

LE DÉFI DE LA VACCINATION ANTIPARASITAIRE SOUS LES TROPIQUES

C. ROGIER

Med Trop 2007 ; 67 : 328-334

RÉSUMÉ • Des efforts importants ont été produits pour mettre au point des vaccins antiparasitaires mais ils se heurtent à de nombreux obstacles, liés entre autres à la difficulté de cultiver les parasites, à leur variabilité antigénique, aux types de réponses immunes qu'ils induisent, à l'absence de modèles animaux pertinents et à la complexité de l'évaluation de l'immunité acquise, naturellement ou par vaccination, dans les populations exposées. De nombreux essais cliniques ont cependant été menés et quelques antigènes ont été essayés en zone d'endémie, notamment contre le paludisme. Aucun candidat vaccin n'a encore montré une efficacité suffisante et durable pour être utilisé en santé publique. Les essais ont cependant montré sans ambiguïté qu'un certain niveau d'immunité clinique contre le paludisme, la bilharziose ou la leishmaniose pouvait être induit par vaccination, dans des conditions expérimentales ou sur le terrain.

MOTS-CLÉS • Vaccin - Paludisme - Bilharziose - Leishmaniose - Amibiase.

.....

CHALLENGE OF DEVELOPING ANTI-PARASITE VACCINES IN THE TROPICS

ABSTRACT • Much effort has been devoted to developing anti-parasite vaccines. The main obstacles to overcome involve problems in cultivating parasites, variability in antigens of cultivated parasites, insufficient immune responses that do not provide full protection, lack of animal models and difficulty in evaluating immune protection acquired naturally or after vaccination in populations living in endemic areas. Numerous clinical trials have been conducted and several parasite antigens, in particular against malaria, have been tested in endemic areas. Up to now no candidate vaccine has shown sufficient, long-term efficacy to justify its inclusion in public health program. However trials using anti-parasite vaccination under both experimental and field conditions clearly demonstrate that a certain level of clinical immunity against malaria, bilharziasis, and leishmaniasis.

KEY WORDS • Vaccine - Malaria - Bilharziasis - Leishmaniasis - Amebiasis.

Les maladies parasitaires imposent un lourd tribut à l'humanité. Elles tueraient plus de 1,4 millions de personnes par an dans le monde dont 1,2 millions par paludisme, 40 à 100 000 par amibiase, 51 000 par leishmaniose, 48 000 par trypanosomiase, 15 000 par bilharziose et 14 000 par maladie de Chagas. Ces mêmes maladies seraient responsables de la perte de près de 64 millions d'années de vie en bonne santé (DALYs) dont 44,7 millions par paludisme, 5,8 millions par filariose lymphatique, 2,9 millions par nématodoses intestinales, 2 millions par leishmaniose, 1,7 millions par bilharziose, 1,5 millions par trypanosomiase et 0,7 millions par maladie de Chagas (1). Ces maladies touchent peu l'Europe, entraînant la perte de 35 000 années de vie en bonne santé dont 19 000 par paludisme, surtout chez des voyageurs (paludisme, leishmaniose et bilharziose d'importation). Elles concernent essentiellement des pays en développement où les recours aux soins et aux mesures prophylactiques sont limités par le niveau socio-économique et le manque d'éducation. Moins de 40 %

des cas et des décès par paludisme seraient vus dans des structures sanitaires. Par ailleurs, le contrôle du paludisme à *Plasmodium falciparum* est rendu de plus en plus difficile par l'extension des résistances de ce parasite à la plupart des antipaludiques disponibles et par le coût élevé des traitements alternatifs actuellement recommandés ou des insecticides utilisables pour la lutte antivectorielle.

Dans de ce contexte, les vaccinations antiparasitaires seraient des armes de choix :

- elles complèteraient les moyens de lutte qui ne permettent et ne permettraient probablement pas de contrôler le paludisme et les autres parasitoses dans les zones tropicales où leur endémicité est élevée et dont l'efficacité est diminuée par l'extension des résistances ;

- l'administration d'un vaccin est moins contraignante que la mise à disposition immédiate de médicaments efficaces pour la prise en charge des cas dans les régions les plus reculées ou que l'observance de chimioprophylaxies et de protections antivectorielles. Par ailleurs, certains antiparasitaires, comme les anti-leishmania, ont une efficacité imparfaite ou peuvent être responsables d'effets indésirables graves.

La mise en œuvre de stratégies vaccinales contre les parasitoses bénéficierait de plusieurs atouts :

- le programme élargi de vaccination assure la délivrance efficace de vaccins à une proportion importante d'en-

• Travail de l'Unité de recherche en biologie et épidémiologie parasitaires (C.R., Médecin en chef, Chef de l'Unité) Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, Marseille, France.

• Correspondance : C. ROGIER, Unité de recherche en biologie et épidémiologie parasitaires, Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, Le Pharo, BP46, 13998 Marseille-Armées, France.

• Courriel : christophe.rogier@wanadoo.fr

fants vivant dans les zones tropicales. Il pourrait servir pour délivrer les vaccins antiparasitaires.

A l'image des efforts consentis pour la lutte contre le VIH/sida, le paludisme et la tuberculose, la communauté internationale pourrait prendre en charge le coût de vaccins antiparasitaires pour les pays les plus pauvres.

Ces avantages potentiels rendent les vaccins particulièrement attractifs. Ils pourraient devenir le principal moyen de protection contre les parasitoses des habitants de nombreuses régions tropicales mais aussi des voyageurs et des militaires en opération dans ces régions.

PEUT-ON METTRE AU POINT DES VACCINS ANTIPARASITAIRES ?

Arguments contre

L'infection plasmodiale érythrocytaire asexuée est naturellement une infection chronique. Il en est de même pour beaucoup de parasitoses. Cela signifie que le parasite, au cours de son évolution et de son adaptation à son hôte humain, a su développer une stratégie efficace pour échapper au système immunitaire d'individus immunocompétents. Si on souhaite mettre au point un vaccin antipaludique conférant une immunité stérilisante, il faut « faire mieux que la nature ».

La variabilité antigénique peut permettre à certains parasites d'échapper à la réponse immune de l'hôte. Les *Plasmodii* expriment un grand nombre d'antigènes (probablement 5300 chez *P. falciparum*) qui diffèrent d'un stade parasitaire à l'autre. Les antigènes exprimés sont souvent polymorphes d'un clone parasitaire à l'autre et certains antigènes sont polymorphes au sein d'un même clone parasitaire. Une variation antigénique importante existe également chez les trypanosomes. *A contrario*, une telle variabilité antigénique n'a encore jamais été observée chez *E. histolytica*.

Souvent plusieurs types de réponses immunes (humorales et cellulaires) contre différents antigènes ont été identifiés après une infection parasitaire naturelle, toutes ne permettant pas d'acquérir une immunité protectrice. De plus, quelle que soit la parasitose, aucune des réponses immunes connues ne permet de rendre compte totalement de l'immunité naturellement acquise en zone d'endémie.

Certains parasites ne peuvent pas être ou sont difficilement cultivés *in vitro* (par exemple *P. vivax*), certains ont plusieurs stades de développement (par exemple les leishmanies). Cela complique encore leur étude.

Mettre au point des vaccins antiparasitaires apparaît donc *a priori* beaucoup plus difficile que contre des agents microbiologiques qui induisent naturellement une immunité stérilisante et dont le polymorphisme est réduit. Des éléments suggèrent cependant que la mise au point de tels vaccins est possible.

Arguments pour

Une immunité, souvent partielle, peut être acquise contre la plupart des parasitoses. Les lésions de leishmaniose cutanée guérissent généralement spontanément et confèrent

une immunité de ré-infection. Une immunité muqueuse avec une production d'IgA spécifiques faisant suite à des infections amibiennes protégerait contre la colonisation colique par *Entamoeba histolytica* ou *E. dispar*. Dans les régions d'endémie palustre élevée, les populations finissent par développer une immunité incomplète et labile qui leur permet de supporter les infections plasmodiales sans en mourir ou être constamment malades. Cette immunité n'est acquise à l'adolescence qu'au prix d'une mortalité infantile élevée et de plusieurs dizaines d'épisodes de fièvre, les accès palustres, potentiellement mortels. Elle n'est conservée que si l'exposition à l'infection perdure.

Outre l'existence d'une immunité acquise au cours des infections naturelles, il apparaît qu'une immunité antiparasitaire peut parfois être transférée. En zone d'endémie élevée les anticorps maternels transmis passivement aux fœtus protégeraient les nouveaux-nés pendant quelques semaines à quelques mois contre les infections plasmodiales et les accès palustres. Des expériences de transfert passif d'immunoglobulines purifiées d'adultes hyper-immuns à des enfants ont aussi montré que les réponses anticorps participaient à l'immunité acquise naturellement contre les stades sanguins de *P. falciparum* (2). Un vaccin qui induirait une production similaire d'anticorps contre les antigènes des stades érythrocytaires du parasite pourrait donc être protecteur.

Des expériences sur modèles animaux ont permis de montrer qu'il était possible de prévenir des abcès ou des coliques amibiennes par vaccination (par exemple avec une souche atténuée d'*Entamoeba histolytica* chez le cobaye) ou par immunisation passive (3).

L'inoculation d'exsudat d'une lésion active de leishmaniose cutanée sur une partie couverte de la peau des enfants a été pratiquée depuis l'antiquité dans des pays d'Afrique, du Moyen-Orient ou d'Asie pour prévenir la survenue de lésions faciales ou sur d'autres parties visibles du corps. Il s'agit de la leishmanisation pour laquelle des formes virulentes promastigotes de *Leishmania major* produites en milieu de culture acellulaire ont remplacé l'exsudat (4). Elle était utilisée en Israël dans les années 70, en Iran dans les années 80 (5), et l'est encore en Ouzbékistan. La perte d'infectivité de la souche vaccinale, les problèmes de standardisation et les risques liés aux infections par le VIH limitent l'usage de ce type de vaccin.

La première démonstration d'une protection vaccinale (> 90%) contre le paludisme à *P. falciparum* date de 1973 (6) et a été reproduite depuis (7). La vaccination en question nécessitait plus d'un millier de piqûres d'anophèles infectés par des sporozoïtes irradiés. L'immunité conférée par cette vaccination s'estompait au bout de quelques mois en l'absence de rappels. Depuis, des essais de vaccins antipaludiques ont montré qu'il était possible de protéger des animaux (8) ou des hommes (9, 10) contre des infections expérimentales ou naturelles avec des protéines recombinantes ou des vaccins ADN.

Le séquençage du génome entier de plusieurs parasites comme ceux de *P. falciparum*, *P. vivax*, *E. histolytica*, *Leishmania major* ou *Schistosoma mansoni* facilitent grandement la recherche d'antigènes vaccinaux et l'étude des facteurs de pathogénicité.

Les nombreux essais cliniques effectués jusqu'à ce jour dans des conditions d'exposition naturelle à la transmission ont montré une efficacité insuffisante ou une durée de protection trop courte pour que les candidats vaccins antiparasitaires soient utilisés en santé publique. Cependant, l'objectif de mise au point de tels vaccins semble réaliste et justifie le développement de nombreux programmes de recherche dont nous allons voir à présent les résultats les plus marquants.

VACCINS ANTIPARASITAIRES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT

Vaccins contre l'amibiase

Alors que des études épidémiologiques ont montré qu'une immunité mucosale pouvait protéger contre la colonisation colique par *E. histolytica*, aucune protection naturelle contre les abcès hépatiques n'a encore été démontrée. La plupart des recherches en cours visent à provoquer une réponse immune mucosale par IgA. Des travaux ont été menés dans des modèles animaux ou sur des xénogreffes d'intestin humain, avec des souches vivantes atténuées, avec des trophozoïtes d'*E. histolytica* fixés au glutaraldéhyde ou avec des protéines recombinantes administrées avec de la toxine cholérique (comme adjuvant) ou exprimées par des souches atténuées de *Vibrio cholerae* ou de *Salmonella*. Les principaux candidats vaccins sont la lectine de *E. histolytica* liant le galactose et le N-acétyl-D-galactosamine (Gal/GalNAc) (11) et la SREHP (Serine-Rich *E. histolytica* protein) (12) qui visent à induire une immunité inhibant l'adhérence de l'amibe. D'autres candidats vaccins comme la peroxiredoxine, le conjugué du lipophosphoglycane et des cystéine protéinases (EhCP5, EhCP112) visent à protéger contre les abcès hépatiques (12). Bien que des résultats encourageants aient été obtenus dans des modèles animaux (souris, cobaye, singe), des doutes persistent sur l'efficacité que pourraient avoir les réponses immunes induites pour prévenir l'infection chez l'homme. Aucun essai clinique de vaccin contre l'amibiase n'a d'ailleurs été mené jusqu'à présent (3).

Vaccins contre les leishmanioses

La leishmanisation et la vaccination par souches atténuées ou génétiquement modifiées font appel à des *Leishmania* vivantes. La difficulté de les cultiver et les problèmes de sécurité vaccinale limitent leur usage. Le développement de vaccins contre les leishmanioses a été marqué par des progrès notables au cours des dernières années, notamment pour la leishmaniose canine (13). Il n'existe pas encore de vaccin efficace pour la prévention des leishmanioses humaines, cependant des essais cliniques ont été pratiqués chez l'homme avec des vaccins de première génération constitués de *Leishmania* tués et de fractions antigéniques (14). Les premiers essais vaccinaux ont été menés au Brésil dans les années 40 puis à partir des années 70 en Amérique du sud (Brésil, Venezuela, Colombie, Equateur) et dans l'ancien Monde (Iran, Soudan). Utilisant des antigènes extraits de promastigotes d'une ou de plusieurs espèces de *Leishmania* (*L.*

mexicana, *L. amazonensis*, *L. major*), injectés soit seuls soit en combinaison avec le BCG (bacille de Calmette et Guérin) comme adjuvant, ils avaient une efficacité souvent insuffisante contre la leishmaniose cutanée ou viscérale. En Equateur, une association de deux souches (*L. mexicana* + *L. amazonensis* + BCG) a cependant pu protéger une population d'enfants exposés contre la leishmaniose cutanée avec une efficacité de plus de 70% (15). Il a souvent été montré que des vaccins réduisaient significativement l'incidence de la maladie chez les individus ayant positivé un test cutané de Monténégro (ou un test cutané à la leishmanine) après leur vaccination par rapport aux individus non vaccinés ou qui n'avaient pas positivé ce test. Il a aussi été montré que des vaccins (*L. mexicana* + BCG, *L. major* + BCG) pouvaient avoir un intérêt en immunothérapie pour éviter ou réduire le traitement chimiothérapique, ou en augmenter l'efficacité (14, 16). Bien que les résultats obtenus avec ces vaccins de première génération ne soient généralement pas entièrement satisfaisants, ils indiquent que l'induction d'une protection contre les leishmanioses est réalisable.

Des vaccins de deuxième génération constitués d'antigènes parfaitement définis (protéines recombinantes, vaccins ADN) sont en cours de développement, prenant en compte les mécanismes immunologiques de protection contre la leishmaniose identifiés par des recherches fondamentales sur des modèles animaux ou, dans une moindre mesure, chez l'homme naturellement infecté. Parmi eux, les plus prometteurs seraient la gp63 (glycoprotéine de surface) de *L. major* testée chez la souris et le singe, la LACK de *L. major* et de *L. infantum* testées respectivement chez la souris et le chien (leishmaniose viscérale), la PSA-2 (parasite surface antigen-2) de *L. major* testée chez la souris et la HASPB1 (hydrophilic acylated surface protein B1) de *L. donovani* testée chez la souris (leishmaniose viscérale). D'autres antigènes comme l'antigène A2 de *L. major*, la LCR1 de *L. infantum*, des histones de *L. major* ou de *L. infantum* et des cystéine protéinases de *L. major* ou de *L. infantum* sont étudiés. Enfin, pour compenser la restriction des réponses immunes observées chez certains individus ou populations, il a été récemment proposé d'utiliser des combinaisons d'antigènes comme la protéine Leish-111f qui est une fusion de trois antigènes exprimés aux stades promastigotes et amastigotes de *L. major* et conservés dans d'autres espèces de leishmanies (fusion de LeIF, LmSTI-1 et TSA dans une émulsion huile/eau stable)(17). C'est le seul vaccin de deuxième génération qui ait atteint la phase I des essais cliniques chez l'homme. Des essais cliniques d'utilisation en immunothérapie sont actuellement menés au Brésil (leishmaniose cutanée) et au Pérou (leishmaniose cutanéomuqueuse).

Vaccins contre les bilharzioses

Des vaccins contre *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni* et *S. japonicum* sont actuellement en cours de développement. La vaccination par des larves infectieuses (cercaïres) de *S. mansoni* atténuées induit une forte protection chez la souris et le babouin. Bien que ces résultats aient suscité des espoirs, aucun des six antigènes de schistosomules testés n'a

induit une protection équivalente : elle n'a jamais excédé 40 % chez l'homme.

Les principaux candidats vaccins sont la Sm28/Sh28 Glutathione-S-transferase (GST), la paramyosine (Sm-97), l'irV-5, la Sm-14, la Sm-23 (MAP-3) et la Triose Phosphate Isomérase (TPI/MAP-4) (18).

Une étude a récemment confirmé les potentialités vaccinales de la GST (Institut Pasteur de Lille) pour induire la production d'IgG et d'IgA spécifiques et une protection contre la réinfection. La vaccination avec cet antigène, tant la Sm28 GST (*S. mansoni*) que la Sh28 GST (*S. haematobium*), est capable d'inhiber la fécondité parasitaire, donc la pathologie et la transmission. Les essais de phase I réalisés à Lille et au Sénégal ont montré l'innocuité de ce vaccin chez les sujets sains. Le vaccin Bilhvac[®] (antigène Sh28 GST, Institut Pasteur de Lille) a actuellement passé la phase II d'essai clinique chez l'homme, démontrant une bonne innocuité et une bonne immunogénicité chez des volontaires en France, au Niger et au Sénégal (19, 20). Ce vaccin est sur le point de passer en essai de phase III pour en évaluer l'efficacité sur le terrain, notamment au Sénégal. Cette évaluation devrait concerner l'association du vaccin avec la chimiothérapie qui a une action synergique sur la réponse immunitaire protectrice, et permettre une meilleure intégration du Bilhvac(r) dans les programmes de contrôle actuels de la bilharziose qui reposent sur le traitement des personnes infectées.

Vaccins contre le paludisme : pléthore de candidats, peu d'antigènes !

Il existe plus de cent candidats vaccins antipaludiques qui ne sont dérivés que d'une vingtaine d'antigènes (21, 22). Ces candidats vaccins se distinguent d'abord par les stades parasitaires auxquels les antigènes sont exprimés. De ces stades dépendent l'effet attendu du vaccin et le type de réponse immunitaire susceptible d'être protectrice.

• Vaccins antipaludiques contre les stades pré-érythrocytaires

Les vaccins contre les stades pré-érythrocytaires doivent induire des réponses immunes contre les sporozoïtes ou les schizontes hépatiques pour empêcher toute libération de mérozoïtes dans le sang. Pour induire une immunité chez des individus non-immuns comme les voyageurs européens, l'efficacité de ce type de vaccin doit être de 100 %. Si son efficacité n'est que de 90 % ou moins, il ne pourrait que retarder de quelques heures à quelques jours la survenue des manifestations cliniques (23).

Les vaccins contre les stades pré-érythrocytaires ont d'abord essayé de reproduire l'immunité acquise avec des sporozoïtes irradiés en provoquant une réponse anticorps contre la CSP (Circum sporozoite protein). Celui qui a donné les résultats les plus encourageants dans des essais de phase IIb est le RTS,S/AS02A (GlaxoSmithKline Biologicals)(10, 24-26). Il est composé de particules protéiques comprenant 19 copies de la portion répétée centrale de la CSP et d'une partie (épitope T) de sa région carboxy-terminale fusionnées à l'antigène S du virus de l'hépatite B, et d'un adjuvant complexe, l'AS02A. Ce vaccin a permis de protéger 48 % de 63

volontaires infectés expérimentalement. En Gambie, ce vaccin a réduit de 34 % le risque de nouvelle infection d'adultes sur une période de 15 semaines (26). Au Mozambique, chez des enfants, ce vaccin a diminué de 45 % le risque de nouvelle infection et de 30 % le risque d'accès palustre simple pendant 6 mois (25). Cet effet sur la morbidité a persisté au cours de l'année suivante (24). Les résultats du même essai suggèrent une réduction de 57 % du risque de paludisme grave au cours des 6 premiers mois. RTS,S sera probablement le premier vaccin antipaludique à faire l'objet d'un essai de phase III en vue de son enregistrement. Il s'agit d'un essai multicentrique contre les formes graves du paludisme qui inclura plusieurs milliers d'enfants en Afrique. D'autres vaccins CSP ou contre des antigènes de stades pré-érythrocytaires sont en cours de développement. Ils incluent un ou plusieurs antigènes comme TRAP (thrombospondin-related adhesive protein), LSA-1 (Liver stage antigen - 1), LSA-3, SALSA (Sporozoite and liver stage antigen), STARP (Sporozoite threonine and asparagine rich protein) ou EXP-1 (exported antigen 1). La plupart n'ont pas encore dépassé la phase IIa (essais avec infection expérimentale) et aucun n'a donné de meilleur résultat que le RTS,S/AS02A (10). Aucun des candidats vaccins contre les stades pré-érythrocytaires n'a atteint l'objectif de 100 % de protection contre l'infection. L'intérêt de leur développement repose donc sur leur efficacité éventuelle pour diminuer l'incidence des accès palustres simples et des formes graves du paludisme et sur leur association avec des antigènes des autres stades du parasite.

• Vaccins antipaludiques contre les stades sanguins asexués

Un vaccin contre les stades érythrocytaires asexués viserait soit à empêcher l'invasion des hématies et donc à contrôler les densités plasmodiales circulantes, soit à empêcher l'évolution des infections vers les formes cliniques et potentiellement graves de la maladie.

La principale cible des vaccins contre les stades sanguins asexués est le mérozoïte, la forme du parasite qui envahit les hématies. Plusieurs protéines parasitaires sont impliquées dans ce processus complexe (par exemple MSP-1). Elles sont exprimées en surface de la membrane parasitaire et sont donc exposées aux anticorps pendant une très brève période. D'autres antigènes parasitaires pourraient être impliqués dans la physiopathologie du paludisme, dont le neuropaludisme. Parmi ceux-ci, le GPI (glycosyl phosphatidyl inositol) serait impliqué dans la libération de médiateurs pro-inflammatoires au moment de la rupture des schizontes et des antigènes comme PfEMP-1 dans les phénomènes de cytoadhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire.

Les principaux antigènes candidats vaccins ayant atteint le stade des essais cliniques sont MSP-1 (Merozoite Surface Protein - 1), MSP-3, AMA-1 (Apical membrane antigen - 1), EBA-175 (erythrocyte binding antigen) et GLURP (glutamate rich protein) (9). Les candidats vaccins en cours d'études pré-cliniques sont MSP-2, MSP-4, MSP-5, RAP-2 (rhoptry-associated protein), RESA (ring infected erythrocyte surface antigen), SERA (serine-repeat antigen), PfEMP-1 et une toxine GPI synthétique de *P. falciparum*.

Un essai clinique d'une portion de MSP-1 par infection expérimentale n'a pas montré d'efficacité vaccinale chez l'homme alors qu'elle est protectrice dans un modèle primate. Le développement clinique de ce vaccin continue cependant en zone d'endémie (essai de phase IIb). Plusieurs essais menés avec une combinaison des antigènes MSP-2 et RESA ont suggéré que ce vaccin pourrait diminuer la gravité des épisodes cliniques (9). Aucun autre essai d'efficacité n'a encore été effectué chez l'homme avec les autres candidats vaccins de stades érythrocytaires asexués.

• *Vaccins antipaludiques bloquant la transmission*

Des anticorps dirigés contre des antigènes des stades sexués du parasite peuvent empêcher la fécondation dans l'estomac de l'anophèle et bloquer le développement du parasite dans son vecteur. Une vaccination reproduisant ce phénomène serait altruiste. Elle ne viserait pas à protéger l'individu vacciné mais à limiter la transmission des parasites de l'homme au vecteur, et secondairement du vecteur à l'homme. Elle pourrait être utile dans des régions de paludisme instable, où la transmission est naturellement faible, en complément d'interventions anti-vectorielles, ou en combinaison pour limiter la transmission de parasites échappant à la réponse immunitaire induite par un autre vaccin antipaludique. PvS25 pour *P. vivax* et PFS25 pour *P. falciparum* sont les candidats vaccins dont le développement est le plus avancé, mais l'efficacité de ce type de vaccin n'a encore jamais été évaluée sur des populations vivant en zone d'endémie.

ESSAIS CLINIQUES DES CANDIDATS VACCINS

De plus en plus de candidats vaccins antiparasitaires sont en passe d'être évalués dans des essais cliniques. Ces essais font suite à des études pré-cliniques menées *in vitro* puis dans des modèles animaux pour vérifier l'innocuité, évaluer l'immunogénicité et, parfois, donner des indications sur l'efficacité potentielle des réponses immunitaires induites. Comme pour les médicaments, les essais cliniques de vaccins comprennent quatre phases, le passage d'une phase à la suivante étant conditionné par les résultats obtenus en termes d'innocuité, d'immunogénicité, puis d'efficacité.

Les essais de phase I

Ils impliquent généralement quelques dizaines de volontaires. Ils ont pour objectif d'évaluer chez l'homme l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins. Ils sont effectués d'abord sur des volontaires adultes du pays où est développé le vaccin. Ces adultes sont généralement non immuns vis à vis du paludisme. Les essais de phase I doivent ensuite être reproduits chez des adultes puis des enfants semi-immuns (i.e. vivant en zone d'endémie) car l'exposition naturelle aux parasites peut influencer sur l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins. A ce stade, des tests immunologiques conventionnels sont réalisés (e.g. tests ELISA) pour vérifier l'immunogénicité et donner des indications utiles pour le choix des doses et du calendrier

vaccinal. Pour certains antigènes seulement, il est possible de tester *in vitro* les mécanismes supposés conférer une immunité. C'est le cas des vaccins contre les stades sexués visant à bloquer la transmission des plasmodiums de l'homme aux anophèles (27).

Les essais de phase II

Ils visent à évaluer l'efficacité potentielle du vaccin et à déterminer la posologie optimale. Ce sont les premiers essais contrôlés, contre un placebo (en pratique un vaccin protégeant contre une autre maladie que le paludisme). Ils peuvent être effectués dans des conditions d'exposition expérimentale (phase IIa) ou naturelle (phase IIb) à l'infection. Les essais de phase IIa et IIb impliquent respectivement quelques dizaines et quelques centaines d'individus. Ils peuvent poser des problèmes logistiques et méthodologiques importants. Par exemple, pour tester les vaccins dirigés contre les stades pré-érythrocytaires de plasmodiums, les infections expérimentales se font par des moustiques infectés, en général cinq anophèles suffisamment infectés pour assurer l'infection d'un individu non immun. Il existe cependant peu de souches plasmodiales permettant en routine d'infecter des anophèles d'élevage. Ces essais ne peuvent donc pas rendre compte de la diversité antigénique des plasmodiums transmis dans la nature. Pour les vaccins dirigés contre les stades sanguins asexués, un modèle d'infection expérimentale par des hématies parasitées a été mis au point pour évaluer l'impact d'une vaccination sur le taux de croissance parasitaire estimé par PCR en temps réel (28). Bien que le donneur initial de la souche plasmodiale utilisée dans ce modèle ait été testé négatif pour un grand nombre de maladies infectieuses connues, on ne peut pas écarter complètement la possibilité de transmission d'un agent pathogène non encore identifié. Dans les essais de phase IIb menés en zone d'endémie, les individus sont naturellement exposés à la transmission du parasite. L'efficacité vaccinale est généralement évaluée par rapport au risque de nouvelle infection après une cure médicamenteuse radicale ou au risque de survenue d'un nouvel épisode morbide. En zone d'endémie, l'immunité partielle naturellement acquise peut interférer et compliquer l'analyse des essais. La méthode de diagnostic des épisodes morbides, des accès palustres en particulier, et le type de recherche des cas, passive (i.e. dans des structures sanitaires), ou active (i.e. au domicile des patients), sont alors déterminants (29). Le risque d'infection peut être estimé par le délai jusqu'à la (ré)apparition d'une parasitémie. Le risque d'épisode morbide peut aussi être estimé par le délai jusqu'à la survenue du premier épisode clinique mais, dans le cas du paludisme où il n'est pas rare en zone d'endémie qu'un individu en soit atteint plusieurs fois par an, il serait préférable de l'évaluer par le nombre total d'accès palustres survenus pendant le suivi. Un vaccin peut en effet seulement retarder leur survenue sans en diminuer significativement le nombre. Etant donné le caractère chronique de la plupart des infections parasitaires et l'immunité partielle qu'elles confèrent naturellement, l'efficacité vaccinale devrait être évaluée sur plusieurs années.

Les essais de phase III

Ils sont effectués dans les populations cibles naturellement exposées qui bénéficieront du vaccin si il reçoit finalement son autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces essais ont pour objectif de démontrer l'efficacité du vaccin dans des conditions normales d'administration. Aucun vaccin antiparasitaire n'a encore atteint ce stade. En ce qui concerne le paludisme, une AMM pourrait probablement être délivrée à un vaccin qui diminuerait significativement (e.g. avec une efficacité supérieure ou égale à 50 %, voire 30 %) le risque d'accès palustre simple. Il est cependant improbable qu'un vaccin soit recommandé s'il n'a pas démontré son efficacité dans la prévention des formes graves du paludisme. Les essais de phase III pourraient impliquer quelques centaines à quelques milliers de personnes, voire plus si un vaccin doit être comparé à un vaccin de référence précédemment enregistré plutôt qu'à un placebo.

La phase IV de l'évaluation des vaccins

Après délivrance d'AMM, elle vise à identifier leurs effets indésirables rares sur plusieurs milliers ou dizaines de milliers de personnes. Elle offre l'opportunité d'évaluer l'efficacité des vaccins contre les formes graves et la mortalité par des études cas-témoins. Sa mise en œuvre, en zone tropicale, nécessitera la mise en place de systèmes de surveillance qui n'existent pas encore et qu'il est urgent de développer, pas seulement pour les vaccins antiparasitaires.

Recherches au Nord - essais au Sud : éthique et bonnes pratiques

Les critères d'acceptabilité et d'AMM utilisés dans les pays du Nord où sont développés les vaccins ne conviennent pas toujours aux pays du Sud qui en bénéficieraient. Les recommandations ICH-GCP pour les bonnes pratiques cliniques qui ont été élaborées par des experts américains, européens et japonais, sont en passe de faire loi dans la plupart des pays développés. Certaines recommandations comme celles concernant les formulaires de consentement sont pourtant considérées comme inadaptées dans des pays d'endémie palustre comme la Gambie ou le Mali. Dans ces pays, la structure sociale et la culture rendent le consentement communautaire pratiquement aussi important que le consentement individuel. Par ailleurs, ce dernier trouve rapidement ses limites lorsqu'une partie importante de la population est illettrée. Des procédures d'information et de consentement adaptées à ces populations doivent donc être élaborées.

CONCLUSION

Plus d'une dizaine d'années séparent généralement la démonstration de l'efficacité d'un vaccin de la délivrance de son AMM. La mise à disposition de vaccins antiparasitaires n'est donc pas pour demain. Le développement des vaccins antiparasitaires intéresse généralement peu l'industrie pharmaceutique car leur marché potentiel est peu solvable. Les

maladies cibles touchent des populations démunies. A titre d'exemple, 90 % des cas de leishmaniose viscérale sont concentrés dans cinq pays (Bengladesh, Brésil, Inde, Népal et Soudan) et plus de 90 % des cas de paludisme surviennent en Afrique intertropicale. Grâce à des financements essentiellement publics mais aussi privés (avec ou sans but lucratif), le nombre d'essais cliniques de phase I et II de candidats vaccins est en constante augmentation. Plusieurs dizaines d'essais sont en cours ou sur le point d'être initiés, notamment des essais de phase III pour des vaccins contre le paludisme ou la bilharziose. Si les essais sont concluants, ces vaccins devraient recevoir une AMM au cours des prochaines années.

RÉFÉRENCES

- 1 - OMS - The World Health Report. Genève: Organisation Mondiale de la Santé, 2003.
- 2 - SABCHAREON A, BURNOUF T, OUATTARA D *et Coll* - Parasitologic and clinical human response to immunoglobulin administration in falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1991; **45** : 297-308.
- 3 - SNOW MJ, STANLEY SLJ - Recent progress in vaccines for amebiasis. *Arch Med Res* 2006; **37** : 280-7.
- 4 - GREENBLATT C - The present and future of vaccination for cutaneous leishmaniasis. In «MIZRAHI A, HERTMAN I, KLINGBERG MA, KOHN A - New developments with human and veterinary vaccine». Alan R Liss Inc ed, New York, 1980, pp 259-85.
- 5 - NADIM A, JAVADIAN E, TAHVILDAR-BIDRUNI G, GHORBANI M - Efficacité de la leishmanisation dans le contrôle des leishmanioses cutanées. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1983; **76** : 377-83.
- 6 - CLYDE DF - Immunity to falciparum and vivax malaria induced by irradiated sporozoites : a review of the University of Maryland studies 1971-1975. *Bull World Health Organ* 1990; **68 Suppl** : 9-12.
- 7 - HOFFMAN SL, GOH LM, LUKE TC *et Coll* - Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis* 2002; **185** : 1155-64.
- 8 - STOWERS AW, CIOCE V, SHIMP RL *et Coll* - Efficacy of two alternate vaccines based on *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein 1 in an Aotus challenge trial. *Infect Immun* 2001; **69** : 1536-46.
- 9 - GRAVES P, GELBAND H - Vaccines for preventing malaria (blood-stage). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **18** : CD006199.
- 10 - GRAVES P, GELBAND H - Vaccines for preventing malaria (pre-erythrocytic). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **18** : CD006198.
- 11 - PETRI WA, CHAUDHRY O, HAQUE R, HOUP T E - Adherence-blocking vaccine for amebiasis. *Arch Med Res* 2006; **37** : 288-91.
- 12 - LOTTER H, TANNICH E - The current status of an amebiasis vaccine. *Arch Med Res* 2006; **37** : 292-296.
- 13 - BORJA-CABRERA GP, CRUZ MENDES A, PARAGUAI DE SOUZA E *et Coll* - Effective immunotherapy against canine visceral leishmaniasis with the FML-vaccine. *Vaccine* 2004; **22** : 2234-43.
- 14 - KHAMESIPOUR A, RAFATI S, DAVOUDI N *et Coll* - Leishmaniasis vaccine candidates for development : A global overview. *Indian J Med Res* 2006; **123** : 423-8.
- 15 - ARMIJOS RX, WEIGEL MM, AVILES H *et Coll* - Field trial of a vaccine against New World cutaneous leishmaniasis in an at-risk child population : safety, immunogenicity, and efficacy during the first 12 months of follow-up. *J Infect Dis* 1998; **177** : 1352-7.
- 16 - CONVIT J, ULRICH M, ZERPA O *et Coll* - Immunotherapy of american cutaneous leishmaniasis in Venezuela during the period 1990-99. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; **97** : 469-72.

- 17 - COLER RN, REED SG - Second-generation vaccines against leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2005; **21** : 244-9.
- 18 - LEBENS M, SUN JB, CZERKINSKY C, HOLMGREN J - Current status and future prospects for a vaccine against schistosomiasis. *Expert Rev Vaccines* 2004; **3** : 315-28.
- 19 - CAPRON A, CAPRON M, RIVEAU G - Vaccine development against schistosomiasis from concepts to clinical trials. *Br Med Bull* 2002; **62** : 139-48.
- 20 - CAPRON A, RIVEAU G, CAPRON M, TROTTEIN F - Schistosomes : the road from host-parasite interactions to vaccines in clinical trials. *Trends Parasitol* 2005; **21** : 143-9.
- 21 - WHO - Portfolio of candidate malaria vaccines currently in development. 2005 [cited; Available from : [http : //www.who.int/vaccine_research/documents/en/malaria_table.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/malaria_table.pdf).
- 22 - ROGIER C, ORLANDI-PRADINES E, FUSAI T *et Coll* - Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité. *Med Mal Infect* 2006; **36** : 414-22.
- 23 - FAIRLEY NH - Sidelights on malaria in man obtained by subinoculation experiments. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1947; **40** : 621-76.
- 24 - ALONSO PL, SACARLAL J, APONTE JJ *et Coll* - Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of *Plasmodium falciparum* disease in Mozambican children : single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366** : 2012-8.
- 25 - ALONSO PL, SACARLAL J, APONTE JJ *et Coll* - Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children : randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364** : 1411-20.
- 26 - BOJANG KA, MILLIGAN PJ, PINDER M *et Coll* - Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in The Gambia : a randomised trial. *Lancet* 2001; **358** : 1927-34.
- 27 - CARTER R - Transmission blocking malaria vaccines. *Vaccine* 2001; **19** : 2309-14.
- 28 - CHENG Q, LAWRENCE G, REED C *et Coll* - Measurement of *Plasmodium falciparum* growth rates *in vivo* : a test of malaria vaccines. *Am J Trop Med Hyg* 1997; **57** : 495-500.
- 29 - ROGIER C, HENRY MC, SPIEGEL A - Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie : aspects théoriques et implications pratiques. *Med Trop* 2001; **61** : 27-46.