

La lettre d'information du diplôme et de la capacité de médecine tropicale des pays de l'océan indien

N° 45 – Septembre 2016

La lettre d'information n° 45 du 30 septembre 2016 traite de la vaccinologie, les XXI^e Actualités ayant été consacrées aux vaccinations dans les pays en développement (Marseille, 2015).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), deux à trois millions de vies sont sauvées chaque année dans le monde grâce à la vaccination. 1,5 million de vies supplémentaires pourraient être épargnées en améliorant l'accès à la vaccination, l'OMS précisant que « 18,7 millions d'enfants, soit près de un sur cinq dans le monde, ne bénéficient pas encore de certaines vaccinations systématiques pour des maladies évitables, comme la diphtérie, la coqueluche ou le tétanos ».

Grâce à la vaccination, la variole a été éradiquée dès 1977 et la poliomyélite est en passe d'être éradiquée (à l'horizon 2018 ?). Des niveaux élevés de vaccination des populations doivent être maintenus, une circulation active de virus poliomyélitiques sauvages étant encore observée dans 10 pays en 2014, ainsi que des capacités de riposte rapide pour faire face aux flambées épidémiques comme l'épidémie actuelle en Afrique centrale, avec les « vaccins vivants atténués » par voie orale. Mais, la survenue de cas de poliomyélite vaccinale paralytique et le risque de dissémination des virus vaccinaux dans l'entourage des vaccinés oblige à l'abandon progressif des « vaccins vivants atténués ». De plus, des souches atténuées des virus vaccinaux circulent dans les populations avec le risque de retour à la neuro-virulence (surtout du virus polio 2). Les « vaccins inactivés » par voie injectable devraient être les seuls employés en 2016 dans le monde

Il y a, en effet, différents types de vaccins. Plusieurs vaccins du type « vaccins vivants atténués » ont été mis au point contre la rage (Pasteur, 1885), la rougeole, la rubéole, les oreillons, la fièvre jaune, la poliomyélite ou encore la tuberculose. Les « vaccins vivants atténués » provoquent une infection avec peu ou pas de symptômes et confèrent une protection de longue durée après une ou deux injections. Leur immunogénicité est excellente, proche de celle de l'agent infectieux. Mais, ces vaccins vivants ne peuvent pas être administrés à des personnes présentant un déficit immunitaire ou aux femmes enceintes.

D'autres méthodes sont donc utilisées. Certains agents infectieux peuvent être tués et cependant rester capables de susciter une réponse du système immunitaire : ce sont « les vaccins inactivés » contre l'hépatite A, la grippe, la poliomyélite,... Dans d'autres cas, seuls une petite partie de l'agent infectieux est utilisée pour la vaccination. Ce sont les vaccins « sous-unitaires » contenant des antigènes purifiés, suffisants pour apprendre au système immunitaire de reconnaître le germe entier : ce sont les vaccins contre les pneumocoques, le méningocoque C, la coqueluche, ... Certains vaccins sous-unitaires utilisent des toxines bactériennes inactivées : c'est le cas du vaccin contre le tétanos, la diphtérie.

On manque cependant toujours aujourd'hui de vaccins contre de nombreuses maladies infectieuses, comme l'infection à VIH/Sida, l'hépatite C et les maladies émergentes arbovirales. Mais, l'avancée des biotechnologies a permis la conception de nouvelles stratégies vaccinales, comme les vaccins recombinants obtenus par l'insertion dans le génome d'une souche vaccinale efficace des gènes de l'agent infectieux contre lequel on veut immuniser. Ces nouveaux vaccins recombinants sont déjà à notre disposition, comme le virus contre la dengue (Dengvaxia®). Il s'agit d'un virus recombinant vivant atténué produit sur cellules Vero, dirigé contre les 4 sérotypes de dengue et basé sur la souche 17D du vaccin de la fièvre jaune. L'efficacité dépend du sérotype, trois injections de Dengvaxia® prévient plus de 75% des cas dus aux sérotypes 3 et 4 et 50% liés au sérotype 1 et seulement 35% contre le sérotype 2, malgré la présence d'anticorps neutralisants contre les 4 sérotypes. Sa tolérance semble satisfaisante, mais le suivi est étendu à 5 ans pour vérifier la sécurité d'emploi à long terme. Déjà utilisé ou enregistré aux Philippines, au Mexique, au Brésil, au Salvador et au Costa-Rica, le

vaccin Dengvaxia® est en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du Médicament. La France est concernée par la dengue surtout via ses départements d'Amérique et de l'océan Indien. L'introduction du vaccin se pose dans les départements d'Amérique (Guyane et Antilles) de haute ou moyenne incidence et de séroprévalence très élevée, mais n'est pas actuellement recommandée à La Réunion et à Mayotte où la prévalence est faible et les épidémies rares et de faible ampleur.

Des vaccins recombinants font l'objet d'essais cliniques, comme le rVSV-ZEBOV dans la maladie à virus Ebola (MEV). Le vaccin rVSV-ZEBOV est un virus recombinant de la stomatite vésiculaire dans laquelle la protéine G de l'enveloppe du VSV est supprimée et remplacée par la protéine du virus EBOV-Z. Les résultats d'un essai de phase III confirment l'innocuité et l'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV sur la souche du virus Ebola-Zaïre. Les vaccins sont utilisés dans le cadre d'essais cliniques ou dans des circonstances exceptionnelles dans les pays où aucun essai n'est en cours, afin de réagir à un nouveau cas confirmé de MVE. Ainsi, la vaccination des contacts et de leurs propres contacts a été mise en œuvre en Sierra Leone en janvier 2016.

Des candidats-vaccins utilisant le vaccin contre la rougeole sont en essai clinique contre plusieurs maladies à l'Institut Pasteur : infection à VIH/Sida, maladie à virus Ebola, maladie à virus Lassa, maladie à virus Chikungunya, maladie à virus Zika, ... Le projet le plus avancé est un candidat-vaccin combiné rougeole-Chikungunya qui entre actuellement en essai de phase II.

Des candidats-vaccins n'offrent pas une protection suffisante pour être utilisés sur le plan mondial. Il s'agit, par exemple, du vaccin contre le paludisme, maladie qui avec 214 millions de cas dans le monde et 438 000 morts en 2015, reste un fléau majeur. Le candidat-vaccin RTS,S/AS01, le plus avancé (en fin de phase III), a suscité un grand espoir, toutefois les derniers résultats ont montré une efficacité protectrice partielle limitée à 36,3% IC à 95% [31,8-40,5] contre le paludisme simple chez les enfants de 5-17 mois en Afrique. Des recherches sont en cours pour développer des vaccins multi-composants qui pourraient contenir une protéine du stade hépatique et des protéines du stade sanguin.

D'autres candidats-vaccins dont l'efficacité est connue ne sont pas encore homologués ou commercialisés. C'est le cas des vaccins contre l'hépatite à virus E qui est actuellement la première cause d'hépatite virale aiguë dans le monde avec plus de 20 millions de cas et 70 000 décès par an. Deux vaccins ont été développés. Le candidat-vaccin rHEV utilise une protéine de 56kd exprimée sur un *baculovirus* recombinant en cellules d'insectes ; il a montré une efficacité de 95,5% après 3 doses dans un essai de phase II au Népal, mais n'a pas fait l'objet d'un développement commercial. Le vaccin recombinant HEV 239 produit sur *Escherichia coli* sous le nom de Hecolin® a montré une efficacité de 100% après trois doses dans un essai en phase III dans une population adulte chinoise de 16 à 65 ans. Il est homologué et commercialisé seulement en Chine.

Chaque année, la publication du nouveau calendrier des vaccinations, élaboré et rendu public par le ministère français chargé de la santé après avis du Haut Conseil de la santé publique, est l'occasion de faire le point sur les vaccinations pour savoir si des mises à jour sont nécessaires et quelles sont les recommandations. Elles intéressent le nourrisson, l'enfant et l'adolescent et l'adulte (tableaux I et II). Ces recommandations doivent être appliquées aux voyageurs, en particulier à l'enfant voyageur.

Tableau I - Tableau des vaccinations chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent

2 mois	4 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans
DTCaPolio Hib-VHB + PnC	DTCaPolio Hib-VHB + PnC	DTCaPolio Hib-VHB + PnC	Ror1 + Méningo C	ROR2	DTCaPolio	dTcaPolio + HPV chez les filles (2 doses)	HPV chez les filles (2 doses)

Tableau II - Tableau des vaccinations chez l'adulte

25 ans	45 ans	65 ans	65 - 74 ans	75 ans	85 ans	95 ans
dTcaPolio	dTPolio	dTPolio	Zona	dTPolio	dTPolio	dTPolio
		Grippe tous les ans	Grippe tous les ans	Grippe tous les ans	Grippe tous les ans	Grippe tous les ans

D : diphtérie, T : Tétanos ; Polio : Poliomyélite ; Ca : Coqueluche acellulaire ; ca : coqueluche acellulaire dose réduite d'antigènes coquelucheux ; Hib : Hémophilus influenzae de type b ; VHB : virus de l'hépatite B ; PnC : Pneumocoque conjugué ; ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole ; Méningo C : Méningocoque C ; HPV : Papillomavirus humains.

Le calendrier des vaccinations 2016 introduit deux nouvelles recommandations de vaccination. Contre le zona, la recommandation vise les adultes de 65 à 74 ans révolus. La vaccination par le Zostavax® est contre-indiquée chez les personnes immunodéprimées. Le schéma contre la fièvre jaune est simplifié : rejoignant les préconisations de l'OMS, le rappel n'est plus considéré comme nécessaire pour les résidents du département de la Guyane et les personnes souhaitant s'y rendre âgées de plus de 2 ans. Il y a quelques exceptions. Les enfants vaccinés pour la première fois entre 9 mois et 2 ans devront recevoir une seconde dose à partir de l'âge de 6 ans. Chez les femmes vaccinées pendant leur grossesse, les séropositifs pour le VIH et les personnes immunodéprimées, un rappel est toujours recommandé au bout de 10 ans. Enfin, pour les sujets dont la vaccination remonte à plus de 10 ans, une nouvelle dose est préconisée en cas de circulation active du virus.

Note : la première lettre d'information « Vaccination » vient d'être publiée sur le net en juillet 2016. Cette lettre trimestrielle est proposée par la Direction générale de la santé avec la participation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et de Santé publique France.

Références

- XXles Actualités du Pharo 2015. Les vaccinations dans les pays en développement. Marseille 7, 8 et 9 octobre 2015. Bull. Soc. Pathol. Exot. 2016 ; 109 : 51-60.
- La lettre de l'Institut Pasteur. Vers de nouveaux vaccins 2016 ; 94 : 1-12.
- OMS. Couverture vaccinale. Aide-mémoire, Août 2016 :1-5.
- BEH. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016 ; Hors-série : 1-47
- http://home.edto2.net/tracking/jim-dw/ccnRMLaocG4TvLcDe/ofd1DSJSZnm8TREpOO5QwviTdYRglynuHPpynU_iBig

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte écrit le 30 septembre 2016.
E-mail : aubry.pierre@wanadoo.fr