

## Le candidat vaccin SPf66 contre *Plasmodium falciparum* : mythe ou réalité ?

Florence Robert, Pierre Gazin

La mise au point puis l'utilisation sur une large échelle d'un vaccin contre *Plasmodium falciparum* est un des objectifs les plus importants des recherches menées sur le paludisme depuis deux décennies. Cette vaccination pourrait devenir une des armes pour un contrôle durable de l'endémie, associée là où cela est réalisable à des actions de réduction des contacts entre les hommes et les vecteurs.

De nombreux candidats vaccins ont été testés, en particulier pour la stimulation d'une immunisation stérilisante dirigée contre le stade pré-érythrocytaire. La vaccination par la protéine circumsporozoïtaire ou par des protéines proches a eu, jusqu'à présent, des résultats décevants. Les recherches ont été orientées vers une vaccination contre le stade érythrocytaire. Le but est de limiter la gravité des accès palustres et de permettre aux sujets vivant en zone d'endémie de développer « sous protection » leurs défenses immunitaires.

M.E. Patarroyo *et al.* ont réalisé depuis 1987 la synthèse chimique d'un peptide baptisé SPf66, proche de protéines produites lors du développement intra-érythrocytaire du stade asexué de *P. falciparum*. Il est composé de monomères de 45 acides aminés contenant des séquences proches des protéines de 35,

55 et 83 kDa présentes dans les hématies parasitées, liées par la séquence Pro-Asn-Ala-Asn-Pro dominante dans la protéine circumsporozoïtaire [1]. L'innocuité et l'immunogénicité ont été testées dans un premier temps chez le singe *Aotus* et chez des volontaires. La réponse en anticorps de la classe IgG a été mesurée. L'inhibition de la croissance *in vitro* de *P. falciparum* a été testée. Les protéines parasitaires reconnues par ces sérums correspondaient bien aux fractions incluses dans le vaccin [2]. Un schéma a été établi, consistant en trois doses de 2 mg de SPf66 absorbé sur hydroxyde d'aluminium administrées en sous-cutané au jours 0, 30 et 180 [3].

Plusieurs études réalisées en Colombie, en Équateur et au Venezuela ont montré que les effets secondaires étaient peu importants et que les sujets vaccinés développaient des anticorps anti-SPf66 dans 57 à 93 % des cas [4-6]. Une étude d'efficacité de type phase III a été effectuée en 1990 et 1991 dans une population semi-immune de villages de la côte Pacifique de la Colombie, dans une zone de transmission palustre pérenne mais à un faible niveau, en double aveugle, chez 738 sujets et 810 témoins âgés de plus de un an, la répartition entre les deux groupes ayant été randomisée [7]. Les accès palustres ont été recherchés de manière active et passive dans les deux groupes pendant un an après la dernière injection. Ces accès étaient définis comme l'association de signes cliniques évoquant le paludisme et l'observation simultanée d'hématozoaires dans le sang périphérique. Cent soixante-huit accès palustres à *P. falciparum* ont été

ainsi diagnostiqués chez 152 sujets vaccinés et 297 chez 242 témoins. La différence, en faveur du groupe vacciné, était de 38,8 %, la plus grande efficacité étant observée chez les enfants âgés de 1 à 4 ans. Le peptide SPf66 a été ensuite testé en Tanzanie, dans une région de transmission palustre très intense [8, 9]. Après la mise en évidence de sa bonne tolérance et de la production d'anticorps spécifiques chez des enfants semi-immuns, son efficacité a été recherchée chez 274 enfants de 1 à 5 ans comparativement à 312 témoins ayant reçu un placebo. Les vaccinations ont été effectuées à partir de février 1993. Le suivi clinique a été réalisé de manière active et passive pendant 48 semaines après la troisième injection. La vaccination est apparue sans effet sur la prévalence et sur la densité parasitaire de *P. falciparum*, ainsi que sur le taux d'hématocrite. Une réduction modérée du nombre d'accès palustres, définis par de la fièvre et une parasitémie à *P. falciparum* supérieure à 20 000 hématies parasitées par microlitre, a été observée. Les taux annuels d'incidence des accès étaient de 0,25 chez les vaccinés et de 0,35 chez les témoins, soit un taux d'efficacité de 31 % après ajustement sur l'âge et la distance habitat-dispensaire, avec un intervalle de confiance, au risque 5 %, de 0 à 52 %. Le nombre de décès a été de 1/274 chez les vaccinés contre 5/312 chez les témoins, une différence proche d'une signification statistique ( $p = 0,22$ , test de Fisher).

Une étude selon un protocole similaire a été réalisée en Gambie dans une zone de transmission saisonnière de faible inten-

F. Robert : Centre hospitalier universitaire de Cochin-Port Royal, Paris.  
P. Gazin : Orstom, 213, rue La Fayette, 75480 Paris.

Tiré à part : Pierre Gazin

ORSTOM Documentation



010004501

56

ISSN: 1157-5899

Cahiers Santé 1996; 6: 56-7

Fonds Documentaire ORSTOM

Cote : B\* 4501 Ex : 1

péens revenant d'Afrique. Les teignes dues à ces deux parasites passèrent d'abord peu à la population autochtone, mais l'endémie chez les Africains s'installa tranquillement, plus ou moins alimentée par l'arrivée de parents ou, à l'inverse, par des voyages de vacances en Afrique. Elle est toutefois loin d'atteindre la densité qui existe en certains points d'Afrique. Autre notion intéressante, des enfants âgés de 3 ou 4 semaines présentaient des teignes à *Microsporium langeroni* et d'autres, nettement plus âgés (6 mois ou plus) montraient des teignes à *Trichophyton soudanense*. La jeune mère, porteuse elle-même de teigne depuis son enfance, est dans ce cas à l'origine de la contamination; l'examen de son cuir chevelu révèle souvent des lésions étendues d'aspect favique. Actuellement, il ne semble pas que *Microsporium langeroni* ait fait souche dans la population autochtone. En revanche, on a pu prouver qu'il existait des passages de *Trichophyton soudanense* d'un enfant européen à un autre, de race blanche.

D'autres agents de teignes n'ont été vus que fortuitement; quelques dizaines d'isollements de *Microsporium rivalieri* chez des Africains noirs; *Microsporium ferrugineum* chez de rares immigrés d'extrême-Orient; enfin une variété de *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton sulfureum*, est quelquefois trouvée dans une école française après passage d'écoliers londoniens.

Les teignes inflammatoires sont devenues en France d'une grande rareté. Elles sont dues à n'importe quel parasite susceptible de pénétrer dans un poil. Seuls *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium persicolor*, *Microsporium praecox*, *Trichophyton interdigitale* et *Trichophyton concentricum* sont donc incapables de réaliser l'image clinique d'un kérion. Le favus, aussi bien autochtone que maghrébin, est devenu l'exception.

Cette pathologie des teignes, sans l'apport récent de l'Afrique noire, serait donc réduite en France au seul *Microspo-*

*rum canis*, touchant maintenant aussi bien les Européens de souche que ceux d'origine maghrébine. Mais toutes ces teignes ne représentent quantitativement que peu de chose devant la progression extraordinaire de *Trichophyton rubrum*. Cet épidermophyte, qui s'intéressait avant tout à la peau des plis et très peu aux poils, comprit très vite que les ongles représentaient une solide assurance de survie; son implantation dans les ongles nous semble bien définitive. Sur le plan individuel, grâce aux thérapeutiques sans cesse améliorées, on arrive assez bien à le repousser et même à le détruire; mais, sur le plan épidémiologique d'un ensemble de population, cela paraît actuellement impossible.

Par leurs manifestations cliniques calquées sur celles de *Trichophyton rubrum*, les pseudodermatophytes posent un problème intéressant de diagnostic différentiel. En pratique, pour ce qui concerne la clientèle française, ces champignons noirs (= dématiés) parasitent des malades de race noire, Africains ou Antillais. Ils sont au nombre de deux: le premier, d'abord connu sous le nom de *Hendersonula toruloidea* (maintenant *Scytalidium dimidiatum*), n'a été trouvé chez l'homme qu'en 1970, bien qu'il soit connu depuis longtemps dans la nature. Sa culture est effectivement de teinte noire, sa morphologie microscopique ressemblant à celle d'un *Geotrichum*. Le second, découvert chez l'homme en 1977, a pour nom *Scytalidium hyalinum*; il ressemble au précédent mais ses colonies sont de teinte gris cendré; il n'est pas connu dans la nature. La clinique des deux champignons est identique. Ils touchent:

- la paume ou les paumes sous forme d'une kératodermie homogène;
- les plantes, atteintes de la même manière en «mocassin»;
- les espaces inter-orteils qui montrent un simple épaissement du fond des plis, ou des fissures, des squames, ou encore une

macération etc., avec un prurit inconstant;

- les ongles des mains et, plus souvent, les ongles des pieds qui montrent un onyxis de type sous-unguéal distal; on a signalé aux mains des aspects de péri-onyxis.

En plus des Antillais et des Africains noirs déjà cités, d'autres populations peuvent être touchées dans les deux sexes: Guyanais, Malgaches, Maghrébains, Pakistanais, Indonésiens, Jamaïcains, etc. En fait, et pour le premier de ces parasites tout au moins, il apparaît que c'est la marche pieds nus qui entraîne la contamination. Exceptionnellement des Européens ont été atteints, mais aucun cas de transmission inter-humaine n'a été mis en évidence.

L'intérêt de l'identification au laboratoire de ces deux parasites est de pouvoir vérifier leur sensibilité aux antifongiques. Ils sont en principe résistants à la griséofulvine et au kétoconazole, parfois sensibles à l'itraconazole. On se contente le plus souvent d'un traitement local, dont le succès dépend beaucoup de la volonté du malade, faut de certitude quant à l'efficacité des plus récents antifongiques. Une notion fournie également par le laboratoire complique quelquefois le problème: il n'est pas rare qu'on trouve chez le même malade, dans la même lésion ou dans des lésions différentes, les deux pseudodermatophytes associés ou l'un d'eux associé à un dermatophyte tel que *Trichophyton rubrum* ou *Trichophyton soudanense*.

*Onychocola canadensis* a été décrit en 1990 au Canada comme étant un pathogène des ongles. Il a été récemment isolé d'un onyxis en France. C'est un champignon qu'il faudra apprendre à connaître car il semble bien être, comme les deux pseudodermatophytes, un pathogène indiscutable, contrairement à d'autres (*Scopulariopsis*, *Aspergillus*, etc.) dont la pathogénicité dans l'ongle est plus difficile à prouver ■

sité chez des nourrissons âgés de 6 à 11 mois au moment de la première injection [10]. Trois cent seize ont reçu à partir de décembre 1993 les trois doses de SPf66 et 231 témoins ont reçu, en double aveugle, un vaccin antipoliomyélitique. Les accès palustres, recherchés de manière active et passive, ont été définis par l'association de signes cliniques évocateurs et d'une parasitémie à *P. falciparum* supérieure à 6 000 parasites par microlitre. Durant trois mois et demi après la dernière injection, en période de transmission, les nombres d'accès palustres observés ont été de 199 chez les vaccinés et de 148 chez les témoins, soit des taux d'incidence respectivement de 7,09 et 7,22 pour 1 000. L'efficacité de la vaccination a été ainsi seulement de 8% (intervalle de confiance de - 18 à + 29%). La mortalité a été équivalente dans les deux groupes.

Les différences sensibles dans les résultats obtenus en Amérique latine et en Afrique pourraient s'expliquer en partie par les différences dans les taux de transmission, dans l'adversité génétique des souches parasitaires, dans l'hétérogénéité des lots de SPf66 ainsi que dans les conditions d'analyse épidémiologique des résultats.

Une étude de l'efficacité de SPf66 est en cours depuis 1993 en Thaïlande chez 1 340 enfants âgés de 2 à 15 ans [11]. La méthodologie statistique pour l'analyse des résultats est particulièrement élaborée

afin d'obtenir des résultats de signification indiscutable.

La médiatisation des résultats des premiers essais avait suscité une vague d'enthousiasme dans le grand public, contrastant avec la réserve de nombreux scientifiques. Une polémique était apparue sur la valeur de SPf66 et sa présentation comme un vaccin empirique développé par un chercheur originaire d'un pays tropical. Les résultats des études effectuées en Colombie et en Tanzanie sont en faveur d'un produit possédant une certaine efficacité. Ils confirment l'intérêt de cette voie de recherche. Mais, les résultats en Gambie sont décevants. Des améliorations importantes devront être apportées avant d'aboutir à un produit utilisable en médecine préventive. Il serait, en effet, difficile d'envisager l'utilisation à grande échelle d'une vaccination qui n'entraînerait pas au moins 60% de protection [6].

## Références

1. Salcedo M, Barreto L, Rojas M, Moya R, Cote J, Patarroyo ME. Studies on the humoral immune response to a synthetic vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Exp Immunol* 1991; 84 : 122-8.
2. Patarroyo G, Franco L, Amador R, Murillo LA, Rocha CL, Rojas M, Patarroyo ME. Study of the safety and immunogenicity of the synthetic malaria SPf66 vaccine in children aged 1-14 years. *Vaccine* 1992; 10 : 175-8.
3. Rocha CL, Murillo LA, Mora AL, et al. Determination of the immunization schedule for field trials with the synthetic malaria vaccine SPf66. *Parasite Immunol* 1992; 14 : 95-109.
4. Amador R, Moreno A, Murillo LA, et al. Safety and immunogenicity of the synthetic malaria vaccine SPf66 in a large field trial. *J Infect Dis* 1992; 166 : 139-44.
5. Moscoso J, Piedrahita L, Hernandez D, et al. Safety, immunogenicity and protective effect of the SPf66 malaria synthetic vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in a randomized double-blind placebo-controlled field trial in an endemic area of Ecuador. *Vaccine* 1994; 12 : 337-42.
6. Noya O, Gabaldon Berti Y, Alarcon de Noya B, et al. A population-based clinical trial with the SPf66 synthetic *Plasmodium falciparum* malaria vaccine in Venezuela. *J Infect Dis* 1994; 170 : 396-402.
7. Valero MV, Amador LR, Galindo C, et al. Vaccination with SPf66, a chemically synthesised vaccine, against *Plasmodium falciparum* malaria in Colombia. *Lancet* 1993; 341 : 705-10.
8. Alonso PL, Smith T, Armstrong Schellenberg JRM, et al. Randomised trial of efficacy of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in southern Tanzania. *Lancet* 1994; 344 : 1175-81.
9. Teuscher T, Armstrong Schellenberg JRM, Bastos de Azevedo I, et al. SPf66, a chemically synthesized subunit malaria vaccine, is safe and immunogenic in Tanzanians exposed to intense malaria transmission. *Vaccine* 1994; 12 : 328-36.
10. D'Alessandro U, Leach A, Drakeley C, et al. Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants. *Lancet* 1995; 346 : 462-7.
11. Ballou WR, Blood J, Chongsuphajaissidhi T, et al. Field trials of an asexual blood stage malaria vaccine : studies of the synthetic peptide polymer SPf66 in Thailand and the analytic plan for a phase IIb efficacy study. *Parasitology* 1995; 110 : 25-36.

## SIDA ET TOXICOMANIE : UN NOUVEAU GROUPE DE TRAVAIL

Lors de la dernière session de la Fédération internationale des pharmaciens (FIP), la constitution d'un groupe de travail consacré aux problèmes de toxicomanie et de Sida a été décidé. Ce groupe a été placé sous la présidence de M. Parrot, vice-président et président de l'Ordre français.

Les buts fixés sont notamment de faire un état des lieux de la situation en matière de Sida et de toxicomanie dans les différents pays et d'évaluer les différences de situation, l'intérêt étant de distinguer les stratégies de lutte mises en œuvre, tant en matière de recherche, de prévention, d'information et de prise en charge, dans ces deux domaines particulièrement sensibles.

Cette étude devrait nous mener à identifier notamment des actions spécifiques menées grâce aux pharmaciens, soit à leur initiative propre, soit à celle des pouvoirs publics ou d'associations diverses. L'objectif final étant l'élaboration de propositions concrètes destinées à impliquer le pharmacien dans une stratégie internationale, notamment en matière de réduction des risques infectieux, compte tenu des sensibilités des populations particulières.

Près de 40 pays ont déjà désigné leurs représentants qui seront amenés, d'une part à servir de relais afin de collecter les renseignements nécessaires dans chacun de leur pays (un questionnaire sera mis à leur disposition à cette fin), et d'autre part, à motiver des initiatives locales.

Les premiers résultats de ce questionnaire ont été examinés lors de la rencontre du groupe à Stockholm les 30 et 31 août 1995. Une présentation de posters a été également programmée à cette date. La mise au point de l'enquête et la collecte des informations manquantes ont été réalisées en cours du 4<sup>e</sup> trimestre 1995 et des propositions concernant des actions spécifiques pharmaceutiques seront élaborées. Le congrès de Jérusalem sera l'occasion de faire le rapport définitif et de choisir les options stratégiques définissant l'engagement des pharmaciens.

Ce travail revêt un caractère particulier

dans le sens où il nous semble de nature à permettre au pharmacien de réaffirmer son engagement en matière de santé publique et le rôle prépondérant qu'il peut jouer tant en matière d'information qu'au niveau de la prévention et de la prise en charge.

Je suis convaincu que cette implication pourrait avoir des développements intéressants si une évaluation épidémiologique était réalisée, notamment dans le cadre des risques infectieux.

Je souhaite que l'ensemble des participants conscients de ces enjeux, nous permette, par la qualité du recueil de ces informations et par leur souci de déboucher des initiatives et des dynamiques locales, d'accomplir un recensement riche qui débouche sur des propositions concrètes et pragmatiques.

## LE CHIEN, VECTEUR DE LA TOXOPLASMOSE ?

L'étude des modes de transmission de la toxoplasmose réserve encore bien des surprises comme en témoigne une publication récente de J.K. Frenkel *et al.* Les auteurs ont étudié pendant cinq ans au Panama une cohorte de 571 enfants surveillés trimestriellement à partir de l'âge de un an. L'incidence de séroconversion toxoplasmique a été mesurée en fonction d'une quarantaine de variables, connues pour être des facteurs de risque dans ces zones d'Amérique centrale.

L'incidence cumulée des séroconversions a été de 12,6 % pendant la période d'étude. Le risque de séroconversion était significativement élevé chez les enfants vivant dans des maisons envahies par les mouches (RR = 3,6), par les blattes (RR = 2,2) ou souillées par des ordures (RR = 2,3). Le risque était également élevé lorsqu'il existait des contacts avec les chats (RR = 2,5 à 3 selon l'âge des chats). Aucun risque lié à la viande consommée crue ou peu cuite n'a été mis en évidence. Si ces premiers résultats ne posent pas de problème d'interprétation dans le contexte épidémiologique de

cette région, il n'en va pas de même pour un dernier facteur étudié : le contact avec un chien. Lorsque ce facteur était présent, le risque de séroconversion a été le plus élevé des risques observés (RR = 5,7). Ce risque persistait quel que soit l'âge des chiens et après analyse multivariée.

Les auteurs discutent ces résultats de manière approfondie, tout en n'écartant pas la possibilité d'un biais de confusion ; ils envisagent plusieurs explications :

1) Contamination par des oocystes souillant le pelage des chiens, qui ont tendance à se rouler dans les sols pollués par les matières fécales.

2) Plus grande tolérance des chiens aux caresses des enfants que celle des chats.

3) Enfin et surtout, réexcrétion d'oocystes après ingestion de fèces de chat par les chiens. Les auteurs soulèvent l'hypothèse que les chiens, dont on connaît le comportement volontiers coprophage, pourraient réémettre 1 à 10 % des oocystes ingérés. En outre, contrairement aux chats qui recouvrent leurs excréments, les chiens plus sales, auraient un rôle disséminateur beaucoup plus grand dans l'environnement domestique.

Il n'existait pas jusqu'à maintenant d'observations impliquant le chien dans la transmission de *Toxoplasma gondii*. Aucune base scientifique ne permet d'en évaluer l'importance. Prudemment, les auteurs présentent tous leurs résultats statistiques d'analyse multivariée en incluant et en excluant les variables relatives au chien. Il n'en reste pas moins que de tels résultats, présentés par une équipe aussi réputée dans le domaine de l'épidémiologie de la toxoplasmose, doit pour le moins, inciter les équipes travaillant dans le même domaine, à vérifier cette hypothèse.

Thierry Ancelle

Frenkel JK, Hassanein KM, Hassanein RS, Brown E, Thulliez P, Quintero-Nunez R. Transmission of *Toxoplasma gondii* in Panama city, Panama: a five-year prospective cohort study of children, cats, rodents, birds and soil. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: 458-68.