

## INTRODUCTION

Le paludisme est une des maladies faisant le plus de ravages dans le monde. Les pays en zone tropicale, qui sont généralement des pays émergents, sont les plus touchés. Cette maladie attente réellement à la vie des populations : 1 enfant Africain de moins de 5 ans en meurt toutes les 30 secondes. Mais elle gêne également le développement économique des nations. Son impact est donc multiple, renforçant ainsi le fléau que représente *Plasmodium falciparum*.

Les moyens de lutte contre le vecteur de type *Anophèle* ou le parasite lui-même, bien que nombreux, sont de moins en moins efficaces. Des résistances aux insecticides et aux anti-malariques sont dorénavant des réalités difficilement contournables. Aussi, mettre au point un vaccin contre le paludisme est non seulement une priorité de santé publique, mais également, une priorité pour le développement des pays impaludés.

Une multitude de candidats vaccins sont actuellement en cours d'étude. Ils reposent en réalité sur un nombre relativement restreint d'antigènes de *Plasmodium falciparum*. Ceux-ci sont déclinés sous de multiples formes et synthétisés par divers vecteurs d'expression. Ces démarches ont pour but d'obtenir la meilleure antigénicité possible pour la construction vaccinale obtenue. Cette tâche est rendue difficile à cause des nombreux variants antigéniques et des structures complexes des antigènes sauvages.

Afin de tester ces nombreux candidats vaccins, aucun modèle animal n'est réellement fiable. En effet, les parasites de genre *Plasmodium* contaminant les humains et les animaux ne sont pas les mêmes et la réponse immune est spécifique de l'espèce plasmodiale. Il est donc nécessaire de les tester chez l'homme, en analyses précliniques puis, si celles-ci sont concluantes, en essais cliniques. Actuellement, les tests *in vitro* se résument bien souvent à des tests immuno-épidémiologiques. Ceux-ci utilisent généralement l'immunité observée naturellement chez les personnes vivant en zone d'endémie pour juger l'impact des anticorps détectés par ELISA. Mais cela n'est pas suffisant et des tests fonctionnels standardisés doivent être développés afin de compléter ces analyses précliniques et également les phases I des essais cliniques.

C'est la raison pour laquelle nous avons souhaité explorer les différents tests fonctionnels existants que sont l'ADCI, l'inhibition de culture et la détection de la phagocytose par chimiluminescence. Il nous a semblé important de pallier à ce manque de tests fonctionnels significatifs d'un point de vue de l'immunité. Nous avons cherché à sélectionner et développer le test fonctionnel qui nous paraissait le plus apte à mimer *in vitro* la réponse immunitaire observée *in vivo* et donc à valider des candidats vaccins. C'est du moins la tâche que nous nous étions fixés avec cette thèse.

Nous avons commencé par faire le point sur nos connaissances concernant le paludisme et l'immunité naturellement observée en zone d'endémie. Nous avons également fait un état des lieux des candidats vaccins en développement précliniques ou cliniques, ainsi que des tests fonctionnels.

Notre travail expérimental comporte trois grandes parties, reposant sur l'analyse de sérums de Sénégalais habitant dans les villages de Ndiop et Dielmo, qui sont respectivement situés dans deux zones d'endémicité palustre différentes :

- les analyses immuno-épidémiologiques de quatre candidats vaccins. Les réponses anticorps associées à BvMSP1p19, BvMSP4p20, BvMSP5 et EcR23 ont été étudiées en ELISA. Ces résultats ont été confrontés avec les données épidémiologiques ;

- l'analyse du test fonctionnel de détection de la poussée respiratoire créé lors de la phagocytose par les PNN des mérozoïtes préalablement opsonisés. Ce test est détecté par chimiluminescence. Les résultats obtenus à partir de ce test ont été confrontés aux données épidémiologiques. La fonctionnalité des anticorps anti-MSP1p19, -MSP4p20 et -MSP5 a été testée via l'utilisation de sérums déplétés et/ou de mérozoïtes transgéniques ;

- l'analyse du test fonctionnel d'inhibition de culture, avec une détection par cytofluorométrie ou colorimétrie enzymatique.

Enfin, en confrontant nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons pu évaluer les différents tests fonctionnels.