

Réactivité croisée des antigènes Pf27, Pf43, Pf45 de *P. falciparum* avec leurs orthologues Pv27, Pv43, Pv45 de *P. vivax* aux sera des volontaires vivant à Kéniéroba, Mali.**Cross-reactivity of *P. falciparum* antigens Pf27, Pf43, Pf45 with their *P. vivax* orthologs Pv27, Pv43, Pv45 to sera from volunteers living in Kéniéroba, Mali.**

Kanté S¹, Balam S¹, Konaté D¹, Guindo MA¹, Traoré A¹, Diawara S I¹, Keita B¹, Kassé F1, Dénou L², Diakité S AS¹, Corradin G³, Diakité M^{1,2}

¹ Centre International pour l'Excellence dans la Recherche (ICER-Mali) / Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB)

² Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)

³ Université de Lausanne

***Auteur correspondant** : Salimata Kanté. Contact : 00223 71 29 97 90 / salimata.kante@icermali.org ; ICER-Mali/USTTB.

Résumé

Introduction : Les protéines de type alpha-hélicoïdales du *Plasmodium* sont des cibles des anticorps spécifiques chez l'hôte dans les zones d'endémie palustre. Cette étude a évalué la réactivité spécifique des antigènes de *P. falciparum* (Pf27, Pf43 et Pf45) et la réactivité croisée avec leurs orthologues de *P. vivax* (Pv27, Pv43 et Pv45) sur des sera immuns d'une zone d'endémie palustre à *P. falciparum* au Mali selon les caractéristiques socio-démocratiques (âge, genre) de la population d'étude. **Matériel et méthodes** : Les échantillons des adultes prélevés en novembre 2018 et ceux des enfants prélevés en novembre 2012, tous collectés dans le village de Kéniéroba, ont été testés sur les antigènes orthologues de Pf et Pv en utilisant la technique ELISA. **Résultats** : La séroprévalence était de 29,2 % vs 42,7 % pour Pf27 vs Pv27, de 12,4 % vs 6,7 % pour Pf43 vs Pv43 et de 11,2 % vs 13,5 % pour Pf45 vs Pv45. La séroprévalence de Pf27 (56,1%, p=0,0001), Pv27 (87,8%, p=0,0001), Pv45 (29,3%, p=0,0001) était statistiquement significative chez les enfants comparés aux adultes. Globalement, il existait une corrélation positive entre la séroprévalence des antigènes de *P. falciparum* avec leurs orthologues de *P. vivax* dans les deux groupes d'âge. **Conclusion** : L'existence d'une forte réactivité croisée entre les domaines alpha-hélicoïdaux de ces deux espèces plasmodiales indique la nécessité de procéder à une analyse approfondie de ces domaines en tant que candidats vaccins multi-espèces contre le paludisme. **Mots clés** : Protéines alpha-hélicoïdales, Réactivité croisée, Protéines orthologues, *P. falciparum*, *P. vivax*, Mali.

Abstract

Introduction : *Plasmodium alpha-helical proteins* are targets of host-specific antibodies in malaria-endemic areas. This study evaluated the specific reactivity of *P. falciparum* antigens (Pf27, Pf43 and Pf45) and the cross-reactivity with their *P. vivax* orthologs (Pv27, Pv43 and Pv45) on immune sera from *P. falciparum* malaria endemic area in Mali according to the socio-democratic characteristics (age, gender) of the study population. **Material et methods** : Adult samples collected in November 2018 and children samples collected in November 2012, all samples collected in the village of Kéniéroba, were tested for Pf and Pv orthologous antigens using the ELISA technique. **Results** : Seroprevalence was 29.2% vs. 42.7% for Pf27 vs. Pv27, 12.4% vs. 6.7% for Pf43 vs. Pv43, and 11.2% vs. 13.5% for Pf45 vs. Pv45. The seroprevalence of Pf27 (56.1%, p=0.0001), Pv27 (87.8%, p=0.0001), Pv45 (29.3%, p=0.0001) was statistically significant in children compared to adults. Overall, there was a positive correlation between the seroprevalence of *P. falciparum* antigens and their *P. vivax* orthologs in both age groups. **Conclusion** : The existence of strong cross-reactivity between the alpha-helical domains of

these two plasmodial species indicates the need for further analysis of these domains as multi-species malaria vaccine candidates. **Keys word** : Alpha-helical proteins, Cross-reactivity, Orthologous proteins, *P. falciparum*, *P. vivax*, Mali.

INTRODUCTION

Malgré les efforts consentis dans la lutte contre le paludisme à travers le monde, l'impact réel de ces interventions est continuellement remis en question et menacé notamment par l'émergence de parasites résistants aux médicaments et des vecteurs résistants aux insecticides [1, 2]. Afin d'appuyer les efforts d'élimination du paludisme dans le monde, la recherche a été orientée vers le développement des potentiels candidats vaccins [3] qui se heurte aussi à la complexité des interactions entre le parasite et le système immunitaire de l'hôte [4]. L'exploration d'autres approches en vue de mettre au point des nouveaux candidats vaccins potentiels est devenue nécessaire.

L'utilisation d'outils bio-informatiques a permis d'explorer des bases de données génomiques et protéomiques du *Plasmodium* afin d'identifier des protéines parasitaires. Ces protéines renferment des domaines spécifiques d'importance fonctionnelle, tels que des motifs protéiques α -hélicoïdaux ou des superhélices [5]. Les protéines α -hélicoïdales ont des structures stables capables d'induire des anticorps associés avec la protection contre plusieurs maladies comme le VIH [6], la méningite [7], la grippe [8] et le paludisme [9]. Plusieurs domaines α -hélicoïdaux spiralés, orthologues entre *P. vivax* et *P. falciparum* ont été identifiés et suggérés comme de nouveaux antigènes putatifs pour le vaccin [10-12].

En effet, ces domaines qui présentent une grande homologie dans leur séquence [5, 11, 12], entraînent la formation des anticorps spécifiques fonctionnels contre l'infection palustre au cours de nombreux tests *in-vitro* [10-14]. Cette approche a permis d'identifier 5 couples orthologues parmi un panel de 38 couples orthologues de *P. falciparum* et de *P. vivax* qui ont été sélectionnés et testés pour leur réactivité croisée en utilisant le plasma de donneurs africains [5].

Dans la présente étude, trois paires orthologues Pf/Pv ont été sélectionnées : Pf27/Pv27, Pf43/Pv43 et Pf45/Pv45. Ces couples orthologues ont été sélectionnés sur la base de leur grande homologie de séquence peptidique [5, 11, 12]. Le but de cette étude est donc de déterminer la séroprévalence de ces couples dans des échantillons provenant de Kéniéroba (Mali), une zone endémique pour *P. falciparum*. Cette étude se situe dans le cadre d'un projet de recherche visant à élaborer une stratégie vaccinale basée sur des antigènes polyépitopiques susceptibles d'induire une protection croisée contre les deux espèces de *Plasmodium* les plus courantes, *P. falciparum* et *P. vivax*.

MATERIEL ET METHODES

Site et population d'étude

L'étude s'est déroulée à Kéniéroba, un village situé dans la savane forestière à 55 km au sud-ouest de Bamako dans la commune rurale de Bancoumana (cercle de Kati) sur la route nationale 15. C'est une zone endémique à *P. falciparum* où les cas de paludisme sont enregistrés durant toute l'année avec des pics saisonniers observés au cours de la saison des pluies allant de du mois de juillet au mois d'octobre.

La population d'étude était constituée des enfants (âgés de 4 à 5 ans) et des adultes (âgés de 18 à 65 ans). Les analyses ont été réalisés au laboratoire Immunogénétique et de Parasitologie de l'ICER-Mali à Bamako, Mali.

Type et période d'étude

Nous avons mené une étude pilote qui a consisté à tester la réactivité croisée des antigènes de *P. falciparum* et leurs orthologues de *P. vivax* dans les échantillons de sérum provenant de Kéniéroba. Les échantillons ont été collectés au cours du passage transversal effectué en novembre 2018 chez les adultes et en novembre 2012 chez les enfants dans la même localité étaient déjà disponibles et

conservés à -80°C au niveau de l'unité Immunogénétique et Parasitologie de l'ICER-Mali. L'analyse a porté sur 89 échantillons incluant 48 adultes (18-65 ans) choisis de façon exhaustive et 41 enfants (4-5 ans). Les variables mesurées étaient l'âge, le sexe et les titres d'anticorps anti-Pf27, anti-Pf43, anti-Pf45, anti-Pv27, anti-Pv43 et anti-Pv45.

ELISA

Le titre des anticorps a été déterminé en utilisant la technique immunoenzymatique d'ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) indirecte telle que décrite précédemment [15].

Brièvement, les plaques ELISA de 96 puits (NUNC-IMMUNO PLATE F96 MAXISORP LOT 178230) ont été sensibilisées en utilisant les antigènes Pf27, Pv27, Pf43, Pv43, Pf45 et Pv45 à une concentration finale de $5\mu\text{g/ml}$ et incubé à $+4^{\circ}\text{C}$ pendant toute la nuit. Le lendemain, les plaques ont été lavées à 4 reprises avec la solution TBS-T (Tris Buffered Saline. PBS avec Tween@20) puis bloquées en utilisant le PBS-T +5% lait ($200\mu\text{l/puit}$) pendant 2 heures. Les échantillons de sérums dilués à 1/50 dans du TBS-T+2,5% lait ($50\mu\text{l/puit}$) ont été ajoutés et incubés pendant 1 heure à la température ambiante. Après lavage, $50\mu\text{l/puit}$ du second anticorps anti-IgG couplé au HRP (Cat. No5220-0330 Lot : 10266871) dilué à 1/1000 dans du TBS-T+2,5% a été ajouté pour 1 heure d'incubation. Après lavage, $50\mu\text{l/puit}$ du substrat (peroxydase substrate Cat. No. : 5120-0032 Lot : 10601050) ont été ajoutés pour 15 minutes d'incubation. La réaction a été stoppée en ajoutant $50\mu\text{l/puit}$ de solution stop (Dodécyl sulfate de sodium seracareTM). La lecture de la densité optique (DO) à $405\text{nm}/650\text{nm}$ a été effectuée en utilisant le lecteur ELISA SoftMax@Pro Software [11].

Chaque échantillon a été utilisé en triplicata. Tout échantillon ayant une moyenne de DO supérieure ou égale à la moyenne de DO + 3SD (déviation standard) des contrôles négatifs était considéré comme positif.

Identification, sélection et synthèse des antigènes

Au cours des études précédentes, des protéines des stades asexués érythrocytaires de *P. vivax* ($n = 50$) et de *P. falciparum* ($n = 166$) contenant des motifs alpha-hélicoïdaux (coiled coil) dans leur structure ont été identifiés *in silico*, et les peptides correspondants ont été synthétisés chimiquement comme décrit précédemment [16]. Sur la base des études antérieures [5, 11, 12], trois paires de peptides orthologues (Pf27/Pv27, Pf43/Pv43 et Pf45/Pv45) ayant montré une réactivité plus importante avec le plasma des zones endémiques palustres ont été sélectionnées pour cette étude.

En bref, les peptides ont été synthétisés en utilisant la méthode chimique en phase solide F-moc (fluorénylméthoxycarbonyl) [11, 12, 17] à l'aide d'un synthétiseur bio-analytique (Intavis AG). Les peptides ont été purifiés en utilisant l'HPLC (chromatographie en phase liquide haute performance ou haute pression). La pureté ($>80\%$) a été confirmée par l'analyse HPLC C18 et par la spectrométrie de masse (MALDI-TOF). Ces peptides ont été fournis par nos partenaires de l'Université de Lausanne en Suisse.

Gestion et l'analyse des données

Les données ont été enregistrées sur un formulaire de rapport des cas (CRF). La saisie des données sociodémographiques a été faite sur Microsoft Excel 2010. Les résultats de l'ELISA ont été exportés directement dans Microsoft Excel 2010. Une vérification des données était d'abord faite avant les recodages et les analyses avec le logiciel STATA version 14. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des titres moyens d'anticorps. La corrélation de Pearson a été utilisée pour étudier la corrélation entre les différents titres moyens d'anticorps pour les antigènes avec un seuil de signification statistique fixé à 5%. Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de figures. Les figures ont été réalisées en utilisant le logiciel GraphPad Prism, version 9.5.1.733.

Considérations éthiques

Cette étude pilote découle de la grande étude de cohorte à Kéniéroba sur l'immunité naturelle et acquise contre le paludisme, approuvé par le Comité d'Ethique de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (Lettre N°08-40/FMPOS du 5 mai 2008). La permission (verbale) communautaire a été obtenue auprès des autorités administratives et sanitaires ainsi que les notables coutumiers du village. Le consentement ou l'assentiment des enfants âgés de moins de 18 ans, écrit, individuel, volontaire, libre et éclairé, a été obtenu auprès des volontaires avant leur inclusion dans l'étude. Depuis le début de l'étude, les participants étaient informés sur la possible utilisation des données à des fins de recherche. Les investigateurs ont été tous formés sur les bonnes pratiques cliniques et de laboratoire et ont assuré la confidentialité et la sécurité des données durant toute la période de l'étude.

RESULTATS

Globalement les adultes représentaient 64,6%, le sexe féminin majorait quel que soit le groupe d'âge (figure A).

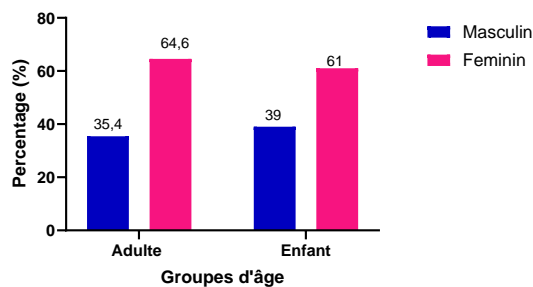


Figure A : Répartition des groupes d'âge selon le sexe dans le village de Kéniéroba

Séroprévalence des antigènes orthologues de Pf et Pv chez les enfants et adultes

L'analyse du **tableau I** montre que la séroprévalence chez les enfants (N=41) vs adultes (N=48) était respectivement de 29,2% vs 42,7% pour les antigènes orthologues *Pf27* vs *Pv27*, de 12,4% vs 6,7% pour *Pf43* vs *Pv43* et de 11,2% vs 13,5% pour *Pf45* vs *Pv45*. Comparés aux adultes, la prévalence des anticorps anti-*Pf27* (56,1%, p=0,0001), anti-*Pv27* (87,8%, p=0,0001) et anti-*Pv45* (29,3%,

p=0,0001) était significativement plus élevée chez les enfants.

Tableau I. Séroprévalence des anticorps contre les antigènes du *P. falciparum* et leurs orthologues de *P. vivax* en fonction des groupes d'âge dans les sérums provenant de Kéniéroba

Groupes d'âge	<i>Pf27</i> n (%)	<i>Pv27</i> n (%)	<i>Pf43</i> n (%)	<i>Pv43</i> n (%)	<i>Pf45</i> n (%)	<i>Pv45</i> n (%)
Enfant	23 (56,1)	36 (87,8)	8 (19,5)	2 (4,9)	7 (17,1)	12 (29,3)
Adulte	3 (6,3)	2 (4,2)	3 (6,3)	4 (8,3)	3 (6,3)	0
Total	26 (29,2)	38 (42,7)	11 (12,5)	6 (6,7)	10 (11,2)	12 (13,5)
P	0,0001	0,0001	0,06	0,5	0,12	0,0001

Le **tableau II** représente la corrélation significative entre les titres anticorps anti-*P. falciparum* avec leurs orthologues de *P. vivax* chez les enfants : *Pf27/Pv27* (r = 0,86 ; p = 0,0001), *Pf43/Pv43* (r = 0,33 ; p = 0,03), *Pf45/Pv45* (r = 0,35 ; p = 0,03) ainsi que le **tableau 3** chez les adultes : *Pf27/Pv27* (r = 0,41 ; p = 0,0042), *Pf43/Pv43* (r = 0,79 ; p = 0,0001), *Pf45/Pv45* (r = 0,43 ; p = 0,002).

Tableau II : Corrélation multiple entre les titres d'anticorps anti-*P. falciparum* et leurs orthologues de *P. vivax* dans les échantillons des enfants en 2012

Ag	<i>Pf27</i>	<i>Pv27</i>	<i>Pf43</i>	<i>Pv43</i>	<i>Pf45</i>	<i>Pv45</i>
<i>Pf27</i>	1					
<i>Pv27</i>	r = 0,86 p = 0,0001	1				
<i>Pf43</i>	r = 0,09 p = 0,55	r = 0,12 p = 0,46	1			
<i>Pv43</i>	r = -0,04 p = 0,78	r = -0,04 p = 0,82	r = 0,33 p = 0,03	1		
<i>Pf45</i>	r = 0,04 p = 0,8	r = 0,25 p = 0,11	r = 0,07 p = 0,67	r = 0,24 p = 0,13	1	
<i>Pv45</i>	r = 0,08 p = 0,61	r = -0,03 p = 0,84	r = 0,26 p = 0,09	r = 0,35 p = 0,02	r = 0,35 p = 0,03	1

Tableau III : Corrélation multiple entre les titres d'anticorps anti-*P. falciparum* et leurs orthologues de *P. vivax* dans les échantillons des adultes en 2018

Ag	<i>Pf27</i>	<i>Pv27</i>	<i>Pf43</i>	<i>Pv43</i>	<i>Pf45</i>	<i>Pv45</i>
<i>Pf27</i>	1					

<i>Pv27</i>	$r=0,4$ $p=0,004$									¹
<i>Pf43</i>	$r=0,23$ $p=0,109$	$r=0,46$ $p=0,001$								¹
<i>Pv43</i>	$r=0,36$ $p=0,011$	$r=0,50$ $p=0,000$	$r=0,79$ $p=0,000$							¹
<i>Pf45</i>	$r=0,26$ $p=0,070$	$r=0,4$ $p=0,004$	$r=0,32$ $p=0,02$	$r=0,25$ $p=0,09$						¹
<i>Pv45</i>	$r=0,32$ $p=0,02$	$r=0,25$ $p=0,08$	$r=0,13$ $p=0,37$	$r=0,26$ $p=0,08$	$r=0,4$ $p=0,002$					¹

La figure B montre que le titre moyen d'anticorps anti-*Pv27* était significativement plus élevé que celui de *Pf27* ($p = 0,0005$). En revanche, les titres moyens d'anticorps ne variaient pas entre les antigènes *Pf43* ou *Pf45* de *P. falciparum* avec leurs orthologues *Pv43*, *Pv45* du *P. vivax*.

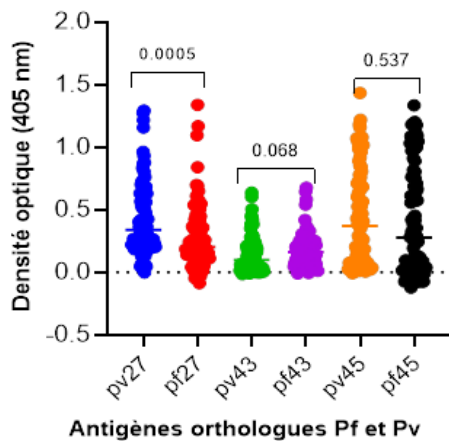


Figure B. Titre moyen d'anticorps contre les antigènes *Pf27*, *Pf43*, *Pf45* et leurs orthologues de *P. vivax* dans les échantillons des enfants et adultes

Par ailleurs, la figure C montre que les titres moyens d'anticorps anti-*Pf43* et anti-*Pv43* étaient significativement plus élevés chez le sexe féminin. Cette variation n'était pas significative avec les autres couples orthologues en fonction du sexe.

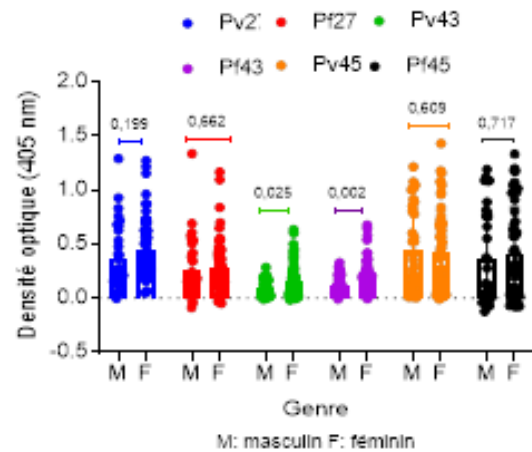


Figure C : Titre moyen d'anticorps contre les antigènes *Pf27*, *Pf43*, *Pf45* et leurs orthologues de *P. vivax* en fonction du genre

DISCUSSION

Cette étude pilote s'inscrit dans le cadre d'une collaboration scientifique entre l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Mali et de l'Université de Lausanne en Suisse sur un projet de recherche visant à identifier un potentiel candidat vaccin à la fois contre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*. Les échantillons de sérum provenaient de Kéniéroba, un site d'étude du NIH où nous avons mené plusieurs études sur l'épidémiologie et l'immunité du paludisme, si bien que les données sociodémographiques et cliniques étaient déjà disponibles.

Cette étude avait pour but d'évaluer la réactivité de nouveaux antigènes de *P. falciparum* (*Pf27*, *Pf43* et *Pf45*) en fonction de l'âge et du sexe avec le sérum des volontaires vivant dans le village de Kéniéroba, une zone d'endémie à *P. falciparum*, mais aussi de déterminer la réactivité croisée de leurs segments orthologues de *P. vivax* dans la même zone. En effet, cette réactivité croisée entre les antigènes de *P. falciparum* et ceux de leurs orthologues de *P. vivax* offre une perspective d'explorer de nouveaux candidats vaccins susceptibles d'être efficaces à la fois contre *P. falciparum* et *P. vivax*.

Le titre des anticorps était globalement faible mais variait en fonctions des antigènes testés.

Une réactivité plus élevée a été observée avec les antigènes *Pv27* (42,7%) et *Pf43* (12,4%) comparée à leurs orthologues *Pf27* (29,2%) et *Pv43* (6,7%). En revanche, nous avons observé une réactivité similaire entre les antigènes *Pf45* (11,2%) et son orthologue *Pv45* (13,5%). Une étude réalisée en 2014 par Nora et al. en Colombie sur des échantillons de sérum provenant de zones où *P. vivax* est endémique, a rapporté que la réactivité était bonne avec les antigènes *Pv27* (60 %), *Pv43* (55 %) et *Pv45* (57 %), ainsi qu'en Papouasie-Nouvelle-Guinée avec les mêmes antigènes *Pv27* (75 %), *Pv43* (30 %) et *Pv45* (43 %). Cette forte réactivité des antigènes de *P. vivax* dans ces zones peut s'expliquer par le fait que le *P. vivax* y est prédominant [11].

Comparé aux adultes, la séroprévalence était significativement plus élevée chez les enfants pour les antigènes *Pf27* (56,1%), *Pv27* (87,8%) et *Pv45* (29,3%) contrairement aux antigènes *Pf43*, *Pv43* et *Pf45*. De façon générale, les antigènes orthologues de *Pf* et de *Pv* ont été reconnus de façon similaire pour le même couple orthologue par les sérums des participants de l'étude. En effet, une corrélation significative de la prévalence des anticorps a été observée chez les enfants entre les couples antigènes orthologues *Pf27/Pv27*, *Pf43/Pv43* et *Pf45/Pv45*. Le même constat a été observé chez les adultes avec les couples antigènes orthologues *Pf27/Pv43* ; *Pf27/Pv45* ; *Pv27/Pf43* ; *Pv27/Pv43*, *Pv27/Pf45* et *Pf43/Pf45*. Toutefois, nous avons remarqué une corrélation positive entre *Pf27/Pv27* chez les enfants, tandis que chez les adultes cette corrélation concernait les couples orthologues *Pf43/Pv43*.

Le titre moyen des anticorps anti-*Pv27* était significativement plus élevé que celui de *Pf27*. En revanche, ce taux était similaire pour les autres antigènes *Pv43 vs Pf43* et *Pv45 vs Pf45*. Dans des régions où le paludisme est endémique, les personnes peuvent acquérir une immunité partielle au fil du temps suivant une longue exposition aux parasites du paludisme [18-20].

En outre, nous observé une variation statistiquement significative du titre moyen des anticorps dirigés contre les antigènes orthologues en fonction du sexe. Comme l'ont démontré Kwenti et al. (2017) au Cameroun, le taux moyen des anticorps dirigés contre les antigènes plasmodiaux tel que AMA-1 était significativement élevé chez le sexe féminin alors que celui dirigé contre MSP-1 [21] était similaire entre les deux sexes. Dans notre étude, le titre moyen des anticorps anti-*Pf43* et anti-*Pv43* étaient significativement plus élevés chez le sexe féminin alors qu'aucune différence significative n'a été observée pour les anticorps anti-*Pf27*, anti-*Pv27*, anti-*Pf45*, anti-*Pv45* liée au sexe (Figure C). Des résultats similaires entre les antigènes orthologues de *P. falciparum* et de *P. vivax* ont été rapportée par Ayadi et al. (2020) chez des sujets adultes vivant dans différentes zones d'endémie palustre à *P. falciparum* dont le Mali.

La réactivité croisée entre les antigènes orthologues pourrait être expliquée par la similitude des séquences peptidiques de ces antigènes [5]. En outre, elle pourrait aussi résulter d'un contact préalable des populations avec *P. vivax* dans les régions endémiques à *P. falciparum*. En effet, l'infection à *P. vivax* a longtemps été considérée comme absente au sein des populations africaines négatives pour l'antigène de Duffy. Récemment, de nombreuses études ont révélé des taux de prévalence élevée de l'infection à *P. vivax* dans les populations noires africaines [22]. Au Mali, une faible prévalence de *P. vivax* a été signalée récemment [22, 23]. Ces résultats suggèrent que les stratégies actuelles de lutte et l'identification des cibles vaccinales contre le paludisme devraient prendre en considération *P. falciparum* et *P. vivax*.

Globalement, cette étude a permis de confirmer que le sérum des personnes infectées par *P. falciparum* vivant au Mali reconnaît les antigènes de *P. vivax*, établissant l'existence d'un degré élevé de réactivité croisée entre les deux espèces de *Plasmodium*. Cette observation suggère que parmi les antigènes

testés, Pf27/Pv27 et Pf45/Pv45 ont démontré une meilleure réactivité croisée avec le potentiel d'être sélectionnés comme candidats vaccins antipalustres. L'antigénicité de ces antigènes a déjà été testée sur des sérums obtenus de donneurs provenant de pays où *P. falciparum* et *P. vivax* sont endémiques, et que les anticorps de type IgG spécifiques purifiés ont reconnu les protéines natives en utilisant le Test d'Immunofluorescence Indirecte ou IFAT (Indirect Fluorescence Antibody Test) et leur activité fonctionnelle en Inhibition Cellulaire Dépendante des Anticorps ou ADCI (Antibody Dependant Cellular Inhibition) [10, 11, 13].

La sélection des antigènes en utilisant les outils de bio-informatique reste une stratégie potentielle pour surmonter la variation antigénique élevée observée chez *P. falciparum* en Afrique. La combinaison de deux ou plusieurs antigènes permettra de réduire le coût de développement des candidats vaccins contre le paludisme.

5. Limites et perspectives

Cette étude s'est limitée à la détermination de la réactivité des antigènes Pf27, Pf43, Pf45 de *P. falciparum* et de leurs orthologues de *P. vivax* dans des échantillons provenant d'une zone à forte endémicité à *P. falciparum*. Des investigations supplémentaires, incluant une analyse fonctionnelle et la dynamique des anticorps et par la suite leur association avec la protection contre l'infection et les formes cliniques seront nécessaires. En perspective, la conception des polypeptides (épitopes les plus fréquents pour ces antigènes) comme candidats vaccins permettra d'évaluer leur immunogénicité et leur efficacité protectrice dans des modèles animaux.

CONCLUSION

Nos résultats montrent que les sérums provenant de zones endémiques de *P. falciparum* reconnaissent à la fois les antigènes de *P. falciparum* et les antigènes orthologues de *P. vivax*, ce qui suggère une réactivité croisée entre les deux espèces de *Plasmodium*. La paire

orthologue Pf27/Pv27 était l'antigène le plus reconnu dans les échantillons de sérum.

Contributions des auteurs

Conception de l'étude : BS, CG, DM

Collecte et analyse des données : KD, KB, KS, TA, BS, CA

Premier brouillon : KS, KD, BS

Correction du document : DSAS, KD, BS, DSI, GMA, TK, KB, KF, DL, GC

Validation de la dernière version : DM

Conflits d'intérêts : Tous les auteurs ont approuvé la dernière version et n'ont aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. **Ariey, F., et al.** A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature*, 2014. **505**(7481): p. 50-5.
2. **Ranson, H. and N. Lissenden.** Insecticide Resistance in African Anopheles Mosquitoes: A Worsening Situation that Needs Urgent Action to Maintain Malaria Control. *Trends Parasitol*, 2016. **32**(3): p. 187-196.
3. **Salamanca, D.R., et al.** *Plasmodium falciparum* Blood Stage Antimalarial Vaccines: An Analysis of Ongoing Clinical Trials and New Perspectives Related to Synthetic Vaccines. *Front Microbiol*, 2019. **10**: p. 2712.
4. **Takala, S.L. and C.V. Plowe.** Genetic diversity and malaria vaccine design, testing and efficacy: preventing and overcoming 'vaccine resistant malaria'. *Parasite Immunol*, 2009. **31**(9): p. 560-73.
5. **Ayadi, I., et al.** *P. falciparum* and *P. vivax* Orthologous Coiled-Coil Candidates for a Potential Cross-Protective Vaccine. *Front Immunol*, 2020. **11**: p. 574330.
6. **Tong, P., et al.** An engineered HIV-1 gp41 trimeric coiled coil with increased stability and anti-HIV-1 activity: implication for developing anti-HIV microbicides. *J Antimicrob Chemother*, 2013. **68**(11): p. 2533-44.

7. **Liguori, A., et al.** NadA3 Structures Reveal Undecad Coiled Coils and LOX1 Binding Regions Competed by Meningococcus B Vaccine-Elicited Human Antibodies. *mBio*, 2018. **9**(5).
8. **Jiang, Z., et al.** Platform technology to generate broadly cross-reactive antibodies to α -helical epitopes in hemagglutinin proteins from influenza A viruses. *Biopolymers*, 2016. **106**(2): p. 144-159.
9. **Corradin, G., V. Villard, and A.V. Kajava.** Protein structure based strategies for antigen discovery and vaccine development against malaria and other pathogens. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2007. **7**(4): p. 259-65.
10. **Villard, V., et al.** Rapid Identification of Malaria Vaccine Candidates Based on α -Helical Coiled Coil Protein Motif. *PLOS ONE*, 2007. **2**(7): p. e645.
11. **Céspedes, N., et al.** Plasmodium vivax antigen discovery based on alpha-helical coiled coil protein motif. *PLoS One*, 2014. **9**(6): p. e100440.
12. **Céspedes, N., et al.** Natural immune response to Plasmodium vivax alpha-helical coiled coil protein motifs and its association with the risk of *P. vivax* malaria. *PLoS One*, 2017. **12**(6): p. e0179863.
13. **Olugbile, S., et al.** Malaria vaccine candidate: design of a multivalent subunit α -helical coiled coil poly-epitope. *Vaccine*, 2011. **29**(40): p. 7090-9.
14. **Agak, G.W., et al.** Longitudinal analyses of immune responses to Plasmodium falciparum derived peptides corresponding to novel blood stage antigens in coastal Kenya. *Vaccine*, 2008. **26**(16): p. 1963-71.
15. **Traoré, A., et al.** Seroreactivity of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Recombinant S Protein, Receptor-Binding Domain, and Its Receptor-Binding Motif in COVID-19 Patients and Their Cross-Reactivity With Pre-COVID-19 Samples From Malaria-Endemic Areas. *Front Immunol*, 2022. **13**: p. 856033.
16. **Kulangara, C., et al.** Sequence conservation in Plasmodium falciparum alpha-helical coiled coil domains proposed for vaccine development. *PLoS One*, 2009. **4**(5): p. e5419.
17. **Atherton, E., et al.** Synthesis of a 21-residue fragment of human proinsulin by the polyamide solid phase method. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*, 1981. **362**(7): p. 833-9.
18. **Akpogheneta, O.J., et al.** Duration of naturally acquired antibody responses to blood-stage Plasmodium falciparum is age dependent and antigen specific. *Infect Immun*, 2008. **76**(4): p. 1748-55.
19. **Barua, P., et al.** The impact of early life exposure to Plasmodium falciparum on the development of naturally acquired immunity to malaria in young Malawian children. *Malaria Journal*, 2019. **18**(1): p. 11.
20. **Marsh, K. and S. Kinyanjui.** Immune effector mechanisms in malaria. *Parasite Immunol*, 2006. **28**(1-2): p. 51-60.
21. **Kwenti, T.E., et al.** Variation in the immune responses against Plasmodium falciparum merozoite surface protein-1 and apical membrane antigen-1 in children residing in the different epidemiological strata of malaria in Cameroon. *Malar J*, 2017. **16**(1): p. 453.
22. **Niangaly, A., et al.** Plasmodium vivax Infections over 3 Years in Duffy Blood Group Negative Malians in Bandiagara, Mali. *Am J Trop Med Hyg*, 2017. **97**(3): p. 744-752.
23. **Gunalan, K., et al.** Plasmodium vivax Infections of Duffy-Negative Erythrocytes: Historically Undetected or a Recent Adaptation? *Trends Parasitol*, 2018. **34**(5): p. 420-429.