Approche innovante pour la lutte contre le paludisme : le développement d'un vaccin altruiste

D'après l'article Sagara et al. « Safety and immunogenicity of Pfs25H-EPA/Alhydrogel, a transmission-blocking vaccine against* Plasmodium falciparum *: a randomised, double-blind, comparator-controlled,dose-escalation study in healthy Malian adults ». Lancet Infectious Diseases 18: 969–82 (2018).

A. Cohuet [1], R. Moreda [2], C. Nal [3], M. Sophys [2]

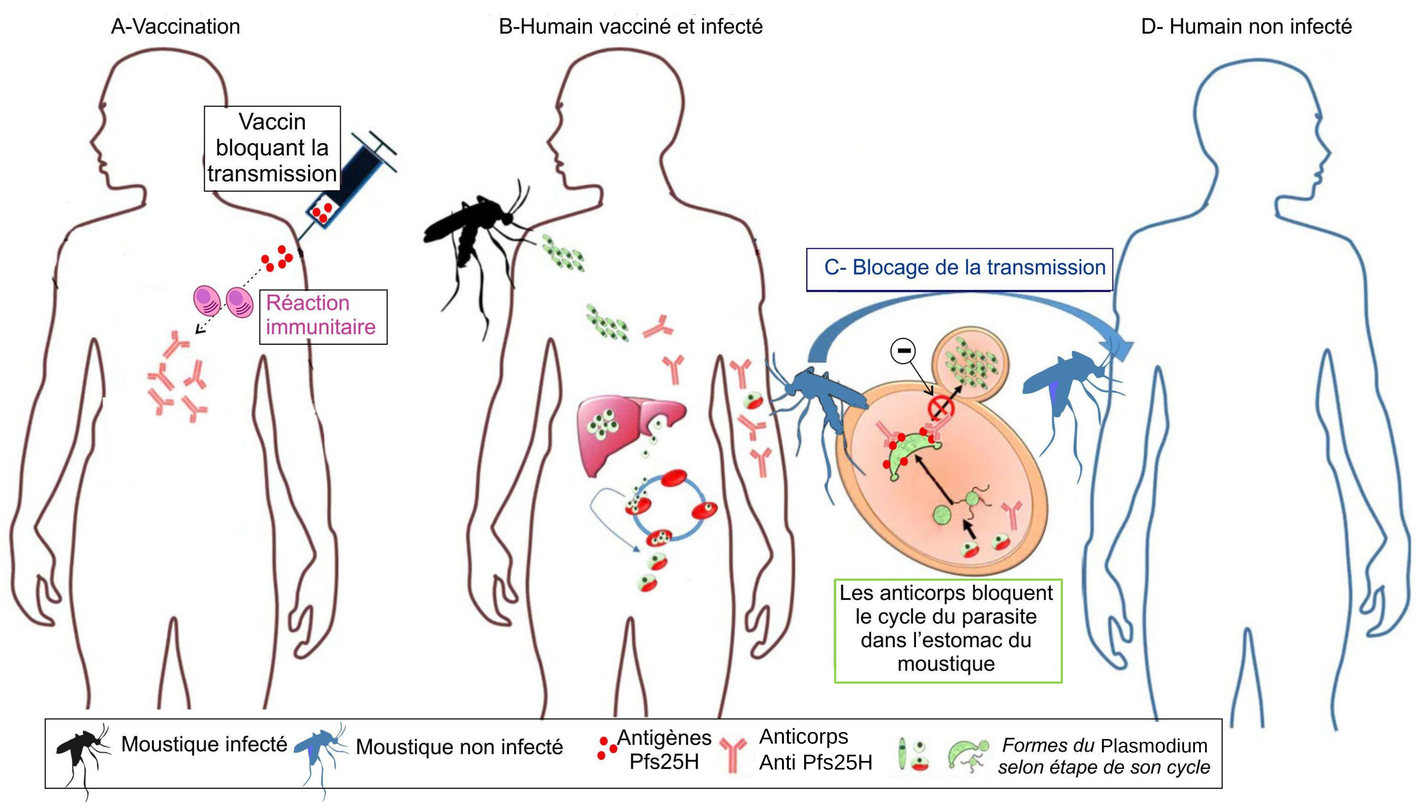
1. MIVEGEC, Université de Montpellier, CNRS, IRD, 2. Lycée Dr Lacroix, Narbonne, 3. Lycée M. Bloch, Sérignan

Une approche innovante

Plasmodium falciparum, agent du paludisme, est le plus mortel des parasites eucaryotes chez l'Homme. À l'échelle mondiale, plusieurs centaines de milliers de personnes meurent chaque année du paludisme. Il existe des médicaments prophylactiques et curatifs mais leur accessibilité est limitée dans les zones endémiques et des résistances à ces traitements émergent.

Une approche intégrée pour lutter contre la transmission du paludisme consiste à prendre en compte le cycle de vie du parasite chez le moustique et non pas seulement chez l'Homme. Au Mali, des essais cliniques ont été menés pour évaluer un candidat vaccin**.** Ce vaccin original, dirigé contre l'antigène du parasite Pfs-25H, a pour objectif d'empêcher l'infection du moustique et ainsi bloquer la transmission aux humains.

Mode de fonctionnement du vaccin anti-Pfs25H



Adapté d'après l'illustration de Wei-Chiao Huang, The conversation.

A. L'humain est vacciné, il produit des anticorps (Ac) anti-Pfs25H.

B. L'humain vacciné est piqué par un moustique vecteur de *Plasmodium*. Le parasite réalise son cycle jusqu'à la production des gamétocytes[1]. À ce stade, les Ac anti-Pfs25H ne peuvent pas agir car cet antigène (Ag) n'est pas exprimé. Lors d'une nouvelle piqure, un autre moustique ingère les gamétocytes et les Ac anti-Pfs25H.

C. Le cycle du *Plasmodium* reprend dans l'estomac du moustique jusqu'au stade oocinète[2], l'Ag Pfs25H est alors exprimé : Les anticorps le reconnaissent, ce qui bloque la suite du cycle chez ce moustique.

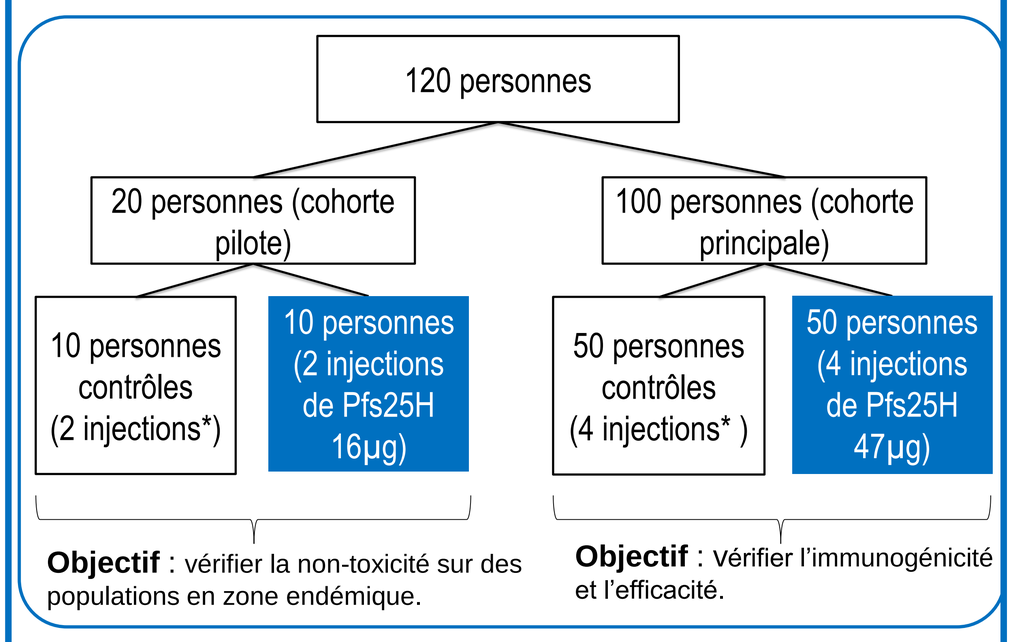
D. Le moustique n'est pas infectant : il n'y aura pas de transmission à un autre être humain.

[1]Gamétocyte : forme du parasite transmissible au moustique.
[2]Oocinète : forme mobile du parasite, capable de franchir l'épithélium intestinal du moustique.

Méthodologie de l'étude

Contexte : essais cliniques du vaccin anti Pfs25H

- **Phase 1** : tester la non toxicité du vaccin sur les sujets sains (déjà réalisée : Talaat et al., 2016, PloS One).
- **Phase 2** : démontrer l'efficacité du vaccin et déterminer la dose optimale chez une population cible (sujet de la présente étude).



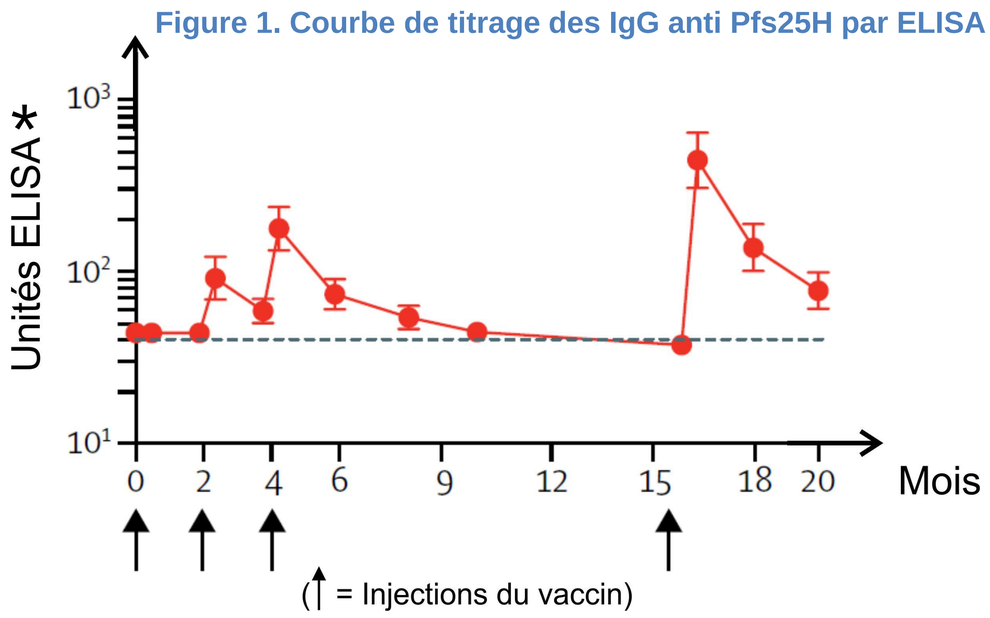
* Les participants assignés aux groupes contrôles reçoivent des vaccins contre l'hépatite B et la méningite. Ceci permet à la fois d'avoir des données de comparaison avec le vaccin candidat antipaludéen et un bénéfice en termes de santé publique.

- **Phase 3** : comparer l'efficacité du vaccin *versus* contrôle négatif sur une large cohorte (étude à venir si phase 2 concluante).

Résultats

- **Toxicité** : pas d'effet secondaire notable. Pas de remise en cause du candidat vaccin sur les critères de toxicité.
- **Immunogénicité** : forte production d'anticorps (immunoglobulines G, IgG) anti Pfs25H à partir de la 4ème dose, mais le taux diminue rapidement (demi-vie de 42 jours) .

Figure 1. Courbe de titrage des IgG anti Pfs25H par ELISA



* Unité arbitraire d'intensité de l'ELISA sans utilisation de courbe standard

Figure 2. Test d'efficacité

Moustiques nourris avec du sang contenant des parasites mélangés avec…	Moyenne du nombre de parasites (stade oocyste) chez le moustique.
… du sérum de donneurs témoins d'une zone non endémique	48
… du sérum des participants avant vaccination	40
… du sérum des participants totalement vaccinés	0
… des IgG purifiées de sérum des participants avant vaccination	38
… des IgG purifiées de sérum des participants totalement vaccinés	0
… des IgG purifiées du sérum des participants totalement vaccinés avec déplétion des IgG anti Pfs25H par chromatographie d'affinité	45

Interprétations

- Les sérums des sujets non vaccinés (participants avant vaccination ou sujets de zones non endémiques) ne bloquent pas la transmission aux moustiques.

- Après vaccination complète, absence de parasite au stade oocyste chez le moustique → Les sérums des patients vaccinés sont efficaces pour bloquer l'infection du moustique.

- Les IgG purifiées ont la même efficacité que les sérums des participants vaccinés. Après retrait spécifique des IgG anti Pfs25H, l'activité bloquante est perdue → l'efficacité des sérums des participants vaccinés dépend spécifiquement des IgG anti Pfs25H.

Conclusion

Les résultats de cette étude sont les premiers à montrer qu'il est possible d'induire des anticorps fonctionnels qui bloquent le cycle du parasite *Plasmodium* chez le moustique, empêchant ainsi sa transmission dans la population humaine.

Le vaccin anti-Pfs25H administré a été bien toléré et s'avère sûr. Cependant, l'efficacité n'a été significative qu'après 4 doses de vaccin et les titres d'anticorps ont rapidement diminué. Ces résultats posent les bases pour le développement de ce type innovant de vaccin mais des améliorations sont nécessaires afin d'augmenter la durée de l'immunogénicité.

De tels vaccins, ciblant le parasite à un stade vulnérable, s'intègrent dans le concept « One Health » par une approche globale du cycle de transmission car ils ne confèrent pas de protection directe à la personne vaccinée mais permettent une protection communautaire. Au-delà des défis techniques, leur succès exigera un changement de paradigme vers une approche altruiste plus qu'individuelle et dépendra de l'adhésion de la population cible.