

Prophylaxie et traitement des orthopoxviroses par immunoglobulines spécifiques

Jean-Marc Crance

Centre de Recherches du Service de Santé des Armées

Introduction

- Risque de ré-émergence de la variole
- Vaccinations aux USA et en France
- « Plan variole » → vaccination antivariolique
- Vaccins antivarioliques 1^{ère} et 2^{ème} génération



- Vaccins efficaces mais dangereux
- **Traitement avec VIG**

Complications post-vaccinales (1)

- Eczéma vaccinatum
 - 1 / 30 000 vaccinations
 - Mortalité 6%

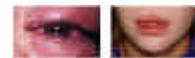


- Vaccine progressive
 - 1 / 150 000 vaccinations
 - Mortalité 45%



Complications post-vaccinales (2)

- Encéphalite post-vaccinale
 - 1 / 130 000 vaccinations
 - Mortalité 30%
- Vaccine généralisée
 - 1 / 5 000 vaccinations
- Inoculation accidentelle
 - 1 / 2 000



Immunoglobulines anti-vaccine (VIG)

- Fraction d'immunoglobulines provenant de plasmas de vaccinés
- Anticorps anti-vaccine neutralisants (500 UI/mL)
- Préparation IM et Préparation IV
- Disponibles aux CDC (*Investigational New Drug*)
- Non disponibles en France → Production prévue en 2004 (ATU courant 2005)

VIG : Indications

- **Eczéma vaccinatum**
- **Vaccine progressive**
- Vaccine généralisée (cas sévères)
- Vaccine oculaire (excepté kératite vaccinale)



Absence d'indications dans les cas suivants:



AFSSaPS

- Encéphalite post-vaccinale
- Traitement de la variole
- Effets prophylactiques (CPV & variole)

Traitement des complications post-vaccinales : données historiques (1960-1975)

- Sharp and Fletcher (1973). Experience of anti-vaccinia immunoglobulin in the UK. *Lancet*, 24-03, 656.
- Ferry (1976). The efficacy of vaccinal immune globulin. A 15-year study. *Vox Sang.*, 31, 68.
- International Forum (1979). Which is the factual basis, in theory and clinical practice, for use of VIG for prevention or attenuation of complications of smallpox vaccination? *Vox Sang.*, 36, 121.

Traitement des complications post-vaccinales : données historiques (1960-1975)

- Eczéma vaccinatium
 - Avant 1960 : Mortalité 25-40%
 - Après 1960 : Mortalité 2-6%
 - 212 cas traités : 13 décès (Mortalité 6%)
 - Études USA (1963 et 1968) cas traités : Mortalité 2%
- Vaccine progressive
 - Avant 1960 : Mortalité 78%
 - Après 1960 : Mortalité 26%
 - 42 cas traités : 11 décès (Mortalité 26%)
- Vaccine généralisée

Prévention des complications post-vaccinales : données historiques (1960-1975)

- Sharp and Fletcher (1973). Experience of anti-vaccinia immunoglobulin in the UK. *Lancet*, 24-03, 656.
- Ferry (1976). The efficacy of vaccinal immune globulin. A 15-year study. *Vox Sang.*, 31, 68.
 - Nanning (1962). Prophylactic effect of antivaccinia gammaglobulin against postvaccinal encephalitis. *Bull. Wld. Hlth.Org.*, 27, 117.

Prévention des complications post-vaccinales : données historiques

Vaccin et VIG administrés en même temps

- Eczéma
 - 694 patients eczémateux → 2 complications
- Thérapie immunosuppressive
 - 180 patients → Pas de complications
- Grossesse (1er trimestre)
 - Même pourcentage d'avortement que dans la population générale
- Leucémie, Maladie de Hodgkin, Myélome
 - 41 patients → 2 décès
- Encéphalite post-vaccinale
 - 53 044 conscrits avec primo-vaccination → 13 cas d'encéphalite
 - 53 630 conscrits avec primo-vaccination + VIG → 3 cas d'encéphalite

Effet prophylactique des VIG contre la variole

- Kempe et al.(1961). The use of VIG in the prophylaxis of smallpox. *Bull. Wld. Hlth.Org.*, 25, 41.
- Contexte: Étude de la protection de sujets contact au cours d'une épidémie de variole à Mandras (Indes)
 - 379 sujets contact sont (re)vaccinés : témoins
 - 326 sujets contact sont (re)vaccinés + VIG
 - Observations cliniques :
 - 21 cas de variole parmi les témoins
 - 5 cas de variole parmi les sujets recevant les VIG

Données récentes sur modèles animaux

- Belyakov et al. (2003). Shared modes of protection against poxvirus infection by attenuated and conventional smallpox vaccine viruses. *PNAS*, 100, 9458.
- Edghill-Smith et al. (2003). Modeling of safer smallpox vaccination regimen, for human immunodeficiency virus type 1-infected patients, in immunocompromised macaques. *JID*, 188, 1181.
- Garin et al. (2004). Efficacy of neutralizing anti-vaccinia antibodies and cidofovir on eczema vaccinatium in macaques. *In preparation*

Importance des anticorps neutralisants : Données récentes sur modèles animaux (1)

- Belyakov et al. (2003). Shared modes of protection against poxvirus infection by attenuated and conventional smallpox vaccine viruses. *PNAS*, 100, 9458.

Des souris naïves sont protégées contre un challenge léthal de vaccine par le transfert de sérum hyper immun provenant de souris immunisées contre la vaccine



Importance des anticorps neutralisants : Données récentes sur modèles animaux (2)

- Edghill-Smith et al. (2003). Modeling of safer smallpox vaccination regimen, for human immunodeficiency virus type Hinfected patients, in immunocompromised macaques. *JID*, 188, 1181.

Le temps de guérison complète des lésions cutanées provoquées par la vaccination antivariolique de macaques immunodéprimés est inversement corrélée avec le titre en anticorps anti-vaccine neutralisants



Importance des anticorps neutralisants : Données récentes sur modèles animaux (3)

- Garin et al. (2004). Efficacy of neutralizing anti-vaccinia antibodies and cidofovir on eczema vaccinatum in macaques. *In preparation*

L'administration d'anticorps neutralisants anti-vaccine au moment de l'inoculation intradermique massive du vaccin antivariolique entraîne une diminution significative de l'étendue des lésions cutanées, de la fièvre et de la virémie par rapport aux animaux témoins, non traités.



Conclusion

- Efficacité thérapeutique des VIG chez l'homme : pas de preuve scientifique mais accumulation de données historiques
- Efficacité en prophylaxie des VIG : encore plus évident
- Données récentes sur modèles animaux confirment les données historiques

Perspectives

- Production de VIG en France courant 2004
 - Mise au point et validation du titrage des anticorps anti-vaccine neutralisants (AFSSAPS, CRSSA)
 - Vaccination de l'équipe nationale dédiée
 - Récolte des plasmas après vaccination
 - Option N°1
 - Récolte de plasmas (hommes >40ans, SN avant 1984)
 - Fractionnement et obtention de VIG (LFB/DGS)
 - Étude préclinique sur modèle macaques (CRSSA)
 - Option N°2
 - Utilisation des plasmas récoltés après vaccination 2003
- Traitement des complications post-vaccinales avec une association VIG-Cidofovir