



HAL
open science

Proposition de lutte biologique contre le virus du Chikungunya par une vaccination hétérologue antirubéoleuse.

Francis Parc, Didier Vitrac, Sebastien Enault, Jean Pierre Cambus, Gilbert
Gérard

► **To cite this version:**

Francis Parc, Didier Vitrac, Sebastien Enault, Jean Pierre Cambus, Gilbert Gérard. Proposition de lutte biologique contre le virus du Chikungunya par une vaccination hétérologue antirubéoleuse.. 2007. hal-01703159

HAL Id: hal-01703159

<https://hal.science/hal-01703159>

Preprint submitted on 8 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Proposition de lutte biologique contre le virus du Chikungunya par une vaccination hétérologue antirubéoleuse.

Francis PARC † (*), Didier VITRAC (**), Sébastien ENAULT(***), Jean Pierre CAMBUS (****), Gilbert GERARD (*****)

1) Introduction :

Une épidémie très importante due au virus Chikungunya a sévit à l'île de la Réunion entre mai 2005 et juillet 2006 touchant 38.25 % de la population, selon l'enquête de séroprévalence menée par le Centre d'Investigation Clinique de la Réunion (1), soit environ 300000 personnes qui ont été invalidées.

Dans le cadre de cette catastrophe sanitaire de nombreux essais thérapeutiques ont été engagés. Dans ce contexte, Francis Parc et Didier Vitrac ont proposé en janvier 2006, suite à l'expérience du premier auteur en Polynésie Française, une vaccination hétérologue anti rubéoleuse (Parc F - Institut Fédératif Français de Médecine Tropicale et de Santé Internationale et Vitrac D – Société de Pathologie Exotique, communication personnelle).

Sur le plan épidémiologique, celui-ci avait constaté à Tahiti en 1979-1980, qu'une épidémie annoncée de Ross River Fever qui sévissait dans tout le Pacifique sud, depuis la Nouvelle Guinée (2), et annoncée inéluctable en Polynésie Française (présence des vecteurs et des sujets réceptifs), ne s'est jamais implantée.

En lieu et place, il fut observé une réminiscence importante de l'endémie rubéoleuse, chez les femmes enceintes sous surveillance séroépidémique (Parc F – Données de l'Institut Louis Malardé - Mars 1981 - Tahiti).

Il semble dans ce cas d'espèce que la niche écologique ait été occupée par le virus rubéoleux, empêchant ainsi le virus de la Ross River Fever de proliférer.

Sur le plan virologique, la phylogénie entre les trois virus de la Rubéole, de la Ross River Fever et du Chikungunya, font qu'ils appartiennent à la même famille des Togaviridae ; les virus de la Ross River Fever et du Chikungunya étant du genre Alphavirus. Ils ont donc des analogies structurales entre eux.

Sur le plan du pouvoir pathologique, ces trois virus créent chez l'homme des maladies proches l'une de l'autre : arthropathies(3) avec exanthème(4) et sont susceptibles de se transmettre au fœtus.

Enfin, sur le plan entomologique les virus de la Ross River fever et du Chikungunya, sont transmis par les mêmes vecteurs (5). Par exemple, le virus Chikungunya a été transmis à la Réunion par *Aedes albopictus* et certains *Culex*.

Nous estimons dans ce contexte que l'état réfractaire induit par le virus de la Rubéole contre le virus de la Ross River fever, peut s'étendre au virus Chikungunya.

Des données disponibles suggèrent que le virus Chikungunya peut être endémique et épidémique (6).

Si à la Réunion en 2007, l'épidémie de Chikungunya semble éteinte, ce n'est pas le cas dans d'autres pays tel que l'Inde ou en octobre 2006, 1.36 millions de cas suspects de Chikungunya avaient été rapportés dans le sud du pays (OMS – Office régional de l'Asie du sud-est).

En Afrique au contraire, le virus apparaît schématiquement sous une forme endémique et affecte principalement les zones rurales (7). Cependant, une flambée épidémique de Chikungunya sévit actuellement au Gabon, surveillée par le CDC (Center for disease control

and prevention) et les autorités du pays, avec la mention de 5500 cas recensés au 17 mai 2007 et l'émergence de 300 nouveaux cas par jour (Données de la Fédération Internationale des Sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant Rouge).

Nous pensons comme certains auteurs (8,9) que l'extension de cette arbovirose ainsi que d'autres arboviroses ne pourra que s'aggraver dans les années à venir et possiblement dépasser l'ère géographique des zones tropicales et peut être atteindre l'Europe du sud.

Notre proposition est qu'une vaccination hétérologue antirubéoleuse récente de trois ans et moins, serait capable d'induire un état réfractaire chez les personnes n'ayant pas contracté le virus Chikungunya. Cependant chez les personnes vaccinées dans les mêmes conditions et ayant contracté le Chikungunya, cette vaccination hétérologue récente engendrerait une atténuation des signes cliniques aigus (diminution du nombre de formes moyennes et graves selon les critères du questionnaire développé à l'usage des médecins) et une atténuation des formes prolongées (atténuation du nombre des chronicisations et de leur formes graves).

Notre proposition a été médiatisée en février 2006, au temps fort de l'épidémie, dans les journaux de l'Île de la Réunion, comme recours préventif possible et immédiat au Chikungunya.

A la suite, des médecins généralistes de l'île, à titre individuel, ont adopté notre proposition, en prescrivant à certains de leurs patients, le vaccin antirubéoleux, soit sous forme monovalent (Rudivax*) soit sous forme trivalent (Priorix*, R.O.R.Vax*), hors des indications remboursables par la Sécurité Sociale, c'est-à-dire hors AMM (Autorisation de mise sur le marché), tout en respectant les contre-indications habituelles. Il s'agissait de personnes de tous les âges et des deux sexes, avec au préalable la notion d'une vaccination antirubéoleuse inexistante ou ancienne (de plus de trois ans au moins). La vaccination était prescrite, soit sur demande du patient, soit sur initiative du généraliste avec accord de celui-ci.

L'impact de cette médiatisation a été manifestement important tel qu'en attestent les chiffres de délivrance de Rudivax*, Priorix* et R.O.R. Vax* par les grossistes en pharmacie de l'Île de la Réunion, pour une période donnée (Source : Groupement pour l'Elaboration et la réalisation de Statistiques – G.E.R.S.) (tableau 1 et 2).

Tableau 1 : Délivrance du Priorix* et R.O.R. Vax*, en nombre de doses sur les six premiers mois de l'année.

Année	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Total	Pourcentage N/N-1
2004	3133	3083	3758	2924	2862	4064	19824	
2005	2755	2872	3539	3469	3317	4030	19982	+ 0.79 %
2006	4475	5080	4720	4270	4775	5456	28776	+ 44.01 %

Tableau 2: Délivrance du Rudivax*, en nombre de doses sur les trois premiers mois de l'année.

Année	Janvier-Février-Mars	Pourcentage N/N-1
2004	210	
2005	212	+ 0.95 %
2006	976	+ 460.37 %

Dans le tableau 1, la période choisie, des six premiers mois de l'année correspond pour l'année 2006 à l'acmé de l'épidémie

2) Méthode :

Un questionnaire orienté sur les signes cliniques de Chikungunya et la vaccination antirubéoleuse a été développé et transmis à l'ensemble des médecins libéraux de la Réunion via l'Union des Médecins Libéraux de la Réunion et de l'Ordre Départemental des Médecins de la Réunion. Etait demandé le sexe du patient ; l'âge actuel en années ; l'âge en années au moment de la dernière vaccination anti-rubéoleuse ; notion d'infection rubéoleuse et selon le cas, absence ou intensité de la maladie Chikungunya dans sa forme aiguë, comportant 3 degrés : forme atténuée, forme moyenne, forme grave.

A partir des réponses de 4 médecins généralistes exerçant sur l'ensemble du département, nous avons effectué des calculs statistiques. Les sujets ont été répartis en fonction des observations cliniques en 2 groupes : Chikungunya négatif et Chikungunya positif.

Le premier test compare dans les 2 groupes, la différence moyenne (en année) entre l'âge actuel du patient et son âge lors de sa dernière vaccination antirubéoleuse. Nous avons utilisé un test de Z de comparaison de moyenne.

Le second test consiste à comparer les pourcentages de sujets vaccinés par le vaccin antirubéoleux depuis moins de 3 ans à ceux vaccinés par le vaccin antirubéoleux depuis plus de 3 ans, dans les 2 groupes. Pour ce faire, nous avons recouru à un test de Khi 2 de comparaison de pourcentage.

3) Résultats :

La réponse globale des 4 médecins porte sur un échantillon de 167 sujets. Pour 64 sujets, les données sont incomplètes. Nos calculs portent donc sur un total de 103 sujets.

3.1 Test Z de comparaison de moyennes :

Tableau 1 : Comparaison entre les groupes Chikungunya négatif et Chikungunya positif, de la différence moyenne (en année) entre l'âge actuel du patient et son âge lors de sa dernière vaccination antirubéoleuse.

Vaccination*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13	15	16	17	18	29	31	Total
Chik négatif	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30
Chik positif	4	9	11	12	4	10	4	4	2	2	3	1	2	1	1	1	1	1	73
Total	34	9	11	12	4	10	4	4	2	2	3	1	2	1	1	1	1	1	103

* Nombre d'années depuis la dernière vaccination antirubéoleuse

Calculs :

Groupe 1 Chik positif : $n_1 = 73$ $m_1 = 5.52$ $s_1^2 = 34.31$

Groupe 2 Chik négatif : $n_2 = 30$ $m_2 = 0$ $s_2^2 = 0$

On effectue un test de comparaison de moyenne. On a :

$H_0 : m_1 = m_2$ et $H_1 : m_1 \neq m_2$

Sous H_0 , on a $Z (\alpha/2=2.5\%) = 1.96$

On obtient :

$Z_0 = 8.05$ le test est donc significatif. Il y a donc bien une différence significative au seuil $p < 0.0001$, entre les moyennes des groupes Chikungunya positif et Chikungunya négatif.

3.2 Test χ^2 de comparaison de Pourcentage :

Tableau 2 : comparaison des pourcentages de sujets vaccinés par le vaccin anti-rubéoleux depuis moins de 3 ans aux sujets vaccinés par le vaccin anti-rubéoleux depuis plus de 3 ans, dans les groupes Chikungunya positif et Chikungunya négatif.

Vaccination	- de 3 ans	+ de 3 ans	Total
Chik négatif	30	0	30
Chik positif	24	49	73
Total	54	49	103

Nous observons 44.4% ($P_1 : 24/54 = 44.4\%$) de Chikungunya positif parmi les sujets vaccinés par le vaccin anti-rubéoleux depuis moins de 3 ans, contre 100% ($P_2 : 49/49 = 100\%$) de Chikungunya positif parmi les sujets vaccinés par le vaccin anti-rubéoleux depuis plus de 3 ans.

Nous effectuons alors un test de χ^2 pour comparer ces 2 pourcentages.

Tableau 3 : Effectifs calculés ou effectifs théoriques

Vaccination	- de 3 ans	+ de 3 ans	Total
Chik négatif	15.73	14.27	30
Chik Positif	38.27	34.73	73
Total	54	49	103

$H_0 : P_1 = P_2$ et $H_1 P_1 \neq P_2$

Sous H_0 et si les conditions d'applications sont respectées : tous les effectifs calculés doivent être inférieurs à 5, alors nous avons :

$$\chi^2 = 3.84$$

Les effectifs calculés sont bien tous supérieurs à 5, nous pouvons donc effectuer le test du χ^2 :

Nous obtenons :

$$\chi^2 = 38.4$$

Le test est significatif. Nous avons une différence significative au seuil $p < 0.001$ entre les pourcentages de Chikungunya Positif dans les groupes des sujets vaccinés depuis moins de 3 ans et vaccinés depuis plus de 3 ans.

4) Discussion :

La proposition initiale d'une vaccination hétérologue antirubéoleuse pour induire, sur le plan clinique, un état réfractaire ou d'atténuation au chikungunya est confirmée par les résultats des tests statistiques ci-dessus. C'est donc à notre avis une piste vaccinale prometteuse (10).

En complément, une étude non publiée par un médecin biologiste à la Réunion, tend à mettre en évidence une augmentation du taux des anticorps IgG antirubéole chez les patients ayant récemment contracté le virus chikungunya.

Pour conforter notre proposition sur le plan immunologique, une étude faite en 1998, issue des travaux du service de recherche médicale de l'Armée Américaine, publiée dans « Journal of infectious diseases » (11), démontre qu'il existe des épitopes antigéniques communs à l'ensemble des alphavirus. Ces épitopes sont capables de conduire à une immunisation croisée

orientant vers la possibilité d'une vaccinologie de type hétérologue pour lutter contre l'expansion des épidémies dues aux alphavirus.

5) Conclusion :

Ces travaux préliminaires bien que partiellement satisfaisants nous poussent à engager une étude d'observation de plus grande ampleur. En effet, le caractère urgent lors de l'épidémie et le manque de moyens à conduit à un déficit méthodologique de l'étude sur certains aspects. Enfin, les médecins prescripteurs n'ont pas relevé d'effet secondaire chez leurs patients lors de cette utilisation empirique du vaccin antirubéoleux contre le chikungunya.

Article rédigé en juin 2007, non publié dans une revue

(*) Francis PARC

Spécialiste de Biologie Médicale et d'Anatomo-Pathologie des Hôpitaux des Armées (ER),
Membre de l'Institut Fédératif Français de Médecine Tropicale et de Santé Internationale –
I.F.F.M.T.S.I.

(**) Didier VITRAC – Auteur correspondant

Praticien Hospitalier Biologiste. Responsable de la Documentation médicale et Télématique
Médicale. Groupe hospitalier sud réunion. Saint Pierre de la Réunion.
Collaborateur scientifique du Dr PARC. Membre de la Société de Pathologie Exotique.
Groupe Hospitalier Sud Réunion – BP 350 – 97448 Saint Pierre Cedex – Tel : 0692 09 32 59
Email : vitracdi@yahoo.fr

(***) Sébastien ENAULT

Assistant de Recherche Clinique. Régulateur Principal Essai Thérapeutique NIVACHIK.
Centre Hospitalier Départemental - Groupe Hospitalier Sud Réunion – Ile de la Réunion.

(****) Jean Pierre CAMBUS

Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier. Hématologie, Centre Hospitalier
Universitaire de Rangueil, Toulouse.

(*****) Gilbert GERARD

Directeur honoraire du centre départemental de transfusion sanguine de la Réunion

Bibliographie:

(1) Perrau J, Catteau C, Michault A, Parain C & Favier F. Economie de la Réunion N°129
mars 2007. Publication périodique de l'INSEE de l'Ile de la Réunion. Fin 2006, 300000
personnes avaient été atteintes par le Chikungunya.

(2) Harley D, Sleigh A, Ritchie S. Clin Microbiol Rev. 2001 Oct;14(4):909-32. Ross River
virus transmission, infection, and disease: a cross-disciplinary review.

- (3) Franssila R, Hedman K. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Dec;20(6):1139-57. Infection and musculoskeletal conditions: Viral causes of arthritis.
- (4) Carneiro SC, Cestari T, Allen SH, Ramos e-Silva M. *Clin Dermatol*. 2007 Mar-Apr;25(2):212-20. Viral exanthems in the tropics.
- (5) Mitchell CJ. *Parassitologia*. 1995 Dec;37(2-3):109-13. The role of *Aedes albopictus* as an arbovirus vector.
- (6) Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. *J Gen Virol*. 2000 Feb;81(Pt 2):471-9. Re-emergence of Chikungunya and O'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships.
- (7) PIALOUX G, GAÜZÈRE BA, JAURÉGUIBERRY S, STROBEL M. *Lancet Infect Dis*. 2007 May;7(5):319-27. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis.
- (8) Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J, Rovey C, Vaillant V, Minodier P, Brouqui P, Flahault A, Raoult D, Charrel RN. *Emerg Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1493-9. Novel chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands.
- (9) Higgs S. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2006 Summer;6(2):115-6. The 2005-2006 Chikungunya epidemic in the Indian Ocean.
- (10) Vitrac A. L'hétérovaccination: bases immunologiques, mise en oeuvre et perspectives. Thèse de doctorat en pharmacie. Toulouse: Université de Toulouse, 2009, 123 p.
- (11) McClain DJ, Pittman PR, Ramsburg HH, Nelson GO, Rossi CA, Mangiafico JA, Schmaljohn AL, Malinoski FJ. *J Infect Dis*. 1998 Mar;177(3):634-41. Immunologic interference from sequential administration of live attenuated alpha virus vaccines.