

DEVELOPPEMENT VACCINAL ET APPROCHES THERAPEUTIQUES

1a. PlacMalVac: clinical development of a VAR2CSA-based placental malaria vaccine

Partenariat Nord : UMR MERIT (N Tuikue Ndam, AJF Luty, N Fievet, Sayeh Guemouri, JP Chippaux, P. Deloron), Université de Copenhague (M Nielsen, A Salanti, T Theander), Université de Tübingen (B Mordmüller, P Kremsner), Université de Melbourne (Stephen Rogerson).

Partenariat Sud : IRCB, CERPAGE, Calavi, Bénin

Financement : UE, BID (bourse de thèse doctorale), Australia Awards – Africa (Bourse Post doctorale).

Calendrier : 2017-2020

Le projet PlacMalVac vise à mettre au point un vaccin pour prévenir le paludisme gestationnel. A la suite de l'identification de la région N-terminale de VAR2CSA comme cible d'intérêt vaccinal, un financement obtenu auprès de l'Union Européenne a permis de procéder au développement d'un vaccin sous-unité par le consortium du projet. Au Bénin nous avons effectué deux études dans ce cadre. La première consistait en un suivi longitudinal au long de la grossesse à partir d'une cohorte pré-conceptionnelle de femmes nulligeste en désir de conception a été constituée au Bénin et les grossesses enregistrées ont été suivies dès les premiers mois, pour. En parallèle, nous avons réalisé une étude de faisabilité et d'acceptabilité d'un vaccin contre le paludisme de la grossesse au Bénin. L'objectif principal de cette étude était de caractériser les infections survenant dès le premier trimestre de grossesse et aussi de quantifier les réponses humorales et cellulaires dirigées contre le vaccin. Le deuxième volet du programme consistait en un essai clinique de Phase Ib du vaccin chez 21 nulligestes béninoises.

Les études de la cohorte préconceptionnelles ont permis de définir le portage asymptomatique de infections à bas bruit comme un réservoir majeurs des infections placentaires survenant en début de grossesse. Les génotypes parasitaires présent à des densités submicroscopiques chez les femmes avant la conception pouvant persister pour donner lieux à des infections à fortes densités dès l'apparition du placenta (Tuikue Ndam et al., CID 2017).

L'analyse du profil transcriptionnel des gènes *var* exprimés par les isolats consécutifs identifiés dans cette cohorte permettra de déterminer la période à laquelle s'effectue *in vivo* le switch phénotype vers les parasites de type placentaire.

Sur le plan immunologique, la quantification de la réponse humorale en terme de titre d'anticorps induit en contexte africain, de sous classes d'anticorps d'IgG induits et les propriétés fonctionnelles associées (inhibition de la cytoadhérence, activité d'opsono-phagocytose, de fixation du complément) permettront de préciser le mécanisme de protection attendu.

L'analyse des réponses immunologiques cellulaires dirigées contre l'antigène du vaccin lors de l'essai clinique s'appuiera à la fois sur les techniques d'ELISpot pour détecter les cellules B mémoires, et le dosage de cytokines par cytométrie pour détecter les cellules T mémoires.

La comparaison des profil d'acquisition de l'immunité spécifiques contre la région vaccinale de VAR2CSA entre les femmes exposées (cohorte pré-conceptionnelle de nulligestes) et volontaires vaccinées (Phase Ib) permettra de décrypter les mécanismes et les pistes d'optimisation éventuelle.