

Faculté de santé publique

**VACCINS ANTIPALUDIQUES EN PHASE
CLINIQUE CONTRE LE PLASMODIUM
FALCIPARUM.
Défis et perspectives**

Mémoire réalisé par
Sakwende Prisca YAMEOGO

Promotrice
Pr Annie ROBERT

Année académique 2022-2023
Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

Faculté de santé publique

**VACCINS ANTIPALUDIQUES EN PHASE
CLINIQUE CONTRE LE PLASMODIUM
FALCIPARUM.
Défis et perspectives**

Mémoire réalisé par
Sakwende Prisca YAMEOGO

Promotrice
Pr Annie ROBERT

Année académique 2022-2023
Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

Remerciements

A Dieu,

J'aimerais par-dessus tout rendre grâce à Dieu qui a rendu toutes choses possibles. Merci de m'avoir conduit jusqu'à ce niveau! Je ne pourrai jamais te dire assez merci pour ta bonté, ta fidélité et ta grâce infaillible pour moi. Merci, Excellent Père de grâce ! Que ton nom soit à jamais béni dans ma vie !

Au Pr Annie ROBERT,

J'ai eu le privilège de travailler à vos côtés et de bénéficier de vos enseignements. J'ai été impressionnée par vos qualités tant humaines que scientifiques. Votre perspicacité et votre esprit hautement critique ont enrichi notre formation. Malgré vos multiples occupations, vous avez suivi avec grand intérêt mes petits pas dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre accompagnement. Je vous suis reconnaissante d'avoir bien voulu travailler avec moi! Que Dieu vous bénisse !

Au Pr Halidou TINTO

Merci de m'avoir donné une chance ! Homme de science éclairé, ouvert à tous, d'une sociabilité sans précédent, vos qualités humaines, pédagogiques et scientifiques font de vous une référence et un modèle dans le monde scientifique. Merci d'avoir cru en moi et de vous investir tant pour ma formation. Que Dieu vous bénisse !

A ma famille : papa Alain, maman Evelyne, mes frères Eloge, Ulda et Flore, ma belle-sœur Isa, mon beau-frère Antoine, mes nièces Keyla et Etia. Merci pour votre présence, votre soutien encore renouvelé. Merci de m'aimer et de vous investir sans cesse pour moi. Merci de croire en moi !

A Benjamin, mon meilleur ami je bénis Dieu de t'avoir placé sur mon chemin. Merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue. Merci de toujours m'inciter à aller de l'avant et à être une meilleure personne ! Merci d'être toujours là pour moi !

A mes aînés et collègues Ousmane, Daniel, Natama, Zango et Berenger

Vous avez fait de ce travail le vôtre. Grand merci pour votre encadrement, votre disponibilité sans faille et votre soutien inestimable. Je suis profondément touchée par votre promptitude et votre accompagnement. Que Dieu vous le rende!

A Ibrahim, Malick, Christian

Je rends grâce à Dieu et je suis très enchantée de vous avoir rencontrés. Vous avez été une source de bénédictions pour moi et particulièrement dans mes études. J'ai aimé étudier avec vous. On y est parvenu ! Je vous souhaite une belle carrière !

Merci à la communauté de l'église **EEE**. Vous êtes comme une famille pour moi. (Mention spéciale à Amandine et Allison, merci d'être des sœurs pour moi).

Le plagiat

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.

Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiant-e-s en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave sanctionnée par l'Université catholique de Louvain.

Table des matières

Introduction	11
I. Généralités	13
1. Définitions.....	13
1.1. Le paludisme.....	13
1.2. Vaccin.....	13
1.3. Adjuvant.....	13
1.4. Les différentes phases de développement d'un vaccin.....	13
1.5. Vaccin actif.....	14
1.6. Vaccin inactif.....	14
2. Epidémiologie	14
2.1. Incidence du paludisme dans le monde entre 2000 et 2021.....	14
2.2. Mortalité liée au paludisme entre 2000 et 2021 (OMS 2022)	15
2.3. Mortalité liée au paludisme dans la Région Afrique de l'OMS.....	16
II. Cycle de vie du plasmodium falciparum	17
III. Développement de vaccins antipaludiques	19
1. Les différents groupes de vaccins antipaludiques.....	19
1.1. Vaccins pré-érythrocytaires	20
1.2. Vaccins contre le stade sanguin	21
1.3. Vaccins bloquant la transmission du paludisme	22
2. Complexité du développement des vaccins antipaludiques	23
3. Approches utilisées pour la conception des vaccins antipaludiques.....	23
3.1. Vaccins sous unitaires recombinés	23
3.2. Vaccins utilisant des vecteurs viraux.....	23
3.3. Vaccins à base de particules de type viral ou particule pseudovirale (VLP).....	24
3.4. Vaccins à sporozoïtes vivants atténués	24
IV. Objectifs de l'étude	25
1. Objectif principal.....	25
1. Objectifs spécifiques.....	25
V. Méthodes	26
1. Type d'étude.....	26
2. Recherche des données.....	26

3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	27
VI. Résultats	28
1. Sélection des essais vaccinaux	28
2. Description des essais vaccinaux retenus.....	29
2.1. Le vaccin RTS,S/AS01	32
2.2. Le vaccin R21	33
2.3. Vaccin à sporozoïtes entiers atténués : PfSPZ.....	34
2.4. Le vaccin RH5	35
VII. Discussion	36
Limites	39
Conclusion	40
Références	41

Acronymes et abréviations

AMA1	Antigène membranaire apical 1
AgHBs	Antigène de surface du virus de l'hépatite B
ChAd63	Adénovirus du chimpanzé sérotype 63
CHMI	Infection palustre humaine contrôlée
CS	Circumsporozoïte
CTA	Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
EIG	Evènement indésirable grave
GLURP	Protéine riche en glutamate
GSK	GlaxoSmithKline
GTS	Stratégie technique mondiale
HRP	Protéine riche en histidine
LS	Liver stage
MSP	Protéine de surface du mérozoïte
ME-TRAP	Multi-Epitope - Thrombospondin Related Adhesion Protein
MII	Moustiquaire imprégnée d'insecticide
MVA	Virus de la vaccine d'Ankara modifié
NANP	Asparagine-Alanine-Asparagine-Proline
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PfSPZ	Sporozoïtes du <i>Plasmodium falciparum</i>
PID	Pulvérisation intra-domiciliaire
RH5	Reticulocyte-binding Protein Homologue 5
TBA	Activité de blocage de la transmission
TDR	Test de diagnostic rapide
TMP	Taux de multiplication parasitaire
TRA	Activité de réduction de la transmission
VBT	vaccins bloquant la transmission
VLP	Virus Like Particle

Liste des figures et tableaux

Liste des figures

Figure 1 :Tendance globale du taux d'incidence du paludisme entre 2000 et 2021 dans le monde (2).	14
Figure 2 : Incidence du paludisme dans le monde en 2020 (14).....	15
Figure 3 : Evolution du taux de mortalité liée au paludisme dans le monde entre 2000 et 2021 (2).	16
Figure 4 : Taux de mortalité lié au paludisme dans la Région Afrique de l'OMS en 2021 (2)16	16
Figure 5 : Cycle de développement du <i>Plasmodium falciparum</i> (19).....	18
Figure 6 : Rompre le cycle du <i>Plasmodium</i> (19).....	19
Figure 7 : Schéma illustrant les protéines servant à la fusion du RTS,S et du R21 (39).	21
Figure 8 : Sélection des essais vaccinaux de l'étude.....	28
Figure 9 : Résultats sur l'efficacité vaccinale de la phase III de RTS,S/AS01	33

Liste des tableaux

Tableau 1 : Candidats vaccins antipaludiques actifs en phase II et III contre <i>P. falciparum</i> ..	30
--	----

Introduction

Le paludisme est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité d'origine infectieuse à l'échelle mondiale, affectant principalement les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes (1). Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas en 2021 était estimé à 247 millions dans le monde, avec plus de 95% des cas causés par l'espèce plasmodiale la plus redoutée, le *Plasmodium falciparum* (2). Environ 80% des cas de décès concernent les enfants de moins de 5 ans (3). Le paludisme est également une menace importante pour les voyageurs non immunisés vers les tropiques, causant des milliers de cas de maladie, voire des décès (4).

A partir des années 2000, un grand effort a permis de disponibiliser massivement plusieurs outils dans le cadre de la lutte contre le paludisme. Il s'agit notamment de la lutte antivectorielle avec les moustiquaires imprégnés d'insecticides (MII) et la pulvérisation intra-domiciliaire (PID), la chimiothérapie préventive et l'avènement des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) (5). La mise en œuvre de ces moyens de lutte a conduit entre 2001 et 2015 à une réduction de 30% de l'incidence mondiale et de 47% du taux de mortalité liée au paludisme (6). D'après les estimations, on a pu prévenir au plan mondial 1,7 milliards de cas, et éviter 11,7 millions de décès dus au paludisme entre 2000 et 2021 (2). La stratégie technique mondiale (GTS) de lutte contre le paludisme adoptée en 2015 par les Etats membres de l'OMS visait la réduction des taux de mortalité et d'incidence de la maladie d'au moins 90 % d'ici 2030 (1).

Cependant, les progrès ont une tendance à la stagnation (5). La lutte contre le paludisme se heurte à de nombreux obstacles qui pourraient entraver les progrès vers l'éradication de la maladie. L'émergence d'une résistance aux insecticides et à l'artémisinine constitue une préoccupation actuelle majeure (6). Par ailleurs, la délétion des gènes HRP2/HRP3 (Protéine riche en histidine) du parasite pose des problèmes diagnostiques, étant donné que les tests de diagnostic rapide (TDR) largement utilisés dans les pays endémiques sont basés sur ces gènes (2). La pandémie de la covid-19 a également eu des répercussions importantes sur la mortalité liée au paludisme en 2020, avec une augmentation du nombre de décès de 10 % par rapport à 2019 (2). Il est aussi important de noter l'impact des catastrophes naturelles et perturbations écologiques avec le changement climatique sur l'épidémiologie du paludisme au cours des prochaines années (7). Par conséquent, la probabilité d'atteindre les objectifs ambitieux de la GTS semble faible avec les moyens de contrôle actuels. Il devient nécessaire d'optimiser les

moyens de lutte et d'approfondir encore plus les recherches. La prévention reste un angle d'attaque stratégique. Un vaccin efficace serait d'une valeur inestimable pour compléter l'arsenal d'interventions disponibles. La nouvelle feuille de route pour le développement des vaccins antipaludiques recommande la mise au point d'un vaccin ayant une efficacité d'au moins 75% contre le paludisme clinique d'ici 2030 (8). Pourtant, à ce jour, il n'existe qu'un seul vaccin antipaludique homologué, avec une efficacité de 36%, le vaccin RTS,S/AS01 (Mosquirix ; GlaxoSmithKline) (2).

Plusieurs candidats vaccins antipaludiques sont actuellement en développement contre le paludisme. Dans le cadre de notre étude nous avons choisi nous focaliser sur les candidats vaccins antipaludiques contre *P. falciparum* qui est non seulement l'espèce la plus répandue, mais surtout la plus redoutée, responsable des formes graves de la maladie (9). L'objectif de ce travail est de faire le point sur l'état d'avancement des candidats vaccins antipaludiques actifs contre le *P. falciparum* ayant atteint au moins la phase II de développement en 2023, de relever les éventuels défis posés par le développement de ces candidats vaccins, et d'aborder les différentes perspectives.

I. Généralités

1. Définitions

1.1. Le paludisme

Le paludisme est une maladie parasitaire, tropicale, endémo-épidémique caractérisée par la présence dans l'organisme, associée ou non à des signes cliniques, d'un parasite des globules rouges appartenant au genre *Plasmodium* et transmis à l'homme par la piqûre du moustique anophèle femelle. Il existe cinq espèces plasmodiales pouvant causer le paludisme chez l'homme : le *Plasmodium falciparum*, le *Plasmodium malariae*, le *Plasmodium ovale*, le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium Knowlesi*. Deux de ces espèces dont *P. falciparum* et *P. vivax* constituent la plus grande menace et donc la cible de développement des vaccins (10).

1.2. Vaccin

Un vaccin est une préparation biologique administrée aux sujets bien portants dans le but de provoquer une réponse immunitaire de l'organisme contre un germe spécifique (11).

1.3. Adjuvant

Un adjuvant est une substance ajoutée à un vaccin pour stimuler la réponse immunitaire (12). Les vaccins inactivés ou sous-unitaires nécessitent souvent l'ajout d'un adjuvant, car ils sont peu immunogènes tandis que les vaccins à germes atténués peuvent se passer d'adjuvant (12).

1.4. Les différentes phases de développement d'un vaccin

Pour qu'un vaccin ou un traitement soit approuvé, il est nécessaire d'en établir l'évidence scientifique. Il existe quatre phases cliniques de développement d'un vaccin (13).

- La phase I: l'objectif est d'évaluer la sécurité et la tolérance du vaccin. Elle étudie la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du vaccin chez des volontaires sains.
- La phase II: l'objectif est de déterminer la dose optimale, l'efficacité et les effets secondaires du vaccin. Elle est implémentée dans la population cible du vaccin.
- La phase III: l'objectif est d'établir la preuve de l'efficacité du vaccin à grande échelle et de documenter les effets secondaires.
- La phase IV étudie la pharmacovigilance à long terme.

1.5. Vaccin actif

D'après la définition de l'OMS, un vaccin est considéré actif « si une activité de développement clinique avait eu lieu au cours des 3 dernières années » sur le dit vaccin (14).

1.6. Vaccin inactif

Un vaccin est déclaré inactif « si aucune activité de développement clinique n'avait été identifiée au cours des 3 dernières années » (14).

2. Epidémiologie

2.1. Incidence du paludisme dans le monde entre 2000 et 2021

Selon le rapport de l'OMS sur le paludisme en 2022, l'incidence du paludisme a diminué de manière globale entre 2000 et 2021 (2). Le taux est passé de 82,3 pour 1000 habitants en 2000 à 57,2 pour 1000 habitants en 2019. Mais à partir de 2016, on a observé une augmentation sensible de l'incidence jusqu'en 2019 avec une hausse marquée en 2020, ramenant le taux d'incidence à 59,4 pour 1000 habitants. L'augmentation de cas entre 2019 et 2020 était estimée à 13 millions, et a été reliée à la pandémie à Covid-19. Elle a majoritairement concerné la Région Afrique de l'OMS (2). La figure 1 présente l'évolution de l'incidence mondiale du paludisme entre 2000 et 2021 (Nombre de nouveaux cas pour 1000 personnes à risque).

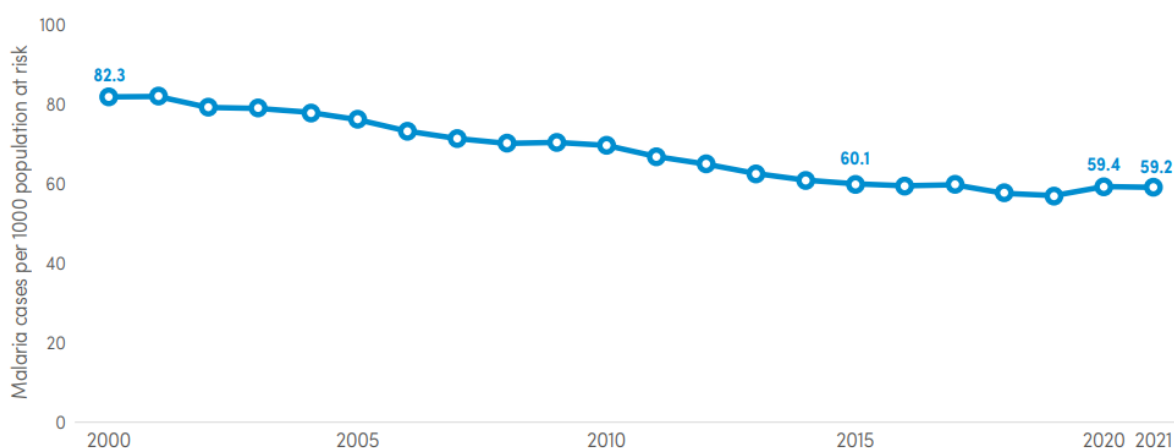


Figure 1 : Tendence globale du taux d'incidence du paludisme entre 2000 et 2021 dans le monde (2).

En 2020, le nombre de cas de paludisme était estimé à 241 millions dans le monde répartis dans 85 pays endémiques, avec environ 96% des cas répertoriés dans la Région Afrique de l’OMS (15). En 2021, on a enregistré 247 millions de cas dans le monde (2). La figure 2 présente l’incidence du paludisme dans le monde en 2020 pour 1000 personnes à risque.

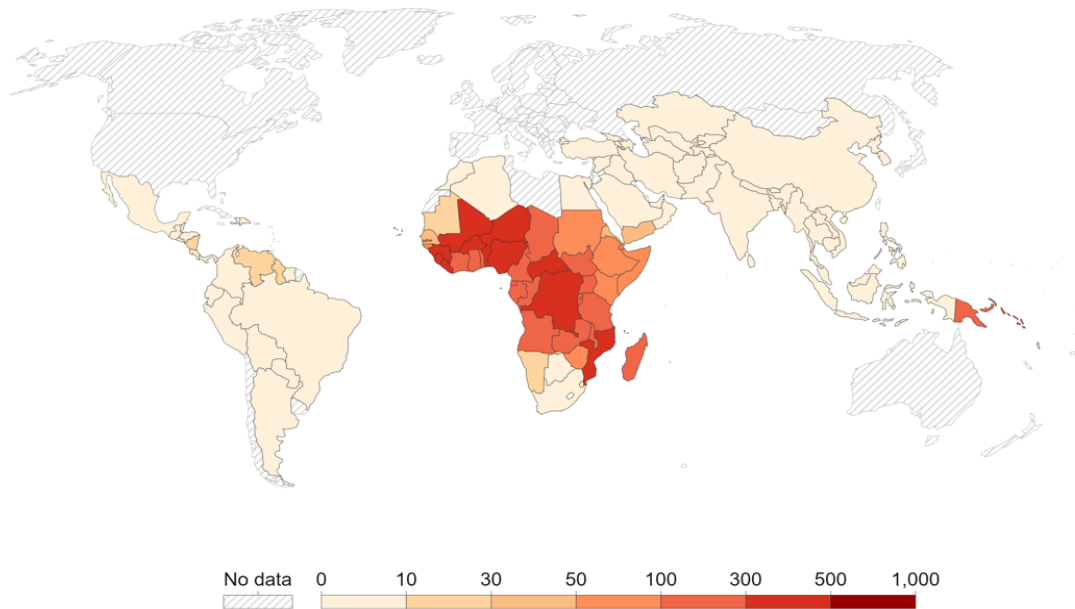


Figure 2: Incidence du paludisme dans le monde en 2020 (Nombre de nouveaux cas pour 1000 personnes à risque) (16)

2.2. Mortalité liée au paludisme entre 2000 et 2021 (OMS 2022)

La mortalité liée au paludisme a également connu une baisse régulière entre 2000 et 2019. Le nombre de décès est passé « de 897 000 en 2000 à 577 000 en 2015, puis 568 000 en 2019 » au niveau mondial (2). Entre 2000 et 2015, le taux de mortalité a été réduit de moitié, passant de 30,1 à 15 cas de décès pour 100 000 habitants à risque (Figure 3) . On a ensuite observé une baisse plus lente de la mortalité à partir de 2016 avec un ressaut en 2020 ramenant le taux à 15,1 décès pour 100 000 habitants. En 2021, le taux a de nouveau chuté à 14,8 décès pour 100 000 habitants (17).

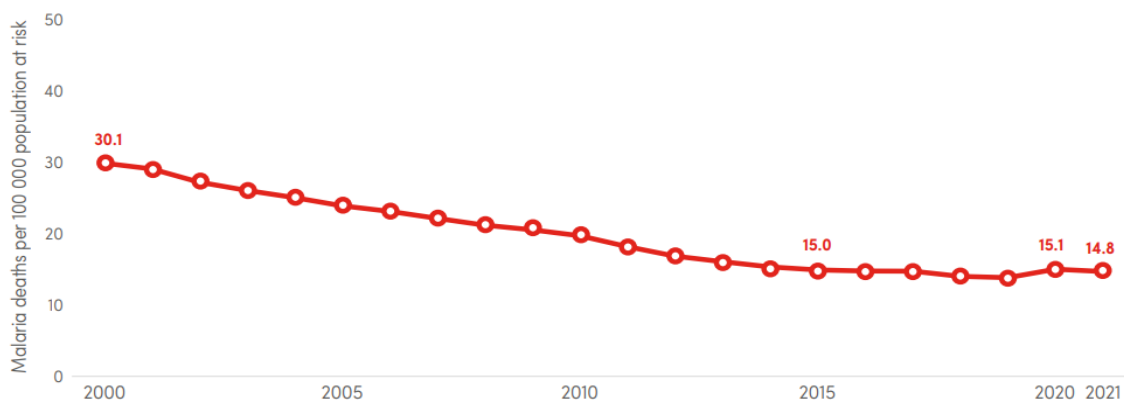


Figure 3: Evolution du taux de mortalité liée au paludisme dans le monde entre 2000 et 2021 (2)

2.3. Mortalité liée au paludisme dans la Région Afrique de l’OMS

En 2021, on a enregistré environ 96% des cas de décès dans 29 des 84 pays où le paludisme est endémique (2). On a en outre enregistré environ la moitié des décès dans 4 pays que sont : le Nigeria (31.3%), la République démocratique du Congo (12,6%), la Tanzanie (4,1 %) et le Niger (3,9 %). La Figure 4 présente le taux de mortalité dans les différents pays de la Région Afrique de l’OMS en 2021 (Cas de décès pour 100 000 personnes à risque).

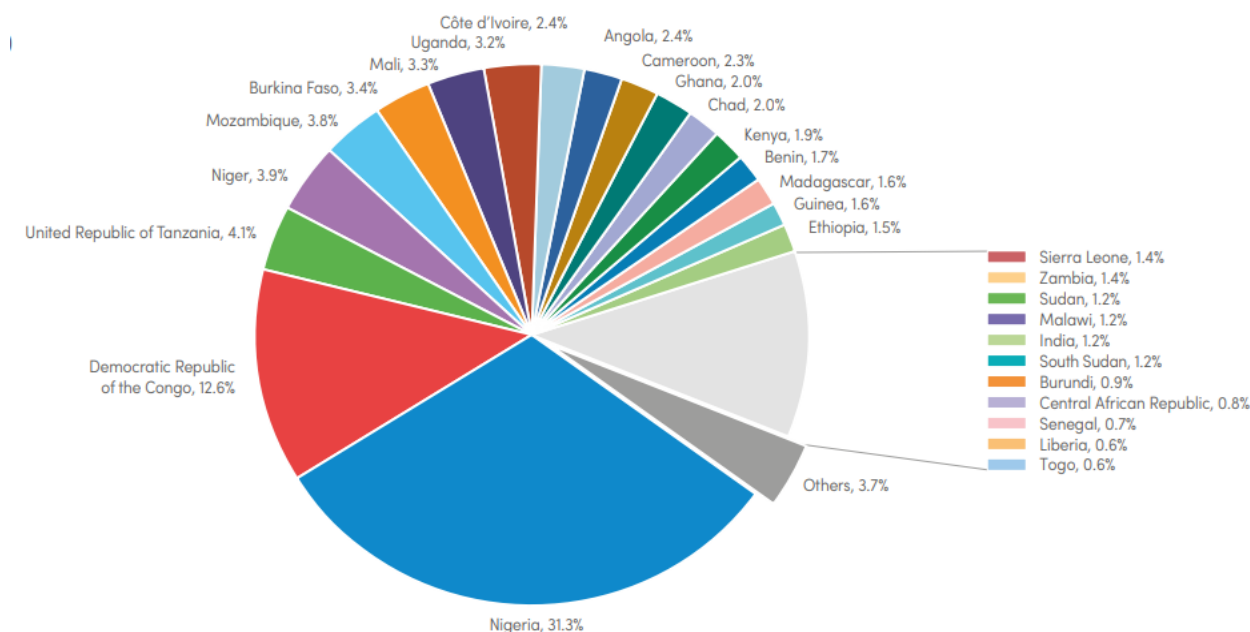


Figure 4: Taux de mortalité lié au paludisme dans la Région Afrique de l’OMS en 2021 (2)

II. Cycle de vie du *plasmodium falciparum*

Le cycle de vie du plasmodium comporte différentes phases chez les deux hôtes que sont l'homme et le moustique. On a un cycle asexué qui se produit chez l'homme, et un cycle sexué qui se produit chez l'anophèle femelle. Le cycle comprend trois grandes phases : la phase pré-érythrocytaire ou phase hépatique, la phase sanguine ou phase érythrocytaire et la phase sexuelle qui a lieu chez le moustique.

- La phase pré-érythrocytaire ou phase hépatique: Lors de la piqûre, l'anophèle femelle injecte des sporozoïtes à l'homme. Ces sporozoïtes empruntent la microcirculation pour atteindre le foie en quelques minutes (dans l'heure qui suit) où ils envahissent les hépatocytes (18). Dans le foie, les sporozoïtes vont poursuivre leur développement. Chaque sporozoïte se développe en schizonte mature à l'intérieur des cellules hépatiques. Au bout de 7 à 10 jours environ, ils entraînent une rupture des hépatocytes avec libération de milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Chaque schizonte mature libère en moyenne 30 000 mérozoïtes (18). La phase pré-érythrocytaire est asymptomatique chez l'homme.
- La phase sanguine : Dans le sang, les mérozoïtes séquestrent les érythrocytes où ils vont se multiplier. Ils provoquent ensuite une lyse de ceux-ci et séquestrent de nouveaux érythrocytes. Ce cycle entraînant une croissance parasitaire exponentielle et l'apparition de la symptomatologie clinique. Au bout de plusieurs cycles érythrocytaires, un petit nombre de mérozoïtes va se différencier en gamétocytes mâles et femelles. Ces derniers seront ingérés lors d'une nouvelle piqûre par un moustique.
- La phase sexuelle : Pour achever le cycle, les gamétocytes mâles et femelles capturés lors de l'ingestion de sang sont libérés dans l'intestin moyen du moustique. Suite à la fécondation, le zygote obtenu se développe en un ookinète mobile. L'ookinète mature traverse la paroi intestinale et forme un oocyste. Après maturation, la rupture de l'oocyste libère des milliers de sporozoïtes qui migrent vers les glandes salivaires du moustique pour être inoculés à un nouvel hôte à l'occasion d'un repas sanguin (19). La libération des sporozoïtes par le moustique a lieu environ 21 jours après son repas sanguin (20). Le cycle de développement du *P. falciparum* est illustré sur la figure 5 ci-dessous.

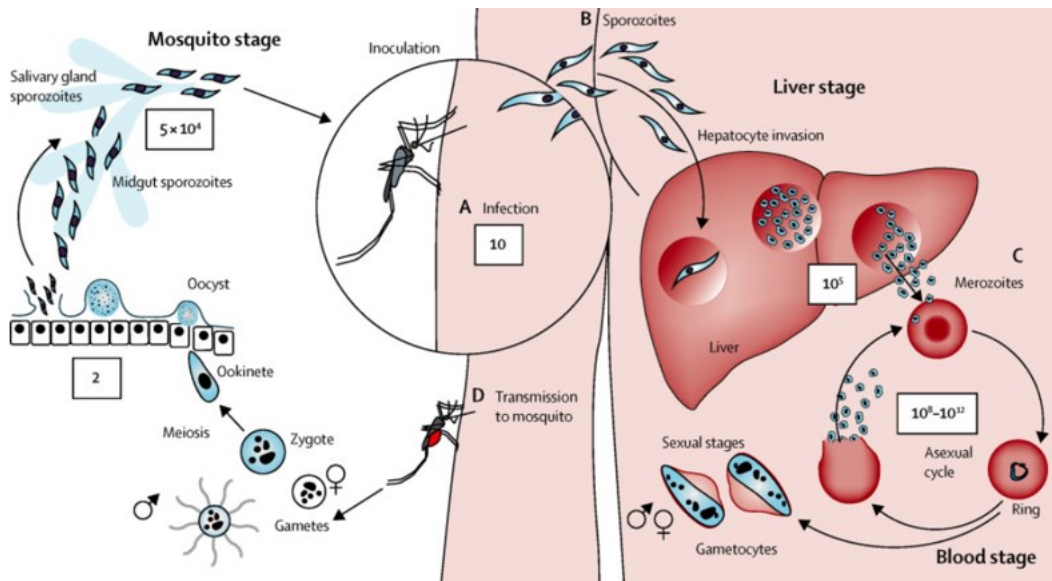


Figure 5: Cycle de développement du *Plasmodium falciparum* (21)

III. Développement de vaccins antipaludiques

1. Les différents groupes de vaccins antipaludiques

Etant donné que le parasite infecte différentes parties du corps et prend différentes formes, il présente aux chercheurs plusieurs cibles distinctes pour le développement de vaccins antipaludiques (22). En fonction des étapes du cycle de développement du *Plasmodium*, on distingue différentes cibles de base pour la conception de vaccins donnant trois grands groupes de vaccins antipaludiques (22):

1. Les vaccins pré-érythrocytaires : ce sont des vaccins ciblant le parasite au stade hépatique (la forme sporozoïte).
2. Les vaccins contre le stade sanguin : ce sont des vaccins ciblant le parasite à la phase sanguine du cycle de développement (la forme mérozoïte).
3. Les vaccins bloquant la transmission (VBT) : il s'agit de vaccins ciblant les formes sexuelles du parasite (gamétocytes, ookinète, oocyste).

La figure 6 présente les différentes cibles pour le développement des vaccins antipaludiques en fonction du cycle de développement du parasite.

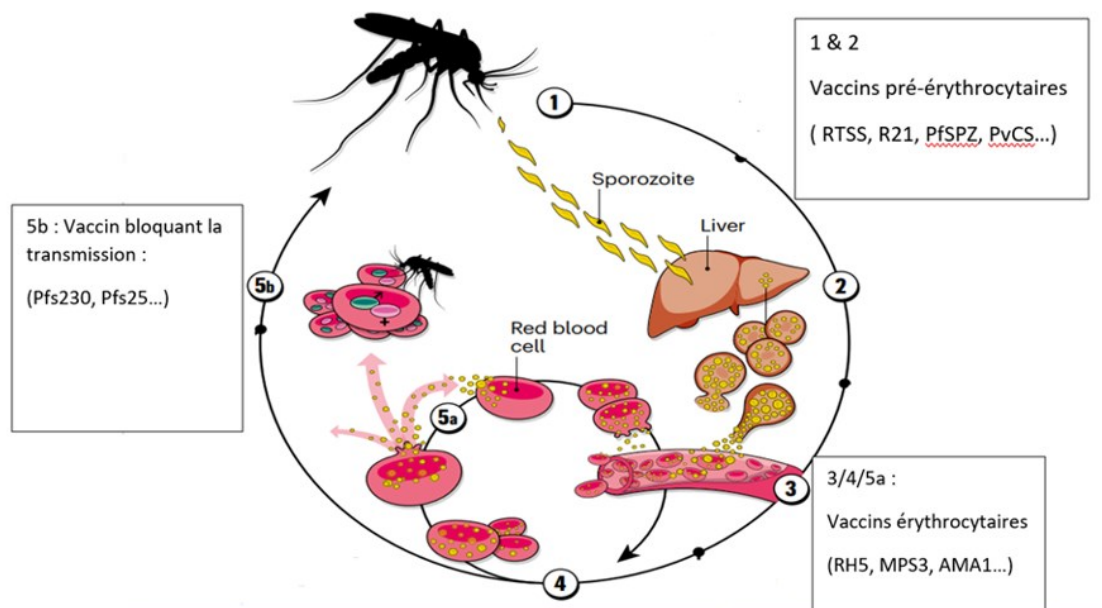


Figure 6: Rompre le cycle du *Plasmodium* (19)

1.1. Vaccins pré-érythrocytaires

Les sporozoïtes sont la cible de ces vaccins, notamment la protéine circumsporozoïte (CS) (18). La protéine CS est l'une des premières cibles de développement de vaccins antipaludiques (18). Elle constitue la protéine majeure à la surface du sporozoïte. Elle est majoritairement impliquée dans le développement des sporozoïtes, la motilité et l'invasion des hépatocytes (13). Elle s'exprime également dans une moindre mesure sur les schizontes matures (23). L'objectif des vaccins pré-érythrocytaires est d'éliminer le maximum de sporozoïtes avant l'invasion du foie, et/ou d'entraîner les cellules immunitaires lymphocytes T CD8 à détecter et à détruire les cellules hépatiques infectées par les sporozoïtes. Le principe est donc d'induire une réponse immunitaire anti-CS afin d'éliminer les parasites au stade hépatique et empêcher l'initiation d'une infection patente au stade sanguin (18). Des anticorps anti-CS ciblant les sporozoïtes devraient entraîner une réduction suffisante du nombre de sporozoïtes atteignant la circulation sanguine.

Il existe d'autres protéines pré-érythrocytaires telles que la protéine ME-TRAP (Multi-Epitope - Thrombospondin Related Adhesion Protein) et la protéine LS (liver stage) également impliquées dans l'invasion des hépatocytes par les sporozoïtes et qui sont des cibles de développement de vaccins (24).

Le RTS,S, premier vaccin recommandé par l'OMS est un vaccin pré-érythrocytaire sous-unitaire ciblant la protéine CS (25). Le RTS,S est constitué d'une fusion entre l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) et la partie C terminal de la protéine CS suivie de la séquence de répétition centrale NANP (Asparagine-Alanine-Asparagine-Proline).

Le R21 est un candidat vaccin ayant une structure qui s'apparente au RTS,S avec quelques différences. Le R21 est composé à 100 % de particules pseudovirales de fusion CSP-AgHBs, tandis que le RTS,S est composé de 20 % de particules fusionnées et 80 % de particules AgHBs (26). La figure 7 ci-après présente les différences dans la structure du RTS,S et du R21.

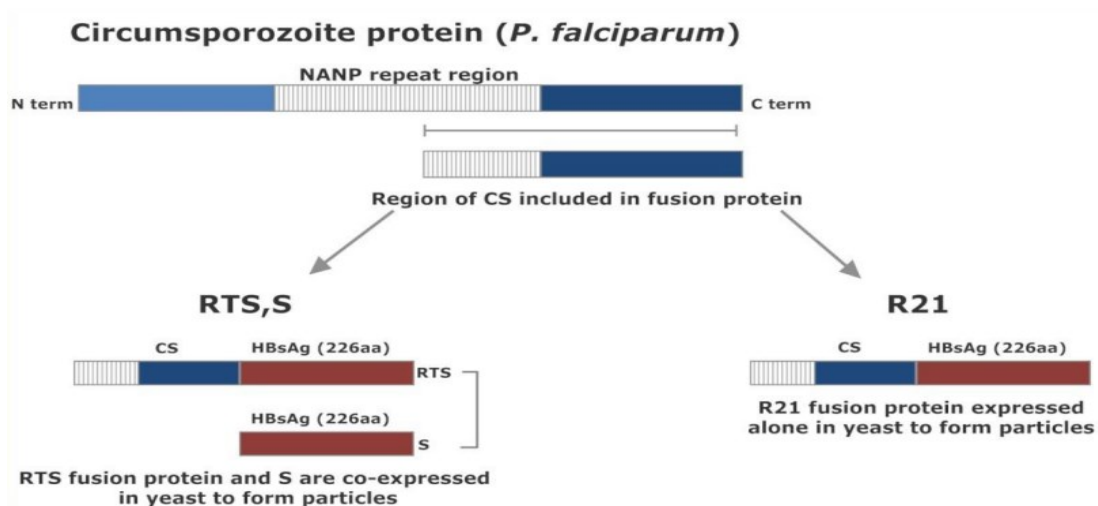


Figure 7: Schéma illustrant les protéines servant à la fusion du RTS,S et du R21 (39)

1.2. Vaccins contre le stade sanguin

Ce sont des vaccins ciblant les antigènes exprimés à la surface des mérozoïtes ou des globules rouges parasités. Il a été observé qu'une exposition prolongée permettait d'acquérir une certaine immunité naturelle contre le paludisme. Il n'y a pas de corrélation claire de protection, mais l'acquisition d'une immunité naturelle contre le paludisme se fait nécessairement par l'accumulation d'anticorps dirigés contre les antigènes du stade sanguin (28). Cette immunité qui se développe au fil du temps confère une certaine protection contre les formes graves du paludisme. En effet, cette immunité est retrouvée chez l'adulte vivant dans les zones endémiques mais elle est absente chez l'enfant qui est donc susceptible de développer des formes graves (28). Par conséquent, un vaccin ciblant le stade sanguin du paludisme serait profitable car il pourrait générer une immunité protectrice semblable à celle rencontrée chez les adultes. Des anticorps identifiés chez les sujets exposés en zones endémiques ont permis de concevoir des vaccins contre les formes érythrocytaires du parasite (29). Certaines protéines de surface des mérozoïtes telles que la protéine de surface du mérozoïte 1 (MSP1), la protéine de surface du mérozoïte 3 (MSP3), l'antigène membranaire apical 1 (AMA1), la protéine riche en glutamate (GLURP), l'antigène Reticulocyte-binding Protein homologue 5 (RH5) sont des exemples de protéines cibles de développement de vaccins contre le stade sanguin. Ces protéines sont impliquées dans la séquestration des érythrocytes par les mérozoïtes (30). Le but est d'induire des anticorps neutralisant les mérozoïtes et bloquant la séquestration érythrocytaire afin de prévenir le paludisme clinique.

L'objectif des vaccins ciblant la phase sanguine est d'inhiber la croissance parasitaire (31). Une réduction du taux de multiplication parasitaire (TMP) au stade sanguin constitue le critère d'efficacité des vaccins contre le stade sanguin.

1.3. Vaccins bloquant la transmission du paludisme

Il s'agit de vaccins ciblant les formes sexuelles du parasite pour inhiber le développement sporogonique ultérieur et empêcher la fécondation chez l'anophèle femelle (32). Les vaccins bloquant la transmission (VBT) ciblent les antigènes de surface du stade sexuel du parasite. Ces vaccins ne préviennent pas directement l'infection chez le sujet immunisé. Le but est de rompre la transmission communautaire du paludisme. Ils sont utilisés dans les programmes d'élimination de la maladie (33). La présence d'anticorps naturels dirigés contre les stades sexuels du parasite a été observée dans différents pays endémiques tels que la Tanzanie (34), la Gambie (35), le Cameroun (36) et le Burkina Faso (37). Les données suggèrent que l'exposition aux gamétocytes est associée à une immunité bloquant la transmission (38). Ainsi lors de la piqûre de l'hôte humain ayant reçu un VBT, les moustiques ingèrent et les gamétocytes, et les anticorps dirigés contre les formes sexuelles.

Les 4 principaux antigènes identifiés comme cibles de développement de VBT sont les suivants : Pfs230, Pfs48/45, Pfs25 et Pfs28 (33). En général, on classe ces antigènes en deux groupes : les antigènes de pré-fécondation et les antigènes de post-fécondation. Les antigènes de pré-fécondation sont exprimés au cours du développement des gamétocytes chez l'homme, mais ils contribuent à la survie des parasites chez le moustique et jouent un rôle crucial dans la fécondation (39). Les antigènes de pré-fécondation les plus avancés sont le P48/45 et le P230 (40). Les antigènes de post-fécondation sont uniquement exprimés chez le moustique (41). On peut citer le Pfs25.

La méthode standard d'évaluation de l'efficacité des VBT consiste à mesurer l'incidence du paludisme dans deux grappes communautaires lors d'un essai clinique (39). Pour les évaluations pendant les essais préliminaires, différents tests d'alimentation des moustiques utilisant une membrane artificielle ont été développés (39). Deux principaux critères d'efficacité sont évalués: « l'activité de blocage de la transmission (TBA) exprimée en pourcentage de réduction de la prévalence de moustiques infectés ; et l'activité de réduction de la transmission (TRA) exprimée en pourcentage de réduction de la densité des oocystes » (32).

2. Complexité du développement des vaccins antipaludiques

Le *Plasmodium* passe par une série d'étapes et occupe différentes niches chez l'hôte humain. Il présente une morphologie, une structure et des protéines différentes à chaque stade de son développement. Son cycle de vie assez complexe, mais surtout sa diversité antigénique avec plus de 5400 gènes (18), lui permettent d'échapper au système immunitaire. Cela complique la conception et le développement de vaccins ou médicaments antipaludiques (42). Plusieurs facteurs constituent des obstacles au développement de vaccins antipaludiques efficaces. Il y a (i) le cycle de vie complexe du parasite avec particulièrement son polymorphisme génétique, (ii) l'immunité acquise chez les adultes vivant en zone endémique qui est limitée et transitoire, et (iii) l'absence de corrélat immunologique de protection contre l'infection (43). Selon Stefan Kappe, Spécialiste de maladies infectieuses à Seattle Children's Hospital à Washington, « vacciner contre le parasite du paludisme est un problème incroyablement complexe, comme envoyer quelqu'un sur la Lune » (22).

3. Approches utilisées pour la conception des vaccins antipaludiques

3.1. Vaccins sous unitaires recombinés

Ces vaccins conçus à partir d'une recombinaison de sous-unités protéiques du parasite, nécessaires pour déclencher une réponse immunitaire contre l'antigène cible (14). En général, ils sont faiblement immunogènes nécessitant la présence d'un adjuvant (15). Comme vu précédemment, le RTS,S est un exemple de vaccin sous-unitaire produit par le recombinaison de la protéine CS.

3.2. Vaccins utilisant des vecteurs viraux

Cette approche utilise un virus inoffensif dont le génome est modifié pour contenir l'antigène d'intérêt (14). Le vaccin comprend donc des virus codant pour la protéine cible afin d'induire une réponse immunitaire. Généralement, le sérotype 63 de l'adénovirus du chimpanzé (ChAd63) et le virus de la vaccine d'Ankara modifié (MVA) sont utilisés comme vecteurs viraux. Le vaccin antipaludique ChAd63 ME-TRAP comprend le virus ChAd63 codant pour la protéine ME-TRAP.

3.3. Vaccins à base de particules de type viral ou particule pseudovirale (VLP)

Les VLP sont des « structures multiprotéiques qui imitent l'organisation et la conformation de virus natifs authentiques, mais qui ne possèdent pas le génome viral » (16). Ces vaccins comprennent des particules typiques d'un virus, conçus à partir de protéines du germe contre lequel on veut immuniser. Le vaccin antipaludique R21 constitue un vaccin VLP (17).

3.4. Vaccins à sporozoïtes vivants atténués

Cette approche consiste à vacciner avec des sporozoïtes entiers, vivants et atténués (18). Les parasites conservent leur capacité à infecter les cellules, mais sont incapables de se répliquer, ce qui bloque la progression du cycle de développement du parasite au stade hépatique (19).

Selon le mode d'atténuation, on distingue 3 types de vaccins à sporozoïtes atténués (18) :

- Les vaccins PfSPZ : ils comprennent des sporozoïtes atténués par des radiations ionisantes.
- Les vaccins PfSPZ-GA: Ce sont des vaccins à base de sporozoïtes génétiquement atténués par suppression ciblée de gènes codant pour des protéines spécifiques du sporozoïte (20). On obtient donc des parasites mutants, capables d'infecter les hépatocytes mais dont le développement se limite au stade hépatique. PfSPZ-GA1 par exemple est un vaccin obtenu par suppression de deux gènes *slarp* et *b9* (21).
- Vaccins PfSPZ-chimioprophylaxie (PfSPZ-CVac): cette immunisation consiste à administrer simultanément des sporozoïtes infectieux et un médicament antipaludique tels que la chloroquine ou la pyriméthamine (18). Elle est basée sur la capacité du médicament à fournir une couverture prophylactique contre le stade symptomatique de l'infection par les sporozoïtes injectés. Ainsi, les parasites sont éliminés lors de la phase hépatique ou au début de la phase sanguine (22). Les avantages d'une telle approche sont : (i) l'induction d'une réponse immunitaire due à l'infection hépatique, et (ii) la possibilité d'amorcer une réponse humorale du fait d'une infection avortée au stade sanguin (23).

IV. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de notre travail est de faire l'état des lieux sur l'avancement des candidats vaccins antipaludiques actifs contre *P. falciparum* ayant atteint au moins la phase II de développement en 2023.

2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques de notre étude sont les suivants :

- Répertorier et documenter l'innocuité et l'efficacité des candidats vaccins antipaludiques pré-érythrocytaires au moins en phase II de développement ;
- Répertorier et documenter l'innocuité et l'efficacité des candidats vaccins antipaludiques contre la phase sanguine au moins en phase II de développement ;
- Répertorier et documenter l'innocuité et l'efficacité des candidats vaccins antipaludiques bloquant la transmission au moins en phase II de développement.

V. Méthodes

1. Type d'étude

Il s'est agi d'une revue systématique de la littérature pour répertorier les différents candidats vaccins antipaludiques actifs contre le paludisme à *P. falciparum* ayant atteint au moins la phase II de développement.

2. Recherche des données

Nous avons effectué une recherche sur différentes bases de données à savoir Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, PubMed, Embase, Google scholar, Scopus et sur le tableau de bord de l'observatoire mondial de la recherche et du développement en santé de l'OMS.

Entre le 20 et le 30 Avril 2023, nous avons procédé à la recherche de protocoles d'études sur les deux plateformes *clinicaltrials.gov* et *ISRCTN registry* pour répertorier les différents candidats vaccins antipaludiques au moins en phase II.

Nous avons utilisé des mots clés: «vaccin | Paludisme, Falciparum | Phases 2, 3, 4» sur la plateforme *clinicaltrials.gov*. Pour effectuer la recherche dans le registre ISRCTN, nous avons employé les mots clés suivants: « malaria vaccine » « Phase I/II », « malaria vaccine » «Phase II», « malaria vaccine » « Phase III », « malaria vaccine » « Phase IV». Nous n'avons pas appliqué de restriction pour la date et la langue.

Après les protocoles, les publications sur les résultats des essais vaccinaux ont été recherchées sur les différents moteurs de recherche PubMed, Embase, Google scholar et Scopus. Nous avons également utilisé des mots clés sur ces bases de données avec le nom du vaccin tel que cité dans le protocole d'étude et le numéro d'enregistrement de l'essai clinique pour chaque vaccin retenu, par exemple « (R21 Matrix M) AND (NCT03896724) ».

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nos critères d'inclusion étaient les suivants:

- Vaccins ayant atteint au moins la phase II de développement
- Vaccins développés contre *P. falciparum*
- Vaccins actifs

Nos critères d'exclusion étaient les suivants :

- Essais cliniques non vaccinaux
- Vaccins n'ayant pas atteint la phase II de développement
- Vaccins contre d'autres espèces plasmodiales
- Vaccins inactifs

Pour avoir la liste des candidats vaccins inactifs, nous avons consulté le tableau de bord de l'observatoire mondial de la recherche et du développement en santé de l'OMS (14).

VI. Résultats

1. Sélection des essais vaccinaux

La recherche effectuée sur les plateformes clinicaltrials.gov et ISRCTN registry avec les mots clés utilisés dans notre méthodologie a permis d'identifier 59 essais cliniques.

Sur base de nos critères sus-cités, nous avons exclus 45 essais puis nous avons finalement abouti à 14 essais avec 10 candidats vaccins. La figure 8 présente la stratégie de sélection des essais vaccinaux.

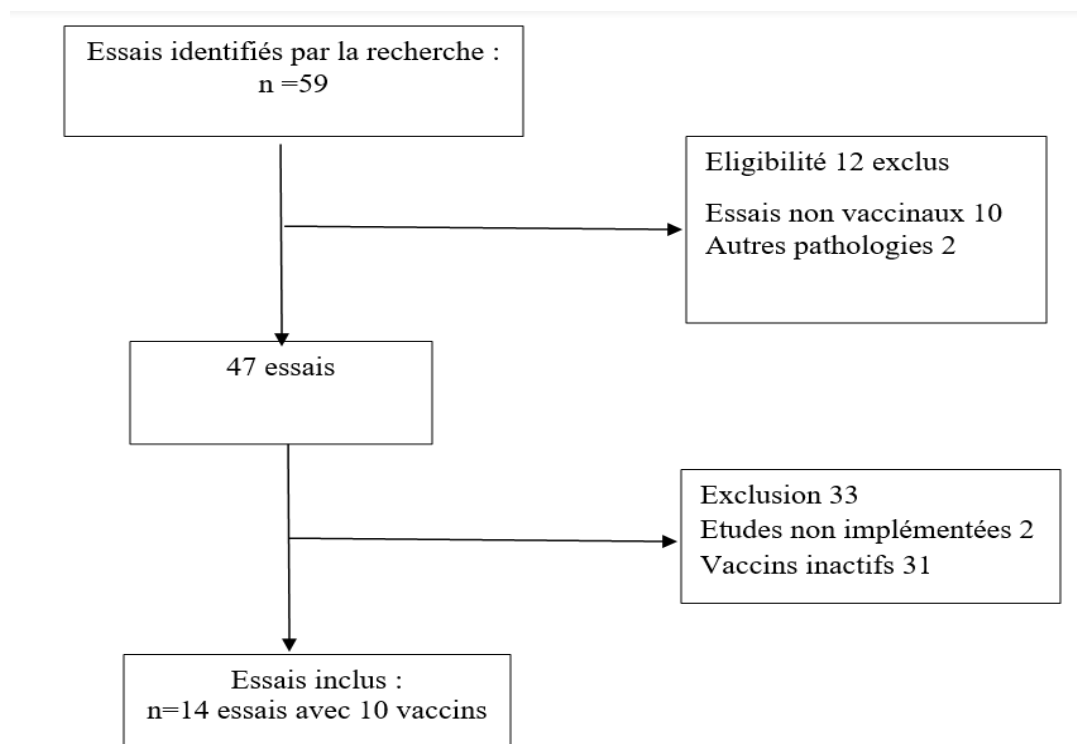


Figure 8: Sélection des essais vaccinaux de l'étude

2. Description des essais vaccinaux retenus

Les 10 candidats vaccins identifiés par notre recherche sont les suivants :

- 5 candidats vaccins pré-érythrocytaires dont le RTS,S/AS01, le R21/Matrix-M, le vaccin Sanaria® PfSPZ, le vaccin Sanaria® PfSPZ-CVac et le vaccin Sanaria® PfSPZ-GA2 ;
- 4 candidats vaccins contre le stade sanguin dont MSP3-CRM/Alhydrogel, RH5/AS01, RH5.1/Matrix-M et le RH5.2-VLP/Matrix-M ;
- 1 candidat vaccin bloquant la transmission qui est le Pfs230D1M/AS01.

Le tableau 1 ci-dessous reprend la liste des différents essais cliniques sur les candidats vaccins avec les résultats sur l'innocuité et l'efficacité.

Tableau 1 : Candidats vaccins antipaludiques actifs en phase II et III contre *P. falciparum*

Nom du Vaccin / Producteur	Antigène ciblé	Phase	Période de l'étude	Site de l'étude/Participants	Efficacité et Innocuité	Référence
Vaccins pré-érythrocytaires						
RTS,S/AS01 (GSK)	PCS	III	2009-2014	Burkina Faso, Mali, Ghana, Kenya, Malawi, Tanzanie 5-17mois: 8922; 6-12 semaines: 6537	Efficacité vaccinale : - 3 doses: 28,2 % - 3doses + 1 rappel: 36,3 % Crises convulsives ; Cas de méningites ; Augmentation de la mortalité féminine	NCT00866619
R21/Matrix-M (Université d'Oxford)	PCS	III	2021-En cours	Burkina Faso, Mali, Kenya, Tanzanie: 5-36 mois: 4800	Non disponible	NCT04704830
	PCS	II	2021-2023	Burkina Faso : 450 enfants 5-17 mois	Efficacité vaccinale : 77% à 6 mois et 78% à 2 ans - 2 décès (1 cas de leucémie lymphoblastique aiguë et 1 cas d'anémie sévère) - 2 cas de paludisme grave - 1 cas de méningite bactérienne - 1 cas de bronchiolite aigue sévère - 1 cas de paludisme grave avec une pneumonie aigue sévère - 1 cas d'invagination intestinale aigüe - 1 cas de gastroentérite aigue	NCT03896724
Sanaria® PfSPZ (Sanaria, NIAID)	PfSPZ	II	2016-2018	Kenya 336: 5mois-12mois	Efficacité vaccinale : 45,8% à 3 mois Convulsions ; Diminution du taux d'hémoglobine	NCT02687373
		II	2018-2021	Gabon 1-12 ans: 200	Non disponible	NCT03521973
		II	2022-En cours	Mali 268 : 6 - 10ans	Non disponible	NCT04940130
		II	2019-2023	Mali; 562 femmes 18-38 ans	Non disponible	NCT03989102

Tableau 2 : Candidats vaccins antipaludiques actifs en phase II et III contre *P. falciparum*

Nom du Vaccin / Producteur	Antigène ciblé	Phase	Période de l'étude	Site de l'étude/Participants	Efficacité et Innocuité	Référence
PfSPZ-GA2 (Leiden University Medical Center)	PfSPZ	II	2021-En cours	Pays-Bas 43 Adultes	Non disponible	NCT04577066
PfSPZ-CVac (Sanaria, NIAID)	PfSPZ	II	2022-En cours	Indonésie 372 Adultes	Non disponible	NCT03503058
		II	2019-2022	Mali ; 252 Adultes	Non disponible	NCT03952650
Vaccins contre le stade sanguin						
RH5.1/Matrix-M (Université d'Oxford)	PfRH5	II	2023-En cours	Burkina Faso 5-17mois: 720	Non disponible	NCT05790889
RH5.2/Matrix-M (Université d'Oxford)						
RH5.1/AS01 (Université d'Oxford)	PfRH5	II	2016-2022	Royaume-Uni 88 Adultes	Réduction TMP: 33% Un cas de psoriasis	NCT02927145
MSP3CRM /Alhydrogel Vac4All	MSP3	II	2023-En cours	Mali 1-5ans: 465	Non disponible	NCT05776017
Vaccin bloquant la transmission						
Pfs230D1M- EPA/AS01 NIAID	Pfs230	II	Mali >1 an: 1301	2019-2022	Non disponible	NCT03917654

NIAID: U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases

2.1. Le vaccin RTS,S/AS01

La phase III de RTS,S s'est déroulée dans 7 pays africains où le paludisme est endémique à savoir le Burkina Faso, le Mali, le Ghana, le Kenya, le Malawi et la Tanzanie. Au total, 8922 enfants et 6537 nourrissons ont été randomisés 1:1:1, pour recevoir aux mois 0, 1, 2 soit 3 doses de RTS,S et un rappel de RTS,S au 20^{ème} mois, soit 3 doses de RTS,S et un rappel du vaccin contrôle au 20^{ème} mois, ou uniquement le vaccin contrôle. Des crises convulsives survenant dans les 7 jours qui suivent la vaccination ont été rapportées après la dose de rappel, avec une incidence de 2,5 cas pour 1000 doses parmi les enfants ayant reçu le RTS,S (44). La méningite constituait l'évènement indésirable grave (EIG) majeur. Au total, 33 épisodes de convulsions chez les enfants et 22 chez les nourrissons ont été rapportés. L'évaluation de ces cas par les experts a conclu à (44):

- 23 cas confirmés de méningite dont 20 cas dans le groupe RTS,S et 3 dans le groupe contrôle ;
- 19 cas non confirmés dont 13 dans le groupe RTS,S et 6 cas dans le groupe contrôle ;
- 13 cas avec une cause indéterminée dont 10 cas dans le groupe RTS,S et 3 cas dans le groupe contrôle.

La majorité des cas de méningite étaient regroupés dans deux sites dont le Malawi (15 cas) et le Kenya (5 cas).

Les analyses ont également montré que la mortalité parmi les filles qui ont reçu le RTS,S était 2 fois plus élevée comparée aux filles du groupe témoin (45).

L'efficacité contre le paludisme clinique un an après la dose de rappel était de 28,2 % chez les participants ayant reçu 3 doses de RTS,S avec un rappel du vaccin contrôle, et 36,3 % chez les participants qui ont reçu 3 doses de RTS,S avec un rappel au mois 20 (44). La figure 9 présente les résultats de l'efficacité vaccinale contre le paludisme clinique à partir des données des différents sites.

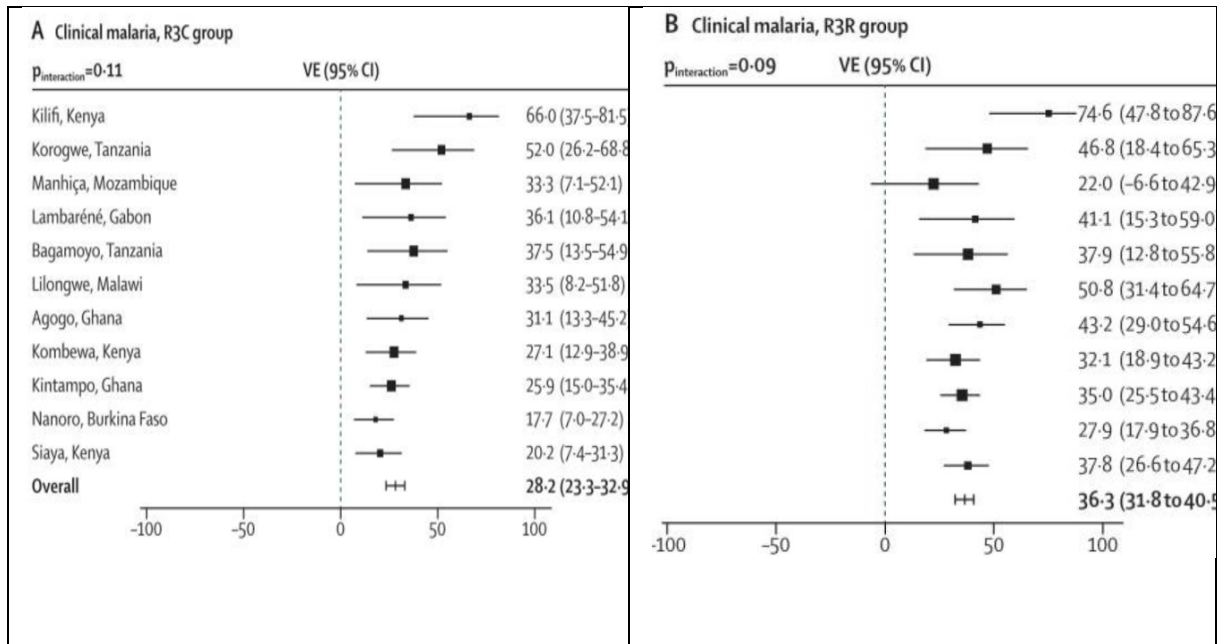


Figure 9: Résultats sur l'efficacité vaccinale de la phase III de RTS,S/AS01 contre le paludisme clinique de 0 à 32 mois de suivi (44)

2.2. Le vaccin R21

Le R21 est un vaccin ciblant la protéine CS développé par l'Institut Jenner de l'Université d'Oxford et dont la phase II est conduite au Burkina Faso. Il s'est agi d'un essai clinique contrôlé randomisé portant sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin administré avec l'adjuvant Matrix-M. Cette étude a été menée chez 450 nourrissons âgés de 5 à 17 mois au moment de la primo-vaccination. Les participants ont été randomisés 1:1:1 pour recevoir 3 doses de 5µgR21/25µg Matrix-M, ou 5µgR21/50 µg Matrix-M, ou le vaccin contrôle contre la rage à 4 semaines d'intervalle. Une dose de rappel a été administrée 12 mois après la 3^{ème} dose. L'efficacité vaccinale contre le paludisme clinique était de 77% à 6 mois et de 78% un an après la dose de rappel (26).

Le vaccin était bien toléré dans l'ensemble et avait un bon profil de sécurité. Les événements indésirables observés étaient majoritairement légers en dehors de 2 participants qui ont eu une fièvre sévère >39.0°C après la 3^{ème} vaccination. Les EIGs observés n'ont pas été attribués à la vaccination (26).

La phase III est actuellement en cours dans 4 pays endémiques dont le Burkina Faso, le Mali, le Kenya et la Tanzanie. L'étude a débuté en 2021 sous forme d'un essai multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle recrutant 4800 nourrissons âgés 5 à 36 mois. Les participants ont reçu 3 doses du vaccin à un intervalle de 4 semaines entre les doses, et une dose de rappel administrée 12 mois après la 3ème dose. Une randomisation 2:1 a été appliquée pour recevoir soit le R21/Matrix-M (5 µg R21/50 µg Matrix-M) ou le vaccin contrôle antirabique. Les résultats de la phase III ne sont pas encore publiés.

2.3. Vaccins à sporozoïtes entiers atténués : PfSPZ

Le vaccin PfSPZ est produit par l'équipe de Sanaria et est administré par voie intra-veineuse directe, sans adjuvant. Des essais de phase II sont conduits dans différents pays comme le Mali, le Kenya et le Gabon. Au Kenya, le vaccin a été testé chez 336 nourrissons âgés de 5 à 12 mois. Les participants ont reçu par groupes de 84 soit $4,5 \cdot 10^5$, soit $9 \cdot 10^5$ soit $1,8 \cdot 10^6$ sporozoïtes en injection intra-veineuse directe. Le groupe contrôle a reçu une solution saline. Trois doses ont été administrées à 8 semaines d'intervalle.

L'incidence des EIGs était de 15,1% dans le groupe intervention contre 9,5% dans le groupe contrôle. Une réduction du taux d'hémoglobine a été observée chez les sujets dans tous les groupes, mais la moitié d'entre eux avaient une anémie préexistante. Des convulsions ont été observées, plus fréquentes chez les sujets vaccinés (9,9 %) par rapport au groupe contrôle (6 %). Parmi les participants ayant reçu la dose la plus élevée, 14,3 % ont présenté des convulsions. Le paludisme était la cause la plus fréquente de ces convulsions dans tous les groupes. Les résultats ont montré une efficacité de 45,8 % à 3 mois, et 28,6 % à 6 mois contre le paludisme clinique. (46).

2.4. Le vaccin RH5

Le RH5.1, candidat vaccin sous unitaire recombinant et le RH5.2, candidat vaccin pseudo virale sont des vaccins produits par l'université d'Oxford.

Le RH5.1 adjuvanté avec AS01B a été testé en Phase I/II chez 88 adultes au Royaume-Uni. Le vaccin était administré par voie intramusculaire. Les participants ont été repartis pour recevoir 3 doses de: 2µg, ou 10µg, ou 50µg de RH5.1/ 0.5mL AS01. Une réduction du TMP médian de 17% a été observée après CHMI. Ce taux est monté à 33% après l'administration d'une 4^{ème} dose.

Un cas de psoriasis est survenu chez un participant ayant reçu le vaccin RH5.1 (50µg) et considéré comme un EIG inattendu. Aucun autre problème n'a été observé (47).

Un essai contrôlé randomisé de phase IIb sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité des candidats RH5.1 et RH5.2-VLP utilisant l'adjuvant Matrix-M a débuté chez des nourrissons de 5 à 17 mois au Burkina Faso en Avril 2023. Les participants recevront soit 10µg RH5.1/Matrix-M, soit 5µg RH5.2-VLP soit un vaccin contrôle antirabique.

VII. Discussion

Notre recherche sur les plateformes clinicaltrials.gov et ISRCTN registry nous a permis de répertorier dix candidats vaccins antipaludiques actifs contre *P. falciparum* ayant atteint au moins une phase II de développement.

Parmi les vaccins répertoriés, nous avons des vaccins pré-érythrocytaires avec des efficacités contre le paludisme clinique compris entre 45,8% et 78%. Le RTS,S et le R21 ont atteint une phase III et le PfSPZ est en phase II. Cependant, des effets secondaires avec de forts degrés de sévérité ont été rapportés. Il s'agit principalement de convulsions et de méningites.

De plus, un vaccin contre le stade sanguin (RH5/AS01) s'illustre positivement avec une réduction du TMP de 33% après CHMI.

D'énormes efforts sont consentis dans le développement des vaccins contre le paludisme. Le développement de vaccins antipaludiques est particulièrement complexe et les vaccins en cours de développement font face à de grands défis. Les candidats vaccins les plus prometteurs sont majoritairement enregistrés parmi les vaccins ciblant les phases pré-érythrocytaire et sanguine.

Après des décennies de recherche, le RTS,S est le premier et le seul vaccin antipaludique à être recommandé par l'OMS. En Octobre 2021, il a été recommandé pour une utilisation chez les enfants dans les contextes endémiques (2). Son efficacité de 36% est relativement modeste et l'immunité décroît assez rapidement (44). Néanmoins, lorsqu'elle est rapportée à la population générale, elle a une grande portée épidémiologique en permettant de sauver des milliers de vies. Les cas de méningites et de convulsions plutôt fréquentes parmi les sujets immunisés suscitent des inquiétudes. Selon les experts de l'OMS, ce déséquilibre de cas « pourrait être une découverte fortuite » car les analyses n'ont pas permis d'établir une relation temporelle avec la vaccination (45). Il est cependant important de mentionner que le Malawi qui a regroupé la plupart des cas n'est pas une zone couverte par la ceinture africaine de la méningite.

Par ailleurs, les experts ont conclu que l'augmentation de la mortalité observée chez les filles ayant reçu le RTS,S était probablement due à une faible mortalité dans le groupe contrôle et « pourrait être due au hasard » (48). Néanmoins, ces constats nécessitent des recherches supplémentaires et une surveillance rapprochée à la phase IV, afin de rapporter plus de données pour une meilleure compréhension.

En plus des défis liés à l'efficacité et à la sécurité, l'implémentation de RTS,S fait face à d'importants défis. Il s'agit notamment de l'administration d'une 4^{ème} dose du vaccin pour observer le niveau le plus élevé d'efficacité. Ceci induit un défi logistique, car il faudra 4 contacts avec la population cible pour atteindre 36% d'efficacité. La question se situe au niveau de l'adaptabilité du vaccin RTS,S au calendrier vaccinal des enfants, qui peine à susciter un engouement en termes de complétude du programme élargi de vaccination en Afrique (49). Il est presque évident que le risque de ne pas atteindre les 36% en situation réelle est très élevé, du fait d'une probable perte de cas dans le suivi.

Le R21 est un vaccin issu d'une amélioration du RTS,S. Il s'agit du seul candidat vaccin qui aie atteint pour une première fois dans l'histoire de la recherche sur le vaccin contre le paludisme, un niveau d'efficacité de 77% en phase II chez des nourrissons en zone hautement endémique. Avec 1/5^{ème} de la dose utilisée pour RTS,S, on obtient le même niveau d'anticorps anti-NANP en employant le R21. Cela pourrait s'expliquer par le fait que R21 contienne 100% de protéines de fusion AgHBs-PCS, contrairement à RTS,S qui n'en porte que 20%. Pendant le suivi de deux ans, un cas de méningite a été rapporté dans le groupe ayant reçu le R21, mais ce cas n'a pas été attribué à la vaccination. Dans l'ensemble, les résultats de la phase II rapportent un bon profil de sécurité. Néanmoins, une surveillance des EIGs reste capitale à la phase III.

De façon générale, le constat est que les vaccins pré-érythrocytaires sont les plus avancés et semblent plutôt prometteurs bien que quelques EIGs aient été observés. Selon certains auteurs, la phase pré-érythrocytaire constitue une cible de choix pour le développement de vaccins antipaludiques puisque les parasites sont neutralisés à la phase hépatique limitant l'invasion érythrocytaire associée au déclenchement de la maladie (46). Cependant la fenêtre d'action est restreinte. Les sporozoïtes passent de la peau au foie en seulement quelques minutes (15). Un seul sporozoïte atteignant le foie peut entraîner un paludisme à part entière (21). Le vaccin pré-érythrocytaire devrait donc amorcer l'organisme avec suffisamment d'anticorps pour neutraliser assez rapidement les sporozoïtes. Il faudrait donc étendre la réponse immunitaire à d'autres antigènes du sporozoïte. Ceci est sans doute l'objectif visé par l'utilisation des vaccins à sporozoïtes entiers atténués, qui ont pour ambition de d'induire une protection contre l'étendue des antigènes présents à la phase pré-érythrocytaire (47). Malheureusement, le vaccin PfSPZ à sporozoïtes atténués a démontré une efficacité plus faible en phase II (45,8%) par rapport aux vaccins sous-unitaires.

En outre, les vaccins PfSPZ en cours de développement ne ciblent qu'une souche de *P. falciparum* (7G8 ou NF54) alors qu'il en existe une diversité (50). Selon Doolan, Spécialiste de développement de vaccins à « The Australian Institute of Tropical Health and Medicine », les vaccins PfSPZ génétiquement modifiés pourraient revenir à la virulence et plutôt entraîner des infections palustres (21). L'approche est plutôt attrayante mais elle nécessite des recherches plus approfondies afin d'avoir une meilleure efficacité.

Parmi les vaccins contre le stade sanguin, le vaccin RH5/AS01 est le plus avancé. Son potentiel de réduction du TMP de 33% fait de lui un candidat vaccin prometteur. Cependant, cette réduction n'est pas énorme car 67% des mérozoïtes pourraient encore passer dans la circulation sanguine et entraîner un paludisme clinique. Néanmoins, une combinaison de celui-ci avec un vaccin pré-érythrocytaire tel que le R21 pourrait permettre de traquer les parasites qui auraient échappé aux mécanismes de défense pré-érythrocytaires. Ceci serait une bonne stratégie pour optimiser l'efficacité du candidat vaccin contre la maladie.

Quant aux vaccins bloquant la transmission, un seul candidat vaccin dont le Pfs230D1M a pu atteindre la phase II de développement. Un défi majeur posé par les vaccins bloquant la transmission constitue le développement de méthodes de mesure de l'efficacité sur le terrain (22). Ceci pourrait expliquer le fait qu'il y ait peu d'investigations sur ces vaccins. Pourtant, un VBT constituerait un goulot d'étranglement dans le cycle du *Plasmodium* d'autant plus qu'il existe des porteurs asymptomatiques dans les zones endémiques constituant des réservoirs de transmission du parasite (51). Les VBT constituent un potentiel angle d'attaque très intéressant qui nécessite encore une meilleure exploration.

Les analyses épidémiologiques et financières réalisées en 2019 par la Commission Lancet sur l'éradication du paludisme démontraient que l'objectif d'éradication du paludisme avant 2050 était audacieux (52). Selon le cadre qui avait été élaboré, « un vaccin contre le paludisme avec une efficacité élevée et une longue durée de protection ne sera probablement pas disponible avant 2035, voire jamais » (Annexe1), (52). Le constat est que l'évolution actuelle est en train de remettre en doute cette prédiction. Avec le profil d'efficacité présenté par le candidat vaccin R21, l'espoir d'atteindre la cible de l'OMS qui est d'avoir un vaccin avec une efficacité d'au moins 75% d'ici 2030 semble désormais d'actualité.

Le dossier pour la préqualification du R21 a déjà été soumis (9). Cependant, il faudrait une surveillance rapprochée des différents EIGs rapportés, et une meilleure investigation sur la sécurité des vaccins à la phase IV du RTS,S et à la phase III du R21 en cours.

En outre, on pourrait déjà penser aux stratégies d'amélioration de l'efficacité du R21, en le combinant probablement avec le RH5 qui présente un potentiel de réduction du taux de multiplication parasitaire assez intéressant afin d'optimiser l'efficacité vaccinale.

Enfin, il faudra d'ores et déjà mener une réflexion pour voir comment assurer la disponibilité à grande échelle des vaccins d'autant plus que le paludisme sévit plus dans des pays à revenus faibles.

Limites

La principale limite de notre travail était l'absence de résultats sur l'innocuité et l'efficacité de certains candidats vaccins en phase II. La plupart de ces essais étaient en phase de recrutement. Pour les essais complétés, nous n'avons pas trouvé d'adresse sur la plateforme afin de contacter les auteurs par rapport aux résultats.

Conclusion

Au cours de la dernière décennie, beaucoup de progrès ont été accomplis dans le développement des vaccins antipaludiques. Les efforts déployés pour le développement de vaccins antipaludiques sont salutaires. Après la préqualification du RTS,S, en 2021, le R21 en phase III est le candidat vaccin le plus avancé avec une efficacité de 77% obtenue à la phase II. L'approche d'un vaccin multivalent ciblant les différentes phases serait plus optimal dans la lutte contre le paludisme. Nous pouvons nous considérer proches de l'objectif de l'OMS qui est d'avoir un vaccin efficace d'au moins 75% d'ici 2030. Les prochains défis après l'obtention d'un vaccin répondant à l'objectif de l'OMS seront la disponibilité dans les pays en voie de développement qui portent le lourd fardeau.

Références

1. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, édition 2021 [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240031357>
2. World malaria report 2022 [Internet]. [cité 5 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>
3. Paludisme [Internet]. [cité 5 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
4. Verma R, Khanna P, Chawla S. Malaria vaccine can prevent millions of deaths in the world. *Hum Vaccines Immunother.* 1 juin 2013;9(6):1268-71.
5. World malaria report 2020 [Internet]. [cité 5 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015791>
6. Propagation de la résistance à l'artémisinine dans le paludisme à *Plasmodium falciparum* | NEJM [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1314981>
7. World Health Organization. Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/134014>
8. Malaria vaccines: preferred product characteristics and clinical development considerations [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240057463>
9. Questions-réponses sur le vaccin antipaludique RTS,S [Internet]. [cité 19 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>
10. Malaria [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria>
11. Vaccins et vaccination [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/vaccines-and-immunization>
12. Lee W, Suresh M. Vaccine adjuvants to engage the cross-presentation pathway. *Front Immunol.* 1 août 2022;13:940047.
13. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>

14. WHO review of malaria vaccine clinical development [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/who-review-of-malaria-vaccine-clinical-development>
15. D'adhemar J. Rapport mondial sur le paludisme 2021 : La région africaine de l'OMS figure parmi les plus durement touchées par le paludisme [Internet]. Target Malaria. 2021 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://targetmalaria.org/fr/rapport-mondial-sur-le-paludisme-2021-la-region-africaine-de-loms-figure-parmi-les-plus-durement-touchees-par-le-paludisme/>
16. Roser M, Ritchie H. Malaria. Our World Data [Internet]. 12 nov 2019 [cité 24 mai 2023]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/malaria>
17. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, édition 2021 [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240031357>
18. Hoffman SL, Vekemans J, Richie TL, Duffy PE. The march toward malaria vaccines. *Vaccine*. 27 nov 2015;33(Suppl 4):D13-23.
19. Prevention CC for DC and. CDC - Malaria - About Malaria - Biology [Internet]. 2020 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
20. Guttery DS, Roques M, Holder AA, Tewari R. Commit and Transmit: Molecular Players in Plasmodium Sexual Development and Zygote Differentiation. *Trends Parasitol*. 1 déc 2015;31(12):676-85.
21. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *The Lancet*. 22 févr 2014;383(9918):723-35.
22. King A. Building a better malaria vaccine. *Nature*. 2019;575(7784):51-4.
23. Coppi A, Natarajan R, Pradel G, Bennett BL, James ER, Roggero MA, et al. The malaria circumsporozoite protein has two functional domains, each with distinct roles as sporozoites journey from mosquito to mammalian host. *J Exp Med*. 14 févr 2011;208(2):341-56.
24. Akhouri RR, Sharma A, Malhotra P, Sharma A. Role of Plasmodium falciparum thrombospondin-related anonymous protein in host-cell interactions. *Malar J*. 22 avr 2008;7(1):63.
25. Marques-da-Silva C, Peissig K, Kurup SP. Pre-Erythrocytic Vaccines against Malaria. *Vaccines*. sept 2020;8(3):400.
26. Dattoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 15 mai 2021;397(10287):1809-18.

27. Figure 1. R21 design and characterization. (a) Schematic representation... [Internet]. ResearchGate. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/R21-design-and-characterization-a-Schematic-representation-of-R21-particle-design-in_fig1_316251257
28. Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas AM, Marsh K. Immunity to malaria: more questions than answers. *Nat Immunol.* juill 2008;9(7):725-32.
29. Bull PC, Marsh K. The role of antibodies to Plasmodium falciparum-infected-erythrocyte surface antigens in naturally acquired immunity to malaria. *Trends Microbiol.* 1 févr 2002;10(2):55-8.
30. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Laurens MB, Ouattara A, Kone AK, et al. A Field Trial to Assess a Blood-Stage Malaria Vaccine. *N Engl J Med.* 15 sept 2011;365(11):1004-13.
31. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Laurens MB, Ouattara A, Kone AK, et al. A Field Trial to Assess a Blood-Stage Malaria Vaccine. *N Engl J Med.* 15 sept 2011;365(11):1004-13.
32. Takashima E, Tachibana M, Morita M, Nagaoka H, Kanoi BN, Tsuboi T. Identification of Novel Malaria Transmission-Blocking Vaccine Candidates. *Front Cell Infect Microbiol.* 30 nov 2021;11:805482.
33. Duffy PE. Transmission-Blocking Vaccines: Harnessing Herd Immunity for Malaria Elimination. *Expert Rev Vaccines.* 1 févr 2021;20(2):185-98.
34. Bousema JT, Drakeley CJ, Kihonda J, Hendriks JCM, Akim NIJ, Roeffen W, et al. A longitudinal study of immune responses to Plasmodium falciparum sexual stage antigens in Tanzanian adults. *Parasite Immunol.* 2007;29(6):309-17.
35. Drakeley CJ, Eling W, Teelen K, Bousema JT, Sauerwein R, Greenwood BM, et al. Parasite infectivity and immunity to Plasmodium falciparum gametocytes in Gambian children. *Parasite Immunol.* 2004;26(4):159-65.
36. Mulder B, Lensen T, Tchuinkam T, Roeffen W, Verhave JP, Boudin C, et al. Plasmodium falciparum: Membrane Feeding Assays and Competition ELISAs for the Measurement of Transmission Reduction in Sera from Cameroon. *Exp Parasitol.* 1 mai 1999;92(1):81-6.
37. Ouédraogo AL, Roeffen W, Luty AJ, de Vlas SJ, Nebie I, Ilboudo-Sanogo E, et al. Naturally Acquired Immune Responses to Plasmodium falciparum Sexual Stage Antigens Pfs48/45 and Pfs230 in an Area of Seasonal Transmission. *Infect Immun.* déc 2011;79(12):4957-64.
38. Takashima E, Tachibana M, Morita M, Nagaoka H, Kanoi BN, Tsuboi T. Identification of Novel Malaria Transmission-Blocking Vaccine Candidates. *Front Cell Infect Microbiol.* 30 nov 2021;11:805482.
39. Mulamba C, Williams C, Kreppel K, Ouedraogo JB, Olotu AI. Evaluation of the Pfs25-IMX313/Matrix-M malaria transmission-blocking candidate vaccine in endemic settings. *Malar J.* déc 2022;21(1):159.

40. Gerloff DL, Creasey A, Maslau S, Carter R. Structural models for the protein family characterized by gamete surface protein Pfs230 of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 sept 2005;102(38):13598-603.
41. Wu Y, Sinden RE, Churcher TS, Tsuboi T, Yusibov V. Chapter Three - Development of Malaria Transmission-Blocking Vaccines: From Concept to Product. In: Rollinson D, Stothard JR, éditeurs. *Advances in Parasitology* [Internet]. Academic Press; 2015 [cité 24 avr 2023]. p. 109-52. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X15000329>
42. Florens L, Washburn MP, Raine JD, Anthony RM, Grainger M, Haynes JD, et al. A proteomic view of the *Plasmodium falciparum* life cycle. *Nature*. 3 oct 2002;419(6906):520-6.
43. Laurens MB. The Promise of a Malaria Vaccine—Are We Closer? *Annu Rev Microbiol*. 2018;72(1):273-92.
44. 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. *The Lancet*. 4 juill 2015;386(9988):31-45.
45. Vandoolaeghe P, Schuerman L. Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination. *Pan Afr Med J*. 19 juin 2018;30:142.
46. Oneko M, Steinhardt LC, Yego R, Wiegand RE, Swanson PA, Kc N, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of PfSPZ Vaccine against malaria in infants in western Kenya: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med*. sept 2021;27(9):1636-45.
47. Minassian AM, Silk SE, Barrett JR, Nielsen CM, Miura K, Diouf A, et al. Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination. *Med N Y N*. 11 juin 2021;2(6):701-719.e19.
48. Klein SL, Shann F, Moss WJ, Benn CS, Aaby P. RTS,S Malaria Vaccine and Increased Mortality in Girls. *mBio*. 26 avr 2016;7(2):e00514-16.
49. Phillips DE, Dieleman JL, Lim SS, Shearer J. Determinants of effective vaccine coverage in low and middle-income countries: a systematic review and interpretive synthesis. *BMC Health Serv Res*. déc 2017;17(1):681.
50. Sondo P, Derra K, Lefevre T, Diallo-Nakanabo S, Tarnagda Z, Zampa O, et al. Genetically diverse *Plasmodium falciparum* infections, within-host competition and symptomatic malaria in humans. *Sci Rep*. 15 janv 2019;9:127.
51. Bonam SR, Rénia L, Tadepalli G, Bayry J, Kumar HMS. *Plasmodium falciparum* Malaria Vaccines and Vaccine Adjuvants. *Vaccines*. 24 sept 2021;9(10):1072.
52. Feachem RGA, Chen I, Akbari O, Bertozzi-Villa A, Bhatt S, Binka F, et al. Malaria eradication within a generation: ambitious, achievable, and necessary. *The Lancet*. 21 sept 2019;394(10203):1056-112.

