

CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

(Rédaction : Annick GUIMEZANES & Marion MATHIEU)

[1. POURQUOI CERTAINS VACCINS SONT-ILS SI DIFFICILES A METTRE AU POINT ?]

Certains pathogènes ont des cycles de vie complexes. Un exemple type est le cas des parasites :

- ils utilisent plusieurs hôtes ;
- chaque phase de leur développement est associée à une expression différente de protéines à leur surface.

ce qui signifie que les cibles antigéniques dépendent de l'hôte et du stade de développement du parasite. Ainsi, exception faite du ver ténia, les vaccins contre les parasites sont extrêmement difficiles à développer et seulement une minorité de candidats-vaccins ont passé les 1^{ères} phases des essais cliniques.

1.1. Exemple du paludisme

Le parasite *Plasmodium falciparum* est la principale cause de paludisme. Son cycle de vie est très complexe comme illustré dans l'encart n°13 : il se déroule successivement chez l'homme et chez le moustique. Chez l'homme, le cycle est lui-même divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= avant leur entrée dans les globules rouges) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique ;
- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

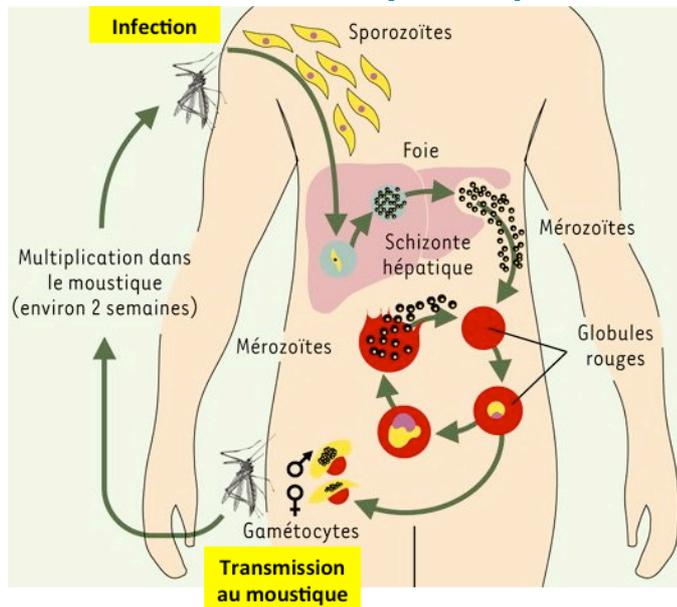
Le génome de ce parasite code plus de 5000 protéines dont l'expression varie fortement en fonction du stade de cycle de vie du parasite. Au cours des 30 dernières années, plus de 90 vaccins candidats ont vu le jour sans atteindre les phases avancées de développement !

Un certain nombre de vaccins candidats sont actuellement testés dans des essais cliniques. Un des plus avancés est le vaccin candidat RTS,S/AS01 de Glaxo-Smith and Kline (GSK). Ce vaccin cible le stade pré-érythrocytaire du parasite. Pour être protecteur, un vaccin qui cible ce stade doit stimuler l'immunité humorale (c'est-à-dire la voie Th2 et les lymphocytes B) pour empêcher les parasites d'infecter les hépatocytes, mais aussi l'immunité cellulaire (c'est-à-dire la voie Th1 et les lymphocytes T8) pour détruire les hépatocytes déjà infectés par le parasite. Le recrutement de l'essai de phase III a débuté en mai 2009 et s'est achevé en 2011. Les données de l'essai de phase III nécessaires afin de formuler des recommandations politiques fondées sur des preuves devraient être disponibles pour l'OMS en 2014-2015. À partir des données disponibles actuellement, le vaccin sera évalué en tant que traitement supplémentaire et non en remplacement des mesures préventives, diagnostiques et thérapeutiques existantes.

Source : <http://www.who.int/malaria/areas/vaccine/fr/>



Encart n°13 : cycle du parasite responsable du paludisme



Source : www-dsv.cea.fr

Les parasites (appelés *sporozoïtes* à ce stade) inoculés par le moustique femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les cellules du foie (les hépatocytes). Ils se transforment en schizontes qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces !).

Très rapidement les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans le globule rouge et sa maturation en schizonte prend de 24, 48 à 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de nouveaux mérozoïtes.

Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme, tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle, qui vont rester en circulation dans le sang pendant 10 à 15 jours.

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre. Cet œuf quitte la lumière du tube digestif du moustique, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasites se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un nouvel hôte vertébré.

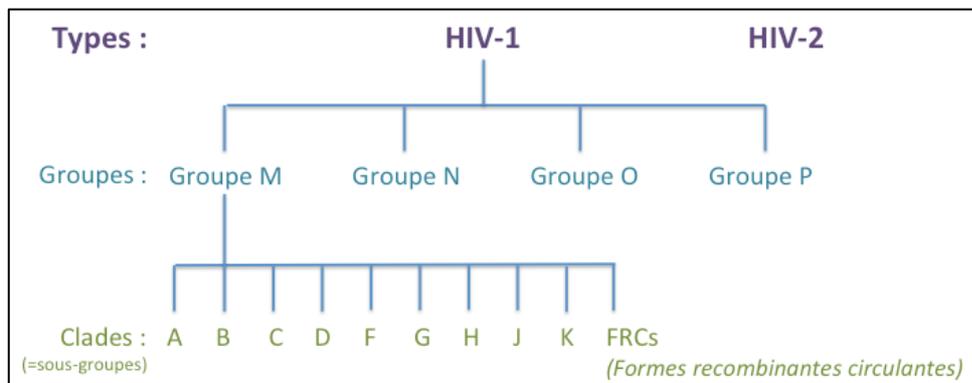
Source :

<http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>.

1.2. Exemple du virus VIH responsable du SIDA

La mise au point d'un vaccin contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH/SIDA) est particulièrement difficile, et ce pour plusieurs raisons :

- le VIH attaque le système immunitaire qui devrait justement lutter contre l'infection pour laquelle la personne est vaccinée. Plus précisément, le virus VIH infecte et détruit préférentiellement le lymphocyte T4, chef d'orchestre du système immunitaire adaptatif ;
- la plupart des anticorps anti-VIH sont incapables de neutraliser le virus. En effet, une personne contaminée par le VIH produit des anticorps, que l'on détecte dans son sérum : on utilise le terme « séropositif » pour désigner une personne contaminée par le virus et dont le sérum contient des anticorps spécifiques anti-VIH ces anticorps reconnaissent le virus mais n'ont pas d'action sur son développement. Une personne séropositive et asymptomatique, peut ensuite entrer dans la phase symptomatique  de la maladie car les anticorps produits ne permettent pas de neutraliser le virus ;
- il existe une grande variabilité du VIH, aussi bien entre les individus que chez un même individu.



Les différents types, groupes et clades du virus VIH

De plus, ce virus mute très rapidement, ce qui complique le choix des antigènes pour élaborer un vaccin qui protégerait contre tous les types et sous-types de VIH ;

- enfin, les résultats vaccinaux prometteurs obtenus chez le singe avec le virus SIV, (équivalent du VIH pour le singe) n'ont pas été concluants chez l'Homme avec HIV.

Depuis le début des programmes de vaccins anti-VIH, plus de 30 candidats-vaccins ont été testés dans environ 80 essais cliniques de Phases I/II, impliquant plus de 10 000 personnes volontaires ! Malheureusement, aucune de ces tentatives n'a abouti jusqu'à ce jour à la mise sur le marché d'un vaccin anti-VIH. Néanmoins, chaque échec de candidat-vaccin permet d'affiner les connaissances sur le virus du SIDA, ainsi que sur les interactions entre les anticorps générés par le candidat-vaccin et les antigènes VIH.

Une stratégie actuellement étudiée et appelée « Prime-Boost » consiste à associer plusieurs candidats-vaccins, afin d'optimiser les réponses immunitaires : un premier candidat-vaccin (« Prime ») est suivi de l'injection d'un second (« Boost »), ce qui permet d'amplifier la réponse immunitaire.

Début 2014, un essai vaccinal a été initié en France par l'Institut de Recherche Vaccinale (VRI) et l'agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites en France (ANRS), et devrait durer jusque mars 2016. Cet essai évalue simultanément l'efficacité immunologique de 3

« candidats-vaccins » qui ont déjà fait leurs preuves, en les combinant 2 par 2. Cette méthode de combinaisons vaccinales permet d'optimiser l'efficacité des vaccins : le premier vaccin stimule les défenses immunitaires, le deuxième intervient dans un second temps pour maintenir et renforcer ces défenses. Seules les combinaisons vaccinales induisant les plus fortes stimulations immunitaires seront retenues pour la mise au point d'un futur vaccin contre le VIH.

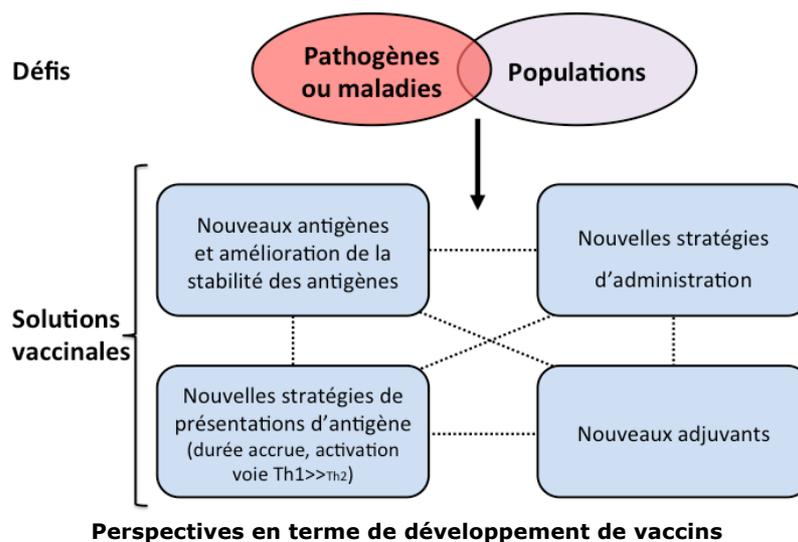
Pour plus d'informations sur cet essai en cours :
<http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Vaccin/Presentation-generale>
<http://www.recherche-vaccinvih.fr/>

[2. PERSPECTIVES]

Il existe de nombreuses stratégies pour améliorer la prévention et/ou le traitement des maladies infectieuses via la vaccination.

Celles explorées actuellement comprennent :

- l'identification et la caractérisation de nouveaux antigènes microbiens ;
- de nouvelles méthodes d'administration des vaccins plus appropriées ;
- l'utilisation de nouveaux adjuvants ;
- l'amélioration des systèmes de stockage et de transport, avec notamment la mise au point de vaccins thermostables.



2.1. Nouvelles stratégies d'administration

L'idée est d'administrer le vaccin au niveau du site où le pathogène a le plus de chance d'initier l'infection (exemple : muqueuse ou voies respiratoires). La plupart des vaccins sont administrés par voie intramusculaire, certains le sont par voie intra-nasale (cas du vaccin vivant atténué contre la grippe), ou par voie orale (cas du vaccin oral contre la poliomyélite) ou sous cutanée (cas du vaccin ROR).

De nouvelles voies d'administration sont à l'étude comme :

- le patch transdermique ou d'autres méthodes intradermiques : l'avantage du patch est de délivrer le vaccin au niveau du derme qui est une région très riche en cellules

présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, équivalents des macrophages), ce qui permettrait d'induire une forte réponse du système immunitaire ;

- la voie muqueuse (administrations orale, nasale, sublinguale, rectale ou vaginale).

Ces nouvelles méthodes présentent des avantages :

- la facilité d'administration (notamment dans le cas du patch et de la voie orale qui pourraient être utilisés par la personne à vacciner elle-même) ;
- le vaccin muqueux est directement administré sur le site d'entrée du pathogène (comme dans le cas d'un vaccin vaginal pour les maladies sexuellement transmissibles ou du vaccin oral pour la poliomyélite) ;
- cela limite l'utilisation de seringue ce qui est important notamment dans les pays aux conditions d'hygiène précaires, ou en absence de personnel qualifié.

Bien que ces approches semblent vraiment intéressantes, peu de vaccins sont actuellement administrés par d'autres voies que l'intramusculaire ou le sous-cutané. Ceci pour différentes raisons : le manque actuel de preuves d'efficacité et une quantité limitée de données sur la sécurité de ces nouvelles approches. Il y a aussi la question de la stabilité du vaccin suivant la voie d'immunisation : par exemple dans le cas de la voie orale, il faut s'assurer que l'antigène ne sera pas détruit par les enzymes digestives et l'environnement acide de l'estomac.

2.2. Nouveaux adjuvants : quelles perspectives ?

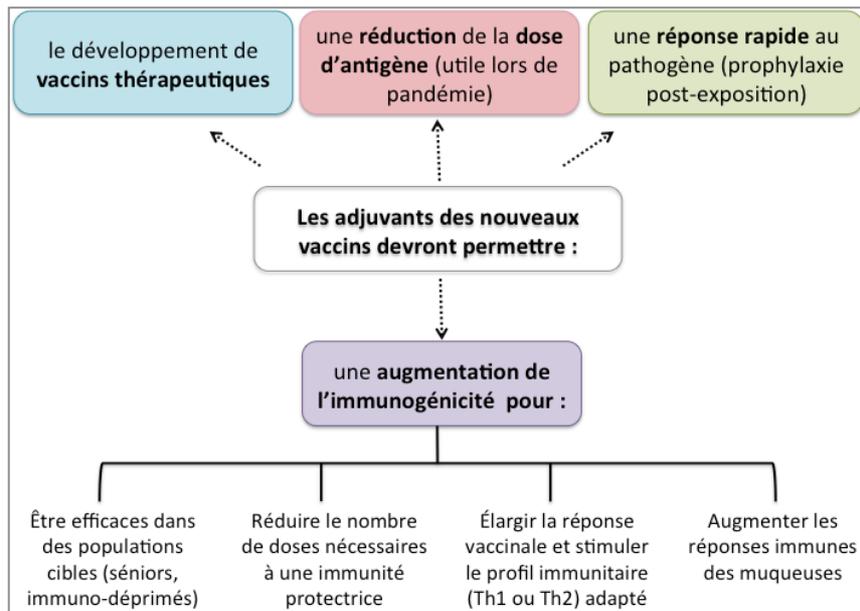
Les nouveaux adjuvants devront :

- stimuler efficacement la réponse immunitaire (amorçage de la réponse) ;
- favoriser la stimulation des lymphocytes T cytotoxiques (T8) et la production d'anticorps de type IgA (peu stimulés par les adjuvants actuels) ;
- augmenter la réponse immunitaire dans des populations touchées par l'immunodépression ou l'immunosénescence ;
- permettre de diminuer les doses d'antigènes par vaccin quand l'antigène est disponible en quantité limitée (cas notamment des pandémies).

Ainsi, les adjuvants devront être sélectionnés individuellement en fonction des cibles antigéniques du vaccin, afin de remplir leur fonction (augmenter l'immunogénicité du vaccin, induire le bon profil de réponse immunologique (Th1 ou Th2 selon les pathogènes)).



Le but est de sélectionner la meilleure combinaison antigène/adjuvant(s) pour induire une réponse immunitaire protectrice et durable.



Rôles des adjuvants dans les vaccins futurs

Adapté de : *Key roles of adjuvants in modern vaccines*, Nature medicine 19(12) DEC. 2013
et de *Vaccines of the future*, Perspectives in Vaccinology 1(1) : 151-199 AUG. 2011

2.3. Nouveaux antigènes et meilleure stabilité

Un des objectifs des recherches actuelles en vaccinologie est de mieux cibler les antigènes candidats pour les vaccins, notamment ceux qui semblent les plus immunogènes. Les nouvelles techniques de criblage à haut débit permettront de tester un très grand nombre d'antigènes (en jouant sur la composition en acides aminés des antigènes ou sur leur structure 3D). Ces antigènes pourront aussi être testés pour leur action *in vitro* sur le système immunitaire, notamment sur leur capacité à induire la prolifération des lymphocytes B et T.

Un autre point important est la stabilité de l'antigène. Actuellement, et ce pour la quasi totalité des vaccins, la chaîne du froid doit être maintenue de la fabrication à l'administration du vaccin. Des recherches sont menées pour trouver des antigènes thermostables, ce qui serait un avantage indiscutable, notamment dans les pays en voie de développement.

2.4. Des vaccins nouveaux et plus efficaces sur des populations spécifiques

Développer des vaccins qui soient efficaces sur toutes les populations est extrêmement difficile car certaines personnes ne répondent pas de façon adéquate aux approches vaccinales classiques. Il existe un besoin de vaccins nouveaux et plus efficaces pour les populations spécifiques suivantes :

- les séniors qui répondent faiblement à la vaccination à cause du « vieillissement » de leur système immunitaire (=immuno-sénescence) ;
- les personnes immunodéprimées comme les transplantés, les personnes sous immunosuppresseurs, les personnes atteintes du SIDA répondent aussi généralement mal à la vaccination, alors même qu'elles sont à haut risque pour certaines infections, notamment les infections à herpès virus, ou les infections liées à l'hépatite B ou C ;
- les femmes enceintes qui sont immunodéprimées du fait de la grossesse. Elles sont donc plus à risque pour certaines maladies comme la grippe.

Mettre au point des vaccins spécifiquement adaptés aux femmes enceintes permettrait à la fois de les protéger, mais aussi de protéger le nouveau-né car les anticorps générés par le vaccin chez la mère, pourraient passer la barrière placentaire.

Les pistes explorées pour ces populations sont des vaccins avec :

- plus d'antigènes purifiés ;
- de nouveaux adjuvants ;
- de nouvelles voies d'administration.

[3. LES VACCINS THERAPEUTIQUES EN BREF]

Nous venons de voir le rôle des vaccins préventifs ou prophylactiques : ils déclenchent une réponse spécifique qui induit une mémoire qui permettra une réaction immunitaire rapide et efficace lors d'une nouvelle infection.

De nouveaux vaccins sont actuellement à l'étude, correspondant à une vaccination thérapeutique : il ne s'agit plus d'agir en prévision d'une éventuelle maladie, mais de soigner un individu déjà malade. Le but est de stimuler le système immunitaire dans des maladies où il est mis à rude épreuve comme les cancers, ou en cas d'immunodéficience.

On parle également d'immunothérapie.

3.1. Cas des cancers

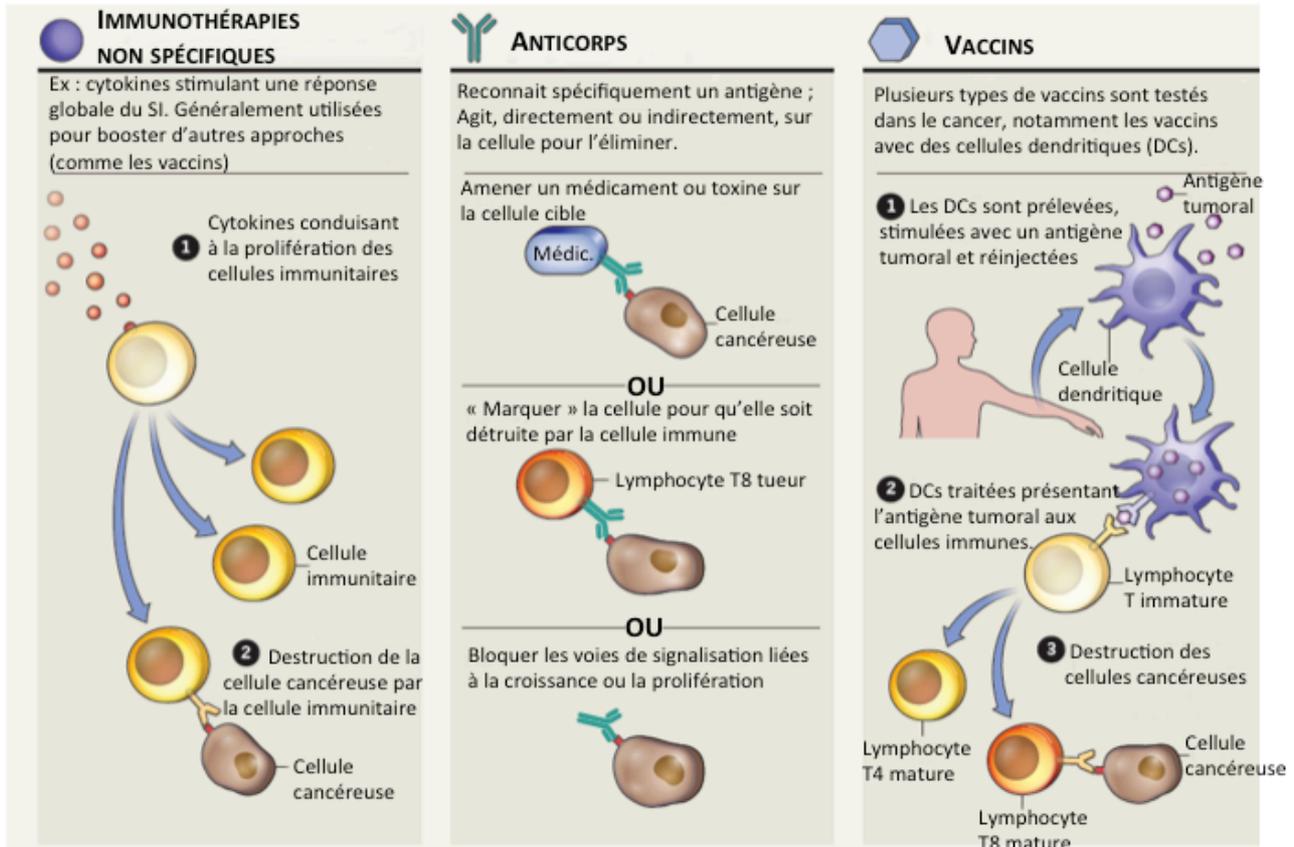
On cherche à stimuler spécifiquement les lymphocytes T tueurs, et à permettre une meilleure reconnaissance des antigènes tumoraux.

Lorsque des antigènes tumoraux sont identifiés, on peut injecter ces antigènes tumoraux sous une forme immunologiquement plus efficace que leur présentation à la surface tumorale : on parle ici de vaccin thérapeutique car les antigènes stimulent directement le système immunitaire comme le font les pathogènes vaccinaux. Ces protocoles sont utilisés dans le traitement des mélanomes, des cancers du poumon et du col de l'utérus et des candidats vaccins sont en cours de test. On peut également prélever des cellules dendritiques d'un patient (cellules présentatrices d'antigènes), et les charger avec les antigènes d'intérêt, avant de les réinjecter au patient.

Une autre approche consiste à prélever des lymphocytes T du patient, à les stimuler in vitro par les cellules tumorales du même patient en présence de cytokines : on peut ainsi réinjecter au patient des populations de lymphocytes T tueurs spécifiques de la tumeur. On cherche également à modifier le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T (TCR) pour le rendre plus efficace dans la reconnaissance des antigènes tumoraux.

Il est aussi possible de moduler les régulations de la réponse immunitaire : au cours d'une réponse anti-tumorale, des mécanismes d'inhibition de la réponse cytotoxique anti-tumorale permettent à la tumeur d'échapper au contrôle du système d'immunitaire. Plusieurs anticorps monoclonaux ont été développés, capables soit de stimuler la réponse immunitaire, soit de bloquer les mécanismes inhibiteurs de la réponse cytotoxique (des anticorps de ce type sont actuellement en essais cliniques de phase I et II). Ces régulations peuvent accompagner une vaccination thérapeutique décrite plus haut.

Le schéma ci-après illustre les différentes approches explorées actuellement :



Approches thérapeutiques actuelles dans la lutte contre le cancer

Elles sont divisées en 3 grands groupes : thérapies non spécifiques, anticorps (monoclonaux) et vaccins (Schéma adapté de : Elert E., Nature Vol 504 , S2-S3, 19 déc. 2013).

3.2. Cas du SIDA

Le système immunitaire est fortement affecté, car les lymphocytes T4 sont la cible du virus VIH. Les patients infectés fabriquent des anticorps que l'on détecte dans le sang circulant (séropositivité), mais ces anticorps ne neutralisent pas le virus.

Des essais de vaccination thérapeutique personnalisée sont en cours : à partir du sang de chacun des patients, les chercheurs ont récupéré d'une part le virus du SIDA qu'ils ont inactivé par chauffage, et d'autre part les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène). Ces cellules dendritiques stimulées par virus VIH inactivé, puis réinjectées à chacun des patients ont permis une diminution de la charge virale.

Mais leur aspect personnalisé est limitant.

La recherche de candidats-« antigènes viraux » capables de stimuler une réponse efficace est en cours.