

**ACTUALITE SUR LES VACCINS CONTRE LE PALUDISME**  
Ogobara Doumbo

Le paludisme reste toujours un problème majeur de santé publique dans le monde. Selon les estimations de l'OMS en 2015, 214 millions de cas ont été enregistrés, dont 88% en Afrique. Sur les 438000 décès documentés, plus de 90% surviennent en Afrique subsaharienne.

Le cours qui suit et qui fait état de l'avancée de la recherche sur les vaccins vous est présenté par le Professeur Ogobara Doumbo du malaria research and training center de l'université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako.

## **Ogo:**

Bonjour à toutes et à tous, j'ai le plaisir de vous présenter ce cours dédié aux vaccins antipaludiques.

Ils existent à ce jour des stratégies efficaces de contrôle du paludisme mais qui ne peuvent pas permettre son éradication, d'où la nécessité de développer urgemment des vaccins antipaludiques.

Les stratégies actuelles de lutte sont basées essentiellement :

- sur la prise en charge des cas cliniques avec les ACT et les TDR;
- sur la chimioprophylaxie des femmes enceintes des touristes, et des militaires.
- sur la chimioprévention du paludisme saisonnier des enfants de moins de 5 ans, en zone sahélienne.
- sur la chimioprévention du paludisme chez les enfants de moins de 1 an en Afrique en zone de transmission perenne avec la sulfadoxine pyriméthamine.
- sur la réduction du contact homme-vecteur par l'utilisation de supports imprégnés d'insecticides comme par exemple les moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action.
- sur la pulvérisation intra-domiciliaire avec des insecticides.

Une baisse de l'incidence du paludisme et de la mortalité est observée dans beaucoup de pays : en Asie, en Amérique Latine, en Océanie et en Afrique. Mais la diffusion de la résistance des parasites aux médicaments utilisés et la résistance des moustiques aux insecticides pondèrent et risquent d'hypothéquer ces importants résultats.

Grace à l'engagement de la Fondation Bill et Méline Gates en 2007, la communauté internationale parle d'élimination voire d'éradication du paludisme. Le vaccin reste la stratégie la plus efficace pour l'éradication des maladies infectieuses, comme ce fut le cas de la variole et bientôt de la poliomyélite.

De nombreux candidats vaccins antipaludiques ont été testés ou sont en cours de développement depuis les années 1940. D'importants progrès ont été réalisés en Afrique dans le développement clinique de vaccins antipaludiques depuis les années 2000.

Pour la première fois un vaccin antiparasitaire a été testé en phase III en zone d'endémie africaine avec une efficacité de 50% et accepté pour un usage humain par l'Agence européenne des médicaments, EMA, suivant l'article 58 : le RTS,S de GSK. De sérieux candidats vaccins sont en cours de développement avec l'objectif d'atteindre au moins 80% d'efficacité avec une durée de protection d'au moins 12 mois.

Dans ce cours, nous aborderons l'historique du développement des vaccins antipaludiques, les mécanismes d'actions, les types de candidats vaccins en cours de développement, et pour finir leur niveau d'efficacité et les perspectives quant à l'élimination, voire l'éradication du paludisme.

Commençons par quelques rappels historiques du développement des vaccins antipaludiques.

C'est en 1940 que le premier essai concluant de vaccin antipaludique dans le modèle du plasmodium aviaire a été développé.

En 1970, le premier essai de sporozoïtes entiers avec 100% d'efficacité en utilisant 5000 anophèles infectées et irradiés a été développé.

Entre 2000 et 2002, le séquençage du genome du Plasmodium, de l'anophèle et de l'homme et l'essai de phase I de vaccins antipaludique en zone d'endémie africaine a été mis en place.

En 2015, le premier vaccin antipaludique en phase III, a passé devant l'EMA et l'OMS et l'évaluation sur le terrain d'un candidat vaccin à sporozoïtes entiers atténués en injection intraveineuse chez l'Homme en Afrique.

A ce jour, il existe différents types de candidats vaccins ciblant les différentes phases du cycle biologique du parasite.

La recherche sur le vaccin antipaludique a connu d'importants progrès. L'immunité induite par le Plasmodium est spécifique de stade, d'espèces et de variants parasitaires. Le choix d'un candidat vaccin suppose la possibilité de bloquer un des stades de développement du parasite.

Chez l'Homme on ciblera les stades pré-érythrocytaires et érythrocytaires. Chez le moustique, on ciblera la phase sporogonique dans l'estomac de l'insecte. Il existe donc trois grands types de candidats vaccins antipaludiques :

On parle de candidats vaccins contre les stades pré-érythrocytaires pour un vaccin dirigé contre les sporozoïtes, stade parasite inoculé à l'homme par le moustique, et contre la forme intra-hépatique du parasite. Il doit être efficace à 100% pour bloquer l'infection humaine. Il s'agit de vaccins stérilisants !

On parle de candidats vaccins contre les stades asexués érythrocytaires quand leur action bloque la multiplication du parasite à l'intérieur du globule rouge chez l'Homme, phase responsable des manifestations cliniques graves du paludisme. Donc, un vaccin efficace à plus de 80% contre ces stades érythrocytaires réduirait les manifestations cliniques et la gravité du paludisme. On parle de « blood stages vaccines » : vaccins contre les stades sanguins du parasite.

Il existe des candidats vaccins contre les stades sexués qui ciblent les gamètes, les gamétocytes, les zygotes, les ookinètes et qui assurent les échanges génétiques entre les populations parasitaires. Les vaccins de ce stade bloquent alors la multiplication du parasite chez le moustique. On parle de « transmission blocking vaccins ». Ce sont des vaccins altruistes.

Il est aussi possible de combiner ces antigènes de vaccins avec plusieurs valences. Ces candidats chimères sont les prochaines générations de vaccins en cours de développement.

Il y a également des candidats vaccins contre le phénotype parasitaire qui infeste le placenta chez la femme enceinte. A ce jour, un candidat vaccin est en phase I de développement clinique chez l'Homme.

Ces divers candidats vaccins en cours de développement concernent pour une large majorité le *Plasmodium falciparum*. Sachez que des candidats vaccins anti-*Plasmodium vivax* sont aussi en cours de développement clinique.

Les évaluations d'un vaccin avant l'autorisation de mise sur le marché comportent classiquement 3 phases :

La Phase 1 concerne l'essai sur un nombre réduit d'adultes volontaires sains, entre 20 et 50 personnes. L'objectif principal de cette phase est l'évaluation de la tolérance clinique et biologique du candidat vaccin, qui est injecté pour la première fois chez l'Homme. En objectif secondaire la preuve de l'immunogénéité est aussi évaluée.

Pour la Phase II, on inclut un effectif plus important de volontaires, jusqu'à 800 personnes, ayant un risque de faire des accès cliniques palustres. Cette phase est comparative, aveugle, randomisée et évalue l'efficacité clinique dans la population cible.

La Phase III est la phase d'évaluation de l'efficacité en contexte de terrain avec plus de 10000 volontaires issus d'une population cible. Elle est aussi comparative, randomisée et aveugle. L'effet protecteur est évalué par rapport au risque de faire la maladie.

La phase III devrait permettre d'évaluer le niveau et la durée de protection, l'importance des effets secondaires, de déterminer l'âge optimum d'administration du vaccin, sa dose finale, le nombre et l'intervalle entre les doses.

Les résultats d'essais de phase III multicentriques permettent de générer suffisamment de données sur l'efficacité et la tolérance pour la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché du vaccin auprès de l'Agence européenne des médicaments, EMA, et de la Food and Drug Administration des Etats-Unis.

Après la mise sur le marché, une phase IV de pharmacovigilance est mise en place pour évaluer les incidences d'effets secondaires sur des millions de doses.

Les considérations éthiques et réglementaires doivent être strictement respectées au cours des différentes phases des essais pour la protection des volontaires d'étude.

Depuis les années 1980, une centaine de candidats vaccins antipaludiques ont été découverts dans les laboratoires. Seule une cinquantaine a subi les phases de développement clinique nous venons de décrire : la phase I, la phase II, la phase III. Une dizaine a atteint la phase II et seul un candidat, le RTS, S a atteint la phase III en Afrique et testé sur 16 000 enfants.

C'est l'approche utilisée par Manuel Elkin Patarroyo qui en 1986 a mis au point et testé jusqu'en phase II le premier vaccin antipaludique : Le SPf66. C'est un polymère de peptide synthétique qui cible les sporozoïtes et la phase hépatique. Après des résultats encourageants en Colombie, ce candidat vaccin n'a pas été efficace, quand il a été testé en Afrique et en Asie du sud est.

Le candidat RTS,S de GSK a été testé en phase III dans plusieurs pays africains chez des enfants âgés de moins de 5 ans avec une efficacité de presque 50%. Ce candidat vaccin a reçu un avis réglementaire favorable de l'EMA pour un usage en Afrique. Mais des experts de l'OMS ont demandé des études complémentaires, toujours en cours, avant son utilisation en santé publique sur le continent Africain.

La société Sanaria® a développé un procédé innovant et unique de fabrication qui répond aux normes de la Food and Drug Administration pour produire des vaccins à base de sporozoïtes entiers atténués par irradiation. Les premiers essais de la phase I aux USA ont donné des taux d'efficacité de 90 à 100%. Une autre approche innovante consistant à l'administration de sporozoïtes non atténués avec des médicaments a été développée par une équipe hollandaise avec une efficacité allant également de 90 à 100%.

Pour ces deux candidats prometteurs, les premiers essais cliniques en Phase Ib sont en cours en Afrique, au Mali, en Tanzanie, au Gabon, en Guinée équatoriale.

Une efficacité de 65% spécifique de souches parasitaires a été obtenue au Mali avec un candidat vaccin de l'armée américaine ciblant la phase érythrocytaire. La même efficacité a été obtenue avec un candidat de l'institut Pasteur, testé au Burkina Faso et au Mali.

Pour finir, des tests sont en cours au Mali sur des candidats vaccins du NIH ciblant la phase du moustique.

Que peut on conclure de tout cela et quelles sont les perspectives ?

Pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, des chercheurs sont prêts de mettre au point un ou des vaccins antiplasmodiaux, utilisables en santé publique et permettant ainsi l'élimination, voire l'éradication du paludisme de la surface du globe d'ici 2030 à 2040. Pour finir sur une note plus positive encore, si les résultats des essais du vaccin candidat sporozoïte entier se confirment en Afrique, il est possible de gagner une dizaine d'années sur les perspectives annoncées.

Merci de votre attention. Le prochain cours sera consacré aux différents acteurs de la lutte contre le paludisme.