



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Plasmodium falciparum and Necator americanus in Gabon: observation, intervention, and controlled human infection

Alabi, A.

Citation

Alabi, A. (2026, September 2). *Plasmodium falciparum and Necator americanus in Gabon: observation, intervention, and controlled human infection*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4308960>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4308960>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Résumé

Chapitre 1

Ce chapitre présente le paludisme et l'ankylostomiase comme des maladies parasitaires majeures qui continuent d'imposer un lourd fardeau sanitaire et économique dans les régions à faibles ressources, bien qu'elles aient été largement éradiquées dans les pays à revenu élevé. Il soutient que ces deux maladies, bien qu'associées à la pauvreté, sont étroitement liées au manque d'assainissement, à l'accès limité aux soins de santé, à l'exposition environnementale, et au fait qu'elles touchent de manière disproportionnée les populations vulnérables d'Afrique subsaharienne. Ce chapitre souligne la nécessité de stratégies d'une lutte intégrées, comprenant notamment l'amélioration des diagnostics, des vaccins, des médicaments, des infrastructures de santé publique, l'engagement des parties prenantes, ainsi que des interventions telles que la lutte antivectorielle et les programmes *WASH*. Il aborde également les défis liés au développement de vaccins, compte tenu de la biologie complexe de ces deux parasites et de l'absence d'immunité stérilisante après une infection naturelle. L'un des points centraux est l'introduction de l'infection humaine contrôlée par l'ankylostome (CHHI) au Gabon, en tant que plateforme pour étudier les interactions hôte-parasite et tester de futures interventions. Le chapitre se termine par une présentation de la structure de la thèse, qui examine les diagnostics, l'efficacité des vaccins, l'engagement des parties prenantes et la recherche sur l'ankylostomiase dans les zones d'endémie.

Chapitre 2

Ce chapitre examine les causes des maladies fébriles aiguës (MFA) chez les patients ambulatoires au Gabon, au Malawi et au Brésil, à l'aide d'une approche diagnostique guidée par les symptômes combinant l'évaluation clinique, les tests de diagnostic rapide, la culture, la sérologie et la PCR. L'étude a porté sur 1 915 participants et a permis d'identifier un large éventail de causes bactériennes et non bactériennes de la fièvre. Le paludisme est resté une cause majeure des MFA au Gabon et au Malawi, tandis que les infections arbovirales (dengue, chikungunya et Zika) étaient plus fréquentes au Brésil. Des agents pathogènes respiratoires, des infections sanguines et des co-infections ont également été identifiés, démontrant la complexité du diagnostic de la fièvre en milieu tropical. L'étude a révélé que l'incertitude diagnostique persistait souvent malgré des tests approfondis, de nombreux cas restant non classés. Les pratiques de prescription d'antibiotiques variaient considérablement d'un site à l'autre, allant d'une utilisation prudente au Gabon à une utilisation généralisée au Malawi, ce qui a alimenté les inquiétudes concernant l'utilisation inappropriée des antibiotiques et la résistance aux antimicrobiens. Dans l'ensemble, ce chapitre met en évidence les limites des outils diagnostiques actuels pour la prise en charge de l'AFI et souligne la nécessité d'améliorer les biomarqueurs afin de mieux distinguer les infections bactériennes des infections non bactériennes et d'orienter les décisions thérapeutiques appropriées dans les milieux à faibles ressources.

Chapitre 3

Dans le prolongement des conclusions du chapitre 2, ce chapitre évalue les performances du test de diagnostic rapide STANDARD Q Malaria/CRP DUO (S-DUO) chez les enfants atteints d'une affection fébrile aiguë à Lambaréné, au Gabon. Ce test a été conçu pour diagnostiquer simultanément le paludisme et mesurer la protéine C-réactive (CRP), considérée comme un biomarqueur potentiel permettant d'orienter la prescription d'antibiotiques. Au total, 415 enfants ont été recrutés, et le paludisme a été détecté chez environ 42 % des participants par microscopie. Le test S-DUO a démontré une sensibilité élevée (99,1 %) pour la détection du paludisme, montrant une forte concordance avec les diagnostics standard du paludisme et a confirmé son utilité dans les zones d'endémie palustre. Cependant, la composante CRP s'est avérée moins efficace pour distinguer les causes bactériennes des causes non bactériennes

de la fièvre. Bien que les taux de CRP aient été significativement plus élevés dans les infections bactériennes, le seuil de 20 mg/L du test n'était pas suffisamment précis pour orienter les décisions de prescription d'antibiotiques. Les résultats suggèrent qu'un seuil de CRP plus élevé (>40 mg/L) pourrait être plus approprié dans ce contexte. Dans l'ensemble, le chapitre conclut que, bien que le TDR double soit efficace pour le diagnostic du paludisme, une optimisation supplémentaire de la composante CRP est nécessaire avant qu'il ne puisse améliorer de manière fiable la gestion des antibiotiques dans les régions où le paludisme est endémique.

Chapitre 4

Ce chapitre présente un essai de phase 2 randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, évaluant la sécurité, la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité protectrice du vaccin antipaludique *PfSPZ* atténué par irradiation chez des enfants âgés de 1 à 12 ans à Lambaréné, au Gabon. L'étude visait à déterminer si le vaccin pouvait prévenir en toute sécurité l'infection par *Plasmodium falciparum* acquise naturellement chez les enfants vivant dans une région d'endémie palustre. Au total, 200 enfants ont été recrutés et répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit le vaccin *PfSPZ* (134 enfants), soit un placebo (66 enfants). Les participants ont reçu trois doses aux jours 1, 8 et 29, et tous les enfants ont reçu de l'artéméter-luméfantrine avant la troisième dose afin d'éliminer la parasitémie latente. Le vaccin a démontré un profil de sécurité solide, avec des effets indésirables locaux et systémiques principalement légers. Des effets indésirables graves sont survenus dans les deux groupes, mais ils n'étaient pas liés à la vaccination, et aucun décès lié au traitement n'a été signalé. Bien qu'une leucocytose et une thrombocytopénie transitoires aient été observées chez certains vaccinés, celles-ci se sont résorbées sans conséquences cliniques. Malgré l'induction de réponses immunitaires fortes, le vaccin a montré une efficacité protectrice limitée. Au cours de la période de suivi primaire (2 à 26 semaines après la vaccination), 19 % des enfants vaccinés et 22 % des enfants ayant reçu le placebo ont développé une infection à *P. falciparum*, ce qui a conduit à une efficacité globale du vaccin de seulement 9 % (IC à 95 % : -75 à 53 ; $p = 0,78$). L'étude suggère que le manque d'efficacité pourrait être dû à des infections paludiques préexistantes ou submicroscopiques avant la vaccination, susceptibles de supprimer les réponses immunitaires et de réduire l'efficacité du vaccin. Il a été conclu que, bien que le vaccin *PfSPZ* soit sûr et immunogène chez

les enfants, l'élimination des parasites avant la vaccination et l'amélioration des stratégies vaccinales pourraient être nécessaires pour obtenir une protection significative dans les populations où le paludisme est endémique.

Chapitre 5

Ce chapitre décrit les étapes préparatoires mises en œuvre pour établir un modèle d'infection humaine contrôlée par l'ankylostome (CHHI) au Gabon, dans le but d'accélérer le développement de vaccins et de médicaments contre l'ankylostomiase en Afrique subsaharienne. Compte tenu du lourd fardeau que représente l'ankylostomiase, des limites de l'administration massive de médicaments et des taux élevés de réinfection, le chapitre soutient que le modèle CHHI pourrait constituer une plateforme plus rapide et plus efficace pour tester de nouvelles interventions. Pour étayer cette thèse, une réunion des parties prenantes s'est tenue à Lambaréné, au Gabon (novembre 2019), réunissant des chercheurs, des autorités réglementaires, des éthiciens, des cliniciens, des spécialistes en sciences sociales et des représentants de la communauté. Les discussions ont porté sur les exigences réglementaires, éthiques, socioculturelles et opérationnelles nécessaires à la mise en œuvre en toute sécurité du CHHI dans un contexte africain endémique. Parmi les questions clés figuraient l'élaboration de directives éthiques appropriées, la garantie du consentement éclairé, la prise en compte des préoccupations de la communauté concernant l'infection délibérée, la détermination de l'indemnisation des participants et le renforcement de la surveillance réglementaire. Le chapitre a également souligné l'importance de l'engagement communautaire et de l'éducation du public pour répondre à la méfiance et aux préoccupations culturelles entourant la recherche clinique. Les discussions opérationnelles ont porté sur la mise en place de capacités locales pour produire du matériel d'exposition aux ankylostomes, en utilisant une souche locale de *Necator americanus*, et sur la garantie de la qualité. Dans l'ensemble, le chapitre démontre que la mise en place de la CHHI en Afrique est réalisable, mais nécessite une surveillance éthique rigoureuse, une préparation réglementaire, des infrastructures locales et une collaboration soutenue entre les parties prenantes pour garantir une mise en œuvre en toute sécurité.

Chapitre 6

Ce chapitre rend compte du premier essai contrôlé d'infection humaine par l'ankylostome (CHHI) mené au sein d'une

population où cette infection est endémique en Afrique, visant à évaluer la sécurité et l'infectiosité de larves de *Necator americanus* d'origine locale à Lambaréné, au Gabon. L'essai de phase I a recruté 15 hommes adultes en bonne santé : 10 ont reçu 50 larves d'ankylostome et 5 ont reçu un placebo. Les participants ont été suivis pendant 24 semaines. Tous les participants exposés ont développé une infection manifeste par l'ankylostome dès la 9^e semaine, confirmant que les larves d'origine locale étaient hautement infectieuses. Le nombre d'œufs est resté dans la fourchette des infections naturelles légères à modérées, bien qu'une charge en œufs plus élevée ait été observée chez les participants européens n'ayant jamais été exposés à l'ankylostome par rapport aux participants gabonais exposés, ce qui suggère une possible immunité acquise naturellement dans les populations endémiques. L'infection a été généralement bien tolérée. La plupart des effets indésirables étaient légers et transitoires, notamment des réactions cutanées locales au niveau des sites d'inoculation et des symptômes gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des nausées et des ballonnements. Le nombre d'éosinophiles a augmenté après l'infection, puis est progressivement revenu à son niveau de base, reflétant les réponses immunitaires attendues. Aucun effet indésirable grave lié à l'infection par l'ankylostome n'a été signalé. En démontrant la sécurité, la faisabilité et la reproductibilité de la CHHI dans un contexte africain endémique, ce chapitre établit une plateforme importante pour le développement futur d'un vaccin contre l'ankylostome, les essais cliniques de médicaments et les études sur les réponses immunitaires de l'hôte dans les populations les plus touchées par la maladie.

Chapitre 7

Ce dernier chapitre synthétise les conclusions de la thèse et établit un lien entre les études consacrées au paludisme (**chapitres 2 à 4**) et celles consacrées à l'ankylostomiase (**chapitres 5 à 6**). Il soutient que ces deux maladies nécessitent des stratégies intégrées et adaptées au contexte, qui tiennent compte des défis liés au diagnostic, à la prévention, à l'immunité et à la mise en œuvre dans des zones d'endémie telles que le Gabon. En ce qui concerne le paludisme, le chapitre souligne que la prise en charge des maladies fébriles aiguës doit aller au-delà du simple traitement de la fièvre comme synonyme de paludisme, car les co-infections sont courantes et l'incertitude diagnostique reste élevée. Il met l'accent sur la nécessité d'améliorer les diagnostics au point de service, le développement de biomarqueurs et le rôle potentiel de l'intelligence artificielle dans l'amélioration

de la prise de décision clinique et de la gestion des antibiotiques. Le chapitre s'interroge également sur l'efficacité limitée du vaccin antipaludique *PfSPZ*, suggérant qu'une exposition antérieure au paludisme et une immunité existante pourraient réduire l'efficacité du vaccin. Il propose de poursuivre les recherches sur des stratégies de vaccination alternatives, des schémas posologiques et des approches de prétraitement afin d'améliorer la protection induite par le vaccin dans les populations endémiques.

En ce qui concerne l'ankylostomiase, ce chapitre met en avant la mise en place réussie d'un programme d'infection contrôlée par l'ankylostome chez l'homme (CHHI) au Gabon et examine comment une exposition antérieure peut influencer les réponses immunitaires, la gravité des symptômes et la charge parasitaire. Il souligne que le CHHI constitue une plateforme précieuse pour étudier l'immunité et accélérer le développement de vaccins et de médicaments dans les zones d'endémie. Enfin, ce chapitre souligne l'importance de l'implication des parties prenantes, du contrôle éthique, du renforcement des capacités locales et de la solidité des systèmes de santé pour traduire les avancées scientifiques en efforts durables de lutte contre les maladies. Dans l'ensemble, il conclut que la lutte contre le paludisme et l'ankylostomiase dans les régions endémiques nécessite une collaboration multidisciplinaire intégrant la recherche biomédicale, les systèmes de santé publique et l'engagement communautaire.