HAL
open science

Rougeole et facilitation dépendante des anticorps (ADE) : historique et mécanismes

Hélène Banoun

To cite this version:

Hélène Banoun. Rougeole et facilitation dépendante des anticorps (ADE) : historique et mécanismes. Exploratory Research and Hypothesis in Medicine, 2022, 000 (000), pp.000 - 000. 10.14218/ERHM.2022.00018 . hal-03668214

HAL Id: hal-03668214

https://hal.science/hal-03668214v1

Submitted on 14 May 2022

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.

Rougeole et facilitation dépendante des anticorps (ADE) : historique et mécanismes

Hélène Banoun (https://orcid.org/0000-0001-8391-7989)
Chercheur indépendant, retraité (ancien chargé de recherche INSERM), Marseille, France
Reçu : 07 février 2022 | Révisé : 07 mars 2022 | Accepté : 15 avril 2022 | Publié : 29 avril 2022
Exploratory Research and Hypothesis in Medicine 2022

doi: 10.14218/ERHM.2022.00018

Résumé

La facilitation dépendante des anticorps (ADE) est une réponse inadéquate à la réinfection ou à la vaccination. L'ADE a été décrite pour la grippe et la dengue : les patients déjà exposés sont susceptibles de développer une infection plus sévère lorsqu'ils sont exposés à un virus d'un autre type que le premier. Les anticorps vaccinaux semblent également être responsables d'un risque accru de maladie grave chez une personne naïve. Dans la COVID-19, l'ADE pourrait survenir et être causé par des anticorps acquis suite à une infection ou à une vaccination. L'aggravation de la maladie par la vaccination antirougeoleuse a été démontrée pour les vaccins à virus inactivés. Une rougeole atypique a également été décrite après le vaccin vivant atténué (LAV). Les mécanismes de l'ADE sont la pénétration dans les cellules de complexes virus-anticorps favorisés par les récepteurs FcγR ou du complément et par un déséquilibre entre les anticorps neutralisants et facilitants. Le rôle des anticorps maternels dans l'ADE a été suggéré après la vaccination antigrippale chez les porcelets. La facilitation de l'entrée du virus dans la cellule par la fixation du complément et un déséquilibre entre les taux d'anticorps anti-hémagglutinine et anti-protéine de fusion ont été suggérés comme mécanisme de la rougeole atypique après le vaccin inactivé. Les anticorps induits par le LAV actuel peuvent induire l'ADE in vitro en se liant au FcγR et par le même déséquilibre cité ci-dessus. Une campagne de vaccination récente lors d'une épidémie et l'histoire comparée de la rougeole avant et pendant l'ère vaccinale peuvent alerter sur un éventuel ADE par le LAV actuel : il pourrait être causé chez les nourrissons par des anticorps maternels et chez les adultes par une diminution de l'immunité vaccinale. L'amélioration des LAV actuels ou la mise au point d'un nouveau type de vaccin pourrait éliminer ce phénomène.

Introduction

Le phénomène de facilitation de l'infection dépendante des anticorps (ADE) est une réponse « inadéquate » à une infection due à une infection antérieure (ou vaccination) par un virus apparenté (ou peut-être une bactérie dans le cas de la coqueluche). Cette réponse est considérée comme inadéquate par l'immunologie théorique dans laquelle les anticorps ont un rôle protecteur contre l'infection. Cependant, lorsqu'ils sont infectés par la rubéole, la rougeole, la varicelle, le rhume, les oreillons et les poliovirus, les patients atteints d'agammaglobulinémie développent une maladie normale et sont parfaitement résistants aux réinfections, tout comme les personnes immunologiquement compétentes. [1] Cela montre que les anticorps ne sont pas indispensables pour combattre ces infections et acquérir une protection à vie contre elles. Théoriquement, le rôle des anticorps en général et plus spécifiquement dans les infections virales doit être repensé. [2]

Dans ce manuscrit, nous passerons en revue les virus qui provoquent un phénomène infectieux aggravé

(ou atypique) suite à un ADE dû à des anticorps acquis après une infection ou une vaccination.

Concernant la rougeole, l'ADE a été suggéré pour expliquer les cas de rougeole atypique survenant après un vaccin inactivé. De rares cas de rougeole atypique ont été rapportés après le vaccin vivant atténué (LAV). Une campagne de vaccination massive au milieu d'une épidémie a été suivie d'une flambée de décès chez les nourrissons et les jeunes enfants aux Samoa en 2019.

Les mécanismes proposés pour la rougeole atypique après le vaccin inactivé et après le LAV sont passés en revue pour expliquer les rares cas de rougeole atypique après le vaccin vivant. Le rôle des anticorps maternels peut expliquer les décès aux Samoa. Les stratégies vaccinales qui pourraient éviter ce phénomène seront brièvement discutées.

Contexte historique

Le phénomène de « péché originel antigénique » a été décrit pour la première fois à la fin des années 1940 : davantage de grippes ont été observées lors d'une infection par un virus sauvage hétérologue suite à une vaccination. Il s'agissait de la première mention du paradoxe d'une réponse immunitaire inadéquate chez des personnes précédemment infectées par un virus apparenté. [3], [4]

Dengue

Il s'agit d'une maladie transmise par le moustique *Aedes aegypti* (le moustique qui transmet la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et le Zika). Elle est causée par le virus de la dengue, un Flavivirus. La première observation d'une dengue plus sévère chez certains patients remonte à 1964 à Bangkok, en Thaïlande. [5]Ceci a été constaté : au début, la maladie était bénigne et classique, puis une aggravation a été constatée au bout de quelques jours. Cette dengue sévère était appelée dengue avec fièvre hémorragique (DHF). Cette forme de dengue a été observée chez les enfants de moins de 1 an et chez les patients présentant une réponse anticorps secondaire (patients avec des anticorps anti-dengue pré-infectieux indiquant une infection antérieure). Pour observer ce phénomène, un intervalle de 3 mois à 5 ans entre les infections successives était nécessaire. Chez les enfants de moins de 1 an, les cas ont été davantage observés entre 6 et 9 mois, lorsque les anticorps maternels étaient jugés insuffisants pour protéger l'enfant.

Les auteurs ont déjà noté qu'il était peu probable que la facilitation immunodépendante des maladies virales aiguës soit la propriété exclusive d'un seul groupe de virus. Ils ont fait référence à des observations similaires suite à des vaccinations contre la rougeole ou le virus respiratoire syncytial avec un vaccin inactivé suivies d'infections à virus sauvage. Nous verrons qu'ils avaient raison. Le même phénomène a été décrit à Cuba en 1981[6] . En1977, une épidémie de dengue a touché 500 000 personnes et en 1978, 44 % des Cubains avaient des anticorps anti-dengue. En 1981, une épidémie de dengue d'un autre sérotype (causée par un virus apparenté qui s'est éloigné d'un point de vue antigénique) s'est déclarée et a provoqué 116 143 hospitalisations. Les mêmes caractéristiques cliniques et immunologiques qu'en Thaïlande ont été observées (avec la dénomination DHF/DSS : dengue hémorragique suivie de dengue avec syndrome de choc).

La même équipe cubaine [7] explique en 2010 ces observations par le phénomène d'ADE, c'est-à-dire « l'amplification dépendante des anticorps ».

L'immunité contre la maladie est spécifique au type viral (il y en a 4 pour la dengue) et dure toute la vie. Il existe une immunité croisée avec d'autres sous-types qui diminue rapidement avec le temps. Chez les nourrissons, les anticorps maternels diminuent rapidement et passent par 3 phases : neutralisation du virus, facilitation de l'infection virale et dégradation des anticorps. Plus l'intervalle

entre les infections successives chez l'adulte et l'enfant est long, plus la maladie est grave, car le taux d'anticorps est plus faible. Les nourrissons contractent la dengue sévère lorsque le taux d'anticorps descend en dessous de 1/20. Il y a une facilitation de l'entrée du virus dans la cellule par des anticorps résiduels mais aussi une modification de l'expression des cytokines inflammatoires et des mécanismes antiviraux intracellulaires, l'immunité innée et adaptative sont altérées.

Mécanismes probables de l'ADE

Xu *et al* . [8] fournit un résumé des mécanismes de l'ADE dans certaines infections virales. La première explication proposée est celle de complexes formés par le virus et des anticorps, capables de se lier au récepteur FcR à la surface des cellules : cette liaison aurait entraîné une augmentation de l'entrée du virus. Les cellules impliquées capables de produire l'ADE dans ce cas sont les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et certains granulocytes. Cet ADE est principalement médié par les IgG, mais les IgM, IgE et IgA sont également capables de l'induire. L'ADE peut également être dû à l'activation du complément par le complexe virus-anticorps : l'entrée dans la cellule se fait alors par le récepteur du complément. De nombreux types de cellules expriment des récepteurs du complément à leur surface (le complément est un ensemble de protéines sériques impliquées dans les réactions immunitaires).[9] Il a été montré que cette voie facilite certaines infections virales (virus Ebola, certains Parvovirus). [10] Enfin, il existe l'iADE (intrinsic-ADE) qui modifie la réponse antivirale cellulaire suite à la liaison du Fc au FcR : l'expression de l'IFN-β et de l'IL-10 est modifiée. Taylor *et al* . [11] précisent que pour parvenir à la neutralisation d'une particule virale, il faut une concentration en anticorps supérieure à un certain seuil : en dessous de ce seuil, il peut y avoir une facilitation de l'infection (ADE).

L'ADE se retrouve pour de nombreux virus comme les alphavirus, les flavivirus (chikungunya, le virus de la rivière Ross, le virus du sindbis, la dengue et le virus du Nil occidental) et les virus respiratoires tels que le coronavirus. L'ADE ne survient que chez certains patients infectés et seulement pendant une courte période de temps en fonction du niveau d'anticorps. Concernant le virus de la grippe, le phénomène d'ADE a été mis en évidence lors d'infections successives, ou de vaccination préalable à une infection, ou via des anticorps maternels, et ce chez les animaux : rongeurs, furets, porcs. Dans le cas du virus respiratoire syncytial (RSV, Paramyxovirus, de la même famille que la rougeole), une maladie plus grave est observée chez les enfants vaccinés par rapport à ceux qui avaient eu la maladie auparavant. Pour le vaccin Ebola contenant une protéine de l'enveloppe virale, l'ADE a été décrit par fixation du complément : un grand nombre de types cellulaires deviennent ainsi cellules cibles du virus.

Wen *et al* . décrit les 5 mécanismes classiques présumés de l'ADE pour les coronavirus (contrairement au virus de la dengue, l'ADE dans le SRAS et le MERS ne sont pas déclenchés par une souche d'hétérovirus, mais il est certain que ces deux cas, l'ADE a des des influences négatives sur le corps humain et sont probablement un obstacle au développement des vaccins viraux) : concernant les 3 mécanismes décrits ci-dessus, Wen et al. distinguent 2 mécanismes différents impliquant le complément (C1-q ou C3 dépendant) et mentionne l'amélioration de la fusion des virus et des cellules via un changement de la conformation de la protéine virale par sa liaison avec anticorps. [12]

Les données de l'étude du SARS-CoV et d'autres virus respiratoires suggèrent que les anticorps anti-SARS-CoV-2 pourraient exacerber la COVID-19 par l'ADE. [13] Cet ADE a été démontré par des essais sur les animaux de vaccins contre le SRAS-CoV-1 à partir de 2003. [14] - [16] Récemment, des études sur le virus de la COVID-19 ont montré un mécanisme ADE non canonique indépendant des récepteurs Fc. Des anticorps dirigés contre un site spécifique sur le NTD (domaine N-terminal) de la protéine spike du SRAS-CoV-2 se sont avérés augmenter directement la liaison de l'ACE2 (enzyme de conversion de

l'angiotensine, récepteur de virus cellulaire) à la spike, augmentant ainsi l'infectivité du SRAS-CoV-2. [17–19]

Problème avec le vaccin contre la dengue Dengvaxia

L'incidence plus élevée de la dengue sévère chez les vaccinés (par rapport aux non vaccinés) avait été notée dans l'étude clinique de Sanofi dès 2015. [20] Des publications de 2016 ont mis en garde contre la campagne de vaccination massive entreprise aux Philippines en 2016-2017. [21, 22] Malgré cela, une campagne de vaccination massive a débuté en 2016 aux Philippines et a entraîné la mort de plus de 100 enfants de dengue sévère. [23] Désormais, l'OMS recommande de ne vacciner que les personnes déjà infectées par la dengue et non les personnes naïves à cette infection.

En 2017, deux articles ont été publiés dans *Science* qui exposent à nouveau ce phénomène. Ils décrivent le risque accru de dengue sévère chez les jeunes enfants vaccinés par rapport à ceux qui ont reçu un placebo. De plus, le grand nombre de cas de dengue sévère (DHF/DSS) chez les enfants de 6 à 12 mois, lorsque les anticorps maternels descendent en dessous d'un certain seuil, est cohérent avec l'hypothèse de l'ADE. Katzelnick démontre qu'une gamme spécifique de titres d'anticorps DENV (virus de la dengue) dans la circulation est en corrélation avec le risque de dengue sévère lors d'une infection ultérieure. [24] Feinberg [25] décrit l'ADE comme un mécanisme basé sur une liaison et une internalisation accrues de virions infectieux recouverts d'anticorps par des récepteurs Fc (FcR, sites de liaison d'anticorps exprimés par des cellules immunitaires spécifiques, y compris des cellules cibles du DENV).

Rougeole

La rougeole est une infection qui confère une protection à vie, [26, 27] et il n'y a qu'un seul sérotype de virus (il est admis que tous les sérums d'individus infectés ou vaccinés réagissent avec tous les virus de la rougeole, donc ce phénomène d'ADE n'est susceptible de se produire qu'à la suite d'un vaccin qui ne conférerait pas cette immunité forte et durable).

La présentation atypique et l'aggravation de la maladie par la vaccination contre la rougeole ont été démontrées et acceptées pour les premiers vaccins à virus inactivés en 1965 et plus tard. [28–31] La rougeole atypique [32] se présente sous la forme d'une éruption cutanée inhabituelle, d'une forte fièvre et d'une pneumonie. Elle a été décrite pour la première fois en 1965 et signalée comme une infection naturelle après l'utilisation d'un vaccin inactivé. L'éruption cutanée typique commence à la racine des cheveux et se propage au visage et au tronc, suivie des taches de Koplick. L'éruption atypique débute aux extrémités, sans les taches de Koplick. La rougeole typique apparaît entre 5 et 9 ans, atypique entre 10 et 14 ans.

La rougeole atypique a également été décrite dans les années 1970 après le LAV, [32–35] mais elle n'a pas toujours été plus sévère que la maladie classique. [36, 37]. Un cas de rougeole atypique a même été décrit chez un homme de 29 ans n'ayant jamais été vacciné contre la rougeole. [38] Selon Sabella, [39] la rougeole atypique peut survenir chez les personnes vaccinées avec le LAV ou chez les nourrissons qui ont des taux d'anticorps maternels résiduels. En Ukraine (2016) et aux Samoa (2019), la forte augmentation des cas juste après le début d'une campagne de vaccination massive en pleine épidémie n'a pas été expliquée et pourrait être envisagée à la lumière de l'un des mécanismes proposés plus haut (le rôle de anticorps maternels en dessous d'un certain seuil).[40, 41]

Mécanismes probables de la rougeole atypique

Dès 1967, Fulginiti *et al* . [30] ont proposé que la rougeole atypique puisse être due à des niveaux d'anticorps devenus trop faibles avec le temps : une hypersensibilité retardée induite par un vaccin inactivé peut entraîner une rougeole atypique lorsque les niveaux d'anticorps sont tombés trop bas et ne sont plus protecteurs. La réponse humorale accélérée au virus chez une personne ayant reçu le vaccin inactivé conduirait à la formation d'immun-complexes (virus-anticorps) se déposant dans les poumons avec des lésions tissulaires ultérieures. [42] Selon Frey et Krugman, [43] la rougeole atypique liée au vaccin inactivé se caractérise par le niveau élevé d'anticorps anti-HI (anti-hémagglutinine) maintenu pendant la convalescence, contrairement à la rougeole typique. Selon Polack *et al* . [44]chez le singe, le vaccin inactivé (et non le vaccin vivant) provoque une rougeole atypique lors d'un rechallenge. Contrairement aux anticorps induits par le LAV, ceux induits par le vaccin inactivé sont transitoires, de faible affinité, et leur avidité ne mûrit pas avec le temps. Après une infection par le virus de la rougeole, les personnes vaccinées avec le vaccin inactivé présentent des niveaux élevés d'anticorps fixant le complément : des complexes immuns anticorps-complément se déposent et provoquent une rougeole atypique, les anticorps de faible affinité produits sont incapables de neutraliser le virus en culture cellulaire . Le même auteur [45] a déclaré en 2007 que l'hypothèse la plus largement acceptée est que la rougeole atypique après vaccin inactivé résulte d'un déséquilibre de la réponse anticorps aux glycoprotéines du virus (hémagglutinine HA et protéine de fusion F ou hémolysine). La méthode d'inactivation du virus éliminerait des épitopes : les anticorps produits contre l'hémagglutinine du virus inactivé auraient un faible pouvoir neutralisant. L'incapacité des vaccins antirougeoleux inactivés à prévenir l'infection peut être due à l'absence d'un composant d'enveloppe responsable de la production d'anticorps anti-hémolysine (ou protéine de fusion).

Ce mécanisme ADE a été confirmé en 2006, cette fois avec le LAV. Dans une publication de la Mayo Clinic, [46] les auteurs montrent *in vitro*, sur des cellules humaines et murines, que les anticorps induits par le vaccin vivant atténué contre la rougeole sont capables d'induire l'ADE par liaison FcγR. Le virus du vaccin contre la rougeole peut neutraliser l'immunité préexistante par des anticorps facilitants : ce phénomène est dose-dépendant et se produit pour de faibles taux d'anticorps ou des anticorps de faible affinité (tels que ceux induits par la vaccination en raison de la diminution au fil du temps des taux d'anticorps). Les auteurs notent l'importance de l'équilibre entre les anticorps anti-H (hémagglutinine) qui favorisent l'ADE et les anticorps anti-F (protéine de fusion) qui empêchent l'ADE. L'intérêt de cette publication n'est pas de remettre en cause le vaccin mais de démontrer que l'immunité conférée par le vaccin n'empêche pas son utilisation comme agent anticancéreux (le virus de la rougeole aurait une activité sélective sur les tumeurs, sans endommager les tissus sains[47] ; on remarquera au passage dans cette publication que le virus vivant atténué du vaccin peut former des syncytiums de cellules fusionnées malgré la présence chez les malades d'anticorps anti-rougeole induits par un vaccin antérieur).

En résumé, le vaccin antirougeoleux inactivé est capable de provoquer une rougeole atypique, probablement liée à l'ADE, avec des mécanismes proposés impliquant le niveau et l'équilibre de certains types d'anticorps induits par le vaccin. De rares cas de rougeole atypique (pas toujours aggravés) ont été rapportés suite au LAV actuel, le même mécanisme a été proposé récemment. Cette rougeole atypique après LAV ne serait-elle pas plus fréquente ? Les cas pourraient passer inaperçus car ils ne sont pas toujours plus graves que la rougeole typique. Les rares cas de rougeole sévère observés à l'ère du vaccin ne pourraient-ils pas être dus à l'ADE ?

Pour tenter de répondre à cette question, il faut comparer la sévérité de la rougeole avant et après la vaccination de masse. À l'ère pré-vaccinale, pratiquement tous les enfants développaient la rougeole avant l'âge de 12 ans ; les jeunes femmes ont transmis leur forte immunité à leurs nouveau-nés. [48] À

l'ère des vaccins, la rougeole est une « maladie vaccinale de l'adulte » selon Gregory Poland, [49] et elle peut être assez sévère selon les statistiques 2019 du CDC : elle nécessite une hospitalisation dans 10 % des cas et entraîne des complications dans 5 % des cas. Aux États-Unis, du 1er janvier au 31 décembre 2019, 1 282 cas individuels de rougeole ont été confirmés dans 31 États. Parmi ces cas, 128 ont été hospitalisés et 61 ont signalé des complications, notamment une pneumonie et une encéphalite. Tous les cas de rougeole ont été causés par la rougeole de type sauvage D8 ou B3. Il est à noter que les virus vaccinaux de types A et ne circulent plus naturellement : les virus sauvages circulants sont de types différents. [50]

La rougeole à l'ère pré-vaccinale

Quelle était la gravité réelle de la rougeole à l'ère pré-vaccinale : 3 documents semblent indiquer une maladie bénigne en général et surtout dans la tranche d'âge où elle semble devenir préoccupante de nos jours, les jeunes adultes. Pour documenter la rougeole chez les jeunes adultes, il faut rechercher des épidémies dans des îles qui n'avaient pas eu de rougeole depuis longtemps et donc où la population adulte n'était pas immunisée.

Rougeole aux îles Féroé en 1846 : la plupart des décédés avaient moins de 1 an, voir page 21 du rapport, [26] on détectait ensuite un pic de mortalité entre 50 et 60 ans. Il n'y a pas eu d'augmentation de la mortalité entre 1 et 20 ans, mais elle a commencé à augmenter vers 30 ans (page 21). On a émis l'hypothèse que l'immunité à vie contre la rougeole dépendait de la stimulation répétée du système immunitaire par des rencontres avec un virus circulant : aux îles Féroé, il n'y avait pas eu d'épidémie entre 1781 et 1846 ; en 1846, les personnes de plus de 65 ans ne tombaient pas malades. Ainsi, des stimuli répétés ne sont pas nécessaires pour une immunité robuste, une seule rencontre avec le virus sauvage semble nécessaire.

Épidémie de rougeole en 1882 en Islande : [51]Lors de l'épidémie de 1882, après 35 ans sans rougeole, aucune rougeole atypique n'a été notée, aucune statistique n'est publiée mais il est entendu que la maladie était bénigne chez les patients âgés de 4 à 20 ans.

Épidémie de rougeole 1893 aux Samoa : [52] La plupart des décès étaient dus à des maladies gastro-intestinales, aucun décès n'a été observé lorsqu'un régime alimentaire approprié était suivi (les décès semblaient davantage dus à de mauvaises habitudes alimentaires). Il y avait eu 2 épidémies de grippe successives qui avaient fragilisé la population déjà très sensible aux infections respiratoires.

Fréquence des complications de la rougeole en 1963 : [53] Cette enquête menée en Angleterre et au Pays de Galles sur l'épidémie de rougeole entre le 1er janvier et le 30 avril 1963 visait à identifier les complications de la maladie. En voici un résumé : des complications ont été retrouvées chez 0,8% des cas de rougeole estimés au cours de cette épidémie, dont 0,16% étaient des pneumonies (7 enfants sont décédés dont 3 avec des comorbidités sévères), dont 0,04% étaient des complications neurologiques avec un total de 61 cas d'encéphalite (0,014% du total des cas de rougeole), les décès observés ont été retrouvés chez des personnes présentant des comorbidités sévères. À la suite de ces complications, aucune maladie neurologique chronique n'a été identifiée chez les personnes en bonne santé avant l'épidémie. Un enfant a subi un coma mais aucune séquelle significative n'a été signalée. Les personnes décédées étaient des personnes présentant une morbidité élevée avant l'épidémie. Pour rappel en 2019, la rougeole aux États-Unis entraîne des complications dans 5% des cas.

Il est difficile de comparer la période historique avec la période actuelle car la première est moins documentée et la médecine a fait d'énormes progrès depuis l'ère pré-vaccinale de la rougeole ; la comparaison de ces 2 ères n'exclut pas que dans de rares cas la vaccination soit capable de provoquer une rougeole sévère à des âges où elle ne le faisait pas à l'ère pré-vaccinale.

Dernière épidémie de rougeole aux Samoa

Le phénomène d'aggravation de l'infection par la vaccination peut-il expliquer la désastreuse épidémie de 2019 aux Samoa ? L'épidémie de rougeole d'octobre-novembre 2019 est décrite dans un article sur l'Aimsib. [41] En résumé, l'éclosion a été déclarée le 16 octobre 2019, après qu'un cas suspect a été identifié le 9 octobre, la campagne de vaccination de masse a commencé le 20 novembre 2019.

La figure 1 a été tracée avec les chiffres officiels du nombre cumulé de cas : la coïncidence entre le début de cette campagne de vaccination et l'inflexion de la courbe le 20 novembre peut être notée sur cette courbe. Les petites cassures de la courbe à ce moment sont dues aux chiffres incohérents constatés entre le 19 et le 22 novembre dans les rapports officiels et la grande presse anglo-saxonne. C'est le seul moment où les chiffres sont incohérents pendant toute l'épidémie. L'épidémie a commencé lentement juste avant la campagne de vaccination de masse, puis a explosé après le début de la vaccination de masse (si l'on se fie aux documents officiels qui notent la livraison de vaccins par l'UNICEF à partir du 1er octobre mais affirment que la vaccination de masse n'a commencé que le 20 novembre).

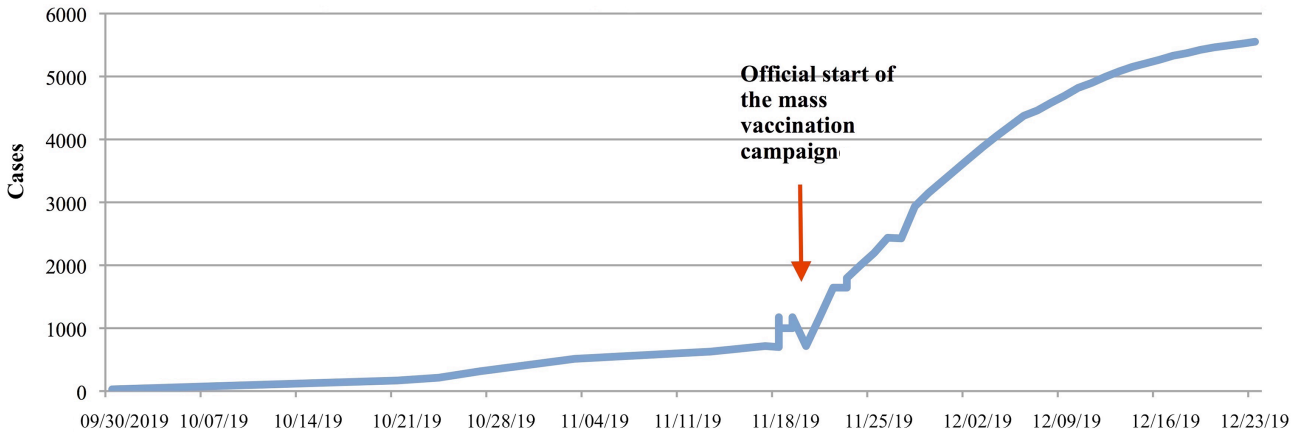

Fig. 1 Évolution de l'épidémie en fonction du temps des cas cumulés.

Les cas de rougeole lors de l'épidémie de Samoa (octobre-décembre 2019), ont été tracés au jour le jour selon les rapports officiels et dans la grande presse anglo-saxonne.

Une hypothèse concerne la vaccination des bébés à 6 mois. En effet, la campagne de vaccination qui a débuté le 20 novembre a atteint l'ensemble de la population dès l'âge de 6 mois. L'âge minimum de vaccination a été abaissé à partir du 8 novembre 2019 à 6 mois. Dans les études sur les enfants de 6 mois, les vaccins sont généralement injectés à fortes doses (pour compenser la réponse immunitaire plus faible des jeunes nourrissons ?). Mais l'OMS a recommandé en 1993 d'arrêter de vacciner systématiquement les enfants de 6 mois (certaines études ont montré trop de toxicité à cet âge). [48] Une grande partie des cas et des décès aux Samoa sont enregistrés chez les enfants de moins de 4 ans, contrairement aux autres îles de la région. Selon Yankov *et al* . [46] l'ADE peut s'expliquer par de faibles taux d'anticorps. La rougeole sévère observée aux Samoa chez les nourrissons et les jeunes enfants pourrait s'expliquer par des niveaux d'anticorps maternels devenus trop bas.

Le rôle des anticorps maternels

Le sang des nouveau-nés contient des anticorps maternels transmis soit par le placenta pendant la grossesse, soit par le lait maternel. [54] Ces anticorps peuvent provoquer un phénomène de facilitation

(ils augmentent la pneumonie induite), comme démontré chez les porcelets vaccinés dont les mères ont été vaccinées contre la grippe. [55] Concernant la rougeole, il semble qu'à 6 mois 99% des enfants aient un taux d'anticorps inférieur au seuil de protection évalué à 300 UI/ml. Ces enfants ont donc encore de faibles niveaux d'anticorps qui pourraient causer l'ADE. [56] Le transfert d'immunoglobulines de la mère au fœtus est bien documenté mais pourrait être étranger à l'immunité transmise; en effet, comme le soulignait Francis Macfarlane Burnet en 1968, [57] l'immunité contre la rougeole est indépendante des anticorps mais dépend uniquement de l'immunité cellulaire. [2] Ceci a également été montré pour le VSV(virus de la stomatite vésiculeuse). [58] Le transfert maternel de l'immunité cellulaire et humorale non liée aux immunoglobulines a été démontré. [59] Il est donc possible que de faibles niveaux d'anticorps maternels soient en partie responsables de cette épidémie post-vaccinale, en aggravant l'infection par le virus vaccinal vivant chez les bébés à Samoa.

Directions futures

La rougeole atypique pourrait s'expliquer par le phénomène de facilitation de l'infection par des anticorps vaccinaux dont le taux diminue avec le temps et qui présenteraient une moindre affinité avec les souches sauvages circulantes : le vaccin a été conçu contre un virus isolé dans les années 1960. Des virus sauvages circulent toujours, n'ont pas été éliminés par la vaccination et sont antigéniquement éloignés du virus vaccinal datant des années 1960 : [60] les souches actuellement en circulation, bien qu'appartenant au même sérovar, se sont éloignées de la souche vaccinale. Les souches circulantes du virus de la rougeole de type sauvage (génotypes B, C et D) peuvent être partiellement résistantes aux anticorps induits par le LAV qui concerne le génotype A. [61]

Les taux et la spécificité des anticorps présents chez les personnes atteintes de rougeole grave ou atypique vaccinées avec le vaccin atténué doivent être explorés. Si le mécanisme proposé par Yankov *et al* . [46] peut expliquer ces cas, alors il faut envisager de modifier le LAV : soit en l'adaptant aux souches actuellement en circulation, soit en supprimant les épitopes susceptibles d'induire des anticorps facilitants. Les différences dans les souches et le mode de production du LAV [62] doivent être étudiées concernant l'induction de la rougeole atypique ainsi que les différences génétiques qui peuvent affecter le type et le niveau d'anticorps produits. D'autres types de vaccins peuvent être envisagés : selon Polack *et al* . [63] un vaccin à ADN codant pour les glycoprotéines du virus de la rougeole ne provoque pas de rougeole atypique lors d'une provocation chez le singe. Les vaccins à sous-unités protéiques recombinantes ou les vaccins vectorisés offriraient une protection partielle mais pourraient être améliorés. [62]

Conclusion

Le vaccin inactivé contre la rougeole est susceptible de provoquer une rougeole atypique, probablement liée à l'ADE, avec des mécanismes proposés impliquant le niveau et l'équilibre de certains types d'anticorps induits par le vaccin. Dans les rares cas de rougeole atypique (pas toujours aggravés) rapportés suite au vaccin atténué actuel, le même mécanisme a été proposé récemment.

La rougeole semble être plus sévère à l'ère vaccinale et pas seulement à cause du phénomène de déplacement (de la petite enfance à l'âge adulte), puisque chez les jeunes adultes sans immunité la maladie semblait moins sévère à l'ère pré-vaccinale. Cette aggravation pourrait s'expliquer par le phénomène de facilitation de l'infection par les anticorps vaccinaux (ADE), dont le taux diminue avec le temps et qui présenteraient une moindre affinité avec les souches sauvages circulantes : le vaccin a

été conçu contre un virus isolé dans les années 1960. Les virus sauvages circulent toujours et sont antigéniquement éloignés du virus vaccinal datant des années 1960 : les souches circulantes du virus de la rougeole de type sauvage peuvent être partiellement résistantes aux anticorps induits par le vaccin vivant atténué.

Au cours de la campagne de vaccination massive au milieu de l'épidémie de rougeole de 2019 aux Samoa, les nombreux décès de nourrissons et de jeunes enfants pourraient être dus à un ADE causé par des niveaux insuffisants d'anticorps maternels facilitant l'infection par le vaccin vivant atténué. Ainsi, la facilitation pourrait se produire chez les nourrissons en raison de la persistance d'anticorps maternels à faible taux ou de faible affinité et chez les jeunes adultes en raison de la diminution des titres et/ou de la faible affinité des anticorps vaccinaux.

Les taux et la spécificité des anticorps présents chez les personnes atteintes de rougeole grave ou atypique vaccinées avec le vaccin atténué doivent être explorés et d'autres types de vaccins peuvent être envisagés.

Abréviations

ADE: antibody dependent enhancement

LAV : live attenuated vaccine, vaccin vivant atténué

Déclarations

Financement

aucun

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêts lié à cette publication.

Contributions des auteurs

Banoun H. est l'unique auteur.

Références

1 *BON RA, ZAK SJ. Les perturbations de la synthèse des gammaglobulines en tant qu'expériences de la nature. Pediatrics 1956;18(1):109-149* Voir l'article PubMed/NCBI

2 *Banoun H. Le rôle des anticorps à la lumière de la théorie de l'évolution. Journal Africain des Sciences Biologiques 2021;3(3):1-9* Voir l'article

3 *Francis T, Salk JE, Quilligan JJ. Expérience de la vaccination contre la grippe au printemps 1947 : un rapport préliminaire. Am J Public Health Nations Health 1947;37(8):1013-1016* Voir l'article PubMed/NCBI

4 *Francis T. Sur la doctrine du péché antigénique originel. Actes de l'American Philosophical Society 1960;104(6):572-578*

5 *Halstead SB. Observations liées à la pathogenèse de la dengue hémorragique. VI.*

Hypothèses et discussion. Yale J Biol Med 1970;42(5):350-362 PubMed/NCBI

6 *Kouri GP, Guzmán MG, Bravo JR, Triana C. Dengue hémorragique/syndrome de choc de la dengue : leçons de l'épidémie cubaine, 1981. Bull World Health Organ 1989;67(4):375-380 PubMed/NCBI*

7 *Guzman MG, Vazquez S. La complexité de l'amélioration dépendante des anticorps de l'infection par le virus de la dengue. Virus 2010;2(12):2649-2662 Voir l'article PubMed/NCBI*

8 *Xu L, Ma Z, Li Y, Pang Z, Xiao S. Amélioration dépendante des anticorps : problèmes inévitables dans le développement de vaccins. Adv Immunol 2021;151:99-133 Voir l'article PubMed/NCBI*

9 *Fonseca MI, Carpenter PM, Park M, Palmarini G, Nelson EL, Tenner AJ. Le C1qR(P), un récepteur des cellules myéloïdes dans le sang, est principalement exprimé sur les cellules endothéliales des tissus humains. J Leukoc Biol 2001;70(5):793-800 PubMed/NCBI*

10 *von Kietzell K, Pozzuto T, Heilbronn R, Grössl T, Fechner H, Weger S. Amélioration médiée par les anticorps de l'absorption du parvovirus B19 dans les cellules endothéliales médiée par un récepteur du facteur du complément C1q. J Virol 2014;88(14):8102-8115 Voir l'article PubMed/NCBI*

11 *Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Dinh LV, King NJ, récepteurs Mahalingam S. Fc dans l'amélioration dépendante des anticorps des infections virales. Immunol Rev 2015;268(1):340-364 Voir l'article PubMed/NCBI*

12 *Wen J, Cheng Y, Ling R, Dai Y, Huang B, Huang W, et al. Amélioration du coronavirus dépendante des anticorps. Int J Infect Dis 2020;100:483-489 Voir l'article PubMed/NCBI*

13 *Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Amélioration dépendante des anticorps et vaccins et thérapies contre le SRAS-CoV-2. Nat Microbiol 2020;5(10):1185-1191 Voir l'article PubMed/NCBI*

14 *Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, et al. Un vaccin contre le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère à double inactivation offre une protection incomplète chez la souris et induit une réponse pulmonaire pro-inflammatoire éosinophile accrue lors de la provocation. J Virol 2011;85(23):12201-12215 Voir l'article PubMed/NCBI*

15 *Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. L'immunisation avec les vaccins contre le coronavirus du SRAS conduit à une immunopathologie pulmonaire lors d'un défi avec le virus du SRAS. PLoS One 2012;7(4):e35421 Voir l'article PubMed/NCBI*

16 *Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, et al. Une immunisation antérieure avec la protéine de nucléocapside du coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) provoque une pneumonie grave chez les souris infectées par le SRAS-CoV. J Immunol 2008;181(9):6337-6348 Voir l'article PubMed/NCBI*

17 *Liu Y, Arase N, Kishikawa J, Hirose M, Li S, Tada A, et al. La variante SARS-CoV-2 Delta est sur le point d'acquérir une résistance complète aux vaccins à pointes de type sauvage. bioRxiv 2021:2021.08.22.457114 Voir l'article*

18 *Liu Y, Soh WT, Kishikawa JI, Hirose M, Nakayama EE, Li S, et al. Un site améliorant l'infectiosité sur la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 ciblée par des anticorps. Cellule 2021;184(13):3452-3466.e18 Voir l'article PubMed/NCBI*

19 *Yahi N, Chahinian H, Fantini J. Les anticorps anti-SARS-CoV-2 favorisant l'infection*

reconnaissent à la fois la souche originale Wuhan/D614G et les variantes Delta. Un risque potentiel pour la vaccination de masse ?. J Infect 2021;83(5):607-635 Voir l'article PubMed/NCBI

20 *Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacité et innocuité à long terme d'un vaccin contre la dengue dans les régions d'endémie. N Engl J Med 2015;373(13):1195-1206 Voir l'article PubMed/NCBI*

21 *Martínez-Vega RA, Carrasquila G, Luna E, Ramos-Castañeda J. ADE et vaccination contre la dengue. Vaccine 2017;35(32):3910-3912 Voir l'article PubMed/NCBI*

22 *Swaminathan S, Khanna N. Développement du vaccin contre la dengue : Scénarios mondiaux et indiens. Int J Infect Dis 2019;84S:S80-S86 Voir l'article PubMed/NCBI*

23 *Carol Isoux. Les décès d'enfants philippins sont-ils liés au vaccin contre la dengue ?. Poste du matin de la Chine du Sud. 2019. Disponible sur : https://www.scmp.com/magazines/post-magazine/long-reads/article/3006712/philippines-suspicion-dengue-vaccine-linked . Consulté le 27 janvier 2022*

24 *Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Amélioration dépendante des anticorps de la dengue sévère chez l'homme. Science 2017;358(6365):929-932 Voir l'article PubMed/NCBI*

25 *Feinberg MB, Ahmed R. Faire progresser le développement du vaccin contre la dengue. Science 2017;358(6365):865-866 Voir l'article PubMed/NCBI*

26 *Panum PL. Observations faites lors de l'épidémie de rougeole aux îles Féroé en 1846. New York : American Publishing Association, 1940 Disponible sur : http://www.med.mcgill.ca/epidemiology/courses/EPIB591/Fall%202010/mid- term %20presentations/Paper9.pdf . Consulté le 27 janvier 2022*

27 *STOKES J, REILLY CM, BUYNAK EB, HILLEMAN MR. Etudes immunologiques de la rougeole. Am J Hyg 1961;74:293-303 Voir l'article PubMed/NCBI*

28 *Nichols EM. Syndrome de rougeole atypique : un problème persistant. Am J Public Health 1979;69(2):160-162 Voir l'article PubMed/NCBI*

29 *Martin DB, Weiner LB, Nieburg PI, Blair DC. Rougeole atypique chez les adolescents et les jeunes adultes. Ann Intern Med 1979;90(6):877-881 Voir l'article PubMed/NCBI*

30 *Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, Kempe CH. Réactivité altérée au virus de la rougeole. Rougeole atypique chez les enfants préalablement vaccinés avec des vaccins inactivés contre le virus de la rougeole. JAMA 1967;202(12):1075-1080 Voir l'article PubMed/NCBI*

31 *Rauh LW, Schmidt R. Immunisation contre la rougeole avec un vaccin à virus tué. Titres d'anticorps sériques et expérience de l'exposition à l'épidémie de rougeole. Am J Dis Child 1965;109:232-237 Voir l'article PubMed/NCBI*

32 *Cherry JD, Feigin RD, Lobes LA, Shackelford PG. Rougeole atypique chez les enfants précédemment immunisés avec des vaccins atténués contre le virus de la rougeole. Pédiatrie 1972;50(5):712-717 PubMed/NCBI*

33 *St Geme JW, George BL, Bush BM. Rougeole naturelle exagérée suite à une immunisation par un virus atténué. Pédiatrie 1976;57(1):148-149 PubMed/NCBI*

34 *Chatterji M, Mankad V. Échec du vaccin viral atténué dans la prévention de la rougeole atypique. JAMA 1977;238(24):2635 PubMed/NCBI*

35 *Nichols EM. Syndrome de rougeole atypique : un problème persistant. Am J Public Health 1979;69(2):160-162 Voir l'article PubMed/NCBI*

36 *Atrasheuskaya AV, Blatun EM, Neverov AA, Kameneva SN, Maksimov NL, Karpov IA, et al. Rougeole à Minsk, Biélorussie, 2001-2003 : paramètres cliniques, virologiques et sérologiques. J Clin Virol 2005;34(3):179-185 Voir l'article PubMed/NCBI*

37 *Artimos de Oliveira S, Jin L, Siqueira MM, Cohen BJ. Rougeole atypique chez un patient vacciné deux fois contre la rougeole : transmission par un contact familial non vacciné. Vaccine 2000;19(9-10):1093-1096 Voir l'article PubMed/NCBI*

38 *Melenotte C, Cassir N, Tessonnier L, Brouqui P. Syndrome de rougeole atypique chez l'adulte : toujours présent. BMJ Case Rep 2015;2015:bcr2015211054 Voir l'article PubMed/NCBI*

39 *Sabella C. Rougeole : pas seulement une éruption cutanée chez l'enfant. Cleve Clin J Med 2010;77(3):207-213 Voir l'article PubMed/NCBI*

40 *AIMSIB. La vaccination contre la rougeole expliquée par un spécialiste en immuno-infectiologie. Disponible sur : https://www.aimsib.org/2019/05/26/la-vaccination-anti-rougeole-expliquee-par-une-specialiste-en-immuno-infectiologie/ . Consulté le 26 mai 2019*

41 *Emma Kahn. Flambée de rougeole aux Samoa, notifier l'OMS et l'UNICEF (en français). AIMSIB ; 2022. Disponible sur : https://www.aimsib.org/2020/01/05/flambee-de-rougeole-aux-samoa-prevenez-loms-et-lunicef/ . Consulté le 5 janvier 2020*

42 *Pneumonie dans la rougeole atypique. Br Med J 1971;2(5756):235 Voir l'article*

43 *Frey HM, Krugman S. Syndrome de rougeole atypique : aspects hépatiques, pulmonaires et immunologiques inhabituels. Am J Med Sci 1981;281(1):51-55 Voir l'article PubMed/NCBI*

44 *Polack FP, Hoffman SJ, Crujeiras G, Griffin DE. Rôle des anticorps non protecteurs fixant le complément avec une faible avidité pour le virus de la rougeole dans la rougeole atypique. Nat Med 2003;9(9):1209-1213 Voir l'article PubMed/NCBI*

45 *Polak FP. La rougeole atypique et la maladie à virus respiratoire syncytial (ERD) améliorée simplifiées. Pediatr Res 2007;62(1):111-115 Voir l'article PubMed/NCBI*

46 *Iankov ID, Pandey M, Harvey M, Griesmann GE, Federspiel MJ, Russell SJ. L'amélioration de l'infection par le virus de la rougeole médiée par les anticorps immunoglobulines g peut contourner la réponse immunitaire antivirale protectrice. J Virol 2006;80(17):8530-8540 Voir l'article PubMed/NCBI*

47 *Heinzerling L, Künzi V, Oberholzer PA, Kündig T, Naim H, Dummer R. Le virus de la rougeole oncolytique dans les lymphomes cutanés à cellules T produit des réponses immunitaires antitumorales in vivo et cible les cellules tumorales résistantes à l'interféron. Blood 2005;106(7):2287-2294 Voir l'article PubMed/NCBI*

48 *Galazka AM, Milstien JB, Robertson SE, Cutts FT. Immunisation WEP sur les bases immunologiques de l'immunisation. OMS; 1993. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/handle/10665/58891 . Consulté le 27 janvier 2022*

49 *Haelle T. Le chercheur sur les vaccins, Gregory Poland, déclare que le vaccin contre la rougeole est incroyablement efficace mais pas parfait. Forbes ; 2015. Disponible sur : https://www.forbes.com/sites/tarahaelle/2015/02/05/on-measles-and-the-mmr-vaccine-a-conversation-with-vaccine-researcher-gregory-poland / . Consulté le 27 janvier 2022*

50 *Centres pour le Contrôle et la Prévention des catastrophes. Cas et épidémies de rougeole. 2020. Disponible sur : https://web.archive.org/web/20200318185000/https://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html . Consulté le 27 janvier 2022*

51 *Paterson CE. Notes sur la récente épidémie de rougeole en Islande. Edinb Med J 1882;28(6):508-510* PubMed/NCBI

52 *Davies SH. Épidémie de rougeole à Samoa. Br Med J 1894;1(1742):1077* Voir l'article PubMed/NCBI

53 *Miller DL. Fréquence des complications de la rougeole, 1963. rapport d'enquête nationale du service de laboratoire de santé publique en collaboration avec la société des médecins hygiénistes. Br Med J 1964;2(5401):75-78* Voir l'article PubMed/NCBI

54 *Niewiesk S. Anticorps maternels : signification clinique, mécanisme d'interférence avec les réponses immunitaires et stratégies de vaccination possibles. Front Immunol 2014;5:446* Voir l'article PubMed/NCBI

55 *Kitikoon P, Nilubol D, Erickson BJ, Janke BH, Hoover TC, Sornsen SA, et al. La réponse immunitaire et l'interférence des anticorps maternels à une infection hétérologue par le virus de la grippe porcine H1N1 après la vaccination. Vet Immunol Immunopathol 2006;112(3-4):117-128* Voir l'article PubMed/NCBI

56 *Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Déclin précoce des anticorps maternels contre la rougeole à l'ère de l'élimination de la rougeole : étude longitudinale. BMJ 2010;340:c1626* Voir l'article PubMed/NCBI

57 *Burnet FM. La rougeole comme indice de la fonction immunologique. Lancet 1968;2(7568):610-613* Voir l'article PubMed/NCBI

58 *Moseman EA, Iannacone M, Bosurgi L, Tonti E, Chevrier N, Tumanov A, et al. Le maintien des cellules B des macrophages du sinus sous-capsulaire protège contre une infection virale mortelle indépendante de l'immunité adaptative. Immunité 2012;36(3):415-426* Voir l'article PubMed/NCBI

59 *Cabinian A, Sinsimer D, Tang M, Zumba O, Mehta H, Toma A, et al. Transfert de cellules immunitaires maternelles par l'allaitement maternel : les lymphocytes T cytotoxiques maternels présents dans le lait maternel se localisent dans les plaques de Peyer du nourrisson allaité. PLoS One 2016;11(6):e0156762* Voir l'article PubMed/NCBI

60 *Freymuth F, Dina J, Parent du Chatelet I, Mourez B, Waku-Kouomou D, Vabret A. La rougeole et son virus (en français). Virologie 2011;15(1):6-22* Voir l'article

61 *Klingele M, Hartter HK, Adu F, Ammerlaan W, Ikusika W, Muller CP. Résistance des isolats récents de virus de la rougeole de type sauvage à la neutralisation médiée par les anticorps par les vaccinés avec des anticorps. J Med Virol 2000;62(1):91-98* Voir l'article PubMed/NCBI

62 *Griffin DE, Pan CH, Moss WJ. Vaccins contre la rougeole. Front Biosci 2008;13:1352-1370* Voir l'article PubMed/NCBI

63 *Polack FP, Lee SH, Permar S, Manyara E, Nousari HG, Jeng Y, et al. Immunisation ADN réussie contre la rougeole : un anticorps neutralisant contre l'hémagglutinine ou la glycoprotéine de fusion protège les macaques rhésus sans signe de rougeole atypique. Nat Med 2000;6(7):776-781* Voir l'article PubMed/NCBI