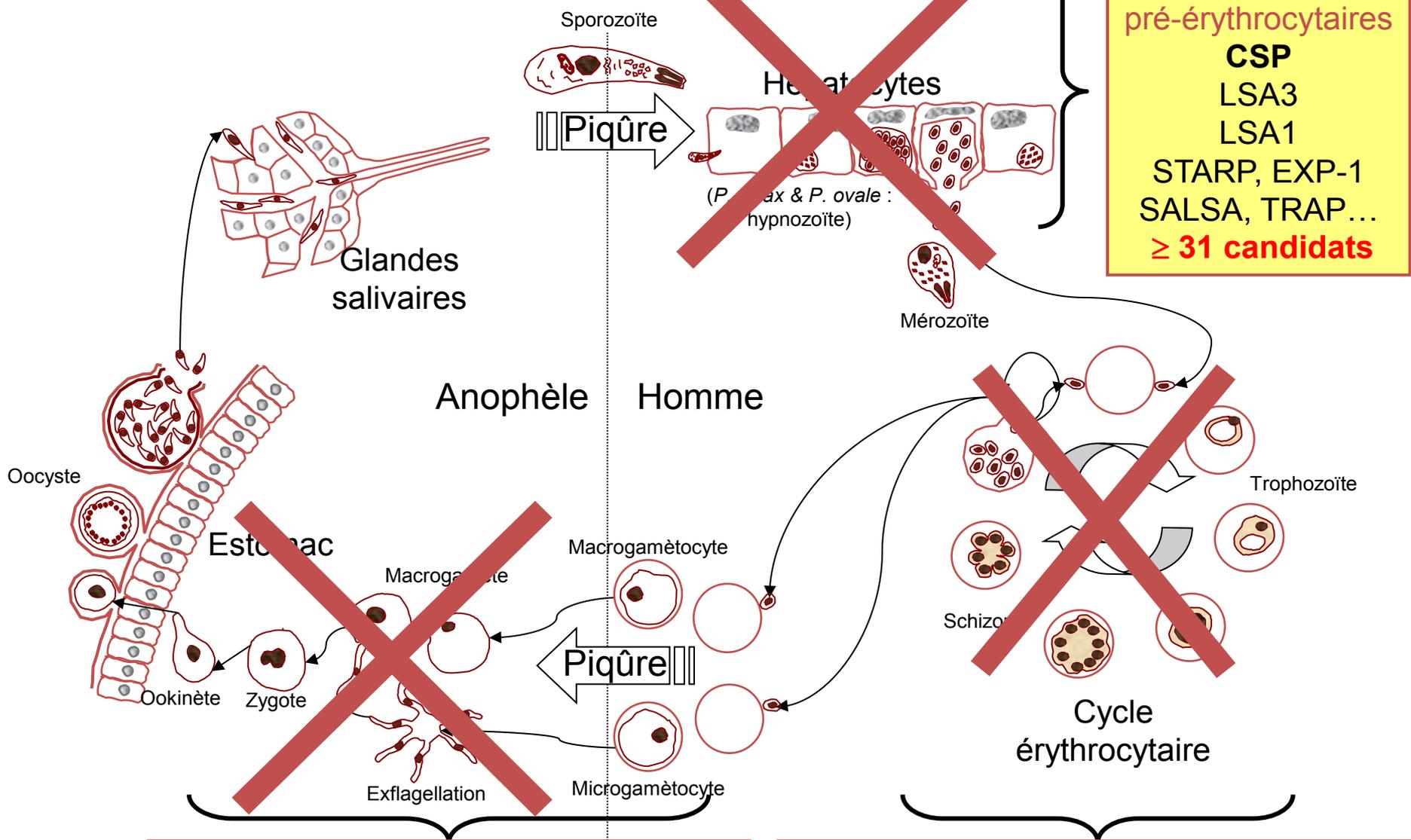


Etat des lieux sur la recherche d'un vaccin contre le paludisme

Philippe Deloron

27^{ème} congrès national de la Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse
Tunis, 4-5 Mai 2017

Cycle des *Plasmodium* humains



Vaccins stades pré-érythrocytaires
CSP
 LSA3
 LSA1
 STARP, EXP-1
 SALSA, TRAP...
≥ 31 candidats

Vaccins bloquant la transmission
PfS25, PfS48, Pfs230, PvS25, PvS28...
≥ 8 candidats

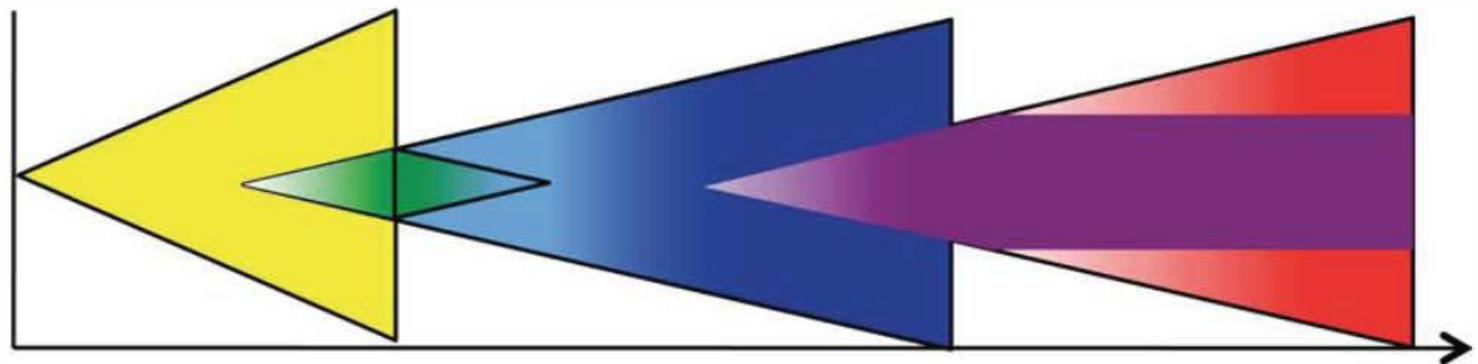
Vaccins stades érythrocytaires
MSP1-19, AMA-1, MSP3, MSP2, MSP4,
 RESA, EBA-175, RAP2, EMP1, GLURP,...
≥ 41 candidats

Multi-stades ≥ 10 candidats

Sporozoite

Liver-Stage

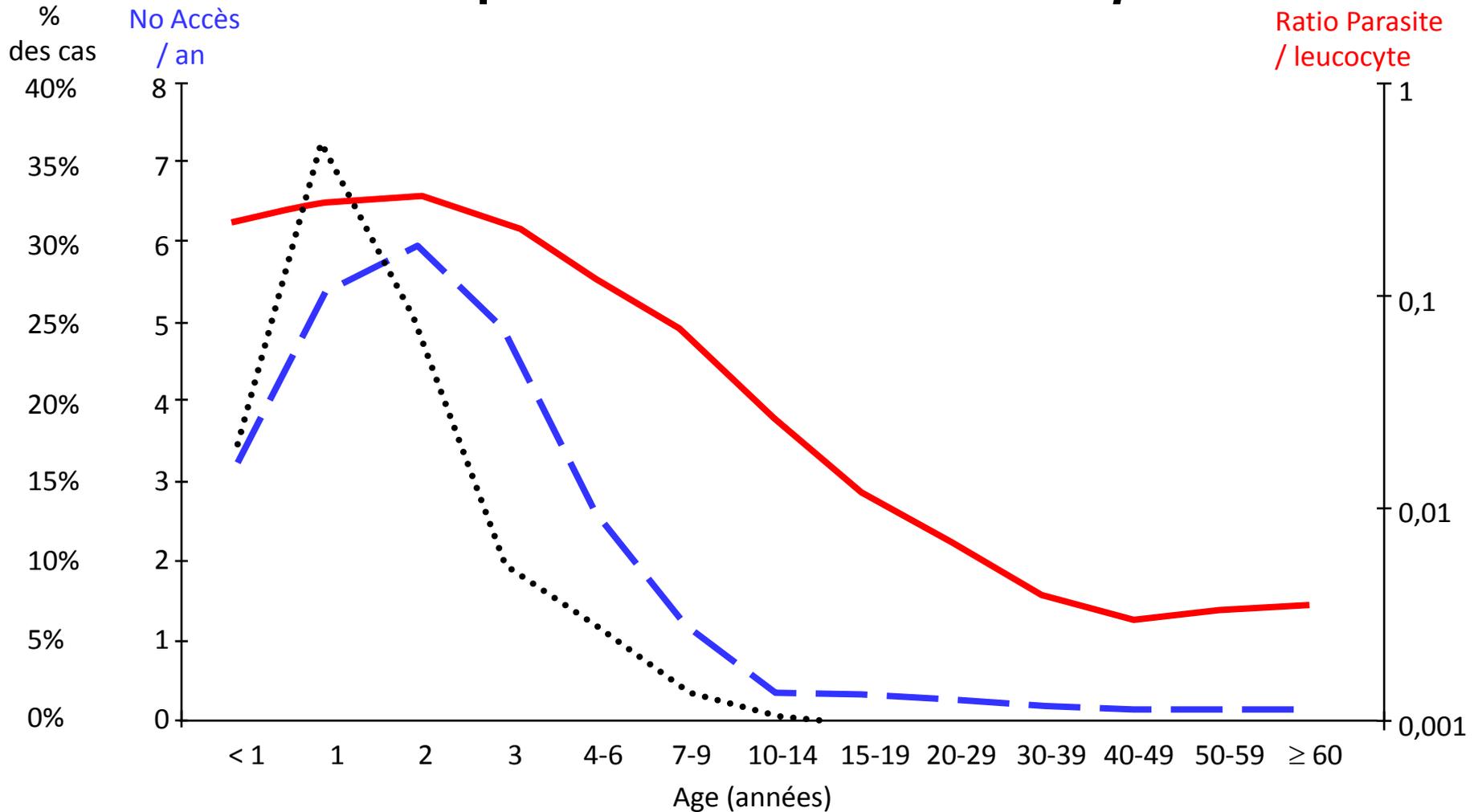
Blood-Stage



Changes in parasite gene expression patterns

Developmental progression

Acquisition de l'immunité antipalustre en zone de paludisme stable à *P. falciparum*



- Densité parasitaire moyenne asymptomatique
- - - Taux d'incidence annuel moyen des accès palustres simples
- % des cas de paludisme grave

Malaria Vaccine Technology Roadmap

(2006, mise à jour 2013)



- 1^{ère} génération: 2015
 - Efficacité > 50% sur les formes sévères et la mortalité.
Protection > 1 an.
- 2^{ème} génération: 2025
 - Efficacité > 80% sur les formes cliniques.
Protection > 4 an.
- En 2030, vaccins dirigés contre *P. falciparum* et *P. vivax* avec 2 objectifs:
 - Efficacité > **75%** sur les formes cliniques, approprié aux groupes à risque de zones d'endémie.
 - qui réduise la transmission du parasite et diminue sensiblement l'incidence de l'infection pour atteindre l'élimination dans plusieurs régions.

Back to the 60s: Yes, we can

nature
International weekly journal of science

Vol 216, October 14, 1967

Nussenzweig RS, Vanderberg J, Most H, Orton C.
Protective immunity produced by the injection of x-irradiated sporozoites of *Plasmodium berghei*

THE AMERICAN JOURNAL OF
THE MEDICAL SCIENCES

1973; 266:169

Clyde DF, Most H, McCarthy VC, Vanderberg JP.
Immunization of man against sporozoite-induced falciparum malaria.

1983: identification de CS protéine et NANP

1987: essai NANP chez l'homme

1994: essai CS protéine chez l'homme

1995: 1^{er} essai RTS,S chez l'homme

Back to the 80s: Spf66

The New York Times

23/3/93



"My feeling is that we are on the right track."

H Engers, manager WHO's malaria immunology program

"Patarroyo is the best so far," G Targett, head parasitology dept, LSHTM

"We are already making enough doses for one million people" M Patarroyo

Liberation

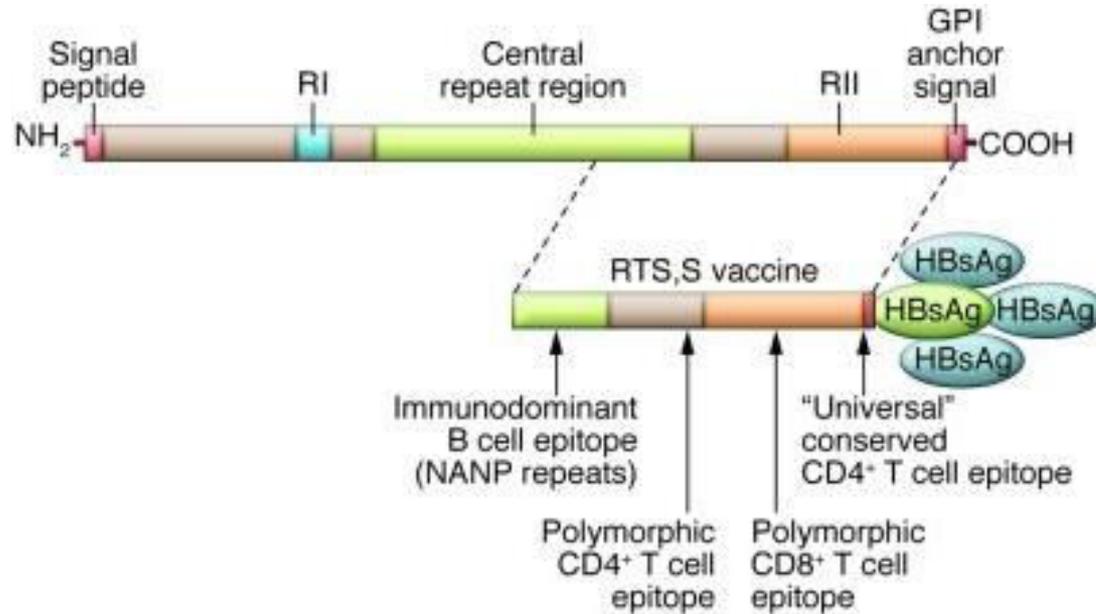
23/8/95

Le vaccin Colombia contre le paludisme remis en cause

There is no evidence for protection by SPf66 vaccines against *P. falciparum* in Africa.

Patricia Graves, Cochrane database of systematic reviews, 2006

RTS,S



- Phase IIa: efficacité 30-80% contre un challenge sporozoite
- Phase IIb: efficacité 30-50% contre les accès cliniques/sévères chez l'enfant et le nourrisson

Essai pivot de phase III en 2009 : RTS,S/AS01E (257049, GSKbio)

16.000 enfants, 11 sites, 7 pays

Essai d'efficacité protectrice randomisé
en double aveugle



6000 enfants de 5 à 17 mois suivis 12 mois
accès palustre: 50%; paludisme grave: 45%

N Engl J Med. 2011 Nov 17



Bientôt un vaccin contre le paludisme



Paludisme : un vaccin qui suscite l'espoir



Encore un nouvel espoir de vaccin contre le paludisme



Paludisme : Un vaccin donne de bons résultats



Un vaccin contre le paludisme obtient des résultats encourageants

Essai pivot de phase III

6500 enfants 6-12 semaines vaccinés dans le cadre du PEV et suivis 12 mois:

- accès palustre 30%; paludisme grave 26%

N Engl J Med. 2012 Dec 13

Suivi de 4 ans (phase II)

223 enfants vaccinés à 5-17 mois

efficacité clinique sur 4 ans: 16%

mais: 44% la 1^{ère} année et 0,4% la 4^{ème}

N Engl J Med. 2013 Mar 21

Suivi de 7 ans (phase II)

223 enfants vaccinés à 5-17 mois

efficacité clinique sur 7 ans: 7%

mais: -43% la 5^{ème}, -34% la 6^{ème} et -7% la 7^{ème}

N Engl J Med. 2016 Jun 30



Un vaccin anti-malaria de GSK moins efficace que prévu



Paludisme: vaccin inefficace après 4 ans



L'espoir d'un vaccin contre le paludisme encore repoussé - 24/04/2013



Sérieux revers pour le vaccin antipaludique

Vaccins en vue contre le paludisme

Des essais cliniques encourageants permettent d'espérer une victoire contre cette maladie parasitaire. Des vaccins sont à l'étude, le premier devant être commercialisé dans deux ans.

LE PLUS GRAND « SERIAL KILLER » pourrait être terrassé par un vaccin. C'est en tout cas ce que promet le laboratoire britannique GlaxoSmithKline (GSK). Le 25 avril 2015, la Journée mondiale du paludisme devrait aussi être celle qui verra la commercialisation du premier vaccin contre cette maladie parasitaire. L'usine qui fabriquera le

Mosquirix — son nom commercial — est déjà sortie de terre à Rixensart (Belgique).



Avril 2013

Statut actuel de RTS,S/AS01

- Juillet 2015: l'agence de médecine européenne (EMA) émet un avis positif sur RTS,S/AS01
- Octobre 2015: le SAGE et le MPAC de l'OMS recommande
 - une implémentation pilote de RTS,S/AS01 dans 3 pays Africains avec 4 injections à des enfants de 5-9 mois et un rappel 15-18 mois après.
 - en complément d'autres mesures de prévention
 - pas d'utilisation chez les 6-12 semaines
 - afin de décider d'une éventuelle utilisation à large échelle d'ici 3-5 ans.
- L'implémentation pilote devrait concerner 400-800.000 enfants avec des études de phase 4 nichées.

Statut actuel de RTS,S/AS01 (2)

- Janvier 2016: L'OMS adopte les recommandations de ses 2 comités
- Novembre 2016: L'OMS dispose des fonds pour la vaccination
- Avril 2017: L'essai sera réalisé au Kenya, Ghana et Malawi entre 2018 et 2020 sur 360000 enfants
- Ce vaccin est un outil complémentaire, à utiliser en complément – et non en remplacement – des autres mesures de lutte contre le paludisme

Questions en suspens

- Dans quelle mesure la protection constatée chez les enfants de 5 à 17 mois peut-elle être répliquée dans le contexte des soins de santé de routine?
- Estimer l'impact de la vaccination RTS,S/AS01 sur la mortalité toutes causes confondues (y compris en fonction du sexe)
- Existe-t-il un lien de causalité entre l'excès de cas de méningites et de neuropaludisme ?
- Problèmes liés à la mise en circulation:
 - faible efficacité,
 - faisabilité du schéma posologique,
 - valeur en fonction du contexte et d'autres mesures de lutte.

- RTS,S/AS01 n'est pas préqualifié par l'OMS
- RTS,S/AS01 n'est enregistré auprès d'aucun pays Africain
- GSK ne prévoit pas l'enregistrement en Europe ni aux Etats Unis

Note de synthèse: position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – janvier 2016 <http://www.who.int/wer/2016/wer9104.pdf>

Ajouter le vaccin à la lutte intensive en vue de l'élimination en zones de faible transmission pourrait être le facteur critique pour interrompre la transmission

Gosling R, von Seidlein L. PLoS Med, 2016, **13**:e1001994

Pfspz non replicatifs

- Pfspz irradiés

- envahissent l'hépatocyte mais ne se répliquent pas
- grand nombre de spz nécessaires (> 1 million)
- 5 inj IV: 6/6 protégés; 4 inj IV: 6/11 protégés *Science*, 2013, 341:1359
- 1 an plus tard, 5/5 des 6 protégés après 4 inj sont protégés.

Nature Med, 2016, 22:614

- 14 essais cliniques en cours ou planifiés
- Sanaria prévoit une 1^{ère} génération fin 2017, destinée à l'adulte, et 1 an plus tard pour les enfants > 6 mois.

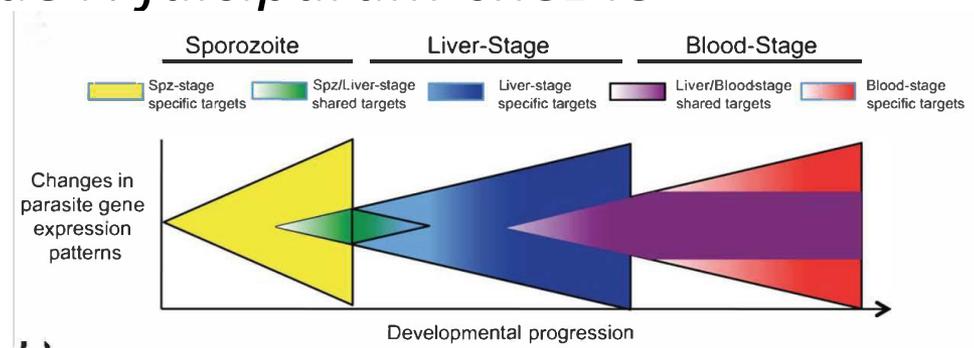
- Pfspz chimio-atténués

- pas de protection *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 94:663
- protection dose-dépendante, totale à haute dose (3 x 50.000 spz)

Nature, 2017, 542:445

Sporozoites génétiquement atténués

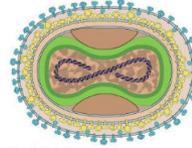
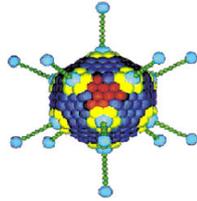
- Permettent le début du cycle hépatique.
 - délétion des gènes b9 et slarp: Pf Δ b9 Δ slarpSPZ
 - délétion des gènes p36, p52 et sap1: PfGAP3KO
- Protection
 - complète chez la souris
 - Ac bloquant l'infection chez l'homme
- 2^o génération: arrêt en fin de cycle hépatique
 - meilleure protection chez la souris
 - bloque la sporogonie de *P. falciparum* chez le moustique



Vaccins contre les stades sanguins

- Résultats plus nuancés, liés à 4 difficultés
 - milliers de protéines exprimées, pas de candidat évident
 - expression conformationnelle de larges antigènes
 - réponse anticorps modérée
 - polymorphisme extensif de nombreux antigènes candidats
- Développement d'une approche "prime-boost", visant à induire une réponse cellulaire

ChAd63 / MVA ME-TRAP



- Stratégie prime-boost : Priming avec un adénovirus et rappels avec virus vaccine Ankara modifié
- 121 adultes, Kenya, protection contre l'infection: 67% avec 8 semaines de suivi.

Science Translational Med, 2015, 286:286re5

- 138 enfants (10 sem à 12 ans) de Gambie et Burkina: bonne tolérance, forte réponse T (ELISpot IFN- γ)

Mol Ther 2016, 24:1470

- Phase 2b au Burkina, 700 enfants 5-17 mois.
"Potentielle protection contre le paludisme grave"

Autres stratégies prime-boost

- Ad35.CS.01-RTS,S/AS01 vs RTS,S/AS01
 - pas de différence PlosOne, 2015, 10:e0131571
- ChAd63/MVA CS PlosOne, 2014, 9:e115161
- ChAd63/MVA AMA1
 - Réponse IgG similaire MVA/alun Mol Ther, 2014, 22:2142
- DNA /adenovirus CSP/AMA1
 - 4/15 protégés PlosOne, 2014, 9:e106241

Vaccins antipaludiques en développement

Portfolio global des candidats vaccins (août 2016):

http://www.who.int/vaccine_research/links/Rainbow/en/index.html

19 candidats en développement pré-clinique (+2 *P vivax*)

25 candidats en développement clinique (+1 *P vivax*):

RTS,S : 600 million \$...

Global malaria vaccine pipeline

TRANSLATIONAL PROJECTS

VACCINE CANDIDATES

Phase 1a

Phase 2a

Phase 1b

Phase 2b

Phase 3

ChAd63/MVA
ME-TRAP
+ Matrix M™

RTS,S-AS01
ChAd63/
MVA ME-TRAP

ChAd63/MVA
MSP 1

Pfs25-EPA

ChAd63/MVA
ME-TRAP

RTS,S-AS01

PfCelTOS FMP012

RTS,S-AS01
fractional dose

ChAd63.AMA1/
MVA.AMA1

AMA1-DiCo

PfSPZ

PfPEBS

FMP2.1/AS01B

P27A

ChAd63/MVA
PvDBP

Pfs25-VLP

Completed,
Reporting overdue

Ad35.CS/
Ad26.CS

Polyepitope DNA
EP 1300 Phase 1a

GM22
Phase 2b

ChAd63/
MVA
(CS, TRAP, AMA)

EBA 175.R2
Phase 1b

MSP3 [181-276]
Phase 2b

P. falciparum vaccines:

P. vivax vaccines:



Pre-erythrocytic



Blood-stage



Transmission-blocking



Pre-erythrocytic



Blood-stage



Transmission-blocking

Data source: http://www.who.int/vaccine_research/links/Rainbow/en/index.html

Perspectives

- ChAd63-MVA
- Encapsulation en liposome
- Nanoparticules
- Virus-like particules

Problèmes liés aux essais vaccinaux anti-palutres

- Population cible
- Multiplicité des contacts
- Choix de l'outcome
- Peu de structures d'études cliniques en zone d'endémie (EDCTP)
- Problèmes éthiques particuliers (*L'Afrique, cobaye de Big Pharma; La constance du jardinier*)

Un vaccin antipaludique : utopie ou objectif réaliste ?

Le Monde

Musique

- ▶ Nicolas Joël, directeur de l'Opéra de Paris, défend ses choix
- ▶ Emmanuelle Haïm : pas facile d'être chef d'orchestre

Pages 19 et 21



Paludisme

Un vaccin dans cinq ans ?

Page 4

Jeudi 18 mars 2010 - 66^e année - N° 20263 - 1,40 € - France métropolitaine - www.lemonde.fr

Fondateur : Hubert Beuve-Méry - Directeur : Eric Fottorino

Malaria Vaccines: The Failed Promise

"1990—TROPICAL SCOURGE CONQUERED. The first human malar-

the savants at *Omni* were summing up the future, there was reason for optimism. The first *Plasmodium* gene had recently been

