



INSTITUT PASTEUR

Étude de la réponse immune aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole chez les enfants âgés de 9 à 15 mois vivant en zone d'endémie amarile

Dr Rémy MICHEL^{1,2}

Mémoire du Diplôme universitaire de vaccinologie
Université Bordeaux Segalen 2011 - 2012



¹ Institut Pasteur de Dakar, Unité d'épidémiologie des maladies infectieuses

² Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées, antenne de Marseille



INSTITUT PASTEUR
DE DAKAR



■ Justification

- **Recommandation de vaccination par des vaccins vivants atténués (VVA)**
 - soit vacciner de façon concomitante
 - soit respecter délai ≥ 4 semaines entre 2 vaccinations
- **Hypothèse à l'origine de cette recommandation**
 - Réponse interféron au premier VVA
 - ➔ réduction de la réponse au second VVA*

* Petralli JK *et al.* NEJM 1965

Pukhalsky AL *et al.* Mediators inflamm 2003



■ Justification

- **Application parfois difficile en pratique courante**
 - **Voyageur (et vaccination amarile)**
 - **Pays en développement (Programme Elargi de Vaccination)**
 - Risque de perdre l'enfant de vue

- **Etude réalisée au Brésil***
 - **Efficacité du vaccin amaril injecté 1 à 28j après vaccin rougeoleux**
 - Pas de diminution de la réponse anticorps
 - Mais taux de séroconversion FJ dans le groupe vacciné selon la recommandation < données historiques



- **Etude visant à étudier la réponse à 2 VVA**
 - Chez des enfants vaccinés conformément ou non à la recommandation

- **Objectif principal**
 - Comparer la réponse humorale aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole
 - Chez des enfants de 9 à 15 mois
 - Vaccinés en pratique courante contre ces deux maladies



Sujets et méthode





Sujets et méthode



- **Étude prospective (juillet 2009 - juin 2010)**
- **Multicentrique (IP de Dakar, IP de la Guyane)**
 - Sénégal : Institut de Pédiatrie Sociale de Pikine
 - Guyane : Centres de Protection Maternelle et Infantile
- **Etude pragmatique**
 - Pas d'intervention sur les dates de vaccination des enfants
- **Comparant des enfants vaccinés (FJ et rougeole)**
 - soit de façon simultanée (Groupe contrôle)
 - soit entre 1 et 28 jours d'intervalle (Groupe testé)



■ Critères d'inclusion

- **Enfant âgés de 9 à 15 mois**
- **Absence de CID à la vaccination (FJ et rougeole)**
- **Absence d'affection chronique**
- **Absence d'infection aigue**
- **Consentement signé par un responsable légal**

■ Clearance éthique

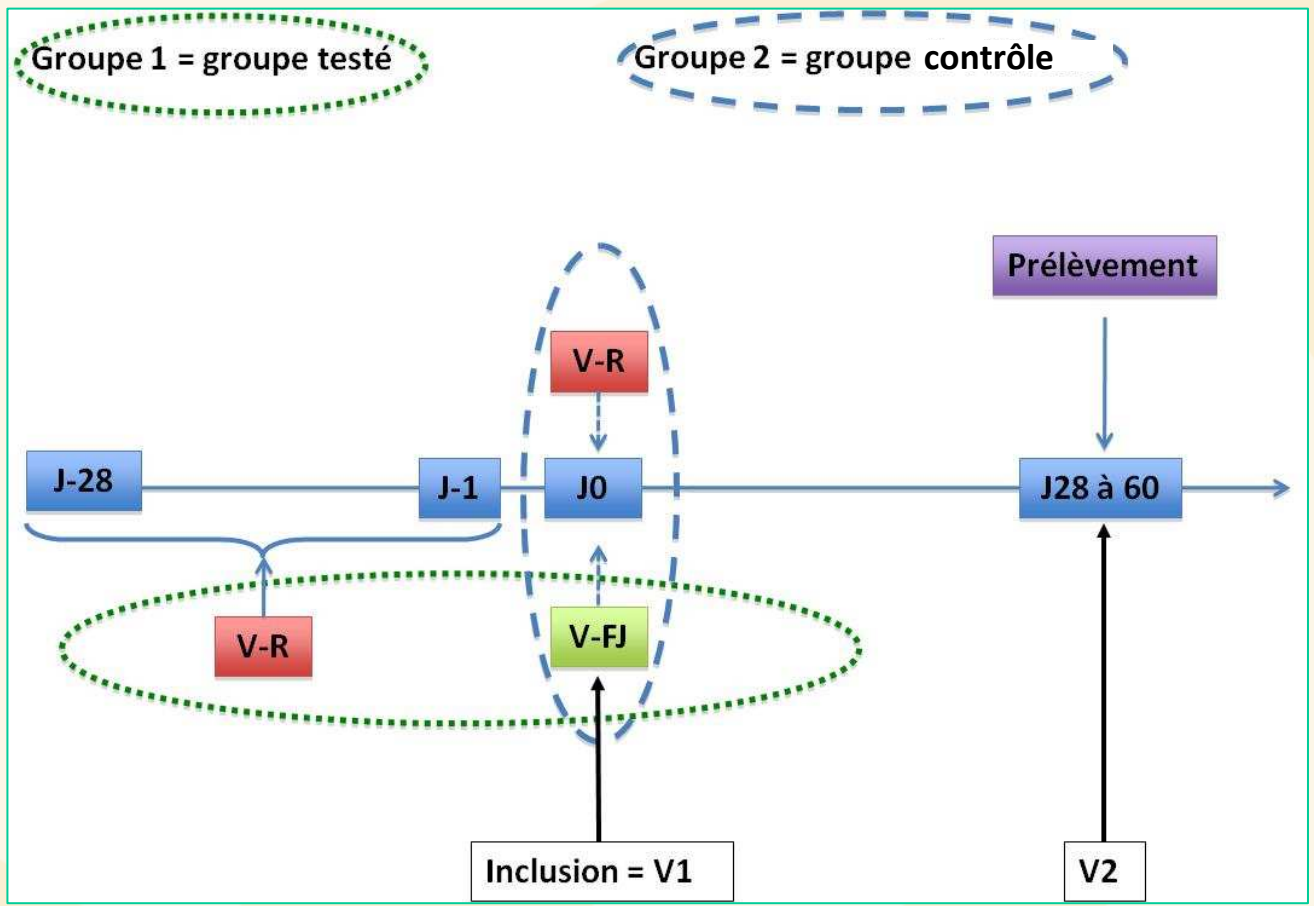
- **CPP Bordeaux**
- **Conseil National des Etudes et de la Recherche en Santé**



■ Inclusion et suivi

- **V1 : Inclusion (date de la vaccination FJ)**
 - Examen clinique
 - Vaccination(s) fièvre jaune (et rougeole)

- **V2 : visite de fin de suivi (J28 à 60)**
 - Recherche événements indésirables
 - Prélèvement sanguin veineux
 - Anticorps neutralisants dirigés contre la fièvre jaune
 - IgG dirigés contre la rougeole





- **Nombre de sujets nécessaire**
 - **270 enfants**
 - 45 groupe testé / 225 groupe contrôle
 - Proportion de perdus de vue estimée à 20%
 - Nombre d'enfants à inclure
 - 340 (60 gr. testé / 280 gr. contrôle)

- **Critère de jugement principal**
 - Réponse immune à la vaccination amarile
 - Titre en Ac neutralisant lors de la visite de fin de suivi

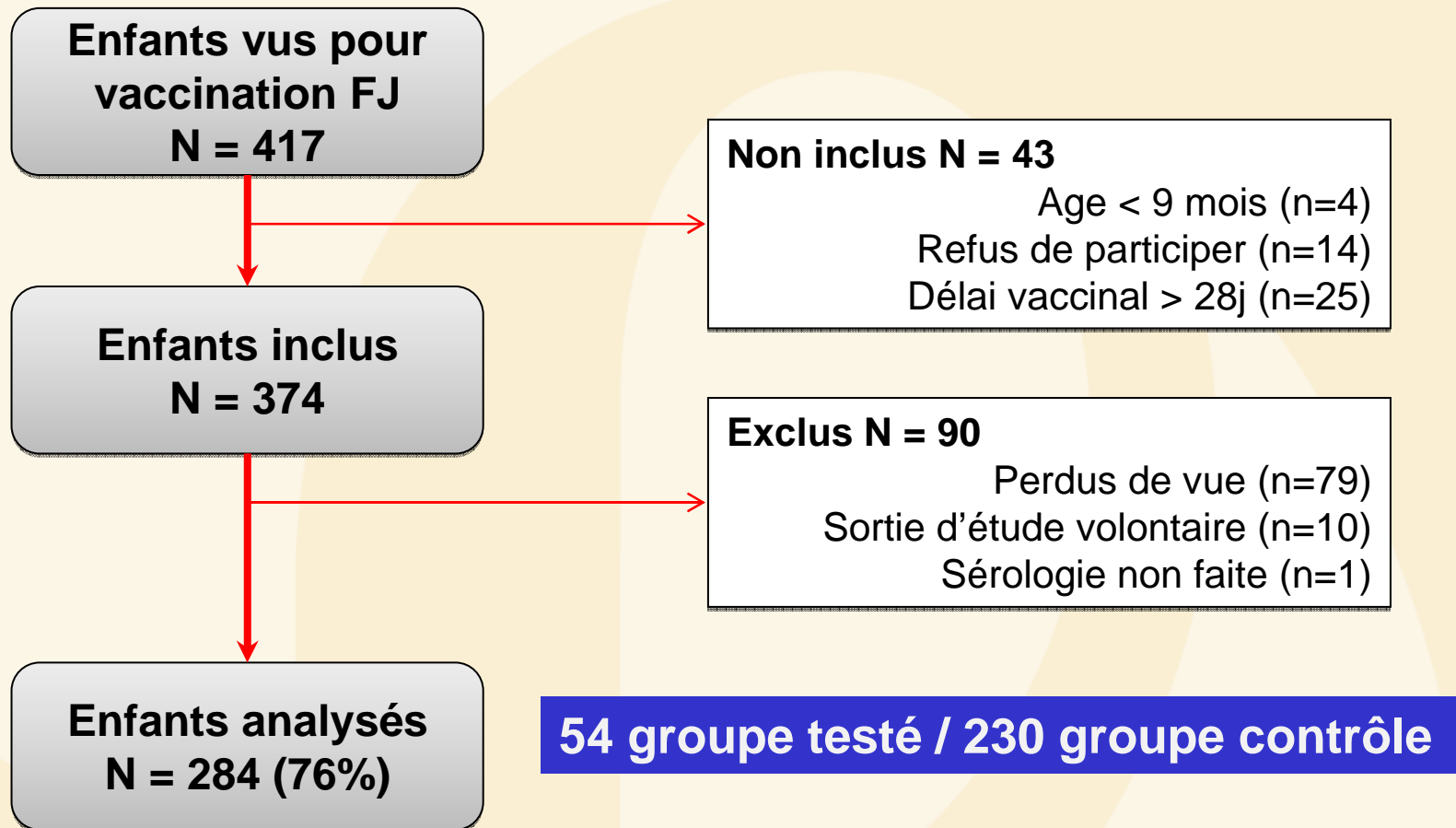


Résultats





■ Diagramme des flux





■ Description de l'échantillon

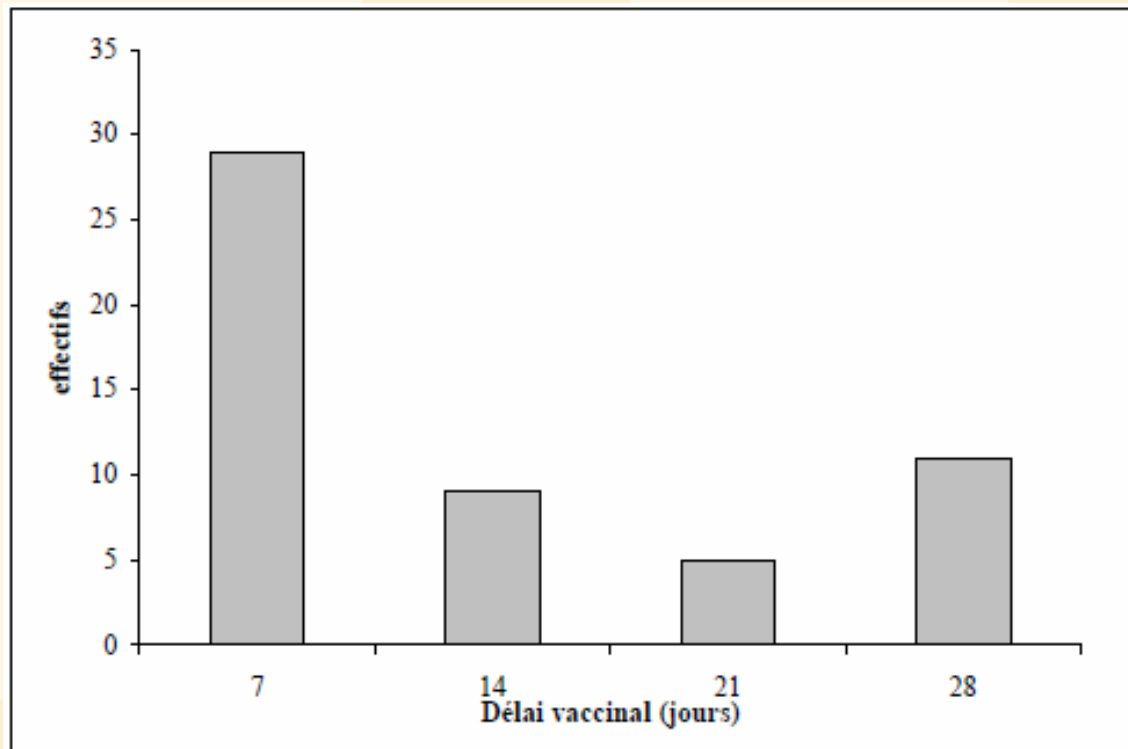
- Sex ratio = 0,90
- Age à l'inclusion
 - Moyenne : 9,3 mois (Extrêmes : 9 – 14 mois)

- Groupes comparables à l'inclusion
 - Sur la grande majorité des variables recueillies
 - Sexe, age, poids, taille, IMC, périmètre crânien, périmètre brachial, délai V1-V2
 - Allaitement
 - Plus fréquent dans le groupe testé (100 % vs. 91,7% - $p=0,03$)



■ Description de l'échantillon

- Délai entre les deux vaccinations (groupe testé)
 - Multiple de 7 (vaccinations 1 jour / semaine)





■ Vaccins, tolérance

- Vaccins utilisés

• Fièvre jaune

- Guyane : Stamaril®
- Sénégal : vaccin amaril produit par l'Institut Pasteur de Dakar

• Rougeole

- Guyane : vaccin trivalent RRO
- Sénégal : vaccin monovalent

- Tolérance

- Au moins un effet indésirable chez 11 enfants (3,9%)
- Pas de différence significative entre les groupes (testé vs. contrôle)



■ Immunogénicité

- Sur l'ensemble de l'échantillon

- **Fièvre jaune (Tx Ac neutralisants > 1/10) 92,5%**

- 90,7% groupe testé vs. 92,9% groupe contrôle (p=0,60)

- **Rougeole (IgG positifs) 91,7%**

- 86,8% groupe testé vs. 92,9% groupe contrôle (p=0,60)

➔ **Taux comparables aux données de la littérature**

- **Pas de différence significative de réponse anticorps FJ entre les deux groupes d'enfants (testé vs. contrôle)**



■ Immunogénicité

- Analyse en sous groupes

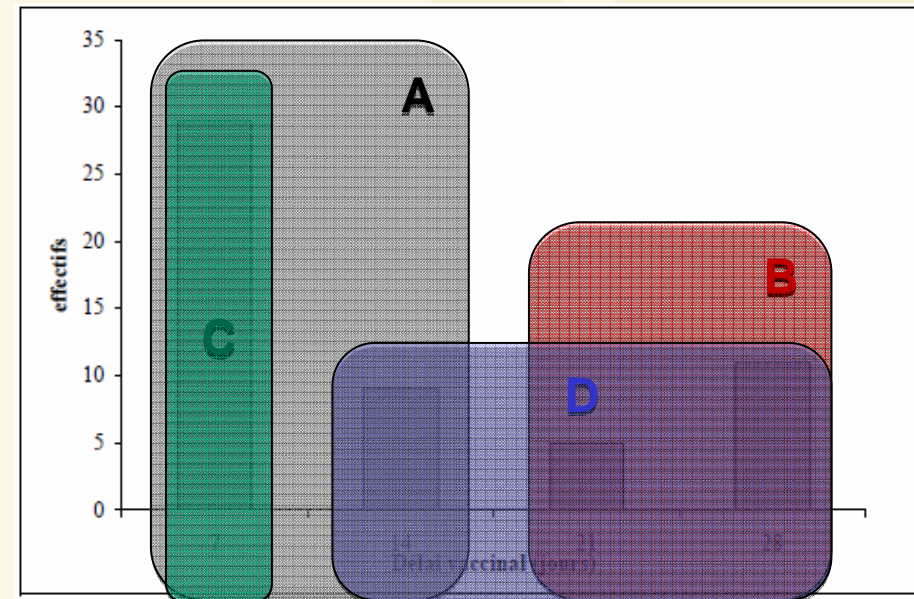
- 4 sous groupes / délai vaccinal Rougeole - FJ

- A : délai < 15 j

- B : délai \geq 15 j

- C : délai = 7 j

- D : délai > 7 j

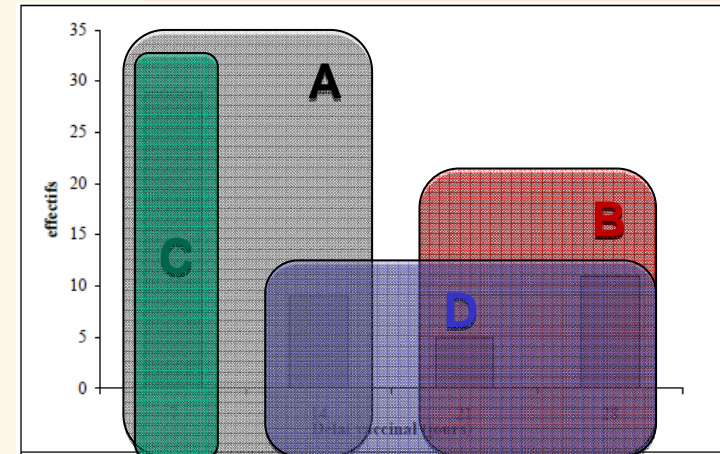




■ Immunogénicité

- Analyse en sous groupes

- Sous groupe A vs. sous groupe B
- Sous groupe A vs. groupe contrôle
- Sous groupe B vs. groupe contrôle
- Sous groupe C vs. sous groupe D
- Sous groupe C vs. groupe contrôle
- Sous groupe D vs. groupe contrôle



- Pas de différence significative de réponse anticorps FJ



Discussion - conclusion





Discussion - conclusion



- **1965 Petrali *et al.* ont montré que**
 - Les VVA induisent une production d'Interféron
 - ↘ réponse au vaccin variolique injecté 4 à 20 j après une vaccination anti rougeoleuse
 - ➔ **Respecter un délai de 4 semaines entre deux VVA**

 - **1987 Pannuti *et al.***
 - **1999 Stefano *et al.***
 - **La présente étude**
- } Pas de ↘ réponse à un VVA injecté quelques jours après un autre VVA



Discussion - conclusion



- **Pertinence des recommandations actuelles ?**

- **S'en affranchir pourrait permettre de**
 - **Rationaliser la prise en charge vaccinale des enfants**
 - Enfants voyageurs
 - Dans le cadre du PEV
 - Améliorer la couverture vaccinale vis-à-vis de la FJ chez l'enfant vivant en zone d'endémie amarile

- **Nécessité de poursuivre les études**
 - **Pour confirmer ces résultats**



Je vous remercie de votre attention

■ Remerciements

- Institut Pasteur, promoteur (ACIP-A-07 2008)
- Institut Pasteur de la Guyane
 - Philippe DUSSART, Franck BERGER, Séverine MATTEUS
- Centres de PMI de Cayenne
- Institut de Pédiatrie Sociale de Pikine
- Institut Pasteur de Dakar
 - Marie Louise SENGHOR, Fatou Binetou BADJI
- Les mamans des enfants inclus