

### **Paludisme de la femme enceinte (responsable: Nicaise Tuikue Ndam)**

**Contexte:** Les questions scientifiques ici se fondent sur la problématique des interactions moléculaires entre le parasite et l'hôte qui a notamment permis à notre unité de s'inscrire fortement dans la recherche vaccinale contre les complications du paludisme. La quête de nouveaux médicaments sans danger pour la grossesse et efficaces contre le paludisme reste un grand défi. En dehors du vaccin RTS,S aucun autre vaccin antipaludique recombinant en cours de développement n'a donné une efficacité significative en phase II lors des essais de challenge en infection expérimentale ou sur le terrain vis-à-vis des infections naturelles. Bien que les résultats de la phase III du vaccin RTS,S démontrent que le développement de vaccins contre le paludisme est possible, l'efficacité limitée observée met en évidence la nécessité de développer un vaccin antipaludique amélioré avec une efficacité significativement plus élevée.

#### **Objectifs :**

- Développer un vaccin à base de VAR2CSA et réaliser des essais chez l'homme
- Anticiper sur l'optimisation moléculaire de ce vaccin
- Comprendre le mécanisme *in vivo* du switch phénotypique et identifier d'autres protéines parasitaires coopérant avec VAR2CSA dans ce processus

#### **Projets :**

- ***Développement clinique d'un vaccin contre le paludisme associé à la grossesse (PlacMalVac)***

Ce projet est la suite logique du projet STOPPAM. A la suite de l'identification de la région N-terminale de VAR2CSA comme celle concentrant les épitopes des anticorps protecteurs, et où le site d'interaction avec le CSA a été localisé, un financement a été obtenu auprès de l'Union Européenne pour procéder au développement d'un vaccin sous-unité. L'antigène reproduisant la construction minimale qui recouvre la région Id1-Id2 de VAR2CSA a été produite en cellule d'insecte S2 selon les recommandations GMP requises pour les études chez l'homme (Centre for Medical Parasitology de l'Université de Copenhague & ExpreS2ion Biotechnologies). Les tests toxicologiques chez l'animal supervisés par European Vaccine Initiative (EVI) également partenaire de ce consortium ont été réalisés et les essais cliniques de phase I chez l'homme sont actuellement en cours en Allemagne (Université de Tübingen) et au Bénin (IRD & Université D'Abomey Calavi). Le but principal de ce projet est d'évaluer l'innocuité du vaccin, cependant les analyses de la réponse anticorps, au moyen des outils précédemment développés (ELISA, Cytométrie en flux et Inhibition de la cytoadhérence) sont envisagées. Ces analyses viseront à répondre à un objectif exploratoire qui est celui de la réponse quantitative et qualitative des anticorps induite par l'antigène vaccinal comparativement à celles observées chez les femmes enceintes naturellement exposées aux parasites.

En parallèle, nous réalisons une étude de faisabilité et d'acceptabilité d'un vaccin contre le paludisme de la grossesse au Bénin.

- ***Optimisation moléculaire de vaccin contre le paludisme associé à la grossesse***

La région N-terminale incluant Id1-DBL2X du gène *var2csa* a été séquencée (Sanger et PACBIO) chez les isolats provenant de femmes enceintes du Bénin préalablement caractérisés pour leur propriété de cytoadhérence. L'analyse des séquences générées a permis d'identifier deux sites de variation dimorphiques (ID1 et DBL2X). Les résultats de cette étude sont actuellement en cours d'exploitation pour définir l'antigène optimal ou une combinaison de variants qui permet l'induction d'anticorps anti-adhérence avec un large spectre d'activité sur les parasites isolés de femmes enceintes.

- ***Protéines parasitaires exprimées à la surface des hématies dans le paludisme placentaire (FP7-PlacMalVac, ANR-CECIPAL).***

Une cohorte de 500 femmes nulligestes en désir de conception a été constituée au Bénin et les grossesses enregistrées ont été suivies dès les premiers mois, pour mieux caractériser l'acquisition des anticorps spécifiques du vaccin et la dynamiques des infections à *P. falciparum* dans les phases initiales

de la grossesse. Les analyses portent sur la caractérisation des isolats initiaux (avant conception) et de ceux obtenus dès les premières semaines de la conception et tout au long de la grossesse (structure des populations). Nous analysons particulièrement la période du switch phénotypique à partir de laquelle les infections placentaires sont effectives et les mécanismes médiant ce phénomène *in vivo*. Ce mécanisme reste méconnu et sera abordé par la caractérisation des facteurs parasitaires (profil transcriptionnel des gènes codant pour les antigènes variants de surface impliqués dans la cytoadhérence) ainsi que des facteurs d'hôte dont la modulation au cours de la grossesse détermine le switch phénotypique de *P. falciparum*. Les variants du gène *var2csa* des isolats obtenus à différents temps du suivi seront aussi caractérisés.

Personnes impliquées dans l'axe: Gwladys Bertin, Romain Duval, Philippe Deloron, Sayeh Jafari-Guemouri ; Anaïs Merckx; Audrey Sabbagh ; Nicaise Tuikue Ndam.