Essais de vaccination en Parasitologie

- **Introduction :**

  - Les **essais de vaccination** ➔ domaine de **la prévention** contre les maladies parasitaires endémiques dans plusieurs régions du monde (Paludisme, Schistosomoses…).

  - **Pas** encore de **Vaccin** mis au point **en Parasitologie humaine** ➔ juste **des essais de vaccination**

  - **Chemin difficile** ➔ de la recherche à la commercialisation.

1. **Définition : vaccin, vaccination :**

- **Un vaccin**: est un produit capable d'induire une réaction immunitaire spécifique contre un agent infectieux donné, et de conférer ainsi une protection contre l'infection naturelle, mais sans être néfaste.

- **La vaccination** est un système de prévention contre de nombreuses maladies infectieuses (rougeole, fièvre jaune, grippe...).

- Elle consiste à injecter dans l'organisme une forme **modifiée** et **inoffensive** d'un **micro-organisme** responsable de la maladie, afin de stimuler les défenses immunitaires.

- Ainsi, l'organisme produit des anticorps et/ou des cellules cytotoxiques, le jour où il sera en contact avec ce micro-organisme, il sera capable de réagir rapidement et efficacement, **empêchant l'apparition de la maladie ou d'en limiter les conséquences.**

2. **Les différents types de vaccin**

- **Un vaccin vivant atténué :** contiennent un agent infectieux vivant. Le pouvoir pathogène du micro-organisme est atténué par différents procédés (par passage sur hôte non naturel), de manière à ce que son administration n'entraîne pas de maladie (ou une maladie très bénigne).
- **Un vaccin inactivé ou tué** : contiennent des agents infectieux (ou une toxine produite par ceux-ci) qui ont été tués grâce à un produit chimique ou par la chaleur. Ils sont donc totalement inoffensifs, mais reste capables de susciter une réponse du système immunitaire.

  Un vaccin recombinant : issus de la recombinaison génétique ➔ On identifie le gène codant pour la protéine immunogène ➔ On insère ce gène dans le génome d'une cellule animale, levure, bactérie ou virus ➔ Après culture in vitro de ces organismes ainsi génétiquement modifiés, soit :

  ⇨ microorganisme vivants (levures, bactéries, virus) qui pourront être injectés comme fraction vaccinante,

⇨ soit on extrait à partir de ces mêmes microorganisme des fractions antigéniques
➔ purifier et concentrer pour produire le vaccin.

De différentes natures:

- Anatoxine,
- Polysaccharides capsulaire,
- Polypeptidiques…
- Recombinants (Vecteur).

3. Les enjeux de vaccins antiparasitaires

- **Épidémiologiques** : Les maladies parasitaires constituent un problème de santé publique dans les pays en voie de développement et font des taux de **morbidité** (Exp: la cancérisation du foie secondaire à la bilharziose) et de **mortalité élevée** (Exp: 1 à 3 millions de décès annuel du paludisme).

- **Thérapeutiques et écologiques** : Les moyens de lutte classiques présentent de plus en plus d'inconvénients, tels la **chimiorésistance aux antipaludiques** et **résistance des moustiques aux insecticides**, en plus de l'impact environnemental des produits chimiques.

- **Socio-Economiques** : L'accès aux soins difficile. Et le coût d'un vaccin à long terme après sa commercialisation serait moins cher que tous les moyens de lutte actuels.

4. Les étapes de l'élaboration d'un vaccin

- **Stade de recherche** : Identifier et isoler un bon candidat vaccin (protéines, toxine …un Ag ou même un fragment d'ADN) impliqué dans l'immunité.

- **Les essais précliniques** (chez l'animal)

- **Les essais cliniques** (chez l'homme)

phase I	Immunogénécité et innocuité du vaccin
phase II	Protection contre une infection expérimentale
phase III	Efficacité contre l'infection naturelle
phase IV	Formulation, enregistrement, industrialisation

5. **Les principales stratégies vaccinales au cours des Parasitoses :**

5.1. Paludisme : figure.1

- **Stade pré-érythrocytaires** : ➔ **sporozoite, corps bleu** (CSP, LSA-1…) :

- Intérêt : Vaccin prévenant l'infection
- Population cible : Enfants en zones d'endémie

Voyageurs et résidents non immunisés (femmes enceintes ++)

- **Stade sanguin asexué** : ➔ **mérozoite** (MSP-1…):

- Intérêt : Vaccin prévenant la morbidité en diminuant la charge parasitaire
- Population cible : Enfants en zones d'endémie

- **Stade sanguin sexué** : ➔ **gamétocyte** (Pfs25…):

- Intérêt : Vaccin prévenant la transmission à l'anophèle
- Population cible : Résidents en zones de faible endémicité

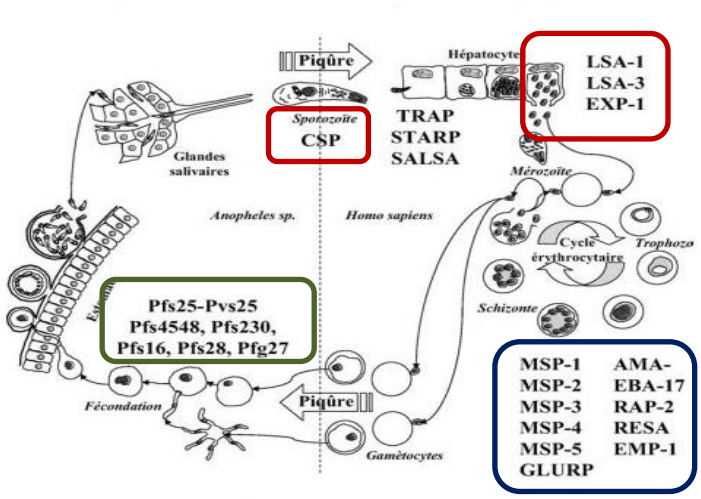

figure.1 : les cibles vaccinales au cours du Paludisme.

Et il y'a des candidats vaccinaux multi-stades, comme :

- Le vaccin **peptidique multivalent, le SPf66** dirigé à la fois vers le **stade pré-érythrocytaire** et le **stade sexué** de P. *falciparum.* Développé tout d'abord en Colombie, ce vaccin a conféré une protection partielle chez le singe puis chez l'homme (Patarroyo et coll.,1987). Néanmoins, les études ultérieures, effectuées en Gambie et en Thaïlande (Nosten et coll., 1996) n'ont pas confirmé l'efficacité de ce vaccin.
- **Le RTS, S** est un vaccin polypeptidique mis au point depuis 1990 (prt. **de surface du sporozoite** + l'Ag HBs + Adj). L'issue de la phase IIb était prometteuse, et approuvé en

Juillet 2015 par les différentes organisations de santé pour qu'il passe aux essais cliniques III en Afrique. Son efficacité varie entre 26 à 50% chez les nourrissons et les jeunes enfants.

5.2. Shistosomoses

En zone d'endémie, acquisition à la puberté d'une immunité à la réinfection (Immunité concomitante ➔ dirigée contre les nouvelles furcocercaires introduites) ; cette immunité est perdue en qlq semaines suite au TRT.

Donc la **vaccination** tend à : **reproduire** et à **anticiper,** chez la population à risque « **Enfant 4-5ans »,** une immunité avec une réponse Th2 protectrice➔ production d'IgE, IgA, et IgG3 qui conduit à :

- ⇨ ↘fécondité et ↘ viabilité œufs ➔ effet Anti-transmission
- ⇨ ADCC (cytotoxicité cellulaire Ac dépendante) qui lyse les schistosomules ➔ effet Anti-morbidité et anti-infection

- **Les cibles vaccinales** :
  - Plus de 100 Ag →identifiés
  - Plus 10Ag → en cours d'essais
  - 6 Ag sélectionnés par l'OMS → poursuite de leur développement, et selon leur nature, on distingue :
    - ⇨ **Enzymes** : **GST 28 Kda** (le plus prometteur) et TPI
    - ⇨ **Protéines Musculaires** : Paramyosine, Myosine (IrV-5)
    - ⇨ **Ag membranaires** : Sm, Sj 23, Sm 14 (FABP)
- **Sm/Sh 28 GST « BilhVax »** : issu des 2 espèces les plus prédominantes (*S. mansoni* et *S. heamatobium*)
  - ***Structure et Localisation*** :
    -Prt. Enz (Glutathion S Transférase) de 28kDa
    -tégumentaires
    - Tous les stades (œufs, larves et adultes)
  - ***Rôle fonctionnel*** :
    -Activité GST → détoxifiant, antioxydant pour le parasite
    -Activité PGDS → fertilité vers femelles
    - Réparation dommages causés / Pratiquantel (principal TRT)
  - ***Immunogénécité*** :
    -Immunité Th2
    -IgE, IgA
    - ↘Ponte et viabilité des œufs

5.3. Leishmanioses Un vaccin idéal permet de :

- Bloquer la pénétration des promastigotes dans Cellules Histio-monocytaires
- Empêcher la survie des promastigotes ds le phagolysosome intracellulaire.
- Inhiber la multiplication des amastigotes ds le lysosome
- Neutraliser l'infectivité des amastigotes libérées après éclatement.

Les principaux candidats vaccins :

- **1ère génération**

- Utilisent des parasites tués
- Mais ont une faible efficacité (54%)
- Ont été testés chez les humains et les chiens essais de phase III en Asie et du Sud d'Amérique ➔ la leishmanisation

- **2ème génération**

- Utilisent des Ag purifié ou recombinantes dans des bactéries ou des virus contenant des gènes de Leishmania /Exp: LPG: Lipo phospho glycane ou la GP 63: Glyco Protein 63 Kda

- **3ème génération** : c'est les vaccins à ADN