

SITUATION ET PERSPECTIVES EN PROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE

Conférence introductive

[Introductory session]

Situation actuelle de la vaccination antipaludique.

H. D. Engers

Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR), Organisation mondiale de la santé, 1211 Genève 27, Suisse.
Tél.: 41 22 791 3736, fax : 41 22 791 4854, e-mail : engersh@who.ch

Journée "Situation et perspectives en prophylaxie antipaludique", vendredi 19 mai 2000 à l'IMTSSA, Le Pharo, Marseille, France.

Partout dans le monde, le paludisme constitue un problème de santé publique majeur. L'histoire de la résistance des moustiques aux insecticides et de la résistance des parasites aux médicaments, qui entravent la lutte contre le paludisme, est bien connue. Et si l'on multiplie aujourd'hui les efforts pour lutter contre cette maladie à l'aide des médicaments nouveaux ou anciens et des activités de lutte antivectorielle, il est vrai qu'un vaccin efficace serait un outil puissant qui viendrait s'ajouter à cet arsenal. Il n'existe actuellement aucun vaccin contre les maladies parasitaires. Néanmoins, depuis dix ans, la recherche sur les vaccins a beaucoup progressé et l'aube du nouveau millénaire devrait voir un ou plusieurs vaccins antipaludiques parvenir au stade de la production pharmaceutique.

On dispose aujourd'hui de nouvelles technologies dans la vaccinologie. Les techniques de préparation des vaccins à ADN, par exemple, nous permettent d'identifier beaucoup plus rapidement les molécules immunogènes prometteuses, ce qui accroît considérablement le nombre de vaccins potentiels à tester chez l'homme. Les nouveaux adjuvants – substances neutres qui renforcent la réponse immunitaire de l'organisme aux antigènes – arrivent au stade de l'utilisation clinique. D'autres systèmes d'administration (vecteurs vivants tels que la salmonelle ou le virus de la vaccine qui incorporent des séquences antigéniques, de même que les vaccins à ADN et protéines recombinantes dans un système "prime-boost") sont à l'étude et commencent à être évalués chez l'homme. Nous avons des raisons de penser que, du fait de la progression des connaissances et du développement des nouvelles technologies, la vaccination antipaludique est possible.

Les vaccins candidats sont basés sur divers antigènes issus des différents stades du cycle évolutif parasitaire (figure 1).

Les vaccins anti-stade exo-érythrocytaire visent à empêcher le sporozoïte de pénétrer ou de se développer dans les cellules du foie. Ces vaccins permettraient d'éviter les conséquences graves et parfois mortelles du paludisme chez les sujets non immunisés dans la nature. Jusqu'ici, environ 22 essais cliniques ont eu lieu chez l'homme, avec divers vaccins candidats de ce type préparés à partir de *Plasmodium falciparum*. Un vaccin candidat très prometteur, le RTS, S fait

actuellement l'objet d'essais cliniques en Afrique. Le niveau de l'immunité protectrice et la durée de protection reste une question importante à résoudre.

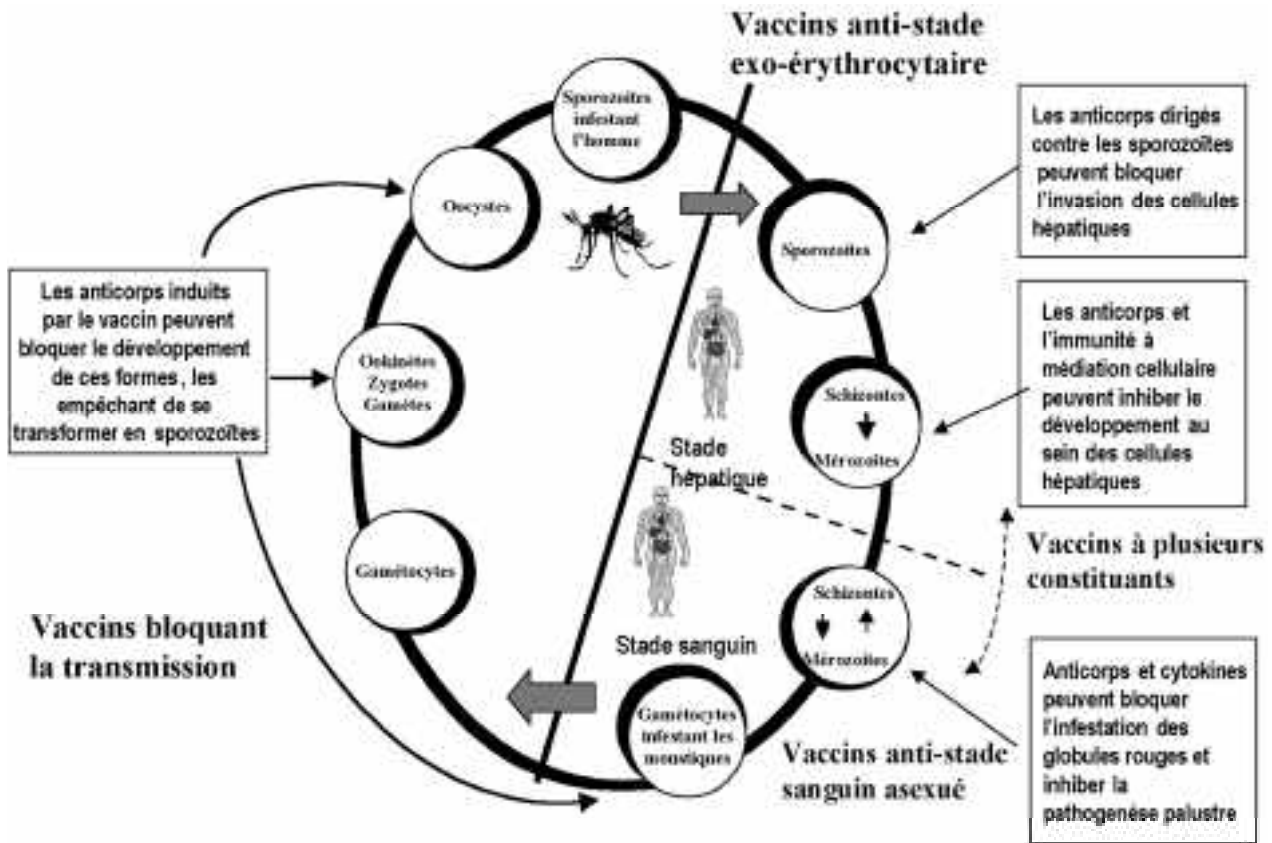
Les vaccins anti-stade sanguin asexué (anti-mérozoïtes) du parasite empêchent le mérozoïte de pénétrer ou de se développer dans les globules rouges. L'immunité contre les stades sanguins asexués du parasite, qui sont responsables des symptômes palustres, aurait des conséquences directes sur la morbidité et les décès à l'échelon individuel, mais ne permettrait pas nécessairement d'éviter que les gens soient infestés. Au moins six vaccins de ce type contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* ont fait l'objet d'essais cliniques chez l'homme – en Amérique du Nord et Amérique du Sud, en Afrique, en Asie du Sud-Est et en Australie et Papouasie-Nouvelle-Guinée. Ils comprennent le SPf66, MSP-1 (plusieurs versions), MSP-2 (plusieurs versions), RESA, et AMA-1.

Les vaccins bloquant la transmission induisent des anticorps empêchant la maturation des stades sexués du parasite chez le moustique. Les formes sexuées se développent dans les globules rouges quelques semaines après infestation et sont infectantes pour les moustiques qui piquent des sujets infestés. Avec une couverture large, ces vaccins pourraient réduire la transmission du paludisme dans les régions d'endémie en diminuant le nombre de moustiques infestés. Un vaccin bloquant la transmission contribuerait également à empêcher l'apparition de parasites pharmacorésistants et/ou de variants susceptibles d'échapper au vaccin, sélectionnés sous l'effet de vaccins de stades sanguins asexués et de stades pré-érythrocytaires partiellement efficaces. L'innocuité et l'immunogénicité de plusieurs vaccins candidats bloquant la transmission font actuellement l'objet d'essais cliniques chez l'homme et les singes aux Etats-Unis d'Amérique et à Hong Kong.

Récemment, l'accent a été mis sur les vaccins de seconde génération préparés à partir de peptides parasitaires de synthèse, de protéines recombinées ou d'ADN. L'une des difficultés rencontrées jusqu'ici dans les essais cliniques est que la plupart des vaccins n'ont pas eu les effets qu'ils avaient montrés en conditions expérimentales chez des modèles animaux. Avec l'apparition de nouveaux adjuvants plus puissants

Figure 1.

Cibles vaccinales du cycle évolutif de *Plasmodium*.



destinés à l'usage chez l'homme, on devrait pouvoir surmonter ce problème.

Vient ensuite la difficulté à évaluer ces vaccins, car il n'existe aucun bon système *in vitro* pour évaluer l'efficacité de différents vaccins au laboratoire. Les vaccins doivent être testés de façon expérimentale, souvent chez des modèles animaux onéreux chez qui les tests sont longs, notamment chez le singe. Enfin, on se heurte à la complexité des essais cliniques et des essais de terrain, dans lesquels les chercheurs doivent chercher à mesurer la baisse de la morbidité et de la mortalité après vaccination par un vaccin candidat.

Qui met au point les vaccins antipaludiques ? L'essentiel de la recherche sur les vaccins contre le paludisme est financé par toutes sortes d'instances, d'organisations et de fondations internationales, ainsi que par des organismes de financement

nationaux, notamment les pouvoirs publics de certains pays et divers instituts de recherche. Le secteur privé y participe également davantage lorsque les vaccins candidats sont parvenus à un stade avancé de leur mise au point.

Rien ne permet de garantir que les approches actuellement prometteuses permettront de mettre au point un vaccin antipaludique ayant un bon rapport coût/efficacité. Néanmoins, on dispose de technologies nouvelles et d'un soutien politique et financier accru dans ce domaine. Le Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) s'est engagé à promouvoir et à achever d'ici 2005 les essais cliniques des principaux vaccins candidats contre *Plasmodium falciparum* actuellement disponibles. Si tout va bien, le vaccin antipaludique pourra être commercialisé dans les dix ans à venir.