

Vaccins de voyage: quel horizon?

Dre ALIX MIAUTON^a, Dr SERGE DE VALLIÈRE^{a,b} et Pr BLAISE GENTON^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 890-3 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.780.890

Si aucun vaccin ne pointe à l'horizon pour prévenir la diarrhée des voyageurs, des progrès ont été faits dans le domaine de la malaria et de la dengue. Dans les deux cas, l'objectif n'est pas prioritairement la prévention chez les voyageurs mais plutôt la diminution de la morbidité et mortalité dans les populations vivant en zone d'endémie. Les mécanismes immunitaires protégeant contre les parasitoses ne sont pas bien connus, ce qui complique encore le développement vaccinal. Le fait que des vaccins vétérinaires contre les parasites causant la cysticercose et l'échinococcose soient disponibles pour les animaux justifie un certain optimisme de voir à l'avenir aussi chez l'humain des vaccins contre des parasitoses. Nous faisons le point sur les développements récents des vaccins contre la dengue, la malaria, la schistosomiase et l'ankylostomiase.

Travel vaccines: what is in the pipeline?

While no vaccine is on the horizon to prevent traveler's diarrhea, progress has been made in the field of malaria and dengue fever. In both cases, the objective is not primarily the prevention among travelers but rather the reduction of morbidity and mortality in populations living in endemic areas. The immune mechanisms protecting against parasitosis are not well understood, which further complicates vaccine development. The fact that veterinary vaccines against the parasites causing cysticercosis and echinococcosis are available for animals, justifies a certain optimism that vaccines against parasitosis will also be available for humans in the future. We report on recent developments in dengue, malaria, schistosomiasis, and hookworm vaccines.

INTRODUCTION

Le rapide développement de vaccins contre le Covid-19 à partir de plusieurs plateformes différentes a généré beaucoup d'espoir pour l'avancement de nouveaux candidats contre des maladies pour lesquelles il n'existait encore aucun vaccin. En fait, les technologies utilisées pour les vaccins contre le Covid-19 avaient déjà fait l'objet d'études, raison pour laquelle le développement a pu être aussi rapide. Le pipeline n'est donc pas forcément plus large aujourd'hui. Si aucun vaccin ne pointe à l'horizon pour prévenir la diarrhée des voyageurs, des progrès ont été faits dans le domaine de la malaria et de la dengue. Cependant, dans les deux cas, l'objectif prioritaire n'est pas aujourd'hui la prévention chez les voyageurs en raison de problèmes d'efficacité ou d'indications respectivement, mais plutôt la diminution de la morbidité et mortalité des populations vivant en zone d'endémie. Nous faisons le

point sur les développements récents des vaccins contre la dengue, la malaria, la schistosomiase et l'ankylostomiase, même si ces deux derniers n'en sont encore qu'au stade précoce.

VACCINS CONTRE LA MALARIA

Le 6 octobre 2021 «est un jour historique», a annoncé le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le vaccin contre la malaria Mosquirix est sûr et réduit de 30% les cas graves, a-t-il ajouté.¹ Le vaccin RTS,S/AS01E est un vaccin à base de protéines recombinantes, la protéine circumsporozoïte de *Plasmodium falciparum* fusionnée avec l'antigène HbS du virus de l'hépatite B, le tout mélangé à un adjuvant à base de saponine.² Ce vaccin a été développé par les laboratoires GlaxoSmithKline dès les années 80 en partenariat avec l'association PATH. Il est le premier vaccin antipaludique à avoir été évalué par un organisme réglementaire, l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui a rendu un avis favorable en 2015 à la suite de la publication des résultats de la phase 3 conduite auprès de 15000 enfants dans 7 pays d'Afrique subsaharienne. Ces résultats ont montré que le vaccin est sûr et qu'il est efficace contre *P. falciparum* dans les 12 mois suivant son administration, en diminuant de 31% les épisodes cliniques de malaria chez les enfants âgés de 6 à 12 semaines et de 56% chez ceux âgés de 5 à 17 mois.³ L'administration d'un rappel à 18 mois permettait de maintenir une efficacité d'environ 30%. Les résultats préliminaires d'un large essai clinique de faisabilité, d'acceptabilité et d'impact encore en cours dans 5 pays ont contribué à la recommandation récente de l'OMS qui stipule que ce vaccin peut être utilisé dès l'âge de 5 mois avec 4 doses dans les régions à propagation moyenne ou élevée de la malaria, surtout en Afrique. Lorsque le vaccin a été combiné avec une chimiothérapie préventive saisonnière, son efficacité était de 70% par rapport à RTS,S/AS01E seul ou chimioprévention seule.⁴

Un second vaccin prometteur est le candidat constitué de sporozoïtes entiers irradiés, qui a montré une efficacité de 90% chez des volontaires sains aux États-Unis.⁵ Depuis lors, les études de phase 2 au Mali rapportent une efficacité de 50% dans les populations semi-immunes.⁶ Pour toutes les études menées en zone d'endémie, l'efficacité est toujours inférieure à celle observée dans les études d'infection contrôlée chez des volontaires non immuns, peut-être en raison d'une certaine tolérance au parasite dans les populations semi-immunes. Les résultats de l'étude de phase 3 en cours sont attendus pour l'année prochaine.

Le dernier vaccin en phase 3 est un candidat basé sur une protéine recombinante du sporozoïte, mais avec une séquence plus complète que celle incluse dans RTS,S/AS01E. Il a démontré une efficacité de 77% dans une étude de phase 2 au Burkina Faso, meilleur résultat jamais obtenu dans une zone d'endémie.⁷

^aPoliclinique de médecine tropicale, voyages et vaccinations, Centre de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1011 Lausanne, ^bService des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
alix.miauton@unisanté.ch | serge.de-valliere@unisanté.ch | blaise.genton@unisanté.ch

Ce vaccin très prometteur est en phase 3 dans 4 pays d'Afrique subsaharienne.

Les vaccins contre la malaria ne sont pas développés prioritairement pour les voyageurs car il est improbable que leur efficacité soit meilleure que celle de la chimioprophylaxie. Ils pourraient cependant être un ajout dans l'arsenal de protection contre un épisode de malaria pour les voyageurs au long cours, les expatriés ou les personnes qui ne désirent pas prendre d'antimalariques en prévention.

VACCINS CONTRE LA DENGUE

La dengue est causée par un flavivirus à ARN simple brin (DENV) (figure 1), transmis par une piqûre du moustique *Aedes*. La forme sévère de la maladie est responsable d'une morbidité importante notamment chez les enfants, adolescents et jeunes adultes. Le réchauffement climatique

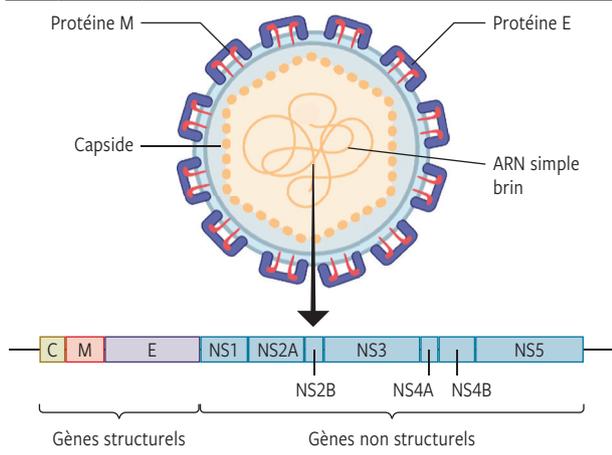
facilite l'expansion géographique du vecteur et participe à l'augmentation drastique du nombre de cas (10 fois plus de cas rapportés entre 2000 et 2019, environ 390 millions d'infections estimées/an).⁸ La maladie est l'une des 10 principales menaces pour la santé mondiale identifiées par l'OMS en 2019. L'exposition à l'un des 4 sérotypes du DENV génère une immunité homotypique durable, mais l'immunité croisée contre les autres sérotypes du virus est uniquement transitoire (environ 2 ans) et peut même devenir délétère. En effet, lorsque ces anticorps hétérotypiques atteignent des concentrations subneutralisantes, ils favorisent l'entrée du DENV dans les macrophages via les récepteurs Fc (figure 2). Ce phénomène de facilitation par les anticorps explique en partie le risque augmenté de dengue sévère lors d'une réinfection par un DENV de sérotype différent.⁹ La mise à disposition d'un vaccin sûr et efficace contre les 4 sérotypes du virus est donc l'une des pierres angulaires de la lutte contre la dengue et va de pair avec les stratégies de contrôle du vecteur.

Après des dizaines d'années de recherche, un premier vaccin contre la dengue a été commercialisé fin 2015, le Dengvaxia (CYD-TDV) de Sanofi Pasteur. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, quadrivalent, chimérique recombinant basé sur le vaccin de la fièvre jaune YF17D. Les gènes structurels (M et E) du virus YF17D sont remplacés par les gènes des protéines structurales de chaque sérotype du DENV. Il est actuellement autorisé dans une vingtaine de pays et notamment par l'EMA pour les personnes de 6 à 45 ans, mais n'est pas encore disponible en Suisse. Le schéma vaccinal consiste en trois injections sous-cutanées administrées à 6 mois d'intervalle.

L'efficacité contre la maladie est d'environ 80% dans les 25 mois qui suivent la première vaccination, mais elle est inégale selon les sérotypes (environ 65% pour les sérotypes 1 et 2).¹⁰ La protection, y compris contre les formes sévères de la maladie, diminue également avec le temps (environ 90% d'hospitalisations en moins dans les 2 années postvaccination versus 56% 5 à 6 ans après le premier vaccin).¹¹ En 2018, une augmentation du risque de dengue sévère a été constatée chez les personnes séronégatives avant leur vaccination.¹²

FIG 1 Structure du virus de la Dengue (DENV)

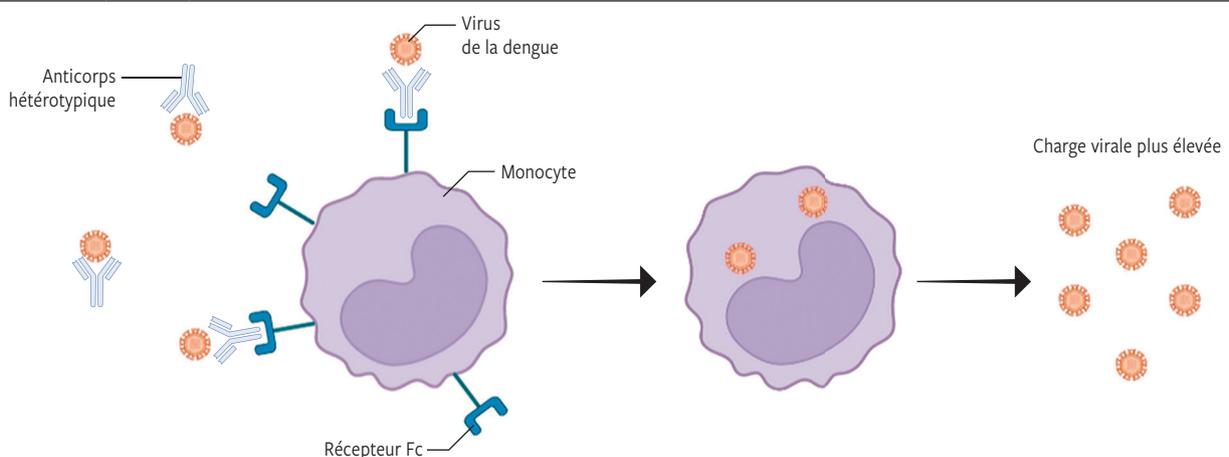
Réalisée avec biorender.com



(Adaptée de réf. 21).

FIG 2 Mécanisme de facilitation par les anticorps

Réalisée avec biorender.com



(Adaptée de réf. 22).

Selon l'hypothèse la plus plausible, le vaccin mimerait une première infection naturelle, avec production d'anticorps subneutralisants provoquant une dengue plus sévère lors du contact ultérieur avec le DENV. La faible immunité cellulaire prodiguée par Dengvaxia accentuerait ce phénomène de facilitation par les anticorps.^{13,14} Depuis 2018, l'OMS recommande donc d'administrer ce vaccin uniquement chez les personnes dont la sérologie prévacinale est positive, ce qui complique son déploiement à large échelle et limite son utilité pour les voyageurs.

Une seconde génération de vaccins vivants atténués chimériques contient de surcroît des gènes des protéines non structurales du DENV, connues pour stimuler l'immunité cellulaire. Deux vaccins de ce type sont actuellement testés dans des études de phase 3: le Denvax (TAK-003), développé par Takeda (Japon), et le TV003/TV005, développé par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (États-Unis). Concernant le Denvax, des résultats intermédiaires de la phase 3 ont été publiés en 2020.¹⁵ Douze mois après la vaccination, l'efficacité contre la maladie était estimée à environ 80% (environ 50% pour les sérotypes 3 et 4, et environ 95% pour le sérotype 2). Un communiqué publié en mai 2021 faisait état d'une efficacité de 83% contre les hospitalisations 3 ans après la vaccination.¹⁶ Pour l'instant, il n'y a pas d'augmentation de dengue sévère décrite chez les participants séronégatifs au départ, mais il est encore trop tôt pour en tirer des conclusions.

Quelques études de phase 1 évaluent l'efficacité d'autres types de vaccins (inactivés, sous-unitaires et à ADN), mais ceux-ci n'ont pas encore passé la rampe de la phase 2. À Unisanté (Centre universitaire de médecine générale et santé publique), une étude de phase 1 est en cours pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité d'un vaccin visant à stimuler l'immunité cellulaire uniquement, cela notamment afin d'éviter la facilitation par anticorps. Ce vaccin contient des fragments de protéines structurales et non structurales des 4 sérotypes du DENV, couplées à des nanoparticules d'or et injectées par voie intradermique (Sponsor Emergex Vaccine Holding Limited). Les résultats sont attendus au second semestre 2022.

VACCINS CONTRE D'AUTRES MALADIES TROPICALES

Outre des vaccins contre la malaria et la dengue, il existe aussi un besoin urgent de vaccins pour le contrôle d'autres maladies tropicales. Parmi celles-ci, les maladies tropicales négligées forment un groupe de 20 pathologies infectieuses, dont la majorité est des parasitoses et pour lesquelles il n'y a traditionnellement eu que peu de fonds de recherche disponibles. L'ensemble de ces maladies représente une cause de morbidité et mortalité importante dans les pays avec des ressources limitées, équivalente à celle de la malaria et la tuberculose. Le contrôle de ces maladies repose actuellement sur l'amélioration des conditions d'hygiène et les traitements de masse. Même si ces mesures ont permis une diminution significative de l'incidence et de la prévalence de ces maladies, elles restent souvent insuffisantes.

Les mécanismes immunitaires protégeant contre les parasitoses ne sont pas bien connus et, à ce jour, il n'existe aucun

vaccin contre les maladies tropicales négligées. Le fait que des vaccins vétérinaires contre les parasites multicellulaires causant la cysticercose et l'échinococcose chez les animaux aient été développés avec succès justifie cependant un certain optimisme de voir à l'avenir aussi chez l'humain des vaccins contre des parasitoses.

Ci-après, nous discutons des progrès de la recherche de vaccins contre la schistosomiase et l'ankylostomiase, les deux plus importantes parasitoses faisant partie des maladies tropicales négligées.

Schistosomiase

La schistosomiase est acquise par voie transcutanée lors de contact avec de l'eau douce infestée et les vers adultes s'établissent ensuite dans les veinules du système urinaire ou digestif. La production des œufs provoque alors une réaction inflammatoire qui est responsable des complications liées à la schistosomiase. Il est estimé que 400 à 600 millions de personnes sont infectées par la schistosomiase et qu'environ 280 000 personnes décèdent des complications chaque année, 90% dans des pays d'Afrique.

Trois types de vaccins peuvent être imaginés: a) un vaccin prophylactique permettant de prévenir ou réduire l'infection par les formes parasitaires traversant la peau; b) un vaccin diminuant la production d'œufs et donc réduisant l'intensité de réinfection et de transmission et c) un vaccin thérapeutique visant à réduire les complications d'une infection.¹⁷

Plus d'une centaine d'antigènes de schistosomes ont été identifiés, puis testés pour leur immunogénicité, principalement chez des souris.¹⁸ Le problème est que le modèle murin est inadéquat, car les espèces causant la schistosomiase humaine ne se développent que très mal dans la souris. La recherche devrait donc en principe se faire sur des primates, ce qui pose des problèmes financiers et surtout bioéthiques, car il faut euthanasier les animaux pour vérifier l'efficacité vaccinale.

À ce jour, seuls 3 vaccins à base de protéines (*S. haematobium* 28-kD glutathione S-transferase [rSh28GST], *S. mansoni* 14-kDa fatty acid-binding protein [Sm14] et *S. mansoni* tetraspanin [Sm-TSP-2]) ont été testés chez des humains.¹⁹ Dans les études précliniques, ces vaccins ont permis de diminuer la charge parasitaire de 40 à 70%. Les essais cliniques de phase 1 ont montré une bonne tolérance et une induction d'une réponse immunitaire significative. La seule étude de phase 3, menée de 2009 à 2012, a été effectuée avec l'antigène rSh28GST mais les résultats n'ont toujours pas été publiés.

Ankylostomiase

L'ankylostomiase est acquise par des larves qui pénètrent par la peau en marchant sur un sol contaminé. Le ver adulte se loge par la suite dans les intestins et cause des saignements qui sont responsables d'une anémie. Environ 500 millions de personnes sont infectées et les coûts économiques sont chiffrés à 100 milliards de dollars américains par année.

Dans une étude publiée en 2021, des investigateurs ont appliqué des larves atténuées par irradiation à la surface de la peau de

15 volontaires à J0 et J42.²⁰ À J84, les volontaires ont été infectés par l'application cutanée de larves non atténuées. Après 160 jours, les volontaires vaccinés avaient un nombre significativement plus faible de larves dans les selles et une diminution non significative de la quantité fécale d'ADN parasitaire déterminée par PCR quantitative. Cela est la première étude vaccinale utilisant des larves atténuées d'helminthes pour immuniser des volontaires humains contre une parasitose et démontrant une diminution significative de la charge parasitaire après une infection contrôlée.

Les progrès dans le développement de vaccins contre les maladies tropicales négligées sont donc très lents. Même si une immunité stérilisante ne peut pas être atteinte avec les approches étudiées jusqu'à ce jour, la diminution de la charge parasitaire et de l'excrétion de formes infectantes de ces parasites pourrait être un grand progrès dans le contrôle de ces infections.

CONCLUSION

Beaucoup d'essais cliniques de vaccins contre les maladies tropicales ont été réalisés mais peu ont été transformés... Des perspectives encourageantes en ce qui concerne les vaccins

contre la malaria et la dengue se dessinent pour les populations vivant en zone d'endémie. Leur efficacité modérée va probablement permettre une diminution de la morbidité et de la mortalité sans que l'on puisse pour autant espérer l'élimination de ces maladies. Ces vaccins représenteront une arme complémentaire qui s'ajoutera aux interventions qui ont déjà démontré un impact significatif. En revanche, les voyageurs sont encore dans la salle d'attente...

Conflit d'intérêts : Dre Alix Miauton et Pr Blaise Genton conduisent une étude clinique pour un nouveau vaccin contre la dengue sponsorisée par Emerxg Vaccine Holding Limited. Le Dr Serge de Vallière ne déclare aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il n'existe pas encore de vaccin applicable pour les voyageurs contre la malaria ou la dengue
- Les vaccins actuels contre la malaria et la dengue représentent une arme complémentaire dans l'arsenal de la lutte contre ces deux maladies pour les populations vivant en zone d'endémie
- Leur efficacité actuelle modérée ne permet pas d'espérer l'élimination de ces maladies

1 Zavala F. RTS,S: The First Malaria Vaccine. *J Clin Invest* 2022 ;132:e156588. DOI: 10.1172/JCI156588.

2 Duffy PE, Patrick Gorres J. Malaria Vaccines Since 2000: Progress, Priorities, Products. *NPJ Vaccines* 2020;5:48. DOI: 10.1038/s41541-020-0196-3.

3 **RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and Safety of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine with or without a Booster Dose in Infants and Children in Africa: Final Results of a Phase 3, Individually Randomised, Controlled Trial. *Lancet* 2015;386:31-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8.

4 Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, et al. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *N Engl J Med* 2021;385:1005-17. DOI: 10.1056/NEJMoa2026330.

5 Epstein JE, Paolino KM, Richie TL, et al. Protection against *Plasmodium falciparum* Malaria by PfSPZ Vaccine. *JCI Insight* 2017;2:e89154. DOI: 10.1172/jci.insight.89154.

6 *Onoko M, Steinhardt LC, Yego R, et al. Safety, Immunogenicity and Efficacy of PfSPZ Vaccine against Malaria in Infants in Western Kenya: A Double-Blind,

Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *Nat Med* 2021;27:1636-45. DOI: 10.1038/s41591-021-01470-y.

7 *Dattoo MS, Natama MH, Somé A, et al. Efficacy of a Low-Dose Candidate Malaria Vaccine, R21 in Adjuvant Matrix-M, with Seasonal Administration to Children in Burkina Faso: A Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2021;397:1809-18. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00943-0.

8 World Health Organization. Fact Sheets: Dengue and Severe Dengue. 10 janvier 2022. Disponible sur : www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue

9 ** Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet* 2019;393:350-63. 10 Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med* 2015;373:1195-206.

11 Forrat R, Dayan GH, DiazGranados CA, et al. Analysis of Hospitalized and Severe Dengue Cases Over the 6 Years of Follow-Up of the Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) Efficacy Trials in Asia and Latin America. *Clin Infect Dis* 2021;73:1003-12.

12 Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med* 2018;379:327-40.

13 Tian Y, Grifoni A, Sette A, Weiskopf D. Human T Cell Response to Dengue Virus Infection. *Front Immunol* 2019;10:2125.

14 Zellweger RM, Tang WW, Eddy WE, et al. CD8+ T Cells Can Mediate Short-Term Protection against Heterotypic Dengue Virus Reinfection in Mice. *J Virol* 2015;89:6494-505.

15 Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2019;381:2009-19.

16 Potential Impact of Takeda's Dengue Vaccine Candidate Reinforced by Long-Term Safety and Efficacy Results. Takeda. 22 mai 2021. Disponible sur : www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2021/potential-impact-of-takedas-dengue-vaccine-candidate-reinforced-by-long-term-safety-and-efficacy-results

17 Mo AX, Agosti JM, Watson JL, Hall BF, Gordon L. Schistosomiasis Elimination Strategies and Potential Role of a Vaccine in Achieving Global Health Goals. *Am J*

Trop Med Hyg 2014;90:54-60.

18 Tebeje BM, Harvie M, You H, Loukas A, McManus DP. Schistosomiasis Vaccines: Where Do We Stand? *Parasit Vectors* 2016;9:528.

19 Siddiqui AA, Siddiqui SZ. Sm-p80-Based Schistosomiasis Vaccine: Preparation for Human Clinical Trials. *Trends Parasitol* 2017;33:194-201.

20 Chapman PR, Webster R, Giacomini P, et al. Vaccination of Human Participants with Attenuated *Necator americanus* Hookworm Larvae and Human Challenge in Australia: A Dose-Finding Study and Randomised, Placebo-Controlled, Phase 1 Trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1725-36.

21 Souza LR, Colonna JG, Comodoro JM, Naveca FG. Using Amino Acids Co-Occurrence Matrices and Explainability Model to Investigate Patterns in Dengue Virus Proteins. *BMC Bioinformatics* 2022;23:80.

22 Whitehead SS, Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR. Prospects for a Dengue Virus Vaccine. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:518-28.

* à lire

** à lire absolument