

## Résumé d'orientation : Cadre national pour la prise de décisions concernant les vaccins antipaludiques

### Statut des vaccins antipaludiques : processus de mise au point et pipeline de produit

C'est l'un des sept résumés d'orientation mis au point pour une consultation dans divers pays en vue d'élaborer un cadre décisionnel pouvant être utilisé pour les futurs vaccins antipaludiques. Il a été réalisé sous la direction d'un comité directeur : Alan Brooks, PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI, Initiative Vaccin contre le paludisme) ; Dr Carter Diggs, Agence des Etats-Unis pour le Développement international (USAID) ; Sarah Ewart, MVI ; Dr Dorothee Kinde-Gazard, Ministère de la Santé, Bénin ; Annique Lennon, MVI ; Dr Rose Macauley, Organisation mondiale de la Santé (OMS) Bureau régional pour l'Afrique (AFRO) ; Dr John Marshall, Consultant à PATH ; Dr Zarifah Reed, OMS ; Dr Magda Robalo, OMS AFRO ; et Dr Rick Steketee, PATH Partenariat pour l'Evaluation et la Lutte contre le Paludisme en Afrique (PATH MACEPA).

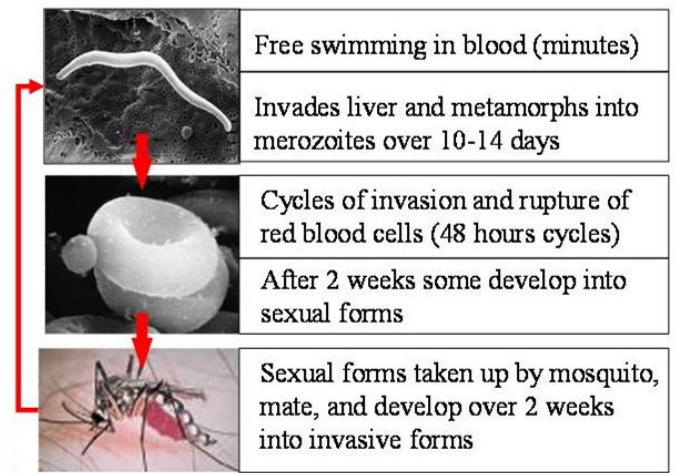
Prière de contacter l'Initiative Vaccin contre le paludisme de PATH ([info@malariavaccine.org](mailto:info@malariavaccine.org)) ou le Docteur Magda Robalo ([robalom@whoafr.org](mailto:robalom@whoafr.org)) pour de plus amples informations.

Ce document a été rendu possible en partie par une donation de la Fondation Bill & Melinda Gates en faveur de l'Initiative Vaccin contre le paludisme (MVI) à PATH et par l'appui fourni par le Programme de développement de vaccins antipaludiques, Département des maladies infectieuses, Bureau de la Santé Mondiale de l'Agence des Etats-Unis pour le Développement international (USAID), en vertu de l'accord de coopération No. GHS-A-00-04-00016-00. Les avis exprimés ci-dessus sont ceux des auteurs et ne reflètent pas nécessairement les opinions de l'Agence des Etats-Unis pour le Développement international (USAID).

## 1. Paludisme : introduction à la maladie

Le cycle de vie complexe du parasite du paludisme *Plasmodium falciparum* peut être divisé en quatre étapes—pré-globulaire (composé par l'étape du sporozoaire et l'étape du foie), du sang et celle sexuelle (Figure 1). Il est important d'envisager le cycle de vie du parasite puisque les vaccins doivent intervenir au niveau d'une ou plusieurs des étapes susmentionnées. L'efficacité du vaccin sur la maladie et sa transmission dépend du stade dans le cycle de vie du parasite que cible ce vaccin.

## Malaria parasite life cycle



### Cycle de vie du parasite du paludisme

Nage librement dans le sang (minutes)

Envahit le foie et se métamorphose en mérozoïte sur une période de 10-14 jours

Cycles d'invasion et de ruptures des globules rouges (cycles de 48 heures)

Après deux semaines, certains prennent des formes sexuelles

Les formes sexuelles prises par les moustiques s'accouplent et se développent en formes invasives en l'espace de deux semaines.

L'infection survient quand les sporozoaires sont introduits dans le corps humain par un moustique femelle infecté (étape du sporozoaire). Dans les minutes qui suivent son invasion dans le sang, les sporozoaires se dirigent vers le foie où ils restent pendant une ou deux semaines jusqu'à ce qu'ils arrivent à l'état de maturation (étape du foie). Une fois que les parasites se sont développés, les cellules infectées du foie se rompent et libèrent les parasites dans le sang. C'est à ce stade que surviennent les symptômes du paludisme.

Après dix jours environ, certains parasites prennent des formes sexuelles (étape sexuelle) qui sont ensuite prises par la femelle lorsqu'elle aspire le sang. Si le cycle normal continue, les parasites pris de la personne infectée se développent et deviennent des sporozoaires dans le moustique qui peuvent être transmis à une autre personne et le cycle recommence.

## 2. Un vaccin antipaludique

Les vaccins agissent en préparant le système immunitaire humain à reconnaître, dépister et ensuite à affaiblir ou détruire les pathogènes (microbes à l'origine des maladies) lorsqu'ils envahissent le corps. En effet, l'organisme d'une personne qui est immune reconnaît les antigènes (parties spécifiques du pathogène) et ainsi le système immunitaire va paralyser le fonctionnement normal du pathogène. A chaque étape du cycle de vie du parasite du paludisme, de multiples antigènes se développent qui interagissent avec le système immunitaire de l'hôte humain. Aussi, existe-t-il de multiples cibles possibles pour un vaccin antipaludique. Dans

l'idéal, le vaccin serait efficace contre n'importe quel stade du paludisme. Mais en toute réalité, la première génération de vaccins visera probablement un ou deux stades (le stade pré-globulaire et/ou le stade sanguin).

## **2.1 Réplication de l'immunité naturelle**

Une exposition naturelle au parasite du paludisme (par voie d'infection) résulte avec le temps en immunité à court terme contre la maladie. Pour maintenir l'immunité naturelle, une infection répétée est nécessaire.<sup>1</sup> Les adultes qui vivent dans des régions où le paludisme est endémique ont moins de symptômes que les enfants. Par contre, les enfants, surtout ceux de moins de deux ans, n'ont que peu voire aucune exposition au paludisme qui préparerait leur système immunitaire à combattre cette maladie et, par conséquent, l'infection est cause de grave maladie et même de décès. Certains candidats de vaccins antipaludiques visent à reproduire l'immunité naturelle, sans exposer les personnes à l'infection grave ou au risque de mourir.

## **2.2. Protection par étape**

La mise au point du vaccin cible une ou plusieurs étapes du cycle de vie du parasite du paludisme. Cette cible détermine son effet sur l'infection, la maladie et la transmission du paludisme. Les vaccins qui ciblent les étapes du sporozoaire ou étape foie (avant que le parasite ne pénètre dans les globules rouges) visent à prévenir l'infection et, partant, la maladie.

Les vaccins à l'étape du sang visent à prévenir la croissance et le développement du parasite une fois que la personne est infectée. Au lieu de prévenir entièrement la maladie, ce type de vaccins vont imiter l'immunité acquise naturellement en permettant l'infection du sang et même la maladie bénigne qui poussera la personne à acquérir l'immunité. Ainsi, on arrive à minimiser la charge de la maladie grave et le décès.

Un troisième type de vaccin, le vaccin qui bloque la transmission, préviendrait la transmission du parasite aux autres moustiques. Ce type de vaccin n'empêcherait pas la maladie ou l'infection pour ceux qui sont vaccinés mais éviterait que ne se propage le paludisme par les moustiques des personnes infectées à celles qui ne le sont pas.<sup>2</sup>

## **2.3. Bien des voies mènent au succès**

C'est probablement en conjuguant de nombreuses approches que l'on a le plus de chances de réussir. Les études récentes en laboratoire laissent indiquer qu'il serait possible de combiner deux antigènes du paludisme.<sup>3</sup> Cette approche associative au vaccin antipaludique signifierait un vaccin qui comprend des antigènes provenant de différents stades du cycle de vie du parasite, conférant une protection globale contre le stade des sporozoaires, le stage foie, le stage sanguin

---

<sup>1</sup> Moorthy VS, Good MF, Hill AV. Malaria Vaccine Developments. *The Lancet*. 2004; 363:150-155.

<sup>2</sup> Dubovsky F, Rabinovich R. Malaria Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2003:1283-1287.

<sup>3</sup> Pan W, Huang D, Zhang Q, et al. Fusion of two malaria vaccine candidate antigens enhances product yield, immunogenicity, and antibody-mediated inhibition of parasite growth in vitro. *Journal of Immunology*. 2004; 172(10):6167-74.

et bloquant en même temps la transmission. La complexité du cycle de vie du parasite et les obstacles que cela représente du point de vue scientifique sont les principales raisons expliquant pourquoi un vaccin contre le paludisme ou autre maladie parasitaire n'a pas encore vu le jour.

### 3. Mise au point d'un vaccin

C'est avec grande incertitude scientifique et efforts ardues que l'on passe de l'étape du vaccin potentiel au test d'un vaccin candidat prometteur. Le déroulement – du vaccin candidat aux premières étapes de la recherche à la série entière d'essais cliniques auxquels il sera soumis – est marqué par le caractère imprévisible du dénouement, des coûts très élevés et le risque constant d'échec. Les essais cliniques ont pour objet de dégager les données probantes sur l'innocuité et l'efficacité du produit administré aux humains.

Les essais cliniques sont réalisés en étapes (généralement étape 1 à étape 4) dont chacune apporte des informations pour les étapes suivantes du test et de la mise au point du produit. La production d'un candidat réussi peut prendre plus de 10 ans, faire entrer en jeu entre 50 000 et 100 000 volontaires avec une facture dépassant parfois 500 millions \$US.<sup>4</sup>

Les étapes de la phase 1 sont réalisées pour évaluer l'innocuité du produit et connaître les effets indésirables courants. Ces essais se font généralement avec un nombre limité de participants. Les essais de la phase 1 concernant le paludisme sont effectués dans des régions où le paludisme est endémique et sont appelés essais de la « phase 1a ». Une fois démontrées l'innocuité et le caractère immunogène, la recherche clinique passe à la « phase 1b » dans le cadre de laquelle on répète les études dans une région où le paludisme est endémique. De même, les essais de la phase 2a et 2b dégagent une information préliminaire sur l'efficacité du vaccin dans les groupes cibles de pays où le paludisme est non-endémique et endémique, respectivement. Les essais de la phase 2b regroupent jusqu'à 2000 participants.

Un vaccin qui obtient de bons résultats dans le cadre des essais de la phase 2 et soumis par la suite à l'évaluation de la phase 3 où on recrute entre 5000 et 10 000 personnes. Si les essais de la phase 3 sont également réussis, le fabricant demande l'autorisation d'homologuer et de vendre le vaccin. Une fois que le produit entre en circulation, il revient aux organismes de réglementation de suivre les effets secondaires des essais de la phase 4.

Les essais cliniques dégagent également des informations sur le profil et les caractéristiques du produit (décrits ci-après) montrant comment il peut être utilisé dans les systèmes existants tels que les programmes nationaux de vaccinations et autres interventions de lutte contre le paludisme.

---

<sup>4</sup> PATH Malaria Vaccine Initiative. *Clinical Trials: Crucial Steps on the Road to a Malaria Vaccine*. Bethesda: PATH; 2004. MVI Technical Series. Available at: [http://www.malariavaccine.org/files/MVI\\_clinical\\_trials\\_paper.pdf](http://www.malariavaccine.org/files/MVI_clinical_trials_paper.pdf)

#### **4. Impact du profil du produit**

Les caractéristiques d'un vaccin peuvent jouer un rôle d'importance critique au niveau de l'impact sur la santé publique. Le coût, l'efficacité, la durée de protection et le nombre de doses sont au titre des caractéristiques les plus importantes qui détermineront comment le vaccin sera utilisé. Certaines des caractéristiques peuvent être envisagées et changées au début de la mise au point d'un vaccin, par exemple le test du vaccin dans les essais cliniques du calendrier du Programme élargi de vaccinations (PEV). D'autres caractéristiques telles que l'efficacité sont bien plus difficiles à influencer. Actuellement, les vaccins antipaludiques ciblent en priorité les nourrissons dans le calendrier du PEV ainsi que les enfants plus âgés jusqu'à l'âge de cinq ans. Par la suite, des vaccins pour les adultes et les femmes enceintes deviendront peut-être chose possible.

Les vaccins se sont avérés un moyen sans danger, conférant des niveaux élevés de protection pour un coût relativement peu cher. Dans l'idéal, un vaccin antipaludique efficace aura ces mêmes caractéristiques bien que les premiers candidats n'offrent pas les niveaux d'efficacité constatés dans les vaccins contre d'autres maladies. La production et les obstacles techniques signifient également que les vaccins antipaludiques coûteront probablement plus chers par dose que les vaccins traditionnels que l'on trouve sur le marché depuis des décennies. Cela étant dit, même un vaccin partiellement efficace aura un impact important sur la santé publique et sera efficace par rapport aux coûts.<sup>5</sup>

La protection conférée par un vaccin antipaludique peut être exprimée de diverses manières – réduction dans les taux de mortalité, réduction dans l'incidence du paludisme grave et réduction dans l'incidence du paludisme symptomatique ou clinique. Autant d'issues importantes qui peuvent être utilisées pour évaluer l'efficacité d'un vaccin antipaludique (résultat d'ailleurs que le protocole doit examiner). Ces trois exemples sont donnés en ordre d'importance : la protection contre le décès est bien plus importante que la protection contre le paludisme qui est simplement symptomatique (à savoir, un cas qui ne provoque qu'un épisode sans gravité). De plus, tel qu'indiqué ci-dessus, un vaccin qui laisse passer la maladie bénigne est bien plus susceptible de conférer une protection à long terme puisqu'il permet aux personnes de survivre et d'acquérir une immunité.

#### **5. Pipeline du produit**

On ne connaît pas les délais précis de la mise au point d'un vaccin réussi et tous les candidats actuels pourraient effectivement devenir un vaccin efficace. Il existe pratiquement 90 candidats différents qui en sont à un stade ou à un autre du pipeline de recherche et de développement (Figure 2). Par ailleurs, la plupart d'entre eux se trouvent encore aux tout premiers stades de la recherche et ne sont pas encore rentrés dans la phase essais cliniques.

---

<sup>5</sup>Résumé d'orientation : Analyse de la demande pour un vaccin antipaludique: résultat d'une étude consultative dans huit pays.

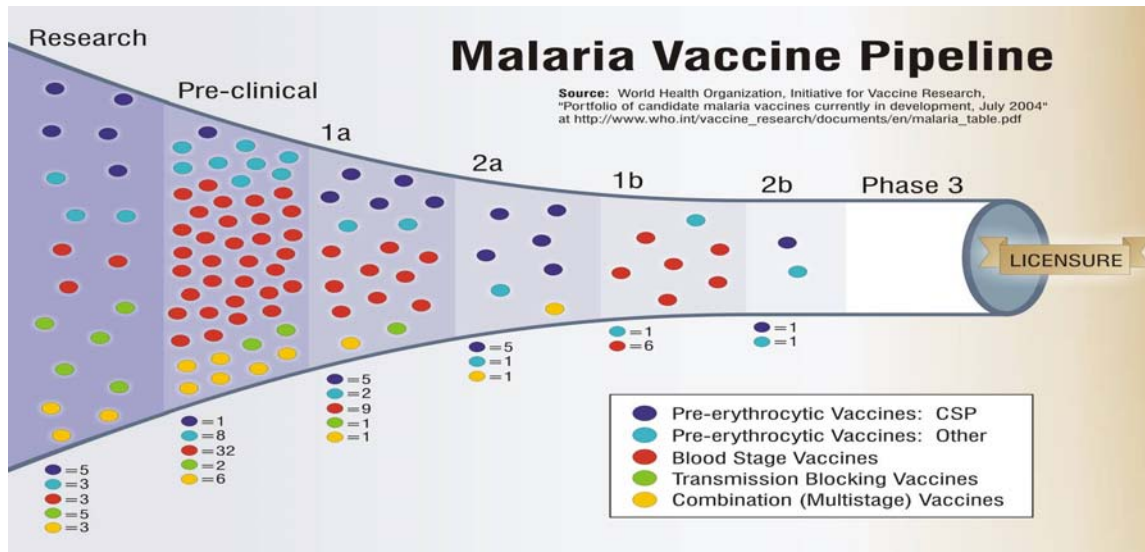


Figure 2. Malaria vaccine pipeline. (CSP:circumsporozoite protein).

## Figure 2: Pipeline du vaccin antipaludique

Vaccins pré-globulaires : CSP

Vaccins pré-globulaires : autres

Vaccins étape sang

Vaccins bloquant la transmission

Vaccins conjugués (multi-étapes)

Le plus avancé de ces candidates, connu sous le nom de RTS,S (vaccin pré-globulaire) est soumis aux essais de la phase 2 et passera probablement aux essais de la phase 3. Les autres candidats sont probablement à la traîne de RTS,S d'un certain nombre d'années mais que des données préliminaires sur l'efficacité d'un ou plusieurs vaccins au stade sanguin devraient être disponibles en 2006. Ces données aideront à mieux prévoir la cadence des futurs progrès.

## 6. Implications pour la prise de décisions

- La recherche de ces 10 à 20 dernières années ne s'est pas encore soldée par un vaccin antipaludique homologué. Seul un candidat (Spf66) est arrivé jusqu'aux essais de la phase 3 mais ce candidat a échoué.<sup>6</sup> Par ailleurs, tous les espoirs sont permis au regard des progrès scientifiques récents, des nouveaux engagements pris par les gouvernements et les bailleurs de fonds, les nouveaux investissements de l'industrie des vaccins et les nouvelles collaborations grâce aux partenariats publics-privés.

<sup>6</sup> Le Bras M, Malvy D. Antimalarial vaccination: advances and controversies. *La Revue du Praticien*. 1998; 48(3):291-5.

- Les vaccins peuvent cibler différentes étapes du cycle de vie du parasite et auront donc un impact différent sur l'infection, la maladie et la transmission. Les vaccins peuvent cibler une ou plusieurs étapes du cycle de vie. Un vaccin antipaludique devra probablement prévenir la maladie tout en laissant la personne acquérir une immunité naturelle contre le paludisme.
- Il faut généralement dix ans au moins et plus de 500 millions \$ pour la mise au point d'un vaccin, tout le long du chemin des premiers essais à l'autorisation de mise sur le marché. RTS,S est le candidat le plus avancé, ayant progressé jusqu'aux essais de la phase 2 et ira probablement aux essais de la phase 3. D'autres candidats se trouvent probablement à un certain nombre d'années derrière RTS,S. Des données préliminaires sur l'efficacité d'un ou plusieurs vaccins à l'étape sang seront probablement disponibles en 2006.
- Les vaccines antipaludiques auront un effet important sur le recul de la maladie et viendront compléter la panoplie des autres stratégies comme les moustiquaires et les médicaments. Un vaccin, surtout les vaccins aux premières étapes, ne doit pas être pris comme un moyen venant remplacer les autres stratégies de prévention et de traitement du paludisme, tels que les moustiquaires et les comprimés. Il est important d'accorder toute l'attention nécessaire aux caractéristiques uniques et au profil d'un vaccin en comparant avec l'efficacité des autres interventions.