

VACCINS CONTRE LE PALUDISME : ÉTAT D'AVANCEMENT

M.P. KIENY

Med Trop 2003 ; **63** : 245-246

Diviser par deux la mortalité due au paludisme d'ici l'an 2010, objectif affiché à Abuja par «Roll Back Malaria», est un véritable défi. Endémique dans plus de 100 pays dont les PNB par habitant sont parmi les plus bas, le paludisme est une menace pour 20 % de la population mondiale. Il y a 300 à 500 millions de cas par an avec au moins 1 million de morts par an. Plus de 90 % des décès liés au paludisme surviennent en Afrique, surtout chez les enfants de moins de 5 ans. De par sa contribution à des naissances prématurées, à l'anémie et à cause du neuropaludisme, le paludisme est la cause principale de l'absence de développement des enfants pauvres en Afrique. Il est la première cause de décès chez les enfants de moins de 5 ans dans la région Afrique de l'OMS, avant les affections respiratoires, les diarrhées et le SIDA. Pendant la grossesse, en Afrique, il est la cause de 15 % des cas d'anémie maternelle et de 35 % des naissances prématurées qui pourraient être évitées.

La résistance de *Plasmodium falciparum* aux traitements de première ligne, dont la chloroquine et la sulfadoxine - pyriméthamine, complique la prise en charge des cas. Les traitements alternatifs, en mono ou en bithérapie, sont beaucoup plus chers. Le coût par DALY - années de vie sauvées ajustées sur l'état de santé - est d'environ 10-14 US \$ pour les traitements actuels, de l'ordre de 7-14 US \$ pour les moustiquaires imprégnées d'insecticide. Un vaccin antipaludique hypothétique qui réduirait la mortalité d'au moins 30% aurait un coût par DALY d'environ 0,4-11 US \$ s'il est délivré par le programme élargi de vaccination (PEV) et s'il confère une immunité de 1 à 5 ans. S'il ne peut être délivré par le PEV et s'il confère une immunité d'un an, son coût serait alors de l'ordre de 24 US \$.

L'objectif ultime d'un vaccin antipaludique est de réduire l'incidence de l'infection dans toutes les régions du monde (*P. falciparum* & *P. vivax*) et, en Afrique, de réduire la mortalité chez les moins de 5 ans (*P. falciparum*), l'incidence de l'anémie chez la mère et l'enfant et l'incidence des naissances prématurées. Plus précisément, pour le programme TDR, le but d'un vaccin antipaludique en Afrique est de réduire la mortalité infantile totale chez les enfants

à haut risque, de 20 à 30% ou plus. Cela impliquerait de réduire les accès palustres simples de 30% ou plus chez les enfants africains de moins de 5 ans.

Les obstacles à la mise au point de vaccins antipalustres comprennent l'existence de plusieurs espèces de parasites (*P. falciparum*, *P. vivax*), de plusieurs stades de développement du parasite (hépatique, sanguin, sexuel) et de différents mécanismes d'évasion immunitaire (diversité antigénique par polymorphisme allélique des épitopes B et T; non fonctionnalité et polymorphisme des régions immuno-dominantes). Par ailleurs, le caractère non prédictif des modèles animaux, l'absence de corélats de protection et le manque d'intérêt industriel compliquent encore cette mise au point.

Des arguments plaident cependant pour la faisabilité d'un vaccin anti-palustre :

- une immunité vis-à-vis de la maladie est acquise naturellement dans les zones de forte endémie ;

- l'immunisation avec des sporozoïtes irradiés induit une protection contre l'infection. Le transfert d'immunoglobulines à des individus naïfs infectés par *P. falciparum* permet la clairance du parasite ;

- une protection contre une épreuve avec des sporozoïtes ou des hématies infectées a été obtenue après immunisation avec des vaccins candidats dans plusieurs modèles animaux ;

- l'immunisation avec des antigènes recombinants peut induire un blocage de la transmission.

Les cibles d'un vaccin antipalustre peuvent se situer aux stades pré-érythrocytaires, aux stades sanguins asexués ou sexués du parasite. En effet, des anticorps anti sporozoïtes peuvent empêcher l'infection des hépatocytes. Au niveau hépatique, des CTL peuvent lyser les hépatocytes infectés et l'IFN- γ peut inhiber le développement du parasite. Au niveau érythrocytaire des anticorps anti mérozoïtes peuvent empêcher l'infection des hématies, l'IFN- γ et d'autres cytokines peuvent détruire les hématies infectées et des anticorps contre des antigènes de surface peuvent détruire les hématies infectées ou prévenir la cyto-adhérence à l'origine de formes graves ou compliquées de paludisme. Enfin, dirigés contre les stades sexués, des anticorps peuvent bloquer le développement des sporozoïtes chez le vecteur. Ces trois types de vaccins sont analysés successivement ci-dessous.

Les vaccins dirigés contre le stade pré-érythrocytaire ont pour objectif de prévenir l'infection des hépatocytes et/ou de détruire les hépatocytes infectés. Les mécanismes

• Travail d'Initiative for Vaccin Research (M.P.K., Director), WHO, Genève Suisse.

• Correspondance : M.P. KIENY, Initiative for Vaccin Research, WHO/IVR, 20 avenue Appia, CH1211-Genève 27, Suisse • Fax. : +41 22 791 48 60
• E-mail : kienym@who.int •

immunitaires effecteurs comprennent des anticorps contre la surface du sporozoïte et l'IFN- γ produit par des cellules T CD4+ et CD8+. Les bénéficiaires principaux sont les enfants dans les zones endémiques, les voyageurs et les résidents non immuns de zones à faible transmission. Un vaccin de ce type appelé RTS,S/AS02 est en cours de développement. Il est constitué de particules chimériques contenant l'antigène HBs et une portion de la protéine *circum* sporozoïtaire (CS) fusionnée à cet antigène. Il confère une protection de courte durée contre une épreuve avec des sporozoïtes (30 à 80 % de protection) et chez des adultes vivant en zone d'endémie (Gambie). Des essais cliniques pédiatriques sont en cours au Mozambique. D'autres antigènes comme la CSP, LSA1, LSA3, PfEXP1, STARP, SALSA et TRAP/SSP2 sont aussi inclus dans des vaccins contre les stades pré-érythrocytaires en cours de développement.

Les vaccins dirigés contre le stade sanguin asexué ont pour objectif de réduire le niveau de parasitémie et la maladie. Ils agissent en permettant le blocage de l'infection des hématies avec des anticorps et/ou la destruction des hématies infectées par cytokines. Leurs bénéficiaires seraient les enfants des zones endémiques. Un exemple de ce type de vaccin est celui basé sur la protéine de surface-1/MSP-1 développé à l'Institut Pasteur de Paris. Il s'agit d'une protéine MSP-1₁₉ produite en baculovirus. Un essai clinique de phase I est prévu à Paris en 2004. D'autres vaccins contre les stades asexués érythrocytaires comprennent les antigènes AMA1, GLURP, HRP-1, MSP1, MSP2, MSP3, RAP-2, RESA, SERA ou PfEMP1.

Des vaccins contre le stade sexué visent à prévenir la transmission par des anticorps pouvant bloquer le déve-

loppement du parasite chez le vecteur. Les récipiendaires de ces vaccins seraient des populations vivant dans des zones de faible transmission. Ce type de vaccin serait utile en combinaison avec des vaccins ciblant d'autres stades de développement du parasite. Les antigènes susceptibles de susciter la production d'anticorps bloquant la transmission comprennent Pfs230, Pfs48/45, Pfs27/25, Pfs28, Pfs25 et Pfs16.

La sélection des vaccins repose sur des critères scientifiques (biologie / tests *in vitro* et *in vivo*), sur la qualité du produit recombinant (pureté/stabilité), sur le rendement de production de la molécule, et sur son efficacité dans des tests *in vitro* puis *in vivo* chez des modèles animaux et chez l'homme. L'administration des antigènes vaccinaux peut être effectuée sous la forme de peptides synthétiques, de protéines recombinantes, de vaccins ADN ou de vecteurs vivants. Enfin, des données d'efficacité venant du terrain seront bientôt disponibles. Elles permettront d'invalider ou de confirmer l'intérêt de la poursuite du développement d'antigènes vaccinaux potentiels.

Il est souvent considéré que des vaccins devront être combinés : plusieurs antigènes du stade sanguin et/ou des antigènes de différents stades. Il faudra alors établir des critères de sélection des antigènes. Une combinaison de vaccins dirigés à la fois contre *P. falciparum* et *P. vivax* serait aussi utile dans de nombreux pays.

Il faut également noter que des adjuvants jouent un rôle important dans la mise au point des vaccins et l'amélioration de leur efficacité. Outre l'alum, d'autres adjuvants sont actuellement proposés (Montanide ISA720, AS02, etc.). Enfin, la connaissance du génome de *P. falciparum* ouvre de nouvelles perspectives pour le contrôle du paludisme. Seront-elles vaccinales ?