

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO (USTTB)
FACULTÉ DE PHARMACIE (FAPH)



U.S.T.T-B

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020



N°

THESE

*Thème : Etat des lieux du développement clinique du
candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de
Plasmodium falciparum (souche NF54) dans le monde*

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

Par M. Mahamadou SIDIBE

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Mahamadou Soumana SISSOKO

Membre : Dr Seidina A.S DIAKITE

Dr Mamadou KEITA

Co-Directeur : Dr Amadou NIANGALY

Directeur : Pr Amagana DOLO

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

DEDICACES

Louange à ALLAH, DIEU le tout Puissant, le Miséricordieux

Je dédie ce travail :

A mon père, TIEMOKO SIDIBE Avec ta rigueur dans le travail, tu nous as suivi dans notre enseignement et notre éducation. Malgré tes multiples occupations tu as été toujours présent à nos côtés. Qu'ALLAH le tout Puissant t'accorde une longue vie, de santé et de bonheur

A ma mère, OUMOU FOFANA Tu nous as toujours assisté avec tes enseignements d'une mère de famille exemplaire. Tu nous as soutenu sans cesse avec grand amour. Que DIEU le Clément t'accorde santé, longévité et bonheur

A mes sœurs : Hadiaratou, Fatoumata, Aissata, Vous m'avez entouré de chaleur familiale, je ne saurais jamais vous remercier assez pour vos soutiens

A mes frères : Moussa, Lamine, Almamy, Aboubacar, Ousmane, Vous m'aviez assisté avec respect et spontanéité, je vous en suis chaleureusement reconnaissant. Que DIEU vous donne la chance et le courage de faire toujours mieux que moi. A la grande famille KAMITE à DJENNE Pour m'avoir assisté avec patience et altruisme. Recevez ici toute notre gratitude et soyez rassurés de mon fidèle attachement

A BADA KEITA, ta présence constante m'a beaucoup aidé dans l'élaboration de ce document.

A toutes les victimes du paludisme, aux enfants et femmes enceintes gardons l'espoir de contrôler complètement ce fléau qui est le paludisme.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail j'adresse mes vifs remerciements :

En premier lieu au **bon DIEU : Louanges à Lui, le très miséricordieux et le tout miséricordieux, le Sage, le Savant**, de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la volonté et la patience pour finir ce travail. De m'avoir donné l'opportunité de faire cette bonne œuvre pour contribuer au développement intellectuel du Mali.

Je prie Allah (SWT) qu'Il fasse le salut et la paix sur le sceau des prophètes, le digne, la lumière, le guide, Mohamed Ibn Abdoulaye, sur sa famille, sur ses compagnons et sur toutes les personnes qui l'ont suivi jusqu'au jour du jugement dernier.

Au corps professoral de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FAPH et FMOS), la réussite de ce travail est le résultat de votre enseignement de qualité. Je ne cesserai jamais de vous remercier.

A l'Etat Malien, pour les efforts consentis à ma formation.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

A notre maître et président du jury

Pr Mahamadou Soumana SISSOKO

Titulaire d'une maîtrise en santé publique

Enseignant-Chercheur à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Directeur adjoint du Malaria Research and Training Center- Parasitologie

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos qualités scientifiques, sociales et morales ainsi que votre simplicité font de vous un maître respecté de tous et témoigne aussi de l'importance que vous accordez à la formation. Cher Maître, permettez-nous de vous exprimer notre humble et profonde gratitude.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

A notre maître et membre du jury

Dr Seidina A.S DIAKITE

Dr en pharmacie ;

PhD en immunologie ;

Maitre-assistant en immunologie à la faculté de pharmacie /USTTB

Cher maitre

Vous nous faites un grand honneur de siéger au sein de notre respectable jury. Nous sommes très reconnaissants de la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

A notre maître et membre du jury

Dr Mamadou KEITA

Docteur en Pharmacie ;

PhD en biologie cellulaire et moléculaire ;

Détenteur d'une Maitrise en immunologie ;

Co-investigateur de laboratoire de biologie Clinique pour les Instituts Nationaux de la Sante des USA au Mali.

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur de siéger au sein de notre respectable jury. Nous sommes très reconnaissants de la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect. Puisse Dieu vous accorder longue vie, santé et bonheur.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

A notre maître et co-directeur de thèse

Dr Amadou NIANGALY

Docteur en Pharmacie

PhD. en Parasitologie-Mycologie

Maître-assistant en Parasitologie-Mycologie à la FAPH / USTTB

Cher maître,

Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de cette thèse. Votre rigueur et votre amour pour le travail bien accompli ainsi que votre sens critique ont fait de vous un homme apprécié. Vous constituez un exemple pour la nouvelle génération de chercheur à laquelle nous espérons faire partie. Soyez rassuré de notre profond respect et notre entière confiance.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

A notre maître et directeur de thèse

Pr Amagana DOLO

Professeur titulaire de Parasitologie-Mycologie à la FAPH ;

Directeur de l'Ecole Doctorale des Sciences et des Technologies du Mali ;

Coordinateur du D.E.S de Biologie Clinique ;

Enseignant-Chercheur à la Faculté de Pharmacie ;

Cher maître,

Votre simplicité, votre gentille et surtout votre esprit de collaboration nous ont beaucoup marqué. Les mots nous manquent pour qualifier tout ce que vous avez fait pour nous. Notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements pour avoir accepté d'être notre Directeur de thèse. Veuillez accepter toute notre reconnaissance et notre plus profond respect.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Table des matières

1	INTRODUCTION	1
2	HYPOTHÈSE DE RECHERCHE	3
3	OBJECTIFS	4
3.1.	Objectif général	4
3.2.	Objectifs spécifiques.....	4
4	GENERALITES	5
4.1	Généralités sur le paludisme	5
4.1.1	Définition	5
4.1.2	Agents pathogènes.....	5
4.1.3	Vecteurs.....	7
4.1.4	Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	7
4.2	Diagnostic biologique du paludisme – Évaluation de la densité parasitaire.....	9
4.2.1	Modifications hématologiques :.....	9
4.2.2	Autres paramètres :.....	9
4.2.3	Diagnostic parasitologique :	9
4.3	Généralités sur les vaccins antipaludiques.....	12
4.3.1	Définition	12
4.3.2	Phases de développement clinique de vaccin.....	12
4.4	Vaccination et candidats vaccins antipaludiques.....	13
4.4.1	Historique	13
4.4.2	Différents types de vaccins antipaludiques.....	16
5	MATERIEL ET METHODES	17
5.1	Type d'étude.....	17
5.2	Période d'étude	17
5.3	Collecte des données.....	17
5.4	Critères d'inclusion et de non inclusion	17
5.5	Aspects éthiques	17
5.6	Définition	18
6	RESULTATS.....	19
6.1	Résultats globaux	19
	Tableau III : Inventaires des essais cliniques du candidat vaccin PfSPZ	19
6.2	Tolérance du candidat vaccin PfSPZ	22
6.3	Immunogénicité et Efficacité du candidat vaccin PfSPZ.....	23

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

6.4	Synthèse des résultats des essais cliniques du candidat vaccin PfSPZ.....	25
7	DISCUSSION ET COMMENTAIRES	31
8	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	34
8.1	Conclusion	34
8.2	Recommandations.....	34
9	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	35
10	Fiche signalétique.....	39

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des agents pathogènes.....	5
Tableau II : Inventaires des essais cliniques du candidat vaccin PfSPZ	19
Tableau III : Répartition des études cliniques du candidat vaccin PfSPZ selon les phases d'essais...	20
Tableau IV : Essais cliniques de PfSPZ selon les voies d'administration	20
Tableau V : Différente dose de sporozoïtes administrés selon les essais et l'approche vaccinale PfSPZ CVac ou PfSPZ vaccin atténué.....	21
Tableau VI : Tolérabilité du candidat vaccin PfSPZ	22
Tableau VII: Immunogénicité du candidat vaccin PfSPZ selon la dose.....	23
Tableau VIII : Efficacité du candidat vaccin PfSPZ contre l'infection artificielle contrôlée.....	24
Tableau IX: Synthèse des résultats portant sur la tolérance clinique du candidat vaccin PfSPZ	25
Tableau X: Synthèse des résultats portant sur l'immunogénicité du candidat vaccin PfSPZ	27
Tableau XI : Synthèse des résultats portant sur l'efficacité du candidat vaccin PfSPZ	29

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Liste des figures

Figure 1: Cycle de développement du Plasmodium..... 8
Figure 2 : Exemple de frottis mine et goutte épaisse étalés sur une lame 10
Figure 3: Différents espèces et stades de plasmodium sur frottis mince..... 11

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Sigles et abréviations

3D7	Souche de <i>Plasmodium falciparum</i> entretenue au laboratoire
ADCI	Antibody dependent cell mediated inhibition
ALT	Alanine aminotransferase
AMANET	Réseau de lutte contre le paludisme en Afrique
AMVTN	Réseau africain de test de vaccin contre le paludisme
AST	Aspartate aminotransferase
CD4	Cluster de différenciation 4
CD8	Cluster de différenciation 8
CHMI	Controlled human malaria infection
CPS-CQ	Chimio prophylaxie saisonnière à la Chloroquine
CSP	Circumsporozoite protein
CTA	Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
CVAC	Vaccination chimio prophylactique
CVD	Center development for vaccine
EDTA	Ethylene diamine triacetate Acid
EI	Évènement indésirable
EIG	Évènement indésirable grave
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMVI	Initiative européenne pour le vaccin contre le paludisme
EVI	Initiative européenne de vaccin
FDA	Food and drugs administration
FL	Filariose lymphatique
FMPOS	Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie
GE	Goutte épaisse
HRP2	Histidin rich protein 2
HSA	Human serum albumin
ICER	International center of excellence in research
ICMJE	Comité international des éditeurs de journaux médicaux

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

ICT	Tests immunochromatographiques
ID	Intradermique
IGG	Immunoglobine G
IGM	Immunoglobine M
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
IVD	Intraveineuse Directe
LC	Leishmaniose Cutanée
LDH	Lactate Déshydrogénase
LNVP	Azote liquide en phase vapeur
LSA1	Liver stage Antigen-1
MalERA	Agenda pour éradication du paludisme
MCTA	Alliance d'essais cliniques sur le paludisme
MGG	May-Grunwald-Giemsa
MRTC	Malaria research and training center
MSP3	Merozoite surface protein 3
NIAID	National institute of allergy and infectious diseases
NIH	National institute of health
OMS	Organisation mondiale de la santé
PACTR	Registre Pan Africain des essais cliniques
PBS	Phosphate buffered saline
PCR	Polymerase chain reaction
Pf	<i>Plasmodium falciparum</i>
PNLP	Programme national de lutte contre le paludisme
QBC	Quantitative buffy coat
RTS, S	Fusion protéique entre l'antigène Circumsporozoite protein de <i>Plasmodium falciparum</i> et antigène de surface du virus d'hépatite B (HbsAg)
SC	Sous cutanée
SPZ	Sporozoïte

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

TCRS	Groupe de protéines présentes sur les cellules T
TDR	Test de diagnostic rapide
Th1	T Helper 1
Th2	T Helper 2
USTTB	Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
VE	Vaccine efficacy
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine
VIMT	Vaccine that interrupt malaria transmission

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

1 INTRODUCTION

Le paludisme est une parasitose dû à des parasites du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par des piqûres de moustiques *Anopheles* femelles infectés, appelés « vecteurs du paludisme ». Il existe cinq espèces de *Plasmodium* responsables du paludisme chez l'homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi* ; dont *P. falciparum* et *P. vivax* sont les plus dangereuses [1].

En 2019, environ 229 millions de cas de paludisme sont survenus dans le monde, dont environ 409 000 décès dus au paludisme dans le monde. Les enfants de moins de 5 ans sont le groupe le plus vulnérable au paludisme, et constitue 67% des décès imputables au paludisme dans le monde [2].

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

Mortalité infantile et maternelle élevée, insuffisance pondérale à la naissance, absentéisme scolaire et faible productivité agricole, sont les principaux maux dont le paludisme est responsable sur ce continent. Cette maladie frappe surtout les pauvres qui vivent en zones rurales dans des habitations qui ne les protègent guère contre les piqûres des moustiques [3].

Au Mali, le paludisme est l'une des principales causes de morbidité et mortalité. Au niveau mondial, le Mali fait partie des dix pays où le nombre de cas et des décès du paludisme est le plus élevé (3% des cas et des décès dans le monde et 6% des cas d'Afrique de l'Ouest) [2].

La lutte antipaludique est essentiellement basée sur l'utilisation des médicaments pour éliminer les parasites, la lutte anti vectorielle avec des mesures de contrôle de l'environnement (assainissement, la pulvérisation intra domiciliaire) et l'utilisation des supports imprégnés d'insecticides.

Toutefois, l'émergence et l'extension du phénomène de résistance des parasites aux médicaments et des vecteurs aux insecticides handicapent sérieusement l'efficacité de ces outils [4].

Il est nécessaire de trouver de nouveaux outils de lutte contre le paludisme. Le vaccin antipaludique apparaît comme l'outil qui permettra d'éliminer voire éradiquer le paludisme en s'intégrant harmonieusement aux autres stratégies [3].

La plupart des candidats vaccins contre le paludisme qui ont été développés sont constitués de vaccins sous-unitaires (Ag ou ADN).

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Du fait de la longue coévolution homme-plasmodie, le parasite a développé des approches pour échapper à la pression immunitaire de l'homme. Parmi ces mécanismes d'échappement nous retenons le polymorphisme antigénique, et la faible immunogénicité de plusieurs antigènes parasitaires [5]. Le polymorphisme antigénique du parasite demeure une entrave pour le développement clinique des candidats vaccins sous-unitaires.

Cependant le sporozoïte entier avec l'ensemble des antigènes serait une meilleure alternative pour pallier ce phénomène.

Ainsi, Sanaria Inc. s'est investi à produire un candidat vaccin à base de sporozoïtes entier de *P. falciparum* (souche NF54), qui est en cours de développement clinique en Europe, aux USA et en Afrique.

Nous nous proposons de faire le point des différentes études, afin de proposer une vue globale des avancées des études cliniques du candidat vaccin à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum*, examinant le niveau de tolérance, l'efficacité et la réactogénicité.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

2 HYPOTHÈSE DE RECHERCHE

Nous formulons l'hypothèse que le candidat vaccin PfSPZ a montré une tolérance lors des différents essais cliniques dans le monde.

3 OBJECTIFS

3.1. Objectif général

Faire une revue de la littérature sur l'état des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* dans le monde.

3.2. Objectifs spécifiques

- ❖ Déterminer la tolérance du candidat vaccin à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* ;
- ❖ Déterminer l'immunogénicité du candidat vaccin à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* ;
- ❖ Mesurer l'efficacité du candidat vaccin à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum*.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

4 GENERALITES

4.1 Généralités sur le paludisme

4.1.1 Définition

Le paludisme (palu : marais) ou la malaria (mauvais air) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* et transmise par des moustiques femelles du genre *Anophèle*. La présence du parasite dans le sang entraîne une maladie fébrile hémolysante.

4.1.2 Agents pathogènes

➤ **Classification**

Tableau I : Classification des agents pathogènes

Embranchement	<i>APICOMPLEXA</i>
Classe	<i>SPOROZOEA</i>
Sous-classe	<i>COCCIDIA</i>
Ordre	<i>EUCOCCIDA</i>
Sous-ordre	<i>HAEMOSPORINA</i>
Famille	<i>PLASMODIDAE</i>
Sous-famille	<i>ANOPHELINAE</i>
Genres	<i>PLASMODIUM</i>

Il existe cinq espèces plasmodiales responsables du paludisme chez l'homme :

- *Plasmodium falciparum* est endémique essentiellement en zone tropicale : Afrique, Asie du sud-est, Amérique du sud, et Océanie. Il a une période d'incubation hépatique de 7-12 jours. Il provoque une fièvre tierce maligne et donne des formes graves et mortelles avec atteintes neurologiques [6]. Il est capable d'envahir les hématies quel que soit leur âge. Le cycle intra-érythrocytaire dure environ 36-48 heures. La taille des hématies parasitées est quasiment identique à celle des hématies non parasitées.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

- *Plasmodium vivax* est le plus répandu dans le monde. Il est endémique en Asie du sud-est, Amérique du sud, Océanie et en Afrique sahélienne et de l'est. Il a une période d'incubation hépatique de 11-13 jours, il provoque une fièvre tierce bénigne et est responsable de recrudescence grâce aux formes dormantes dans le foie : hypnozoïtes. Dans le sang, il infecte sélectivement les réticulocytes pour engager une schizogonie de 48 heures. Il provoque la déformation irrégulière et l'augmentation considérable de la taille de la cellule hôte. A la microscopie, les anneaux ont une forme en bague avec un cytoplasme épais et un gros noyau ; les trophozoïtes âgés ont un cytoplasme digité ou fragmenté avec un gros noyau plus ou moins déformé et un pigment noir. On note des granulations de Schüffner dans l'hématie parasitée. Il a longtemps été associé à l'infestation des individus Duffy positif, mais actuellement il a été observé chez des individus Duffy négatif [7].
- *Plasmodium ovale* est rencontré surtout en zone intertropicale africaine. Des études récentes ont montré l'existence de 2 sous-espèces sympatriques de *P. ovale* (*Plasmodium ovale curtisi* et *Plasmodium ovale wallikeri*) [8], présentes en Afrique et en Asie, non distinguables par la microscopie [9]. Il a une période d'incubation hépatique de 15 jours. Il provoque une fièvre tierce bénigne et produit des hypnozoïtes. Il parasite les hématies jeunes pendant 48 heures en leur donnant une forme ovale et les hématies parasitées sont plus grandes par rapport aux hématies saines.
- *Plasmodium malariae* est endémique dans les climats tropicaux : Afrique, Asie du sud, Amérique du sud et Océanie. Il a une période d'incubation hépatique de 15-21 jours. Il provoque une fièvre quarte. Il se développe dans les hématies âgées et la schizogonie intra-érythrocytaire dure environ 72 heures. Il est associé à des faibles parasitémies inframicroscopiques pouvant durer toute la vie [10].
- *Plasmodium knowlesi* est génétiquement proche de *P. vivax*. Mais microscopiquement il peut poser un problème de diagnostic différentiel avec *P. malariae*. Les schizontes comportent 16 noyaux. Il a une période d'incubation hépatique de 5 jours. Il est responsable de fièvre quotidienne avec une schizogonie intra-érythrocytaire de 24 heures [10].

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

4.1.3 Vecteurs

Le vecteur est un diptère nématocère de la famille des *Culicidae*. Environ quatre cents espèces d'anophèles ont été répertoriées, seule une quarantaine est capable de transmettre le parasite du paludisme. Les complexes *Anopheles gambiae* comprennent les espèces douées d'une capacité de transmettre le parasite. Elles sont au nombre de sept et trois d'entre elles ont une grande capacité vectorielle : *An. gambiae s. s.*, *An. arabiensis*, *An. fenestus* [11].

Seules les femelles sont hématophages et les protéines sanguines sont nécessaires à la maturation de leurs œufs.

4.1.4 Cycle biologique du *Plasmodium*

Le cycle se déroule aussi bien chez l'anophèle que chez l'homme.

- Lors de l'absorption de sang, le moustique Anophèle femelle infestée par le paludisme inocule des sporozoïtes à son hôte humain.

- Les sporozoïtes infestent les cellules hépatiques.

- Dans cette localisation, les sporozoïtes se transforment en schizontes adultes.

- Les schizontes se rompent et libèrent des mérozoïtes. Cette répllication initiale dans le foie est appelée le cycle exo-érythrocytaire.

- Les mérozoïtes infestent les globules rouges. Le parasite se multiplie alors de façon asexuée (le cycle dit érythrocytaire). Les mérozoïtes se développent en trophozoïtes annulaires. Certains se transforment en schizontes.

- Les schizontes se rompent et libèrent des mérozoïtes.

- Certains trophozoïtes se différencient en gamétocytes.

- Lors de l'absorption de sang, un moustique Anopheles ingère les parasites mâles (microgamétocytes) et femelles (macrogamétocytes), les gamétocytes débutant le cycle sporogonique.

- Dans l'estomac du moustique, les microgamètes pénètrent dans les macrogamètes, en produisant des zygotes.

- Les zygotes deviennent mobiles et allongés, se transforment en ookinètes.

- Les ookinètes envahissent la paroi intestinale du moustique, où ils se développent en oocystes.

- Les oocystes grandissent, se rompent, libèrent des sporozoïtes, qui vont gagner les glandes salivaires du moustique. L'inoculation des sporozoïtes dans un nouvel hôte humain perpétue le cycle évolutif du paludisme.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

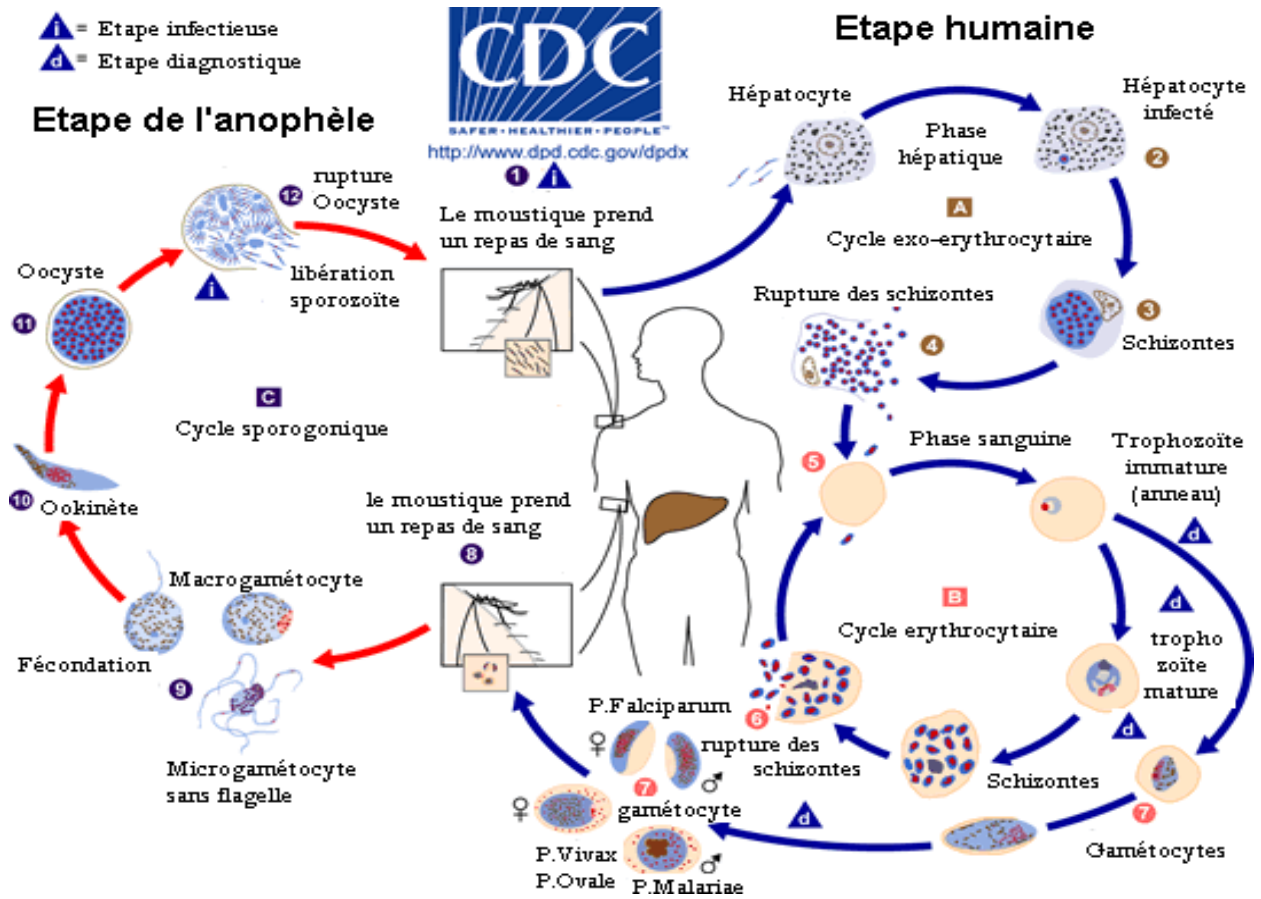


Figure 1: Cycle de développement du *Plasmodium*

Source http://paludisme-tpe.e-monsite.com/medias/images/malaria-lifecycle-french_version.gif

visiter le 16 Février 2020

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

4.2 Diagnostic biologique du paludisme – Évaluation de la densité parasitaire

4.2.1 Modifications hématologiques :

Certaines modifications de l'hémogramme sont très évocatrices du paludisme.

- Anémie qui est due à l'hémolyse des hématies infectées ;
- Leucopénie qui est habituelle lors des accès palustres ;
- Thrombopénie qui est fréquente au cours du paludisme de l'enfant,

4.2.2 Autres paramètres :

La protéine C réactive peut s'élever de façon très importante lors des accès palustres. Une hyperbilirubine principalement secondaire à une hémolyse intra vasculaire, et, plus rarement à une atteinte hépatique [12, 13].

4.2.3 Diagnostic parasitologique :

4.2.3.1 Frottis sanguin :

Il permet la mise en évidence des parasites dans les érythrocytes sur un étalement mince. Cette technique est moins sensible mais plus spécifique que la goutte épaisse. Il permet une bonne identification des espèces parasitaires.

C'est pourquoi le frottis sanguin est la technique la plus utilisée dans la plupart des laboratoires de parasitologie.

4.2.3.2 Confection des frottis minces

Le principe de confection d'un frottis consiste à :

- Marquer la lame de verre (environ 2 × 5 cm)
- Déposer une petite goutte de sang à 1 cm du bord de la lame, à l'aide d'un tube capillaire
- Placer le bord de l'étaleur en contact avec la lame, puis entrer en contact avec la goutte de sang (incliner l'étaleur à 45°)
- Laisser le sang s'étaler le long de l'arête de l'étaleur
- Pousser l'étaleur rapidement, régulièrement, et sans trop appuyer, tout en gardant la même inclinaison

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

- Soulever progressivement l'épaveur, en fin d'étalement. Le frottis doit s'arrêter à environ 1 ou 2 cm de l'autre extrémité de la lame.
- Sécher immédiatement le frottis, par agitation à l'air.

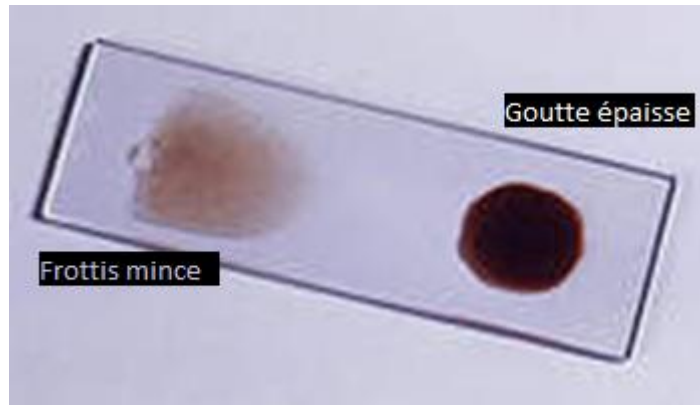


Figure 2 : Exemple de frottis mince et goutte épaisse étalés sur une lame

4.2.3.3 Coloration du frottis :

La coloration combinée de May-Grünwald-Giemsa (MGG), dite coloration panoptique de Pappenheim, et celle de Wright ont succédé à l'ancienne coloration aux triacides d'Ehrlich modifiée par Romanovski. Les structures acidophiles de la cellule seront colorées en rose, rouge ou orangé, les structures basophiles en bleu (bleu clair, bleu foncé, bleu violet, pourpre). Parmi ces colorants, le MGG est celui qui donne les résultats les plus complets avec les couleurs les plus brillantes. [14].

4.2.3.4 Indentification de *Plasmodium falciparum* :





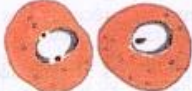











Le paludisme est une urgence médicale. Le laboratoire doit préciser l'espèce plasmodiale en cause et l'importance de la parasitémie.

Avec *P. falciparum*, on trouve habituellement des trophozoïtes et des gamétocytes, parfois un poly parasitisme, évocateur de malignité. Tous les stades de la schizogonie érythrocytaire et des gamétocytes peuvent se voir à l'examen du sang périphérique.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Figure 3: Différents espèces et stades de *Plasmodium* sur frottis mince

Diagnostic du paludisme : plasmodium à divers stades. Aspects sur frottis minces.

	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
Trophozoïtes jeunes				
Trophozoïtes âgés				
Schizontes rosaces				
Gamétocytes				

Source : http://www.ledamed.org/IMG/html/i811_1.jpg. Date d'accès 17-04-2018

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

- **Goutte épaisse :**

C'est une technique de concentration de sang sur lame. La goutte épaisse consiste à réaliser un étalement épais de sang circonscrit dans un cercle d'environ un centimètre de diamètre sur une lame porte-objet dégraissée.

L'examen au microscope optique à l'objectif 100 à immersion de l'étalement coloré au Giemsa permet de mettre en évidence la présence des plasmodies.

4.3 Généralités sur les vaccins antipaludiques

4.3.1 Définition

La vaccination est un procédé consistant à introduire un agent dans un organisme vivant afin de créer une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse. Le principe actif d'un vaccin est un antigène destiné à stimuler les défenses naturelles de l'organisme [15].

4.3.2 Phases de développement clinique de vaccin

Le développement clinique d'un vaccin antipaludique est une succession de quatre phases bien codifiées :

- Une phase I de tolérance chez un petit nombre de volontaires adultes sains. Cette phase a pour but de tester la tolérance et aussi d'avoir une première idée de l'immunogénicité du candidat vaccin chez l'homme. Cette phase peut être subdivisée en : une phase Ia menée sur des volontaires adultes sains naïfs et une phase Ib menée sur des volontaires adultes sains vivant dans des zones d'endémie ;
- Une phase II d'immunogénicité portant sur quelques centaines de sujets cibles du vaccin. En plus de la détermination exacte de la dose et l'établissement du calendrier vaccinal, cette phase établit la tolérance du vaccin dans cette population et prouve l'efficacité ;
- Une phase III d'efficacité, pouvant porter sur un nombre considérable de sujets.

Cette phase comporte également un dépôt de la demande de vente publique (*AMM* Autorisation de Mise sur le Marche).

- Après l'enregistrement du vaccin, une phase IV de pharmacovigilance mettra en évidence les éventuels effets secondaires rares et évalueront la stratégie d'utilisation du nouveau vaccin.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

4.4 Vaccination et candidats vaccins antipaludiques

4.4.1 Historique

L'espoir ferme d'obtenir un vaccin antipaludique se base sur certains arguments objectifs.

Le premier faisceau d'arguments se base sur les observations de l'état de semi immunité conférant naturellement une protection partielle aux populations adultes vivant dans les pays endémiques [16]. Dans ces pays une protection contre les formes graves de paludisme est acquise après un nombre d'infections répétées survenant tôt dans la vie [17]. Selon l'intensité de la transmission, les expressions cliniques graves du paludisme se limitent aux enfants jusqu'à l'âge de 10 ans. La protection contre l'accès clinique simple est acquise après plusieurs années d'exposition, une exposition continue pour se maintenir et se perd en quelques mois si les personnes ne sont plus exposées. L'état de semi immunité permet aux sujets adultes vivants en zone d'endémie de tolérer les parasites dans leur sang sans symptômes cliniques. L'observation minutieuse et rigoureuse de l'état de semi immunité a permis de déterminer que les anticorps anti-MSP3 (Mérozoïte Surface Protein3) sont associés à la protection des sujets semi immuns contre l'infection et la maladie palustre [18, 19].

Le troisième faisceau d'arguments se base sur les données des modèles animaux de paludisme dans lesquelles les vaccinations expérimentales ont été effectuées. Dans le modèle simien, l'administration d'extraits de stades sanguins de *P. knowlesi* associés à l'adjuvant complet de Freund a protégé les singes contre l'infection [20].

La protection conférée par la vaccination avec des sporozoïtes irradiés dans le modèle avien [21], rongeur [22], primate et chez l'homme [23] a constitué un argument de poids supportant la faisabilité du vaccin antipaludique. Le premier résultat obtenu par Clyde et collaborateurs en 1973, a été confirmé par d'autres [24, 25, 26]. Dans ces études, une protection stérile plus efficace que celle observée naturellement a été induite de façon répétée donnant une indication significative de la possibilité de mettre au point un vaccin antipaludique efficace.

Les progrès dans la quête d'un vaccin contre le paludisme ont été tributaires des avancées scientifiques et technologiques. Les modèles animaux ne mimant pas le paludisme à *P. falciparum* chez l'homme ont été utiles à la compréhension des mécanismes de la défense immunitaire chez l'homme contre le paludisme. Freund et collaborateurs ont publié en 1945 une étude au cours de laquelle le canard de Pékin immunisé par une association de *P. lophurae* et

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

d'un adjuvant, a été protégé contre une infection par une souche homologue [27]. Par la même occasion, Freund s'inscrivait en tête de la liste des pionniers en introduisant l'utilisation d'un adjuvant pour stimuler la réponse immunitaire à un vaccin contre le paludisme.

Les chercheurs de l'Université de Maryland sous le leadership de David Clyde ont été les premiers à administrer chez l'homme des sporozoïtes irradiés [28]. Au cours de cette première expérience un participant sur 3 a été complètement protégé contre l'infection expérimentale. Plus tard d'autres auteurs ont obtenu des niveaux de protection stérile suite à l'inoculation parasitaire de l'ordre de 94% (n=34), avec une durée de protection étendue à 10 mois et une efficacité croisée contre différentes souches [29].

Le modèle de protection induit par le sporozoïte irradié chez l'homme a nécessité l'administration d'au moins 1000 piqûres infectantes par des moustiques élevés en laboratoire et irradiés aux rayons gamma, et une multiplication des sessions d'immunisation (au moins 6 fois). Une exposition massive et répétée aux antigènes parasitaires a permis d'obtenir une protection de plus de 90% des individus immunisés. Ces contraintes techniques ont constitué un obstacle pour le développement d'un vaccin basé sur les sporozoïtes irradiés. Toutefois, ces contraintes techniques ont aussi favorisé la compréhension du rôle des sous unités protéiques impliquées dans la protection observée et le développement des approches vaccinales basées sur les antigènes parasitaires uniques ou en association. A partir des études sur l'immunisation avec les sporozoïtes irradiés, plusieurs épitopes de la réponse immunitaire médiée par les cellules T et B ont été identifiés. Les antigènes correspondants ont été caractérisés et clonés à l'aide du développement des techniques de génie génétique.

En 1985, un système d'infection expérimentale à l'aide d'anophèles gorgés par membrane et hébergeant une souche caractérisée de *P. falciparum* permettant d'infecter des volontaires humains de façon reproductible et contrôlée a été établi [30]. Plusieurs souches de parasites à sensibilité connue aux antipaludiques ont été générées et le modèle de l'infection expérimentale a été validé pour évaluer les vaccins, mais aussi les médicaments antipaludiques [31]. Ce modèle de défi parasitaire a permis l'infection expérimentale de plus de 1300 volontaires à ce jour.

A la fin des années 1980, une équipe colombienne dirigée par Manuel Patarroyo a mis au point un cocktail synthétique de peptides correspondant à des antigènes parasitaires de stade sanguin et la région répétitive NANP de la CS servant de lien entre les peptides [32, 33]. Ce produit

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

dénoté SPf66, a été validé dans le modèle primate, *Aotus*, comme potentiel vaccin antipaludique. SPf66 a fait l'objet d'un développement clinique qui a inclus plus de 9600 participants en Amérique du Sud, en Afrique et en Asie du Sud-est [34]. SPf66 a été bien toléré et a induit une réponse immunitaire significative chez les sujets vaccinés. En Amérique Latine SPf66 a réduit de 28% [RR=0,72 ; IC à 95% 0,63-0,83] l'incidence du premier épisode clinique de paludisme simple à *P. falciparum*. En Asie [35] et en Afrique [36] [37] le vaccin candidat n'a pas fait preuve d'efficacité. L'échec de SPf66 en Afrique où la charge de morbidité liée au paludisme à *P. falciparum* est la plus élevée au monde, a renforcé les doutes sur la possibilité de mettre au point un vaccin antipaludique efficace. Toutefois le développement clinique de SPf66 a permis de mûrir la réflexion sur les modalités pratiques d'évaluation d'un vaccin contre le paludisme. Plusieurs contributions dans la méthodologie des essais cliniques de vaccins antipaludiques ont préparé la voie à l'évaluation de meilleurs candidats.

Le défi de l'expression des protéines plasmodiales a été une étape riche en problèmes mais aussi en capacité d'innovation des chercheurs. Les antigènes parasitaires ont souvent une multitude de ponts bisulfites et une structure tertiaire dans l'espace que les systèmes d'expression ont du mal à reproduire. En plus, les gènes parasitaires sont riches en nucléotides A-T rendant ardu leur expression dans les systèmes les plus utilisés, et basés sur *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* ou *Pichia pastoris*. Le recours aux gènes synthétiques dont les codons ont été optimisés a permis une expression plus appropriée des structures tertiaires [38].

4.4.2 Différents types de vaccins antipaludiques

- **Vaccins contre les stades pré-érythrocytaires (vaccins anti sporozoïtes)**

Les vaccins pré-érythrocytaires préviennent l'invasion des hépatocytes par les sporozoïtes ou entraînent la destruction des parasites dans les hépatocytes infectés. Ces vaccins permettraient d'éviter les conséquences graves et parfois mortelles du paludisme chez les sujets non immunisés.

- **Vaccins contre les stades asexués érythrocytaires (vaccins anti mérozoïtes)**

Un vaccin efficace du stade sanguin permettrait d'éviter les manifestations cliniques du paludisme et les complications telles que : le paludisme cérébral, l'anémie palustre, la défaillance rénale et d'autres formes graves du paludisme chez la femme enceinte en bloquant l'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes.

- **Le vaccin bloquant la transmission (transmission-blocking vaccine ou TBV)**

Ces types de vaccins ont pour cible le stade sexuel du parasite. Ils induisent une immunité qui inhibe l'exflagellation et la fertilisation des gamètes chez le moustique vecteur ou le développement des zygotes et des ookinètes. Ce blocage dépend des anticorps de l'hôte absorbés par le moustique vecteur lors de son repas sanguin.

5 MATERIEL ET METHODES

5.1 Type d'étude

Cette étude est une revue de littérature sur le développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum*.

5.2 Période d'étude

Cette étude a concerné les études cliniques sur le candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) réalisées entre 2010 et 2021.

5.3 Collecte des données

- **Stratégies de recherche**

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

- **Mots clés lors de recherches**

Nous avons utilisé les mots clés suivants pour la revue de la littérature : PfSPZ, Immunogénicité, Vaccin, Essai clinique, Efficacité, Tolérabilité, période d'étude, phase d'essai, immunité, PfSPZ CVac.

5.4 Critères d'inclusion et de non inclusion

- **Critères de sélection étaient les suivants**

Les études cliniques qui ont fait l'objet d'une publication dans des journaux, thèses, mémoires, congrès/ rencontres scientifiques.

- **Les critères de non inclusion étaient les suivants**

Les articles n'ayant été publiés ni en anglais ni en français.

5.5 Aspects éthiques

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

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

5.6 Définition

- **PfSPZ vaccine**

PfSPZ vaccine est un candidat vaccin constitué de sporozoïtes entiers, atténués par irradiation, actifs d'un point de vue métabolique mais sans capacité de répliquer.

- **PfSPZ CVac**

PfSPZ CVac est un candidat vaccin vivant chimio-atténué contre le parasite entier dans lequel un médicament antipaludique est coadministré. Le médicament antipaludique tue les parasites permettant au système immunitaire de réagir sans provoquer de maladie chez le patient.

- **CHMI**

CHMI est une infection palustre humaine contrôlée. Les essais du CHMI sont menés dans un environnement contrôlé après la vaccination, ils permettent une évaluation détaillée sur l'efficacité du candidat vaccin.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

6 RESULTATS

6.1 Résultats globaux

Tableau II : Inventaires des essais cliniques du candidat vaccin PfSPZ

Auteurs et année de publication	Période d'étude	Pays	Nombre de volontaire
Kirsten Lyke et al. 2010	Mars 2009 – Novembre 2011	USA(Baltimore)	18
Gomez, Gloria Pérez et al. 2015	Décembre 2012- Juillet 2013	Espagne (Barcelone)	36
Epstein J et al. 2017	Juin 2014- Juin 2015	USA(Baltimore)	45
Kirsten et al. 2015	Avril 2012- Avril 2013	USA(Baltimore)	30
Kirsten Lyke et al. 2017	Décembre 2013- Septembre 2015	USA(Baltimore)	141
Meta Roestenberg et al. 2013	Octobre 2010- Juillet 2011	Pays-Bas (Nimègue)	18
Mordmüller B et al. 2015	Juin 2012 – Février 2013	Allemagne (Tübingen)	30
Ally Olotu et al. 2018	Mars 2015- Février 2016	Guinée Equatoriale	30
Achieng F et al. 2020	Novembre 2017	Kenya	336
Joshua Tan et al. 2018	Avril 2014- Aout 2015	Tanzanie (Bagamoyo)	67
Laura Kenya et al. 2020	Juillet 2016- Aout 2018	Kenya (Siaya)	337
Said A Jongo et al. 2018	Avril 2014- Aout 2015	Tanzanie (Bagamoyo)	67
Seif et al. 2014	Février 2012- Aout 2012	Tanzanie (Bagamoyo)	30
MS Sissoko et al. 2017	Octobre 2013- Aout 2017	Mali (Donéguébougou)	93
MS Sissoko et al. 2018	Mars 2016	Mali (Donéguébougou)	120
Drissa Coulibaly et al.2018	Avril 2017- Juin 2018	Mali (Bougoula-Hameau)	62
Hoffman SL et al. 2015	Décembre 2015- Juillet 2018	Mali	415
Halimatou Diawara et al. 2019	Avril 2018- Juin 2020	Mali (Ouelessebougou)	210
Mahamadoun H. Maïga et al. 2020	Mai 2019- Avril 2023	Mali (Bancoumana)	800
Halimatou Diawara et al. 2020	Juillet 2019- Mai 2022	Mali (Ouelessebougou)	409
Total			3294

Au total 3294 volontaires ont été inclus pour les différents essais vaccinaux.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Tableau III : Répartition des études cliniques du candidat vaccin PfSPZ selon les phases d'essais

Phase d'essai	Nombre d'essai
Phase I	18
Phase II	3
Phase III	-
Phase IV	-
Total	21

Au total cette étude a concerné 21 essais, dont 18 essais de phase I et 3 essais de phase II.

Tableau IIV : Essais cliniques de PfSPZ selon les voies d'administration

Voies d'administration	Nombre d'essai	Nombre de volontaire
Piqûre de moustiques infectés	1	18
IVD	15	3168
ID	3	78
IM	2	30
TOTAL	21	3294

Ce tableau indique que la voie intraveineuse directe était la plus utilisée pour les essais vaccinaux de PfSPZ.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Tableau V : Différente dose de sporozoïtes administrés selon les essais et l'approche vaccinale PfSPZ CVac ou PfSPZ vaccin atténué

Nombre de sporozoïtes par dose	Nombre d'essai PfSPZ vaccine	Nombre d'essai PfSPZ Cvac	Nombre total d'essai
2500	0	1	1
3200	0	2	2
10000	0	2	2
25000	0	3	3
75000	0	1	1
135000	1	0	1
270000	4	1	5
400000	0	1	1
450000	2	0	2
900000	2	1	3
1800000	3	0	3
Total	12	12	24

La dose la plus élevée était de 1.800.000 sporozoïtes.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

6.2 Tolérance du candidat vaccin PfSPZ

Tableau VI : Tolérabilité du candidat vaccin PfSPZ

	Clinique							Biologique	
	MT	F	D	MA	MY	NA	DSI	EI	EIG
PfSPZ n₁= 1197	76	46	6	43	16	22	18	43	10
TEMOIN n₂= 790	12	16	0	1	3	0	5	20	2

MT : maux de tête ; F : fièvre ; D : diarrhée ; MA : malaise ; MY : myalgie ; NA : nausées ; DSI : douleur site injection ; EI : effets indésirables ; EIG : effets indésirables graves

Les maux de tête constituent l'évènement indésirable clinique le plus fréquent et beaucoup plus présents dans les le groupe du vaccin. De même il y'avait plus d'événements indésirables biologiques enregistrés dans le groupe du vaccin.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

6.3 Immunogénicité et Efficacité du candidat vaccin PfSPZ

Tableau VII: Immunogénicité du candidat vaccin PfSPZ selon la dose

Essai	Dose PfSPZ / Témoin	Moyenne géométrique sérique Ac anti CSP	P statique
Kirsten Lyke et al. 2010	Piqûre de moustiques infectés	15,7	
Gomez, Gloria Pérez et al. 2015	25000 PfSPZ	12,2	
	32000 PfSPZ	11,4	
	75000 PfSPZ	11,4	
	Témoin	11,9	
Epstein J et al. 2017	270000 PfSPZ	11,9	P=0,0005
	450000 PfSPZ	15,4	
Kirsten Lyke et al. 2015	10000 PfSPZ	10,1	P=0,09
	50000 PfSPZ	14,8	P=0,5
Kirsten Lyke et al. 2017	270000 PfSPZ	13,0	P=0,23
	900000 PfSPZ	15,8	
	Témoin	8,7	P=0,012
Meta Roestenberg et al. 2013	2500 PfSPZ	10,6	P=0,07
	10000 PfSPZ	10,3	P=0,2
	25000 PfSPZ	9,9	P=0,2

Le taux sérique d'Ac anti CSP le plus élevé a été observé avec la dose de 900.000 sporozoïtes.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Tableau VIIIVIII : Efficacité du candidat vaccin PfSPZ contre l'infection artificielle contrôlée

Essai	Dose PfSPZ / témoin	Patence parasitaire sanguine	P. statistique
Gomez, Gloria Pérez et al. 2015	3200	OUI	
	Témoin	OUI	
Gomez, Gloria Pérez et al. 2015	75000	OUI	
	Témoin	OUI	
Gomez, Gloria Pérez et al. 2015	25000	OUI	
	Témoin	OUI	
Kirsten Lyke et al. 2015	10000	OUI	P=0,40
	Témoin	OUI	
Kirsten Lyke et al. 2015	50000	OUI	P=0,50
	Témoin	OUI	
Kirsten Lyke et al. 2017	900000	OUI	P=0,23
	Témoin	OUI	
Epstein J et al. 2017	270000	NON	P=0,0003
	Témoin	OUI	
Epstein J et al. 2017	450000	NON	P=0,0005
	Témoin	OUI	

Le candidat vaccin PfSPZ était efficace à la dose de $2,7 \cdot 10^5$ et $4,5 \cdot 10^5$ chez les individus non immuns.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

6.4 Synthèse des résultats des essais cliniques du candidat vaccin PfSPZ

Tableau IIX: Synthèse des résultats portant sur la tolérance clinique du candidat vaccin PfSPZ

Auteur et année de publication	Lieu d'étude	Titres	Résultat
<u>Kirsten Lyke et al, 2010,</u>	USA (Baltimore)	Infection palustre à <i>Plasmodium falciparum</i> par la piqûre de moustiques aseptiques <i>Anopheles stephensi</i> : Résultats d'un essai d'infectivité randomisé.	Les évènements indésirables comprenaient la fièvre (légère, modérée, et sévère).
<u>Laura Kenya et al, 2020</u>	Kenya (Siaya)	Sécurité, tolérance et immunogénicité du vaccin contre le sporozoïte de <i>Plasmodium falciparum</i> administré par inoculation veineuse directe aux nourrissons et jeunes enfants : Résultats d'une étude contrôlée randomisée à double insu dans l'Ouest du Kenya.	Les taux d'EI sollicités du vaccin et témoin étaient (35,7% contre 41,5%) et non sollicités (83,9% contre 92,5%), respectivement. Aucun EI de grade 3, aucun EI grave ou aucune anomalie de laboratoire de grade 3 n'a été constaté.
<u>Kirsten et al, 2015</u>	USA (Baltimore)	Optimiser l'administration intradermique de <i>Plasmodium falciparum</i> cryoconservé, Sporozoïtes dans l'infection palustre humaine contrôlée.	Des anomalies de laboratoire ont été notées : les élévations légères de l'AST (61 %), de l'ALT (48 %) et de la créatinine (22 %) étant les plus courantes. Pas d'hypoglycémie enregistrée. Tous les résultats des tests ECG et sérum les taux de troponine étaient normaux.
<u>Seif et al, 2014</u>	Tanzanie (Bagamoyo)	Infection contrôlée par le paludisme humain des Tanzaniens par injection intradermique d'aseptique, Sporozoïtes de <i>Plasmodium falciparum</i> purifiés et cryoconservés.	Les EI étaient la fièvre (légère, modéré, et sévère), nausées. Il n'y a pas eu de réactions allergiques systémiques aiguës après l'injection.
MS Sissoko et al. 2017	Mali (Donéguébo ugo)	Essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo sur la tolérance et l'efficacité du vaccin antipaludique, chez des adultes sains	L'effet indésirable systémique le plus fréquemment signalé dans les groupes vaccin et placebo était le mal de tête (7%) dans le groupe

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

		âgés de 18 à 35 ans qui ont été assignés au hasard (1: 1), avec stratification par village et randomisation en bloc, pour recevoir soit cinq doses de $2 \cdot 7 \times 10^5$ PfSPZ ou solution saline normale aux jours 0, 28, 56, 84 et 140 pendant la saison sèche (janvier à juillet inclus	vaccin contre (9%) dans le groupe placebo, suivi par la fatigue (2%) dans le groupe placebo), la fièvre (2%) dans le groupe placebo) et la myalgie (2%) dans chaque groupe).
MS Sissoko et al. 2018	Mali (Donéguébo u gou)	Schéma à trois doses de sporozoïtes de <i>Plasmodium falciparum</i> NF54 atténués par rayonnement (vaccin PFSPZ) chez des adultes maliens en bonne santé	Aucune différence significative dans les EI locaux ou systémiques ou dans les anomalies de laboratoire entre les groupes Vaccin PfSPZ et placebo.
Halimatou Diawara et al. 2019	Mali (Ouelessebo u gou)	Sécurité de deux schémas de vaccination contre les sporozoïtes de <i>Plasmodium falciparum</i> (PfSPZ) chez des adultes en bonne santé à Ouelessebou gou, mali	Aucun événement indésirable grave n'a été signalé. Les EI de grade 3, paludisme clinique et hypertension, n'étaient pas liés à l'étude. 8,5 % des EI étaient de grade 2, la plupart étant des anomalies de laboratoire sans rapport avec l'étude. Les maux de tête et les douleurs au point d'injection étaient les EI de grade 1 les plus fréquents.
Mahamadou n H. Maïga et al. 2020	Mali (Bancoumana)	Innocuité de la vaccination PfSPZ CVac (Pyr) contre le <i>Plasmodium falciparum</i> chez des adultes en bonne santé à Bancoumana, Mali	Sur un total de 1001 événements indésirables (EI), 11 (1,1%) étaient de grade 3. Les autres EI de grade 3 (hypertension, paronychie, dislocation articulaire) n'étaient pas liés. 51% du total des EI étaient de grade 2, la plupart étant des anomalies de laboratoire ou des rhinites qui n'étaient pas liées.
Halimatou Diawara et al. 2020	Mali (Ouelessebo u gou)	Sécurité et efficacité des sporozoïtes de <i>Plasmodium falciparum</i> atténués par irradiation (PfSPZ vaccine) chez des femmes africaines en bonne santé et en âge de procréer	Les vaccinations ont été bien tolérées avec 95,9 % d'EI de grade 1 (n=1), 3,4% de grade 2 (n=50), 0,7% de grade 3 (n=11) et 0% de grade 4. Trois participants ont présenté un prurit généralisé de grade 1, considéré comme pouvant être une réaction d'hypersensibilité.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Tableau X: Synthèse des résultats portant sur l'immunogénicité du candidat vaccin PfSPZ

Auteur et année de publication	Lieu d'étude	Titre	Résultat
<u>Epstein J et al, 2017</u>	USA (Baltimore)	Protection contre le paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i> par le vaccin PfSPZ.	Le schéma en 3 doses protégeait 8 sur 14 (57,1%) contre une souche l'homologue. Les 22 témoins ont développé une parasitémie à <i>Plasmodium falciparum</i> . Les réponses immunitaires cellulaires à la stimulation avec la PfSPZ irradiée ont été évaluées dans les PBMC de sang frais, par FluoroSpot 2 (IL-2 et IFN- γ) 2 semaines après la première dose de vaccin PfSPZ, 2 semaines après la dernière dose de vaccin (1 semaine avant CHMI#1), et 23 semaines après la dernière dose de vaccin (1 semaine avant CHMI #2). Il n'y avait pas de différences significatives entre ces moments.
<u>Kirsten Lyke et al, 2017</u>	USA (Baltimore)	Le vaccin PfSPZ atténué induit une souche transcendante Cellules T et protection durable contre l'hétérologue infection palustre humaine contrôlée.	Les réponses des lymphocytes T et des anticorps spécifiques de PfSPZ ont été détectées dans tous les receveurs de vaccins. La production de cytokines par les lymphocytes T à partir des sujets vaccinés après stimulation <i>in vitro</i> avec PfSPZ homologue (NF54) ou hétérologue (7G8) était fortement corrélée. De plus, les réponses des lymphocytes T spécifiques de PfSPZ dans le sang ont atteint un pic après la première immunisation et n'ont pas été améliorées par les immunisations ultérieures.
<u>Laura Kenya, 2020</u>	Kenya (Siaya)	Sécurité, tolérance et immunogénicité du vaccin contre le sporozoïte de <i>Plasmodium falciparum</i> administré par inoculation veineuse directe aux nourrissons et jeunes enfants : Résultats d'une étude contrôlée randomisée à double insu dans l'Ouest du Kenya.	Dans les groupes PfSPZ $9,0 \times 10^5$ et $1,8 \times 10^6$, 36 des 45 (80,0 %) vaccinés et 4 des 21 (19,0 %) témoins placebo ont développé des anticorps contre la PfCSP (P < 0,001). Le vaccin PfSPZ à des doses aussi élevées que $1,8 \times 10^6$ peut être administré aux nourrissons et aux enfants par l'IVD, et s'est révélé sûr, bien toléré et immunogène.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

MS Sissoko et al. 2017	Mali (Donég uébougou)	Essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo sur la tolérance et l'efficacité du vaccin antipaludique, chez des adultes sains âgés de 18 à 35 ans qui ont été assignés au hasard (1: 1), avec stratification par village et randomisation en bloc, pour recevoir soit cinq doses de $2 \cdot 7 \times 10^5$ PfSPZ ou solution saline normale aux jours 0, 28, 56, 84 et 140 pendant la saison sèche (janvier à juillet inclus	Neuf (64%) des 14 vaccinés qui sont restés non infectés contre neuf (32%) des 28 vaccinés qui ont été infectés ont présenté une augmentation des anticorps anti-PfCSP.
------------------------	-----------------------	---	--

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Tableau XI : Synthèse des résultats portant sur l'efficacité du candidat vaccin PfSPZ

Auteur et année de publication	Lieu d'étude	Titre	Résultat
<u>Epstein J et al, 2017</u>	USA (Baltimore)	Protection contre le paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i> par le vaccin PfSPZ.	Trois semaines après la vaccination finale, 5 doses de $2,7 \times 10^5$ PfSPZ ont protégé 12 sur 13 receveurs (92,3%) contre une souche homologue et 4 sur 5 (80,0%) contre souche hétérologue ; 3 doses de $4,5 \times 10^5$ PfSPZ ont protégé 13 sur 15 (86,7%) contre souche homologue. Les témoins ont développé une parasitémie à <i>Plasmodium falciparum</i> . Le vaccin PfSPZ a été bien toléré, sûr, efficace et facile à administrer.
<u>Gómez – Pérez Gloria et al. 2015</u>	Espagne (Barcelone)	Infection palustre humaine contrôlée par inoculation intramusculaire et veineuse directe de sporozoïtes de <i>Plasmodium falciparum</i> cryoconservé chez des volontaires naïfs de paludisme : effet du volume d'injection et de la dose sur les taux d'infectiosité.	Quatre / six participants dans le groupe 10 μ L, 1/6 dans le groupe 50 μ L et 2/6 dans le groupe 250 μ L ont développé une parasitémie. Les participants ont développé une parasitémie dans les groupes de 25 000 et 75 000 PfSPZ IM et 3 200 PfSPZ IVD. L'injection IM de 75000 PfSPZ et l'injection IVD de 3200 PfSPZ ont entraîné des taux d'infection comparables à la piqûre de cinq moustiques infectés par PfSPZ.
MS Sissoko et al. 2017	Mali (Doné guébougou)	La tolérance et l'efficacité du vaccin antipaludique, chez des adultes sains âgés de 18 à 35 ans qui ont été assignés au hasard (1: 1), avec stratification par village et randomisation en bloc, pour recevoir soit cinq doses de $2 \cdot 7 \times 10^5$ PfSPZ ou solution saline normale aux jours 0, 28, 56, 84 et 140 pendant la saison sèche (janvier à juillet inclus)	37 (93%) du groupe placebo et 27 (66%) du groupe vaccin ont développé une infection à <i>P. falciparum</i> . Le rapport de risque pour l'efficacité du vaccin était de 0-517 (95 % IC 0-313-0-856) par analyse du temps avant l'infection (log-rank p=0-01), et de 0-712 (0-528-0-918) par analyse proportionnelle (p=0-006).

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

MS Sissoko et al. 2018	Mali (Doné guébougou)	Schéma à trois doses de sporozoïtes de <i>Plasmodium falciparum</i> NF54 atténués par rayonnement (vaccin PfSPZ) chez des adultes maliens en bonne santé	L'efficacité du vaccin était de 51% (p=0,004, IC 95% 20-70) par analyse du délai d'infection (ITT 39%, p=0,033) et de 24% (p=0,031, IC 95% 2-41) par analyse proportionnelle (ITT 22%, p= 0,041). Le vaccin PfSPZ a été bien toléré et sûr à des doses plus élevées.
------------------------	-----------------------	--	--

7 DISCUSSION ET COMMENTAIRES

Nous avons fait une revue de la littérature sur l'état des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans différentes études cliniques dans le monde. Cette revue visait à analyser la dose, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité du candidat vaccin PfSPZ au cours des différentes phases d'étude menées jusqu'à nos jours.

L'inoculation de parasites du paludisme au stade sporozoïtes par piqûres de moustiques a traditionnellement été utilisée comme modèle pour tester les vaccins ciblant la phase pré-érythrocytaire.

Bien que l'infection palustre expérimentale utilisant des piqûres des moustiques mimait les conditions naturelles d'infection, ce modèle présentait des limites quant au nombre incontrôlé de sporozoïtes inoculés par les moustiques. On pense généralement que ce nombre varie jusqu'à un maximum de plusieurs milliers de sporozoïtes. L'utilisation d'un nombre bien défini de sporozoïtes inoculés renforcera la puissance du modèle, car la dose influencerait probablement la période d'incubation de la maladie.

Ainsi, la façon la plus précise de doser les sporozoïtes est de les injecter directement par aiguille et seringue, car il a été démontré que le nombre de sporozoïtes comptés dans les glandes salivaires des moustiques ou le nombre de piqûres de moustiques n'étaient pas des bons facteurs de prédiction du nombre de sporozoïtes injectées [39]. Dans cette optique, des progrès récents ont été réalisés par Sanaria Inc [40], qui a développé une technologie pour la purification et la cryoconservation des sporozoïtes aseptiques pour une utilisation chez l'homme selon les normes de sécurité actuelles. De plus, tout en évitant des problèmes logistique et éthique dans le développement du vaccin PfSPZ en utilisant les moustiques infectés pour l'injection des sporozoïtes, cela permettrait aux institutions qui n'ont pas la capacité d'élever des moustiques infectieux de mener en toute sécurité et de manière fiable des essais de lutte contre le paludisme.

Après la mise au point du produit Sanaria, une étude a été réalisée par Gloria P Gomez-Perez et al. en 2015 [41] qui avait pour but d'établir la meilleure dose pour infecter en toute sécurité des individus sains avec des sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* (PfSPZ) par injection. Les résultats de cette étude ont montré que l'injection IM de 75000 PfSPZ et l'injection DVI de

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

3200 PfSPZ ont entraîné des taux d'infection comparables à la piqûre de cinq moustiques infectés par PfSPZ. L'injection de PfSPZ Challenge a été bien tolérée et sûre.

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

Par la suite, des études ont été réalisées dans différents pays notamment aux USA, en Europe et en Afrique pour évaluer la tolérance, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité protectrice du vaccin PfSPZ chez les adultes, mais aussi chez certains groupes de populations comme les adolescents, les enfants, et les femmes [42, 43, 44, 45, 46, 47]. Ces études ont établi que l'administration par IVD des produits PfSPZ dans 0,5 ml de diluant à l'aide d'une aiguille de calibre 25 G était sûre, bien tolérée, et protectrice à la dose de 3200 ; 270000 ; 450000 ; 900000 et 1800000.

On observe également que parmi toutes les voies d'administrations la voie IVD était la plus utilisée (Tableau V).

Par la suite une étude a été réalisée par (Gloria, Gomez Perez et al. 2015) qui avait pour but d'établir la meilleure dose pour infecter en toute sécurité des individus sains avec des sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* (PfSPZ) par injection. Les résultats de cette étude ont montré que l'injection IM de 75000 PfSPZ et l'injection IVD de 3200 PfSPZ ont entraîné des taux d'infection comparables à la piqûre de cinq moustiques infectés par PfSPZ. L'injection de PfSPZ Challenge a été bien tolérée et sûre [48].

A Baltimore aux USA, un essai réalisé par (Kirsten Lyke et al, 2017) sur des doses croissantes du candidat vaccin PfSPZ jusqu'à $9,0 \times 10^5$ PfSPZ par voie IV trois fois à des intervalles de 8 semaines à 15 adultes naïfs de paludisme a conféré une immunogénicité accrue [49].

Dans le tableau VIII nous observons que l'immunogénicité augmente en fonction de la dose du candidat vaccin.

Le vaccin a été bien toléré dans un essai clinique réalisé par (Mahamadou S Sissoko et al.2017) chez 48 volontaires adultes vivant en zone d'endémie palustre avec une efficacité de 29% contre les souches hétérologues pendant un suivi de 24 semaines.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Le candidat vaccin a été sûr et bien toléré lors d'un essai clinique réalisé au Mali par (Halimatou Diawara et al. 2019), visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité du candidat vaccin PfSPZ à la dose de 900000 PfSPZ [50].

La vaccination par PfSPZ combinée à la chimioprophylaxie au pyriméthamine ou à la chloroquine (approche PfSPZ CVac) a été sûre et bien tolérée dans un essai de phase I / II randomisé en double aveugle contrôlé par placebo à Bancoumana et ses environs, Mali [51].

Dans un essai clinique réalisé par (Judith Epstein et al.2017), 3 ou 5 doses du vaccin PfSPZ ont été administrées aux sujets non immuns pour évaluer l'efficacité protectrice du vaccin PfSPZ. Trois semaines après la vaccination finale, 5 doses de $2,7 \times 10^5$ PfSPZ ont protégé 12 sur 13 vaccinés (92,3%) contre souche homologue et 4 sur 5 (80,0%) contre une souche hétérologue ; 3 doses de $4,5 \times 10^5$ PfSPZ ont protégé 13 sur 15 (86,7%) contre une souche homologue.

PfSPZ était efficace à la dose de $2,7 \times 10^5$ et $4,5 \times 10^5$ chez les individus non immuns [43].

8 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

8.1 Conclusion

Nous avons fait le point de différentes études, afin de proposer une vue globale des avancées des études cliniques des candidats vaccins à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* en examinant le niveau de tolérance, l'efficacité et la réactogénicité.

Les expériences cliniques ont démontré une innocuité et une bonne tolérance, quelle que soit la voie d'administration. L'objectif à long terme est une immunité stérile durable. La gestion du produit doit s'adapter à une utilisation dans des campagnes d'administration de masse.

8.2 Recommandations

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

- Aux sponsors :

De soutenir le développement du candidat vaccin.

- Aux chercheurs :

De poursuivre le développement clinique des candidats vaccins PfSPZ sur un échantillon plus grand et dans plusieurs zones endémiques au Monde.

- A la population :

De participer massivement aux études de recherche pour aider dans l'élimination de ce fléau que constitue le paludisme.

9 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] «Rapport sur le paludisme dans le monde 2018. OMS. 2018.».
- [2] «Rapport paludisme OMS. 2020.».
- [3] AMADOU B NIANGALY Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité d'un candidat vaccin antipaludique dérivé de la MSP1 (FMP1) associé à l'adjuvant AS02A dans une population adulte semi-immune à Bandiagara, Mali, P:23.
- [4] Wernsdorfer WH. The development and spread of drug-resistance malaria. *Parasitol. Today*, 1991, 7: 297-303.
- [5] Good MF, Miller LH, Kumar S, Quakyi IA, Keister D, Adams JH et al. Limited immunological recognition of critical malaria vaccine candidate antigens. *Science* 1988 October 28;242(4878):574-7..
- [6] White, N.J. *Plasmodium knowlesi* : the fifth human malaria parasite. *ClinInfectDis*. 2008; 46:172-3..
- [7] Liu W, Li Y, Shaw KS, Learn GH, Plenderleith LJ, Malenke JA, et al. African origin of the malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Nat Commun*. 2014; 5:3346..
- [8] Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al. Two Nonrecombining Sympatric Forms of the Human Malaria Parasite *Plasmodium ovale* Occur Globally. *J Infect Dis*. 15 May 2010; 201(10):1544-50..
- [9] Oguike MC, Betson M, Burke M, Nolder D, Stothard JR, Kleinschmidt I, et al. *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* circulate simultaneously in African communities. *Int J Parasitol*. May 2011; 41(6-10):677-83..
- [10] Introduction to Medical Protozoology [Internet]. [cité 25 Jul 2018]. Disponible sur: <http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/INTRO.html>.
- [11] Fontenille,D.,et al. Four years entomological study of the transmission of seasonal malaria in Senegal and the Bionomics of *Anopheles gambiae* and *A.arabiensis*. *Trans R Soc MedHyg*. 1997;91(6):647-52..
- [12] «P. Imbert, A. Banerjee. Paludisme de l'enfant. Encyclopédie Médicochirurgicale, Pédiatrie 4-320-A-20, Maladies infectieuses 8-507-A-30, 2002 : 24p.».
- [13] «E. Casalino. Paludisme ; Encyclopédie Médico-Chirurgicale 24-135-B-10, 2004 ; 8p.».
- [14] 2. s. L .de Gentile. Diagnostic biologique du paludisme d'importation à la *Plasmodium falciparum*. *Med Mal Infect* 1999 et l. :. 187-203..

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

- [15] L'immunité collective(Protection de troupeau)/la connaissance des vaccins.vk.ovg.ox.ac.uk. Recupréréle 12 novembre2020..
- [16] «Rogier C, Tall A, Diagne N, Fontenille D, Spiegel A, Trape JF. Plasmodium falciparum clinical malaria: lessons from longitudinal studies in Senegal. Parassitologia 1999 September;41(1-3):255-9.».
- [17] «Gupta S, Snow RW, Donnelly CA, Marsh K, Newbold C. Immunity to non-cerebralsevere malaria isacquiredafter one or two infections. Nat Med 1999 March;5(3):340-3.».
- [18] «Polley SD, Tetteh KK, Lloyd JM, Akpogheneta OJ, Greenwood BM, Bojang KA et al. Plasmodium falciparum merozoite surface protein 3 is a target of allele-specific immunity and alleles are maintained by natural selection. J Infect Dis 2007 January 15;195(2):2».
- [19] «Roussilhon C, Oeuvray C, Muller-Graf C, Tall A, Rogier C, Trape JF et al. Long-term clinical protection from falciparum malaria is strongly associated with IgG3 antibodies to merozoite surface protein 3. PLoS Med 2007 November 13;4(11):e320.».
- [20] «Mitchell GH, Butcher GA, Cohen S. Merozoite vaccination against Plasmodium knowlesi malaria. Immunology 1975 August;29(2):397-407.».
- [21] «Russell PF, Mohan BN. The immunization of fowls against mosquito-borne Plasmodium gallinaceum by injections of serum and of inactivated homologous sporozoites. J Exp Med 1942 November 1;76(5):477-95.».
- [22] «Nussenzweig RS, Vanderberg J, Most H, Orton C. Protective immunity produced by the injection of x-irradiated sporozoites of Plasmodium berghei. Nature 1967 October 14;216(5111):160-2.».
- [23] «Clyde DF, Most H, McCarthy VC, Vanderberg JP. Immunization of man against sporozite-induced falciparum malaria. Am J Med Sci 1973 September;266(3):16977.».
- [24] «Rieckmann KH. Human immunization with attenuated sporozoites. Bull World Health Organ 1990;68 Suppl:13-6.».
- [25] «Egan JE, Hoffman SL, Haynes JD, Sadoff JC, Schneider I, Grau GE et al. Humoral immune responses in volunteers immunized with irradiated Plasmodium falciparum sporozoites. Am J Trop Med Hyg 1993 August;49(2):166-73».
- [26] «Hoffman SL, Goh LM, Luke TC, Schneider I, Le TP, Doolan DL et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated Plasmodium falciparum sporozoites. J Infect Dis 2002 April 15;185(8):1155-64.]».
- [27] «Freund J, Sommer HE, Walter AW. Immunization against malaria: vaccination of ducks with killed parasites incorporated with adjuvants. Science 1945 August 24;102(2643):200-2.]».
- [28] «Clyde DF, Most H, McCarthy VC, Vanderberg JP. Immunization of man against sporozite-induced falciparum malaria. Am J Med Sci 1973 September;266(3):16977.».

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

- [29] «Hoffman SL, Goh LM, Luke TC, Schneider I, Le TP, Doolan DL et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis* 2002 April 15;185(8):1155-64.».
- [30] «Epstein JE, Rao S, Williams F, Freilich D, Luke T, Sedegah M et al. Safety and clinical outcome of experimental challenge of human volunteers with *Plasmodium falciparum*-infected mosquitoes: an update. *J Infect Dis* 2007 July 1;196(1):145-54.».
- [31] «Church LW, Le TP, Bryan JP, Gordon DM, Edelman R, Fries L et al. Clinical manifestations of *Plasmodium falciparum* malaria experimentally induced by mosquito challenge. *J Infect Dis* 1997 April;175(4):915-20.».
- [32] Patarroyo ME, Romero P, Torres ML, Clavijo P, Moreno A, Martinez A et al. Induction of protective immunity against experimental infection with malaria using synthetic peptides. *Nature* 1987 August 13;328(6131):629-32..
- [33] Patarroyo ME, Amador R, Clavijo P, Moreno A, Guzman F, Romero P et al. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 1988 March 10;332(6160):158-61..
- [34] Graves P, Gelband H. Vaccines for preventing malaria (SPf66). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005966..
- [35] Nosten F, Luxemburger C, Kyle DE, Ballou WR, Wittes J, Wah E et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of SPf66 malaria vaccine in children in northwestern Thailand. Shoklo SPf66 Malaria Vaccine Trial Group. *Lancet* 1996 September 14;348(902).
- [36] Alonzo PL, Smith T, Schellenberg JR, Masanja H, Mwankusye S, Urassa H et al. Randomised trial of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in southern Tanzania. *Med Trop (Mars)* 1995;55(4 Suppl):41-6..
- [37] D'Alessandro U, Leach A, Drakeley CJ, Bennett S, Olaleye BO, Fegan GW et al. Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants. *Lancet* 1995 August 19;346(8973):462-7..
- [38] «Martin LB, Sauerwein RW, Bousema T, Lanar D, Richie T. Malaria Vaccines in Clinical Development: Introduction and Recombinant/Subunit Approaches. In: Myron M Levine, Gordon Dougan, Michael F Good, Margaret A Liu, Gary J Nabel, James P Nataro et al., edito».
- [39] Ponnudurai, T., Lensen, A. H., van Gemert, G. J., Bolmer, M. G. & Meuwissen, J. H. Feeding behaviour and sporozoite ejection by infected *Anopheles stephensi*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85, 175–180 (1991).
- [40] «Hoffman SL, Billingsley P, James E, Richman A, Loyevsky M, Li T, et al. Développement d'un vaccin anti-sporozoïte métaboliquement actif et non répliquant pour prévenir le paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Vaccins humains*. 2010; 6: 97-106.».

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

- [41] Gloria P Gomez-Perez¹ et al. Controlled human malaria infection by intramuscular and direct venous inoculation of cryopreserved *Plasmodium falciparum* sporozoites in malaria-naïve volunteers: effect of injection volume and dose on infectivity rates.(2015).
- [42] Benjamin Mordmüller, Christian Supan, KimLee Sim et al. Direct venous inoculation of *Plasmodium falciparum* sporozoites for controlled human malaria infection: a dose-finding trial in two centres.to *Malaria Journal* (2015) 14:117.
- [43] Judith E. Epstein, Kristopher M. Paolino et al. Protection against *Plasmodium* malaria by PfSPZ Vaccine .to *clinic medicine:insight.jci.org* .2017.
- [44] Mahamadou S Sissoko et al Safety and efficacy of PfSPZ Vaccine against *Plasmodium falciparum* via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomised, double-blind phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017 May ; 17(5): 498.
- [45] Ally Olotu, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Assessment of Safety, Tolerability, and Immunogenicity of PfSPZ Vaccine for Malaria in Healthy Equatoguinean Men.by *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*(2018).
- [46] Said A. Jongo, Seif A.et al. Safety, Immunogenicity, and Protective Efficacy against Controlled Human Malaria Infection of *Plasmodium falciparum* Sporozoite Vaccine in Tanzanian Adults.by *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* (2018).
- [47] Laura C. Steinhardt, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of *Plasmodium falciparum* Sporozoite Vaccine Administered by Direct Venous Inoculation to Infants and Young Children: Findings From an Age De-escalation, Dose-Escalation, Double-blind, Ran, by *Clinical Infectious Diseases*(2020).
- [48] Gloria P Gomez-Perez¹ et al. Controlled human malaria infection by intramuscular and direct venous inoculation of cryopreserved *Plasmodium falciparum* sporozoites in malaria-naïve volunteers: effect of injection volume and dose on infectivity rates., *Malar J* (2015) 14:306.
- [49] Kirsten E. Lykea, Andrew S. Ishizuka et al. Attenuated PfSPZ Vaccine induces strain-transcending T cells and durable protection against heterologous controlled human malaria infection. *PNAS* | March 7, 2017 | vol. 114 | no. 10.
- [50] Halimatou Diawara et al. Sécurité de deux schémas de vaccination contre les sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* (PfSPZ) chez des adultes en bonne santé à Ouelessebouyou, mali ;by *ASTMH sixty-eighth annual meeting*(November 20-24,2019).
- [51] Mahamadoun H. Maïga et Al. Innocuité de la vaccination PfSPZ-Cvac (Pyr) contre le *Plasmodium falciparum* chez des adultes en bonne santé à Bancoumana, mali ; by *ASTMH annual meeting* (virtuel meeting) P : 299 ;2020.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

10 Fiche signalétique

Nom : SIDIBE

Prénom : MAHAMADOU

Nationalité : Malienne

Ville de soutenance : Bamako

Email : mohamedche859@gmail.com

Titre : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie (FAPH).

Secteur d'intérêt : Parasitologie, Vaccinologie et Santé publique.

Mots clés : Innocuité, Immunogénicité, Efficacité, Vaccin, PfSPZ, IGG, IGM.

Résumé

Au total cette étude a concerné 19 articles publiés sur des données de 19 essais. Ces essais ont testé le candidat vaccin PfSPZ vaccine ou PfSPZ CVac.

L'ensemble de ces études ont montré que les produits ont une sécurité et bonne tolérance.

Les doses de 270000, 900000 et 1800000 ont montré une bonne immunogénicité et étaient efficaces contre les souches homologues chez les sujets non immuns au cours d'infection expérimentales.

Ces résultats donnent un espoir d'approche vaccinale dans la lutte contre le paludisme et l'élimination de cette maladie dans l'avenir.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

Material Safety Data Sheet

Name: SIDIBE

First name: MAHAMADOU

Nationality: Malian

Defense city: Bamako

Email: mohamedche859@gmail.com

Title: State of play of the clinical development of the candidate vaccine based on sporozoites (PfSPZ) of *Plasmodium falciparum* (strain NF54) in the world.

Place of deposit: Library of the Faculty of Pharmacy (FAPH).

Area of interest: Parasitology, Vaccinology and Public health.

Keywords: Safety, Immunogenicity, Efficacy, Vaccine, PfSPZ, IgG, IGM. Safety: Quality, character of something that is not harmful.

ABSTRACT

In total, this study concerned 19 articles published on data from 19 trials. These trials tested the vaccine candidate PfSPZ vaccine or PfSPZ CVac.

All of these studies have shown that the products have safety and good tolerance.

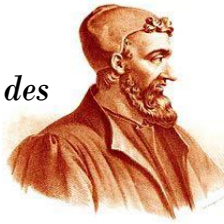
Doses of 270.000, 900.000 and 1800000 showed good immunogenicity and were effective against homologous strains in non-immune individuals during experimental infection.

These results give hope for a vaccine approach in the fight against malaria and the elimination of this disease in the future.

Thème : Etat des lieux du développement clinique du candidat vaccin à base de sporozoïtes (PfSPZ) de *Plasmodium falciparum* (souche NF54) dans le monde

SERMENT DE GALIEN

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



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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ; Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !