varied doses of R21/Matrix-M™ vaccine at three years follow-up : A phase 1b age de-escalation, dose-escalation trial in adults, children, and infants in Kilifi-Kenya. *Wellcome Open Research*, 8, 450. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.19795.1>

Santé publique France. (2021a). *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwid8M70iuSDAxXVRaQEHyjDAJQQFnoECBEQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.santepubliquefrance.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F349458%2F3050053&usg=AOvVaw3KF3Ug_Ifp44huvgtUO1mo&opi=89978449

Santé publique France. (2021b). *Paludisme*. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et->

traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/paludisme

- Saul, A., Lawrence, G., Smillie, A., Rzepczyk, C. M., Reed, C., Taylor, D., Anderson, K., Stowers, A., Kemp, R., Allworth, A., Anders, R. F., Brown, G. V., Pye, D., Schoofs, P., Irving, D. O., Dyer, S. L., Woodrow, G. C., Briggs, W. R., Reber, R., & Stürchler, D. (1999). Human phase I vaccine trials of 3 recombinant asexual stage malaria antigens with Montanide ISA720 adjuvant. *Vaccine*, 17(23-24), 3145-3159. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(99\)00175-9](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00175-9)
- Schlagenhauf, P., Hatz, C., Behrens, R., Visser, L., Funk, M., Holzer, B., Beck, B., Bourquin, C., Etter, H., Furrer, H., Genton, B., Landry, P., Chappuis, F., Loutan, L., Stössel, U., Jeschko, E., Rossanese, A., & Nothdurft, H. D. (2015). Mefloquine at the crossroads? Implications for malaria chemoprophylaxis in Europe. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 13(2), 192-196. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.03.010>
- Schrevel, J., Asfaux-Foucher, G., Hopkins, J. M., Robert, V., Bourgouin, C., Prensier, G., & Bannister, L. H. (2008). Vesicle trafficking during sporozoite development in *Plasmodium berghei* : Ultrastructural evidence for a novel trafficking mechanism. *Parasitology*, 135(1), 1-12. <https://doi.org/10.1017/S0031182007003629>
- Schwikowski, M. (2020). *Africa's health workers at risk*. Dw.Com. <https://www.dw.com/en/covid-19-africas-health-workers-at-risk/a-53352778>
- Shankar, P. R., Palaian, S., & Gulam, S. M. (2021). Hydroxychloroquine and Chloroquine in Prophylaxis and Treatment of COVID-19 : What Is Known? *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 13(1), 4-10. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_404_20
- Sharma, S., & Pathak, S. (2008). Malaria vaccine : A current perspective. *Journal of Vector Borne Diseases*, 45(1), 1-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18399312/>
- Shepard, D. S., Odumah, J. U., & Awolola, S. T. (2020). Cost-Effectiveness of PBO versus Conventional Long-Lasting Insecticidal Bed Nets in Preventing Symptomatic Malaria in Nigeria : Results of a Pragmatic Randomized Trial. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(3), 979-986. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0956>
- Shibeshi, W., Alemkere, G., Mulu, A., & Engidawork, E. (2021). Efficacy and safety of artemisinin-based combination therapies for the treatment of uncomplicated malaria in pediatrics : A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 326. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06018-6>
- Sidjanski, S. P., Vanderberg, J. P., & Sinnis, P. (1997). Anopheles stephensi salivary glands bear receptors for region I of the circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum*. *Molecular and biochemical parasitology*, 90(1), 33-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011076/>
- Silvie, O., Franetich, J.-F., Rénia, L., & Mazier, D. (2004). Malaria sporozoite : Migrating for a living. *Trends in Molecular Medicine*, 10(3), 97-100; discussion 100-101. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.01.004>
- Silvie, O., Rubinstein, E., Boucheix, C., & Mazier, D. (2003). CD81 : Une tétraspanine impliquée dans l'infection par *Plasmodium*. *médecine/sciences*, 19(2), Article 2. <https://doi.org/10.1051/medsci/2003192169>
- Sim, B. K., Chitnis, C. E., Wasniowska, K., Hadley, T. J., & Miller, L. H. (1994). Receptor and ligand domains for invasion of erythrocytes by *Plasmodium falciparum*. *Science (New York, N.Y.)*, 264(5167), 1941-1944. <https://doi.org/10.1126/science.8009226>
- Simonet, M. (2020). *Alphonse Laveran, le premier lauréat français du Prix Nobel de physiologie/médecine*. <https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/03/LAVERAN.pdf>
- Sinha, N., & Balayla, G. (2020). Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgraduate Medical Journal*, 96(1139), 550-555. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137785>
- Sinnis, P., & Nardin, E. (2002). *Malaria Immunology*. Karger Medical and Scientific

Publishers.

https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=dSVWAQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA70&dq=sporozoite+antigens:+biology+and+immunology+of+the+circumsporo&ots=BNccVLdSug&sig=Cpko5KVEhGtqOrKIMagRdh_ilrc&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

Sirima, S. B., Mordmüller, B., Milligan, P., Ngoa, U. A., Kironde, F., Atuguba, F., Tiono, A. B., Issifou, S., Kaddumukasa, M., Bangre, O., Flach, C., Christiansen, M., Bang, P., Chilengi, R., Jepsen, S., Kremsner, P. G., Theisen, M., & GMZ2 Trial Study Group. (2016). A phase 2b randomized, controlled trial of the efficacy of the GMZ2 malaria vaccine in African children. *Vaccine*, 34(38), 4536-4542. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.07.041>

Sirima, S. B., Tiono, A. B., Ouédraogo, A., Diarra, A., Ouédraogo, A. L., Yaro, J. B., Ouédraogo, E., Gansané, A., Bougouma, E. C., Konaté, A. T., Kaboré, Y., Traoré, A., Roma, C., Soulama, I., Luty, A. J. F., Cousens, S., & Nébié, I. (2009). Safety and Immunogenicity of the Malaria Vaccine Candidate MSP3 Long Synthetic Peptide in 12–24 Months-Old Burkinabe Children. *PLoS ONE*, 4(10), e7549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007549>

Sirimatayanant, M., Hein, P., Anderson, L., Montoya, L., Potter, R., Nghipumbwa, M., Ranaweera, P., Ngor, P., Phetsouvanh, R., & Maude, R. (2023). Gaps in research and capacity development for malaria surveillance and response in the Asia-Pacific : Meeting report. *Malaria journal*, 22, 91. <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04459-9>

Sissoko, M. S., Healy, S. A., Katile, A., Omaswa, F., Zaidi, I., Gabriel, E. E., Kamate, B., Samake, Y., Guindo, M. A., Dolo, A., Niangaly, A., Niaré, K., Zeguime, A., Sissoko, K., Diallo, H., Thera, I., Ding, K., Fay, M. P., O'Connell, E. M., ... Duffy, P. E. (2017). 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. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(5), 498-509. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30104-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30104-4)

Siverhus, K. (2015). *Is there a correlation between deforestation and the rise of malaria in sub-Saharan Africa?* <https://www.lakeforest.edu/live/files/siverhusistherepdf.pdf>

Smallegange, R. C., Schmied, W. H., van Roey, K. J., Verhulst, N. O., Spitzen, J., Mukabana, W. R., & Takken, W. (2010). Sugar-fermenting yeast as an organic source of carbon dioxide to attract the malaria mosquito Anopheles gambiae. *Malaria Journal*, 9(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-292>

Soe, S., Theisen, M., Roussilhon, C., Aye, K.-S., & Druilhe, P. (2004). Association between Protection against Clinical Malaria and Antibodies to Merozoite Surface Antigens in an Area of Hyperendemicity in Myanmar : Complementarity between Responses to Merozoite Surface Protein 3 and the 220-Kilodalton Glutamate-Rich Protein. *Infection and Immunity*, 72(1), 247-252. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.1.247-252.2004>

Spence, P. J., & Langhorne, J. (2012). T cell control of malaria pathogenesis. *Current Opinion in Immunology*, 24(4), 444-448. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.05.003>

Stanisic, D. I., & Good, M. F. (2023). Malaria Vaccines : Progress to Date. *Biodrugs*, 37(6), 737-756. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00623-4>

Stanisic, D. I., Mueller, I., Betuela, I., Siba, P., & Schofield, L. (2010). Robert Koch redux : Malaria immunology in Papua New Guinea. *Parasite Immunology*, 32(8), 623-632. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2010.01238.x>

Stevenson, M. M., & Riley, E. M. (2004). Innate immunity to malaria. *Nature Reviews. Immunology*, 4(3), 169-180. <https://doi.org/10.1038/nri1311>

Stoute, J. A., Slaoui, M., Heppner, D. G., Momin, P., Kester, K. E., Desmons, P., Wellde, B. T., Garçon, N., Krzych, U., & Marchand, M. (1997). A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against Plasmodium falciparum malaria. RTS,S Malaria Vaccine Evaluation Group. *The New England Journal of Medicine*, 336(2), 86-91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701093360202>

Svihrova, V., Szilagyi, M., Novakova, E., Svihra, J., & Hudeckova, H. (2012). Costs

analysis of the treatment of imported malaria. *Malaria Journal*, 11(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-1>

Swearingen, K. E., Lindner, S. E., Shi, L., Shears, M. J., Harupa, A., Hopp, C. S., Vaughan, A. M., Springer, T. A., Moritz, R. L., Kappe, S. H. I., & Sinnis, P. (2016). Interrogating the Plasmodium Sporozoite Surface : Identification of Surface-Exposed Proteins and Demonstration of Glycosylation on CSP and TRAP by Mass Spectrometry-Based Proteomics. *PLoS Pathogens*, 12(4), e1005606. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005606>

Syaifudin, M., Tetriana, D., Darlina, D., & Nurhayati, S. (2011). The Feasibility of Gamma Irradiation for Developing Malaria Vaccine. *Atom Indonesia*, 37, 91. <https://doi.org/10.17146/aij.2011.75>

Syed, Y. Y. (2022). RTS,S/AS01 malaria vaccine (Mosquirix®) : A profile of its use. *Drugs & Therapy Perspectives*, 38(9), 373-381. <https://doi.org/10.1007/s40267-022-00937-3>

Takashima, E., Nagaoka, H., Correia, R., Alves, P. M., Roldão, A., Christensen, D., Guderian, J. A., Fukushima, A., Viebig, N. K., Depraetere, H., & Tsuboi, T. (2022). A novel asexual blood-stage malaria vaccine candidate : PfRipr5 formulated with human-use adjuvants induces potent growth inhibitory antibodies. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1002430>

Talaat, K. R., Ellis, R. D., Hurd, J., Hentrich, A., Gabriel, E., Hynes, N. A., Rausch, K. M., Zhu, D., Muratova, O., Herrera, R., Anderson, C., Jones, D., Aebig, J., Brockley, S., MacDonald, N. J., Wang, X., Fay, M. P., Healy, S. A., Durbin, A. P., ... Duffy, P. E. (2016). Safety and Immunogenicity of Pfs25-EPA/Alhydrogel®, a Transmission Blocking Vaccine against Plasmodium falciparum : An Open Label Study in Malaria Naïve Adults. *PLoS ONE*, 11(10), e0163144. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163144>

Talapko, J., Škrlec, I., Alebić, T., Jukić, M., & Včev, A. (2019). Malaria : The Past and the Present. *Microorganisms*, 7(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7060179>

Tan, K. R., Magill, A. J., Parise, M. E., & Arguin, P. M. (2011). Doxycycline for Malaria Chemoprophylaxis and Treatment : Report from the CDC Expert Meeting on Malaria Chemoprophylaxis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(4), 517-531. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0285>

Target Malaria. (s.d.). *Travaux target malaria*. https://targetmalaria.org/wp-content/uploads/2022/10/BrochureA5_Sept2022final_Fr_Digital.pdf?ssp=1&setlang=fr-FR&safesearch=moderate

Tarun, A. S., Dumpit, R. F., Camargo, N., Labaied, M., Liu, P., Takagi, A., Wang, R., & Kappe, S. H. I. (2007). Protracted sterile protection with Plasmodium yoelii pre-erythrocytic genetically attenuated parasite malaria vaccines is independent of significant liver-stage persistence and is mediated by CD8⁺ T cells. *The Journal of Infectious Diseases*, 196(4), 608-616. <https://doi.org/10.1086/519742>

Tavares, J., Formaglio, P., Thiberge, S., Mordelet, E., Van Rooijen, N., Medvinsky, A., Ménard, R., & Amino, R. (2013). Role of host cell traversal by the malaria sporozoite during liver infection. *The Journal of Experimental Medicine*, 210(5), 905-915. <https://doi.org/10.1084/jem.20121130>

Tchicaya, A.-F., Wognin, S.-B., Aka, I. N. A., Kouassi, Y.-M., Guiza, J., & Bonny, J.-S. (2014). Occupational and economic impacts of falciparum malaria in a private sector company in Ivory Coast. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 75(4), 406-411. <https://doi.org/10.1016/j.admp.2014.02.005>

Teklehaimanot, A., Sachs, J. D., & Curtis, C. (2007). Malaria control needs mass distribution of insecticidal bednets. *The Lancet*, 369(9580), 2143-2146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60951-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60951-9)

Teo, A., Feng, G., Brown, G. V., Beeson, J. G., & Rogerson, S. J. (2016). Functional Antibodies and Protection against Blood-stage Malaria. *Trends in Parasitology*, 32(11),

887-898. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.07.003>

Tham, W.-H., Wilson, D. W., Lopaticki, S., Schmidt, C. Q., Tetteh-Quarcoo, P. B., Barlow, P. N., Richard, D., Corbin, J. E., Beeson, J. G., & Cowman, A. F. (2010). Complement receptor 1 is the host erythrocyte receptor for *Plasmodium falciparum* PfRh4 invasion ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(40), 17327-17332. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008151107>

Thathy, V., Fujioka, H., Gantt, S., Nussenzweig, R., Nussenzweig, V., & Ménard, R. (2002). Levels of circumsporozoite protein in the *Plasmodium* oocyst determine sporozoite morphology. *The EMBO Journal*, 21(7), 1586-1596. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.7.1586>

The Lancet Regional Health-Southeast Asia. (2022). 2030 – Countdown to malaria elimination in India and southeast Asia. 2, 100033.

<https://doi.org/10.1016/j.lansea.2022.100033>

Theisen, M., Soe, S., Brunstedt, K., Follmann, F., Bredmose, L., Israelsen, H., Madsen, S. M., & Druilhe, P. (2004). A *Plasmodium falciparum* GLURP–MSP3 chimeric protein; expression in *Lactococcus lactis*, immunogenicity and induction of biologically active antibodies. *Vaccine*, 22(9), 1188-1198. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.09.017>

Thuilliez, J. (2009). l'éducation primaire : Une analyse en coupe transversale des taux de redoublement et d'achèvement. *Revue d'économie du développement*, 17(1-2), 167-201. <https://doi.org/10.3917/edd.231.0167>

Thuy, T. T. (2015). *EFFECTS OF DDT ON ENVIRONMENT AND HUMAN HEALTH*. <http://jesoc.com/wp-content/uploads/2015/11/SS-42.pdf>

Tiono, A. B., Nèbié, I., Anagnostou, N., Coulibaly, A. S., Bowyer, G., Lam, E., Bougouma, E. C., Ouedraogo, A., Yaro, J. B. B., Barry, A., Roberts, R., Rampling, T., Bliss, C., Hodgson, S., Lawrie, A., Ouedraogo, A., Imoukhuede, E. B., Ewer, K. J., Viebig, N. K., ... Sirima, S. B. (2018). First field efficacy trial of the ChAd63 MVA ME-TRAP vectored malaria vaccine candidate in 5-17 months old infants and children. *PLoS ONE*, 13(12), e0208328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208328>

Tokunaga, N., Nozaki, M., Tachibana, M., Baba, M., Matsuoka, K., Tsuboi, T., Torii, M., & Ishino, T. (2019). Expression and Localization Profiles of Rhoptry Proteins in *Plasmodium berghei* Sporozoites. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 316. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00316>

Tran, T. M., Ongoiba, A., Coursen, J., Crosnier, C., Diouf, A., Huang, C.-Y., Li, S., Doumbo, S., Doumtabe, D., Kone, Y., Bathily, A., Dia, S., Niangaly, M., Dara, C., Sangala, J., Miller, L. H., Doumbo, O. K., Kayentao, K., Long, C. A., ... Crompton, P. D. (2014). Naturally Acquired Antibodies Specific for *Plasmodium falciparum* Reticulocyte-Binding Protein Homologue 5 Inhibit Parasite Growth and Predict Protection From Malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, 209(5), 789-798. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit553>

Triglia, T., Tham, W.-H., Hodder, A., & Cowman, A. F. (2009). Reticulocyte binding protein homologues are key adhesins during erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Cellular Microbiology*, 11(11), 1671-1687. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01358.x>

Tsuji, M., & Zavala, F. (2003). T cells as mediators of protective immunity against liver stages of *Plasmodium*. *Trends in Parasitology*, 19(2), 88-93. [https://doi.org/10.1016/s1471-4922\(02\)00053-3](https://doi.org/10.1016/s1471-4922(02)00053-3)

Tubo, N. J., & Jenkins, M. K. (2014). CD4+ T Cells : Guardians of the Phagosome. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(2), 200-213. <https://doi.org/10.1128/CMR.00097-13>

Turkson, B., Ofori Agyemang, A., Nkrumah, D., Nketia, R., Baidoo, M., Lincoln, M., & Mensah, K. (2021). *Treatment of Malaria Infection and Drug Resistance* (p. 1-14). <https://doi.org/10.5772/intechopen.98373>

UC San Diego. (2023). *New Genetic Technology Developed to Halt Malaria-Spreading Mosquitoes*. <https://today.ucsd.edu/story/new-genetic-technology-developed-to-halt-malaria->

spreading-mosquitoes

University of Oxford. (2023). *R21/Matrix-M™ malaria vaccine developed by University of Oxford receives regulatory clearance for use in Ghana* | University of Oxford.

<https://www.ox.ac.uk/news/2023-04-13-r21matrix-m-malaria-vaccine-developed-university-oxford-receives-regulatory>

Vaccination infoservice.fr. (2023). *Quels sont les différents types de vaccins ?*

<https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins/Quels-sont-les-differents-types-de-vaccins#>

Van Braeckel-Budimir, N., Kurup, S. P., & Harty, J. T. (2016). Regulatory issues in immunity to liver and blood-stage malaria. *Current Opinion in Immunology*, 42, 91-97.

<https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.06.008>

VanBuskirk, K. M., O'Neill, M. T., De La Vega, P., Maier, A. G., Krzych, U., Williams, J., Dowler, M. G., Sacci, J. B., Kangwanrangsan, N., Tsuboi, T., Kneteman, N. M., Heppner, D. G., Murdock, B. A., Mikolajczak, S. A., Aly, A. S. I., Cowman, A. F., & Kappe, S. H. I. (2009). Preerythrocytic, live-attenuated *Plasmodium falciparum* vaccine candidates by design. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13004-13009. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906387106>

Vanderberg, J. P., & Frevert, U. (2004). Intravital microscopy demonstrating antibody-mediated immobilisation of *Plasmodium berghei* sporozoites injected into skin by mosquitoes. *International Journal for Parasitology*, 34(9), 991-996.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.05.005>

Vandoolaeghe, P., & Schuerman, L. (2018). Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination. *The Pan African Medical Journal*, 30(142), Article 142. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.142.13152>

Venkatraman, N., Tiono, A. B., Bowyer, G., Powlson, J., Collins, K. A., Coulibaly, S., Dattoo, M., Silman, D., Ouedraogo, A., Nébié, I., Imoukhuede, E., Brod, F., Folegatti, P., Dickinson, E., Jamieson, S., Bougouma, E. C., Wright, D., Bellamy, D., Diarra, A., ... Hill, A. V. S. (2019). *Phase I assessments of first-in-human administration of a novel malaria anti-sporozoite vaccine candidate, R21 in matrix-M adjuvant, in UK and Burkina Faso volunteers* (p. 19009282). medRxiv. <https://doi.org/10.1101/19009282>

Vidal. (2014). *RIAMET 20 mg/120 mg comprimé (artéméther/luméfántrine) : Désormais disponible en ville*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/14030-riamet-20-mg-120-mg-comprime-artemether-lumefantrine-desormais-disponible-en-ville.html>

Vidal. (2015). *Avis européen favorable pour Mosquirix, un nouveau vaccin contre le paludisme et l'hépatite B*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/15977-avis-europeen-favorable-pour-mosquirix-un-nouveau-vaccin-contre-le-paludisme-et-l-hepatite-b.html>

Vidal. (2023a). *DOXYPALU*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/doxypalu-20737.html>

Vidal. (2023b). *La prévention du paludisme selon les pays*. VIDAL.

<https://www.vidal.fr/sante/voyage/avant-voyage/prevention-paludisme/divers-pays.html>

Vidal. (2023c). *LARIAM*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lariam-5402.html>

Vidal. (2023d). *MALARONE*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/malarone-19497.html>

Voloc, A., & Djoba Siawaya, J. F. (2022). Malaria beyond its predominant endemic regions : Emerging threat or sporadic events? *Frontiers in Medicine*, 9.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.969271>

Walker, I. S., & Rogerson, S. J. (2023). Pathogenicity and virulence of malaria : Sticky problems and tricky solutions. *Virulence*, 14(1), 2150456.

<https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150456>

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

Wangdi, K., Gatton, M. L., Kelly, G. C., Banwell, C., Dev, V., & Clements, A. C. A. (2016). Malaria elimination in India and regional implications. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(10), e214-e224. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30123-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30123-2)

Wellems, T. E., & Plowe, C. V. (2001). Chloroquine-resistant malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, 184(6), 770-776. <https://doi.org/10.1086/322858>

White, M. T., Verity, R., Griffin, J. T., Asante, K. P., Owusu-Agyei, S., Greenwood, B., Drakeley, C., Gesase, S., Lusingu, J., Ansong, D., Adjei, S., Agbenyega, T., Ogutu, B., Otieno, L., Otieno, W., Agnandji, S. T., Lell, B., Kremsner, P., Hoffman, I., ... Ghani, A. C. (2015). Immunogenicity of the RTS,S/AS01 malaria vaccine and implications for duration of vaccine efficacy : Secondary analysis of data from a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 15(12), 1450-1458. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00239-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00239-X)

White, N. J. (2018). Anaemia and malaria. *Malaria Journal*, 17(1), 371. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2509-9>

White, N. J. (2022). Severe malaria. *Malaria Journal*, 21(1), 284. <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04301-8>

White, N. J., Pukrittayakamee, S., Hien, T. T., Faiz, M. A., Mokuolu, O. A., & Dondorp, A. M. (2014a). Malaria. *The Lancet*, 383(9918), 723-735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60024-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60024-0)

White, N. J., Pukrittayakamee, S., Hien, T. T., Faiz, M. A., Mokuolu, O. A., & Dondorp, A. M. (2014b). Malaria. *Lancet (London, England)*, 383(9918), 723-735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60024-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60024-0)

Wilson, M. L. (2012). Malaria rapid diagnostic tests. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(11), 1637-1641. <https://doi.org/10.1093/cid/cis228>

Woehlbier, U., Epp, C., Kauth, C. W., Lutz, R., Long, C. A., Coulibaly, B., Kouyaté, B., Arevalo-Herrera, M., Herrera, S., & Bujard, H. (2006). Analysis of Antibodies Directed against Merozoite Surface Protein 1 of the Human Malaria Parasite Plasmodium falciparum. *Infection and Immunity*, 74(2), 1313-1322. <https://doi.org/10.1128/IAI.74.2.1313-1322.2006>

Worrall, E., Rietveld, A., & Delacollette, C. (2004). The burden of malaria epidemics and cost-effectiveness of interventions in epidemic situations in Africa. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71(2 Suppl), 136-140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331829/>

Wright, K. E., Hjerrild, K. A., Bartlett, J., Douglas, A. D., Jin, J., Brown, R. E., Illingworth, J. J., Ashfield, R., Clemmensen, S. B., de Jongh, W. A., Draper, S. J., & Higgins, M. K. (2014). Structure of malaria invasion protein RH5 with erythrocyte basigin and blocking antibodies. *Nature*, 515(7527), 427-430. <https://doi.org/10.1038/nature13715>

Wykes, M. N., & Good, M. F. (2008). What really happens to dendritic cells during malaria? *Nature Reviews. Microbiology*, 6(11), 864-870. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1988>

Xuan, K. M., Bakar, N. A., Mustaffa, K. M. F., & Azlan, M. (2023). The role of monocytes in malaria infection. *Central European Journal of Immunology*, 48(1), 54-62. <https://doi.org/10.5114/ceji.2023.126650>

Yahata, K., Hart, M. N., Davies, H., Asada, M., Wassmer, S. C., Templeton, T. J., Treeck, M., Moon, R. W., & Kaneko, O. (2021). Gliding motility of Plasmodium merozoites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(48), e2114442118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2114442118>

Yao, F. A., Millogo, A.-A., Epopa, P. S., North, A., Noulin, F., Dao, K., Drabo, M., Guissou, C., Kekele, S., Namountougou, M., Ouedraogo, R. K., Pare, L., Barry, N., Sanou, R., Wandaogo, H., Dabire, R. K., McKemey, A., Tripet, F., & Diabaté, A. (2022). Mark release recapture experiment in Burkina Faso demonstrates reduced fitness and dispersal of genetically-modified sterile malaria mosquitoes. *Nature Communications*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28419-0>

Yuda, M., & Ishino, T. (2004). Liver invasion by malarial parasites – how do malarial parasites break through the host barrier? *Cellular Microbiology*, 6(12), 1119-1125. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00474.x>

Zaidi, I., & Duffy, P. E. (2021). PfSPZ Vaccine learns a lesson. *Med (New York, N.Y.)*, 2(12), 1289-1291. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.11.002>

Zhou, D., Dai, S.-M., & Tong, Q. (2020). COVID-19 : A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, dkaa114. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>

Zuccala, E. S., & Baum, J. (2011). Cytoskeletal and membrane remodelling during malaria parasite invasion of the human erythrocyte. *British Journal of Haematology*, 154(6), 680-689. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08766.x>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée ALWAN Mayah

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mayah', with a horizontal line drawn underneath it.

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21503722**

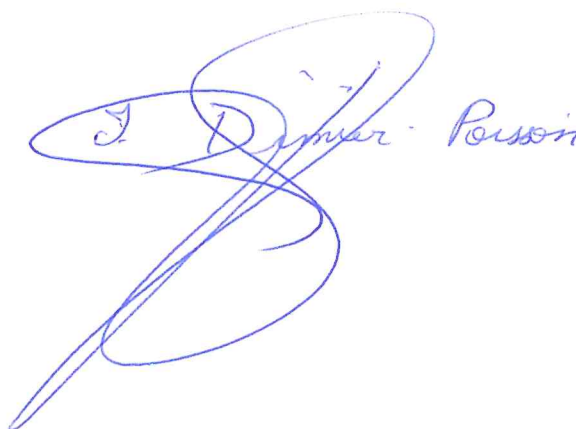
N° Thèse : **31**

Nom et Prénom : **ALWAN Mayah**

Sujet : **État des connaissances sur la vaccination contre le paludisme**

Tours, le : **01/07/24**

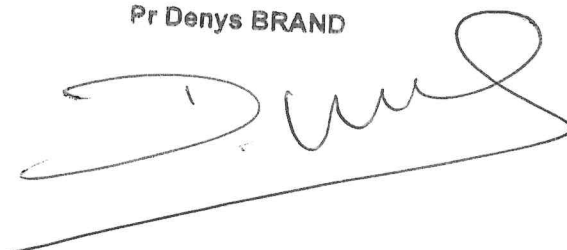
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : ALWAN Mayah	N° Thèse: 31
TITRE DE LA THÈSE État des connaissances sur la vaccination contre le paludisme.	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Le paludisme est une grande endémie parasitaire, qui touche en particulier les enfants en Afrique Subsaharienne, où la majorité des cas et des décès sont enregistrés. Des avancées ont été entreprises dans le domaine de la recherche sur le traitement et la prévention du paludisme, et au fil des années, les efforts pour le développement de vaccins antipaludiques se sont multipliés. Cette thèse se propose d'explorer les mécanismes impliqués dans la survenue de la maladie, ainsi que les options de prévention de celle-ci, en s'intéressant principalement aux approches vaccinales et aux essais cliniques les plus récents. Les articles scientifiques consultés durant la rédaction de ma thèse ont montré une diversité dans les stratégies de vaccination antipaludique avec notamment les vaccins à base de sporozoïtes, les vaccins composés de protéines recombinantes et les vaccins constitués de vecteurs viraux. Dans cette thèse, je me suis particulièrement intéressée aux vaccins novateurs RTS,S/AS01 et R21/Matrix-M qui se sont révélés sûrs et efficaces pour prévenir l'infection par <i>P. falciparum</i>, l'espèce la plus mortelle chez les enfants.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Paludisme, développement de vaccins antipaludiques, vaccination, parasite <i>Plasmodium</i>, immunité, efficacité, sécurité, immunogénicité, réponses immunitaires, essais cliniques	
JURY : <u>PRÉSIDENT</u> : Pr DIMIER-POISSON Isabelle : <i>Professeure des Universités – Faculté de Pharmacie – Université de Tours</i> <u>MEMBRES</u> : Monsieur DE LA BARDONNIE Hervé : Pharmacien titulaire à Joué-Lès-Tours Monsieur MANDRON Benjamin : Pharmacien titulaire à Fondettes Monsieur EL KHALIL Abderrahmane : Pharmacien assistant à Ligny-le-Ribault	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 18 juin 2024, à la Faculté de Pharmacie de Tours.	