

PREMIER SUCCÈS CONTRE LE PALUDISME

Un vaccin expérimental contre le paludisme a protégé contre l'infection presque tous les participants d'un petit essai clinique dont les résultats ont été publiés le 30 juin 2021. Ils ont d'abord reçu des *Plasmodium falciparum* vivants, ainsi que des médicaments pour tuer tout parasite atteignant le foie ou la circulation sanguine, où ils provoquent les symptômes du paludisme. Trois mois plus tard, ils ont été infectés intentionnellement par le microorganisme.

Le produit a protégé 87,5% des participants infectés par la souche du parasite utilisée pour l'inoculation, et 77,8% de ceux infectés par une souche différente. C'est un progrès notable par rapport aux essais antérieurs fondés sur le même principe. L'étude a également livré des informations importantes sur la façon dont l'immunité contre le paludisme se développe, a déclaré Pedro Alonso, de l'OMS.

Plusieurs vaccins contre le paludisme sont en cours de développement. Le plus avancé, nommé RTS,S, a été administré à plus de 650 000 enfants dans le cadre d'un programme pilote dans trois pays africains afin d'évaluer son innocuité et son efficacité, ainsi que la logistique de son déploiement. Le R21, un autre vaccin, s'est lui révélé efficace à 77% lors d'un essai sur 450 jeunes enfants (une étude plus vaste est en cours).

Ces deux vaccins ont la même cible, la protéine dite « circumsporozoïte » (CSP), qui orne l'extérieur de la forme sporozoïte (voir l'infographie page 50) du parasite. Ce stade correspond à l'étape de son cycle de vie où il pénètre pour la première fois dans le corps

humain à partir des glandes salivaires des moustiques infectés.

S'inspirant de nombreux vaccins contre les virus, les scientifiques ont longtemps cherché à utiliser des sporozoïtes entiers. Cette approche a l'avantage d'offrir au système immunitaire de nombreuses cibles, plutôt qu'une seule. Mais pour le paludisme, le succès a été limité. Une étude utilisant des sporozoïtes atténués par des radiations a révélé une efficacité de 20% lorsque les personnes vaccinées étaient confrontées à une souche différente du parasite. Certains ont estimé qu'un parasite vivant déclencherait des réponses immunitaires plus fortes, car en se répliquant dans l'organisme, il produirait davantage d'antigènes.

Sara Healy et Patrick Duffy, de l'Institut national américain des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) à Bethesda, dans le Maryland, ont renforcé l'efficacité de cette approche. Dans le dernier essai, les chercheurs ont injecté aux 42 participants des sporozoïtes vivants, ainsi que des médicaments (de la pyriméthamine et de la chloroquine) destinés à tuer le parasite quand il en est au stade de son cycle où il envahit le foie et le sang. Cette approche a bien fonctionné, non seulement contre la souche utilisée dans le vaccin, mais aussi contre une autre, présente en Amérique du Sud. Le vaccin est en cours de test chez les adultes au Mali.

Les résultats sont prometteurs, mais la production à grande échelle de vaccins à base de sporozoïtes entiers est un défi. De fait, les sporozoïtes doivent être prélevés dans les glandes salivaires de moustiques, puis stockés à des

températures très basses. Aucun vaccin n'a jamais été produit de cette façon.

Pedro Alonso se souvient que, interrogé sur ce sujet il y a plusieurs années, il avait répondu : « C'est une folie ! » Mais la société Sanaria, à Rockville, dans le Maryland, s'efforce de simplifier la procédure. Ses équipes savent désormais fabriquer de grandes quantités de sporozoïtes et travaillent sur les moyens de le faire sans moustiques. Sanaria envisage également d'utiliser des techniques comme CRISPR-Cas9, afin d'affaiblir le parasite, de sorte qu'il puisse être injecté vivant sans que les médicaments soient nécessaires. Un sporozoïte modifié se répliquerait quelques fois, puis mourrait, sans provoquer de symptômes. En fin de compte, plusieurs options de vaccins seront probablement nécessaires dans la lutte contre le paludisme, concède Patrick Duffy. Selon Pedro Alonso, les mesures de lutte contre le paludisme, notamment les moustiquaires et les médicaments préventifs, ont sauvé plus de 7 millions de vies et évité 1,5 milliard de cas durant la dernière décennie. Mais ces méthodes sont mises à mal par la résistance aux insecticides, celle aux médicaments et la croissance démographique. « Nous avons atteint un plateau qui reste à un niveau inacceptable, déclare-t-il. À moins d'un vaccin antipaludéen très efficace, il sera difficile de progresser. »

Heidi Ledford

docteure en microbiologie et journaliste senior pour la revue *Nature*, à Londres.

Cet article est la traduction de *Vaccine made of live malaria parasites shows early success*, publié sur *Nature.com* le 30 juin 2021.

laquelle nous devons nous attendre» à mesure que les chercheurs travaillent au développement de vaccins, souligne Thomas Lavtsen.

VERS UN VACCIN

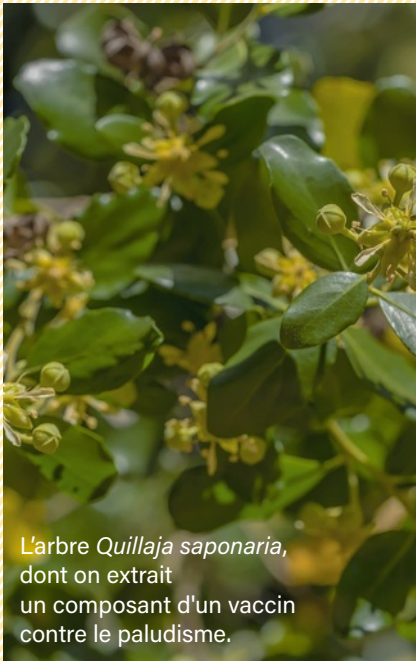
Comme beaucoup de scientifiques travaillant à un vaccin contre le paludisme vous le diront, contrer cette folie génétique serait bienvenu. «Des projets sérieux de vaccins contre le paludisme sont en cours depuis des décennies, rappelle Martine Zilversmit. Et ils progressent, mais lentement.» Certains exposent le système immunitaire au fragment d'une protéine d'un agent pathogène qui demeure la même d'une infection à l'autre, de sorte que l'organisme se défende dès qu'il rencontre cette protéine (voir l'encadré page ci-contre). Avec la plupart des virus, c'est une approche raisonnable. Elle est beaucoup plus compliquée dans le cas du paludisme. Même les séquences partagées révélées dans l'étude précitée ne sont pas répétées assez fréquemment pour constituer des cibles utiles aux vaccins, explique Thomas Lavtsen.

Curieusement, de nombreuses personnes dans des pays où le paludisme est endémique acquièrent une immunité naturelle contre la maladie dès l'adolescence. On sait qu'elle est acquise par la reconnaissance des protéines codées par des gènes *var*, mais on ignore encore comment la reproduire de façon artificielle.

Selon Thomas Lavtsen, la forme globale de la protéine, qui est probablement moins variable que les gènes qui en sont à l'origine, serait ce que le système immunitaire reconnaît en conférant l'immunité naturelle. Cette forme générique serait alors une meilleure cible pour un vaccin que n'importe quelle séquence particulière. Pour reprendre l'analogie du paquet de cartes, il s'agirait d'apprendre au système immunitaire à reconnaître la forme rectangulaire d'une carte, plutôt qu'un des motifs dessinés sur sa face.

Peter Bull, de l'université de Cambridge, met en avant la perspective que ces résultats donnent sur l'histoire de la famille des gènes *var* trouvés chez les grands singes. «Ils illustrent bien à quel point cette famille de gènes est présente autour des primates depuis très longtemps, souligne-t-il.

53



L'arbre *Quillaja saponaria*, dont on extrait un composant d'un vaccin contre le paludisme.

Des vaccins en lice

Le vaccin RTS,S, développé par le laboratoire GSK (sous le nom de Mosquirix), est constitué d'un fragment de la protéine circumsporozoïte (CSP) de *Plasmodium falciparum* lié à un morceau d'une protéine (HBsAg) du virus de l'hépatite B. Cet assemblage (l'antigène RTS) est par ailleurs lié à la protéine S du même virus. Ensemble, ces éléments (produits par des levures) s'associent spontanément en particules pseudovirales non infectieuses dont le pouvoir antigénique est accru par rapport à la seule CSP. Des adjuvants renforcent encore cette propriété. Le vaccin RTS,S est le seul autorisé à ce jour. Le vaccin R21/Matrix-M, mis au point à l'université d'Oxford, utilise aussi la protéine CSP, mais associée à un autre adjuvant, en l'occurrence la Matrix-M, qui consiste en des nanovésicules de saponines extraites de l'arbre *Quillaja saponaria* (ci-contre) et de lipides. Ce serait aujourd'hui le vaccin le plus efficace avec 77% de protection selon des résultats préliminaires annoncés en juin 2021. Également cette année, un candidat vaccin à base d'ARN et visant une autre protéine de *P. falciparum* (PMIF, un inhibiteur des lymphocytes T) a été breveté, et est en cours de test.