



Paludisme : premier essai vaccinal de phase III en 2009

Sans doute fallait-il une information constructive et encourageante pour clore cette année 2008 marquée par tant de désespérances individuelles et collectives. Elle nous arrive fort opportunément de différents endroits. De Tanzanie et du Kenya tout d'abord, où une série d'études de phase II ont été menées à partir d'un candidat vaccin antipaludéen. De La Nouvelle-Orléans ensuite où, dans le cadre de la réunion annuelle de la Société américaine de médecine tropicale et d'hygiène, les résultats de ces études viennent d'être rendus publics ; des résultats qui sont aujourd'hui disponibles sur le site du *New England Journal of Medicine*.¹ Ces essais cliniques viennent confirmer les résultats d'études antérieures menées sur le même thème et confortent tous ceux engagés dans ce combat.

Sous réserve de l'obtention des accords des autorités réglementaires tout est prêt pour le lancement – dès le début de l'année 2009 et en Afrique – d'une étude de phase III du candidat-vaccin RTS,S/AS01 de la multinationale GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals. Ce vaccin

appartient à la catégorie des vaccins pré-érythrocytaires et vise à prévenir l'infection des érythrocytes par le parasite. Il s'agit d'une protéine recombinante associant une fraction de la protéine C-terminale d'un isolat de *Plasmodium falciparum* à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B.

Cette nouvelle et encourageante avancée s'inscrit dans le cadre d'un partenariat public-privé original largement soutenu par la «Fondation Bill & Melinda Gates». Rappelons que ce vaccin a été inventé, développé et fabriqué dans des laboratoires de GSK Biologicals, en Belgique, à la fin des années 1980. Il a ensuite été initialement testé chez des volontaires américains, dans le cadre d'une collaboration avec l'Institut de recherche Walter Reed de l'Armée américaine. Par la suite, un premier essai de phase I/IIb avait été mené au Mozambique dont les résultats avaient été publiés il y a un an dans *The Lancet*.²

Quels sont, dans le détail, ces nouveaux résultats ? La première étude a été réalisée en Tanzanie auprès de 340 nourrissons âgés de moins de 12 mois. Elle montre que RTS,S/AS02, administré à 8, 12 et 16 semaines – et ce conjointement aux vaccins pédiatriques existants – n'in-

terfère pas avec les réponses immunitaires des différents composants du vaccin co-administré contenant des antigènes contre la diphtérie (D), le tétanos (T), la coqueluche (C) et l'infection à *Haemophilus influenzae* de type B (Hib). Dans les pays d'Afrique où un vaccin antipaludique serait le plus utile, le Programme élargi de vaccination (PEV) des nourrissons de l'OMS fournirait une plate-forme optimale d'administration.

«Les chercheurs ont évalué la tolérance et les réponses immunitaires, lors de l'administration du vaccin RTS,S/AS02 au sein du programme. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle avec des nourrissons recevant simultanément le RTS,S/AS02, le vaccin DTP avec Hib, ainsi qu'un vaccin antipoliomyélitique oral ou un vaccin contre l'hépatite B, DTP avec Hib, résume-t-on auprès des promoteurs de ce travail. L'étude a montré une effi-

cacité de 65 pour cent contre les infections par le paludisme chez les nourrissons ayant reçu trois doses du vaccin RTS,S/AS02 et ayant été suivis sur une période de six mois.» Cette étude corrobore les ré-

sultats publiés en octobre 2007, dans *The Lancet*, qui ont montré un niveau similaire d'efficacité pour le RTS,S/AS02, lorsqu'il était administré conjointement au vaccin DTP avec Hib.

«Ces résultats ont un impact important sur la protection des nourrissons : les données d'efficacité du RTS,S/AS sont très encourageantes lorsqu'il est administré conjointement aux vaccins pédiatriques désormais largement utilisés et ces vaccins conservent leur efficacité en même temps que celle du RTS,S», a souligné Salim Abdulla (Institut de santé d'Ifakara, ministère tanzanien de la Santé qui dirigeait ici une équipe réunissant notamment des chercheurs de l'Institut tropical suisse, de la London School of Hygiene and Tropical Medicine), de GSK Biologicals.

L'autre essai réalisé au Kenya et en Tanzanie a été mené auprès de 894 enfants, âgés de 5 à 17 mois. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de RTS,S, combiné à un autre système d'adjuvant (breveté par GSK) et nommé AS01. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé en double aveugle, dans lequel les enfants ont reçu soit trois doses du candidat-vaccin RTS,S/AS01, soit un vaccin antirabique.

«L'essai a montré que RTS,S/AS01 réduisait le risque des épisodes cliniques de paludisme de 53 pour cent, sur une période moyenne de huit mois, résumant les auteurs. Des études antérieures réalisées chez les enfants de 1 à 4 ans au Mozambique et utilisant RTS,S formulé avec un autre Système d'Adjuvant de GSK (AS02), ont démontré un taux d'efficacité de 35 pour cent contre les épisodes cliniques sur une période de 18 mois.» Les résultats sont donc en faveur de l'utilisation du RTS,S/AS01 pour les prochains essais de phase III. Pour Philip Bejon (Programme de recherche collaborative, Kenya Medical Research Institute ; Université d'Oxford), principal auteur de l'étude, «les partenaires de cet effort se réjouissent de lancer prochainement un tel essai».

Rappelons que cette approche s'inscrit dans le cadre de la Malaria Vaccine Initiative (MVI) de PATH, organisation internationale fondée en 1997, à but non lucratif, qui entend «créer des solutions viables, culturellement pertinentes, permettant à des communautés du monde entier de briser des cercles vicieux de mauvaise santé existant depuis longtemps». Quant à MVI, c'est un programme global établi grâce à une subvention initiale de la Fondation Bill & Melinda Gates d'un montant de 107,6 millions de dollars tandis que GSK a d'ores et déjà investi environ 300 millions de dollars et prévoit d'en investir encore 50 à 100 millions supplémentaires avant l'achèvement du projet.

Comment ne pas voir ici des raisons d'espérer ?

Jean-Yves Nau
jynau@orange.fr

Bibliographie

- 1 Abdulla S, Oberholzer R, Juma O, et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. *N Engl J Med* 2008; 359:2533-44.
- 2 Aponte JJ, Aide P, Renom M, et al. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: A double blind randomised controlled phase I/IIb trial. *Lancet* 2007;370:1543-51. Epub 2007 Oct 18.