

12^{EMES} RENCONTRES NORD-SUD

PROMOTEUR : IMEA, IRD & REACTING

COORDONATEURS : PRS. PIERRE MARIE GIRARD, ERIC DELAPORTE & YAZDAN YAZDANPANA

FINANCEMENT : GILEAD, JANSSEN, BRISTOL-MYERS SQUIBB, MSD ET ViiV

Section analytique : 7421/22/23PMG20mba

Objectif : animation du réseau des investigateurs de l'IMEA et de ses partenaires



12^{EMES} RENCONTRES NORD-SUD

21 novembre 2018, Paris

« **CONTROLE DES EMERGENCES ET DE LA RESISTANCE AUX ANTI-INFECTIEUX AU SUD** »

Avec le soutien des laboratoires **GILEAD, BRISTOL-MYERS SQUIBB, JANSSEN, ViiV & MSD**

Comité scientifique : Antoine Andremont, Eric DELAPORTE, Serge EHOLIE, Jacques LE BRAS, Pierre-Marie GIRARD, Béatrice GADALETA, Jacques LE BRAS, Ibra NDOYE, Gilles RAGUIN, Francois SIMON, Yazdan YAZDANPANA

Compte rendu

Session I : Résistances microbiennes périnatales et chez l'enfant au Sud

Epidémiologie mondiale des résistances aux bacilles Gram Négatifs

Antoine Andremont (IMEA)

L'OMS a défini des priorités de prise en charge pour trois bactéries essentielles : *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes et les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et aux C3G. Peu d'études ont été menées sur l'antibiorésistance et celles disponibles concernent uniquement 15% de la population mondiale.

Les prévisions de mortalité attribuable aux BMR sont très préoccupantes (2.5 millions de morts potentiels entre 2015 et 2020, selon une étude de l'OCDE). Les données de l'OCDE montrent que les bactériémies sont plus graves aux âges extrêmes de la vie. Un lavage correct des mains, des outils diagnostiques permettant de différencier l'origine virale ou bactérienne d'une infection et une antibiothérapie adaptée permettraient de réduire la mortalité et le poids de la résistance aux antibiotiques et pourrait coûter moins de 2 US\$/patient/an.

Une étude menée dans l'UE a estimé que la mortalité imputable à la résistance bactérienne de certains des germes les plus fréquents était de 33 000 morts, similaire à celle cumulée de la grippe, la tuberculose et le VIH en 2015 et en augmentation depuis 2007 ([Cassini, Lancet Infec Dis, 2018](#)). Ces données suggèrent que la résistance est partiellement corrélée au niveau de richesse du pays avec une fréquence accrue dans les pays les moins dotés. Une étude menée en Inde montre que la mortalité est 2 à 3 fois plus élevée en cas de multi

résistance bactérienne ([Gandra, CID, 2018](#)). Une seule étude a évalué la morbidité liée à la multi résistance au niveau mondial ([Temkin, Lancet Global Health 2018](#)) et retrouve, après extrapolation, 36 à 50 millions d'infections sévères à *E coli* ou *Klebsiella* résistants aux C3G et 2.8 à 3.1 millions d'infections sévères à *E coli* ou *Klebsiella* résistants aux carbapénèmes. Si l'on compare ces données à celles des grandes pandémies telles que sida, tuberculose et paludisme, l'élargissement de la répartition des financements internationaux vers la réponse à la résistance bactérienne s'impose.

Tuberculose (TB) résistante chez l'enfant

Christian Lienhardt (Université de Montpellier, IRD)

En 2017, sur un total mondial de 10 millions de nouveaux cas de tuberculose, on dénombre 1 million de cas chez les moins de 15 ans (dont 50% chez les moins de 5 ans) avec une mortalité estimée à 233 000 par an. Peu de données sont disponibles sur la TB multi résistante (MDR) chez l'enfant mais elle concernerait 25 000 enfants dont moins de 10% ont accès au traitement.

Le diagnostic de TB MDR chez l'enfant est difficile et repose en priorité, comme chez l'adulte sur le Genexpert™ effectué sur les crachats. Le diagnostic moléculaire de résistance à la rifampicine par Xpert MTB/RIF *Ultra* assay est capital avant de débiter le traitement (recommandations OMS 2013 et 2017). En cas de résistance détectée, des tests moléculaires type LPA (line probe assay) sont maintenant préconisés pour déterminer la sensibilité aux autres anti-TB à la place des cultures.

Les recommandations du traitement de la TB MDR ont été révisées en 2018 par l'OMS et préconisent un traitement individualisé, avec des anti-TB uniquement par voie orale, une surveillance des effets secondaires et de l'efficacité. Les traitements recommandés sont de préférence des molécules du groupe A et B, voire C si les molécules A et B ne peuvent être prescrites. Les nouveaux anti-TB pourraient être prescrits mais les données chez l'enfant (pharmacocinétiques notamment) sont peu nombreuses. Dans une étude sur les issues de traitement des TB MDR ([Haraus, Plos Med, 2018](#)), on notait un succès du traitement de 75%, une mortalité de 11%, et un échec de traitement de 2% chez 975 enfants.

Le risque de développement de la TB chez les enfants en contact avec un cas de TB MDR au sein du ménage est élevé : on l'estime à 8% dans les 3 ans, avec une concordance des souches de 75 à 88% ([Shah, CID, 2014](#)). Des essais de traitement *préventif* avec delamanide et levofloxacine sont en cours.

Au total, la TB MDR peut être traitée et prévenue chez l'enfant mais l'accès au traitement reste un problème majeur. Des études doivent être poursuivies afin de développer des formes galéniques adaptées aux enfants et obtenir des données de pharmacocinétique et de dosage optimal des nouveaux anti-TB dans cette population. La recherche pour améliorer les méthodes diagnostiques et de détection des résistances tant en termes de performance que de simplification technique doit se poursuivre.

L'antibiorésistance et l'infection chez les nouveau-nés au Sud

Bich-Tram Huynh (Institut Pasteur, Paris)

Neonatal infections and antibiotic resistance in low income countries - Evidence from a multicentric community-based cohort study in Madagascar, Senegal and Cambodia.

Huynh BT. 1, de Lauzanne A. 2, Herindrainy P.3, Borand L. 2, Kermorvant-Duchemin E. 4, Vray M. 5, Seck A. 5, Ndir A. 5, Padget M. 1, Tarantola A2., Touch S. 6, Piola P. 3, Kerléguer A. 2, Randrianirina F. 3, Collard JM.3, Delarocque-Astagneau E. 1 Guillemot D. 1
1)INSERM, UVSQ, Institut Pasteur, France ; 2)Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodia ; 3)Pasteur Institute in Madagascar, Madagascar ; 4)Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, France-Université Paris Descartes, France ; 5) Institut Pasteur de Dakar ; 6)CDC Department at Ministry of Health Cambodia

Almost 3 million neonatal deaths occurred each year, mostly in low income countries (LICs), and around a quarter of which are due to severe infection. LICs combine a number of risk factors leading to emergence and spread of multidrug-resistant bacteria. In these settings, data on the burden of neonatal infection is scarce and there is a particular lack of data regarding infections occurring in the community, which may dif-

fer from cases admitted to the hospital. Data are needed for these countries to prioritize interventions to decrease neonatal infections.

To fill these gaps, we conducted a community-based prospective cohort of 2500 newborns between September 2012 and April 2018, in rural and urban areas, in Madagascar, Cambodia and Senegal.

Incidence, etiologies, antimicrobial drug-resistance patterns and outcomes of neonatal infections in the community will be presented. Also, prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* and *agalactiae streptococcus* carriage among pregnant women and the potential role of the mother as a reservoir of transmission to the neonates will be discussed.

These results should help the implementation of interventions in LICs to improve the prevention, early diagnosis, and case management of neonatal infections to decrease neonatal mortality.

Stratégie de réduction de la prescription des antimicrobiens en Afrique

Valérie D'Acromont (Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel & University hospital, Lausanne)

Chaque année, 3.3 millions d'enfants meurent d'un épisode fébrile aigu. Cependant, il existe une sur-prescription d'antibiotiques et de traitements contre le paludisme dans les centres de santé souvent liés aux difficultés diagnostiques devant une fièvre. Les conséquences des sur-prescriptions d'antibiotiques sont les effets secondaires, la destruction de la flore intestinale et l'augmentation de résistance aux antibiotiques. Pour améliorer la prise en charge des patients, il convient d'identifier ou de développer des tests diagnostiques et des outils pour guider le clinicien dans sa prise de décision diagnostique et thérapeutique.

Après revue de la littérature sur les prévalences des maladies fébriles, analyse de prédicteurs cliniques, études de biomarqueurs de sévérité, un algorithme de 2^{ème} génération appelé e-POCT a été créé et mis sur tablette pour être facilement utilisé par les infirmiers et les médecins en centre de santé ([Keitel, Plos med, 2017](#)).

Cet algorithme repose sur un examen clinique détaillé, les mesures suivantes par tests rapides auprès du patient : saturation artérielle en oxygène, glycémie, taux d'hémoglobine, test rapide pour le paludisme, C Reactive Proteine, et procalcitonine. A l'aide de ces paramètres, cet algorithme évalue la sévérité et donc aide à la décision de référer à l'hôpital ou de traiter en ambulatoire, propose un ou plusieurs diagnostics et guide dans la décision de donner (et surtout de ne pas donner) un antimicrobien. Les traitements antibiotiques (et antimalariques) proposés par l'algorithme, à l'issue du diagnostic, répondent aux recommandations de l'OMS.

Les performances de l'utilisation de cet algorithme se sont révélées supérieures à celle de la pratique de routine (plus de guérison : 98% versus 95%, et moins de prescription d'antibiotiques : 11% versus 95%) ([Keitel, Plos Med, 2017](#)). Ce nouveau moyen électronique d'aide à la décision a donc permis d'améliorer la qualité des soins et l'utilisation des ressources. Il s'agit d'un projet dynamique dont les performances peuvent être améliorées en fonction des nouveaux diagnostics ou des nouvelles données épidémiologiques rentrées dans la base à partir des tablettes.

Cet outil a été très bien accueilli par le personnel soignant. Interrogé sur son ressenti, le personnel estime que cet outil a permis d'améliorer leurs connaissances, de leur donner confiance en soi et autonomie, d'améliorer la communication, d'apporter de la transparence dans les prescriptions.

Paludisme résistant

Pascal Ringwald (WHO Global Malaria Program)

Les traitements combinés à base d'artémisinine (ACT) sont recommandés en première ligne du traitement contre le paludisme non compliqué par l'OMS. La résistance est définie comme la capacité du parasite à survivre malgré l'administration du traitement à la dose adaptée. La multi résistance (MDR) est définie comme la résistance à plus de 2 classes d'antipaludiques.

L'artémisinine a été développée à partir d'une plante chinoise. Sa demi-vie très courte permet de réduire la biomasse parasitaire mais pas d'assurer une cure complète. Le rôle du médicament partenaire dans les ACT est de détruire les parasites résiduels. Il existe 6 médicaments partenaires. Les marqueurs de résistance à

l'artémisinine sont situés sur le gène K13 et sont corrélés à une résistance in vitro et in vivo. Les marqueurs génétiques de la résistance sont différents selon les pays (mutation 580 pour le Cambodge, Laos, Viet Nam, 446 pour la Birmanie ([Miotto, Nature Genetics, 2015](#))).

Il n'existe en fait pas de résistance totale à l'artémisinine mais une résistance partielle qui se traduit par une réponse moins rapide au traitement sans échec thérapeutique si le médicament partenaire reste efficace. Les tests d'efficacité thérapeutique au 28^e J et 42^e J montrent ainsi une efficacité > 95% même quand la résistance partielle à l'artémisinine est génétiquement fixée (> 80%) ce qui souligne le rôle prépondérant du médicament partenaire. En cas de résistance au médicament partenaire et de sensibilité à l'artémisinine, il y a un risque d'échec thérapeutique. En cas de résistance à l'artémisinine et au médicament partenaire, il y a un haut risque d'échec thérapeutique. C'est pourquoi, en cas de résistance à l'artémisinine et au traitement partenaire recommandé dans un pays, il est indispensable de mettre rapidement à disposition de nouvelles ACT. Cependant, il existe parfois des retards logistiques importants. Ainsi, au Cambodge, suite à la détection de souches résistantes à la pipéraquline et à l'artémisinine, 3 années ont été nécessaires avant de disposer de nouvelles ACT ([Imwong, Lancet Inf Dis, 2017](#); [Witkowski, Lancet Inf Dis, 2016](#)). Actuellement, les souches de paludisme sont résistantes à 4 ACT au Cambodge.

Au total, la surveillance et la détection d'émergence de foyers de résistance à l'artémisinine et aux traitements partenaires est nécessaire et doit être renforcée en Asie mais aussi dans le reste du monde. Dès que les premiers signes de résistance apparaissent, il est capital de changer au plus vite les recommandations de traitement. Certains chercheurs ont suggéré, pour limiter l'émergence des résistances, d'avoir plusieurs premières lignes de traitement avec ACT ou de faire des rotations d'ACT

Apport du laboratoire dans la prise en charge de l'enfant infecté en zone rurale des pays en développement

Olivier Vandenberg (Université Libre de Bruxelles)

Les laboratoires situés en zone rurale ont souvent des équipements seulement basiques et sont gérés par un technicien isolé, pas toujours expert en microbiologie, éloigné des recommandations et ne permettent donc pas de fournir de données de surveillance.

Une étude rétrospective a été menée dans un hôpital pédiatrique dans le Sud Kivu en RDC, dans lequel les capacités du laboratoire ont été renforcées. L'objectif était d'étudier l'impact sur la gestion des infections à salmonelles. Tous les enfants venant pour suspicion de bactériémie étaient inclus dans l'étude. Entre 2002 et 2006, 1528 hémocultures ont été réalisées et 388 d'entre elles étaient positives dont 60% à salmonelles ([Vandenberg, PIDJ, 2010](#)). Les antibiogrammes sur disque de diffusion ont montré 92% de multirésistance aux antibiotiques de première ligne selon les recommandations locales. Un grand nombre de ces infections étaient nosocomiales en raison du partage des lits et des défauts d'hygiène. La plupart des enfants consultant pour fièvre étaient également dénutris. A l'issue de cette étude, des recommandations ont été émises : lutter contre la malnutrition, promouvoir le lavage des mains, débiter les antibiotiques après réalisation des hémocultures, adapter les antibiotiques en fonction des résultats de l'antibiogramme. Cette étude a permis d'améliorer les pratiques de prescription d'antibiotiques mais l'impact sur la survie n'a pas été démontré probablement en raison des nombreux perdus de vue.

Le laboratoire peut aussi jouer un rôle important dans la gestion de certaines épidémies comme l'épidémie de méningite à méningocoque en RDC dont le typage de la souche a permis ensuite de vacciner les sujets contacts ([Zozo, ICID, 2002](#)).

Les barrières à l'implémentation de laboratoire en milieu rural sont les problèmes logistiques, la stabilité des réactifs, les procédures compliquées, le coût des équipements, les normes ([Ombelet, Lancet Infect Dis, 2018](#)). Les besoins indispensables pour installer un laboratoire sont donc un équipement « tropicalisé » avec matériel résistant à la poussière, à la chaleur, une identification des bactéries rationalisée, une priorisation des prélèvements (LCR, hémocultures), des procédures de laboratoire compréhensibles. Le projet « Minilab » de MSF répond à ces exigences : transportable, simple, facile d'utilisation, respectant l'environnement.

Au total, un laboratoire de microbiologie à capacité renforcée, dans un pays à faible revenu, a un impact positif sur la prise en charge du patient, sur la gestion des épidémies et permet de fournir des données de surveillance microbiologiques. Il doit s'appuyer sur les anciennes et nouvelles méthodes.

Session 2

VIH : nouveaux enjeux des résistances primaires au Sud

Transmission du VIH : PREP et TASP en Afrique Subsaharienne

Beatrijs Vuylteke (ITM, Anvers)

Il existe de multiples outils de prévention contre le VIH qu'il faut souvent combiner : circoncision, préservatifs, traitement des IST, dépistage et traitement, changement de comportement, TPE (traitement post exposition), TasP (Treatment as Prevention), PrEP (prophylaxie pré-exposition).

Le TasP a été évalué dans l'étude HPNT052 dans laquelle 1700 couples sérodiscordants recevaient un traitement immédiat ou différé lorsque CD4 était entre 350-550. Cette étude retrouvait une réduction de transmission de 96% en cas de traitement immédiat. En 2016, l'étude Partner n'a retrouvé aucune transmission d'infection VIH chez le partenaire séronégatif dans des couples sérodiscordants ([Rodger, Jama, 2016](#)). Ces études ont permis de poser le paradigme « indétectable=intransmissible ». L'OMS a proposé le traitement pour tous et a montré que si l'on traitait tous les patients, on éviterait 28 millions de contaminations d'ici 2030. Le TasP est très efficace pour éviter la transmission du VIH. Son efficacité dépend de la couverture du traitement ARV et de l'efficacité du dépistage des nouvelles infections. L'objectif OMS 90/90/90 « 90% des infections dépistées/90% des infections dépistées traitées/90% des patients traités indétectables » est à l'échelle mondiale uniquement de 75/59/47 et à l'échelle de l'Afrique de l'Ouest et Centrale de 42/35/25.

L'efficacité de la PrEP chez des personnes à haut risque a été confirmée par les études PROUD et Ipergay avec une réduction de contamination de 86%. Des projets de démonstration PrEP, menés auprès de 10 000 personnes dans le monde (dont 3000 en Afrique Subsaharienne), retrouvaient 91 nouvelles infections dont 64 sous PREP au moment de la contamination, mais dans 42% le dosage de Truvada était nul dans le sang. Une résistance contre le FTC a été détectée chez 11/49 patients avec résultats de dosage et seule une personne était porteuse d'une résistance contre le TDF ([Baeten, HIVR4P, 2018](#)). Actuellement, plus de 300 000 personnes sont sous PREP dont 49 000 en Afrique Subsaharienne ([Fitch, HIVR4P 2018](#)). En Afrique, la PrEP est prescrite essentiellement chez les femmes contrairement aux Etats Unis et en Europe où ce sont surtout les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) qui sont sous PrEP. Une étude menée chez des jeunes femmes sous PrEP en Afrique du Sud montrait une augmentation de la prévalence des IST asymptomatiques sous PrEP ([Gill, IAS, 2017](#)). Une étude d'observance de la PrEP auprès de travailleuses du sexe au Bénin indiquait une observance totale à 2 ans de seulement 15%. Les pistes pour améliorer l'observance sont la mise à disposition de traitement par voie injectable (cabotegravir pendant 8 semaines) ou les anneaux vaginaux (dapivirine) ([Baeten, NEJM, 2016](#)).

Au total, la PrEP est une stratégie efficace de prévention du VIH, si l'observance est correcte et doit être intégrée dans un système de prévention et de promotion de la santé sexuelle. En Afrique, les problèmes de la rétention et de l'observance sont majeurs nécessitant de nouveaux outils comme les injections.

Transmission de la résistance aux antirétroviraux (ARV)

Almoustapha Maïga (CHU Gabriel Toure, Bamako)

L'OMS recommande, dans les pays du Sud, des études de résistance acquise sous traitement (secondaire), de résistance transmise ou primaire chez des personnes récemment infectées, de résistance chez les personnes initiant le traitement et chez les populations pédiatriques. Dans les pays du Nord, on note environ 20% de résistance primaire et en Afrique subsaharienne, de 5 à 10% ([Rhee, Plos Med, 2015](#)). L'augmentation de prévalence de la résistance primaire aux inhibiteurs non nucléosidiques (NNRTI), est de l'ordre de 10% dans

les pays du Sud. Le niveau de résistance est bien corrélé avec l'ancienneté des programmes d'accès aux ARV et le taux de couverture en ARV (*HIVDR, OMS, 2017*).

Une étude prospective, menée au Mali de 2010 à 2013, chez les enfants de moins de 10 ans a évalué la résistance primaire puis après 6 mois d'ARV. Parmi les 150 enfants inclus, 120 avaient un génotype pré-traitement et à 6 mois : âge médian 2 ans, 40% sexe féminin, 12% PTME, 86% stade 3-4 de l'OMS. Parmi les 120 enfants, 60% ont reçu des ARV comprenant des NNRTI et 40% des inhibiteurs de protéase (IP). La résistance primaire était nulle pour les IP et de 23% pour les NNRTI. A 6 mois, l'échec virologique était de 34% et un décès a été observé. Les facteurs de risque d'échec étaient le défaut d'observance et la résistance primaire aux NNRTI (risque multiplié par 8) (*Crowell, J Ped Inf Dis, 2017*).

Une étude menée dans plusieurs pays d'Afrique et d'Asie chez les patients initiant un premier traitement ARV retrouve 16% de résistance et 12% de résistance aux NNRTI (*Ngo Giang Huong, J antimicrob chemother, 2018*). Pour la résistance primaire aux anti-intégrases, il s'agit le plus souvent de mutations sous forme de variants minoritaires (<2%) (*Inzaule, JAC, 2018*).

En conclusion, l'émergence de résistance aux antirétroviraux est une menace et doit être prise en considération pour pouvoir atteindre l'objectif OMS de 90/90/90.

Résistances primaires et PTME du VIH en 2018

Christian Courpotin (IMEA, Paris)

Le taux de résistance pré-thérapeutique (PDR) chez l'enfant a été évalué à partir de 19 études menées auprès de 2617 enfants <12 ans qui ont montré un taux de résistances pré thérapeutiques de 25% aux NNRTI, 5.4% aux NRTI et de 1.3% aux IP. En cas de PTME, le taux de résistance pré-thérapeutique globale était de 43% versus 13% en l'absence de PTME et les taux de résistance aux NNRTI étaient respectivement de 32% et 10%. Ainsi, l'absence de PTME ne prédit pas l'absence de résistance même si la résistance est plus fréquente en cas de PTME ceci d'autant plus que la prévalence des résistances pré-thérapeutiques n'a cessé d'augmenter entre 2000 et 2014 chez l'enfant (*Boerma, JAC, 2017*).

Une étude menée, à partir de 1450 génotypes réalisés dans 5 pays d'Afrique subsaharienne chez des enfants (âge médian 4 mois), retrouve une augmentation du risque de résistance aux NNRTI de 1.8 (adjusted Odd Ratio) en cas d'exposition maternelle et de 2.4 en cas d'exposition néonatale aux ARV. Ces résultats soulignent l'impact de la prophylaxie par NNRTI (mère et ou enfant) sur le risque de résistance chez l'enfant. Les résistances à l'efavirenz ou la névirapine (50%) étaient plus fréquentes que celles à l'étravirine ou la rilpivirine (30-40%) (*Jordan, CID, 2017*).

Dans les situations où on est amené à prolonger la prophylaxie par la NVP chez l'enfant né de mère VIH + si cette prolongation à 6 mois diminue le risque de transmission, elle augmente le risque de résistance chez les enfants infectés après 6 semaines (*Fogel, Ped Inf Dis, 2013*).

L'impact de la résistance sur l'efficacité du traitement a été étudié chez 317 enfants d'âge médian de 5 ans ayant 17% de résistance primaire. Ce travail retrouvait 32% d'échec virologique à 24 mois. Le risque était multiplié par 15 (aOR) en cas de résistance primaire (*Kityo, JAC, 2017*). Deux études de l'ANRS (Pédiacam et Monod) ont également étudié le rôle des mutations de résistance sur l'échec thérapeutique chez l'enfant.

Suite aux données de résistance, les recommandations OMS ont été modifiées en 2018. Elles préconisent chez la femme enceinte qui débute ses ARV à moins de 8 semaines de grossesse, un traitement par TDF + 3TC + EFV, et lorsque la femme débute après 8 semaines de grossesse un traitement par TDF + 3TC + dolutégravir du fait d'un risque potentiel du dolutégravir sur la formation du tube neural avant 8 semaines. Lorsqu'une femme sous dolutégravir devient enceinte, il est recommandé de ne pas interrompre les ARV. Chez l'enfant, la prophylaxie par la névirapine doit consister en une bithérapie AZT-NVP de 6 semaines et si l'enfant est infecté le traitement à instituer est ABC/AZT+3TC+lopinavir ou raltegravir.

En conclusion, la monothérapie en prophylaxie post natale doit être proscrite. Le risque élevé de PDR (1 enfant sur 2) est une préoccupation majeure dans la prise en charge d'un enfant. Les NNRTI ne doivent pas être prescrits chez l'enfant <3 ans infecté par sa mère. En raison de la fréquence de l'échec thérapeutique, il est nécessaire de faire une charge virale 6 mois après mise sous ARV chez les enfants infectés et de réaliser

un génotype en cas d'échec virologique. Des études sont actuellement en cours pour préciser la place du dolutégravir dans les recommandations.

Session III

Limites et perspectives des chimio-prophylaxies et des prophylaxies vaccinales

Immunogénicité et tolérance à la vaccination anti-amarile des patients vivant avec le VIH. Une étude prospective : Essai NOVAA

Nathalie Colin de Verdière (APHP, Saint Louis)

La fièvre jaune (FJ) est une arbovirose endémique en Afrique intertropicale et en Amérique du Sud. Elle évolue par poussées épidémiques de transmission interhumaine. Le vaccin est efficace mais les défauts d'approvisionnement surviennent régulièrement. La chaîne de production de vaccination dure 12 mois. En raison des défauts d'approvisionnement, certains pays ont proposé une vaccination à dose réduite pour faire face à certaines épidémies récentes (1/5^{ème} de la dose par exemple en RDC en 2016). Depuis 2016, l'OMS a proposé la suppression du rappel décennal de vaccination mais des travaux de recherche sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin demeurent nécessaires dans certaines populations (femmes enceintes, jeunes enfants, patients infectés par le VIH) pour lesquelles le Haut Comité de Santé Public propose d'ailleurs le maintien du rappel décennal.

Le vaccin FJ est un vaccin vivant atténué, contre-indiqué chez les patients infectés par le VIH dont le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³ ; peu d'accidents vaccinaux ont été rapportés avec ce vaccin parmi les patients VIH. Cependant, les quelques études menées sur l'immunogénicité et la tolérance du vaccin dans cette population étaient rétrospectives et non comparatives.

L'essai ANRS NOVAA est un essai prospectif, de phase III, mené à partir de 2011 pendant 18 mois parmi 40 patients VIH+ et 30 patients VIH-, naïfs de vaccination FJ ([Colin de Verdière, AIDS, 2018](#)). Le but était d'évaluer la tolérance, l'immunogénicité humorale et cellulaire du vaccin FJ et de comparer les réponses virologiques et immunologiques post vaccinales dans les 2 populations (VIH+ et VIH-). Le taux médian de CD4 était de 700 chez les VIH+ et 900 chez les VIH-, 92% des VIH+ avaient une charge virale indétectable. Quelques effets secondaires à type de céphalées ou douleurs au site d'injection ont été rapportés mais aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été noté. Sur le plan biologique, on a noté une baisse significative des CD4 à J7 dans les deux bras, mais corrigée ensuite et pas d'impact sur la charge virale sauf quelques blips (augmentation à faible niveau et transitoire de la charge virale). Il n'y avait pas de différence de cinétique de la virémie amarile entre les 2 groupes, mais quantitativement, la virémie était significativement plus élevée chez les VIH+. La réponse humorale (développement d'anticorps protecteurs à J28 et 1 an) était identique dans les 2 groupes avec 100% de séroconversion à J28. La réponse cellulaire spécifique contre au moins une des protéines du vaccin était moins fréquente chez les patients VIH+ que chez les VIH-. Les données concernant la réponse anticorps à 3 ans et 5 ans sont en attente.

Vaccination contre la dengue

Jean Lang (Sanofi)

On dénombre 400 millions de personnes infectées par la dengue chaque année, 500 000 cas de dengues sévères nécessitant une hospitalisation et une mortalité de 2.5% (données OMS, 2018). La majorité des cas surviennent entre 10 et 64 ans. Une deuxième infection par la dengue avec un sérotype différent de celui de la première infection a un risque plus élevé d'évoluer vers une forme sévère, en moyenne près de 20 fois plus selon une récente revue systématique de cohortes prospectives associée à une modélisation mathématique ([Mizumoto, J Vector Borne Dis, 2014](#)).

Pour comprendre la dengue, il faut tenir compte des interactions entre l'hôte (âge, sexe, infection primaire ou non, grossesse, pathologie chronique)/ le virus (4 sérotypes)/le vecteur (*Aedes aegypti* et *A albopictus*, mode de transmission épidémique ou endémique). Les premiers essais vaccinaux contre la dengue ont

utilisé un vaccin vivant atténué qui a été abandonné en raison de problème d'innocuité. A partir de la fin des années 90, un virus chimère a été développé associant les gènes codant pour l'enveloppe et la pré-membrane des 4 virus de la dengue à ceux des gènes codant pour les protéines non structurales du virus vaccinal de la fièvre jaune ([Guirakhoo, J Virol, 2001](#)). Au cours du développement du vaccin, 25 études cliniques ont été menées dans 15 pays, chez 40 000 volontaires dont 29 000 ont reçu le vaccin contre la dengue. Les essais de phase III, incluant près de 30 000 participants en Asie et en Amérique Latine et Caraïbes, ont montré au bout de 25 mois suivant la première dose une diminution des formes sévères de 93%, du nombre d'hospitalisation de 81% et des symptômes de dengue de 66% ([Capeding, Lancet, 2014](#); [Villar, N Eng J Med, 2015](#); [Hadinegoro, N Engl J Med, 2015](#)). Ces premiers résultats ont mis en évidence une variabilité de l'efficacité en fonction de l'âge, de l'immunité préalable vis-à-vis de la dengue et du sérotype. L'efficacité était de 34% chez les 2-5 ans, 60% chez les 6-11 ans et 75% chez les adolescents ([Capeding, Lancet, 2014](#)). Le taux d'efficacité était de 53% chez les patients séronégatifs pour la dengue et 82% chez les séropositifs pour la dengue ([Hadinegoro, N Engl J Med, 2015](#)). Une analyse post-hoc des données cliniques d'efficacité et du suivi à long terme ([Sridhar, N Engl J Med, 2018](#)) a confirmé la variabilité du profil de performance du vaccin en fonction du statut sérologique, avec un effet protecteur contre la dengue persistant chez les personnes déjà infectées par le passé (70% de réduction du risque d'hospitalisation lié à la dengue après 5 ans). On notait également chez ces personnes une efficacité de 67% contre les sérotypes I et II et de 80-90% contre les sérotypes III et IV. Sur la même période de plus de 5 ans, ces analyses ont montré une augmentation 0.4% du risque de faire une dengue sévère chez les personnes séronégatives, pour lesquelles l'utilisation du vaccin n'est pas indiquée. Le vaccin a été enregistré dans 20 pays et certains pays ont commencé des campagnes de vaccination (Brésil, Philippines). La commission européenne a approuvé le vaccin fin 2018. En septembre 2018, l'OMS a recommandé de faire une sérologie dengue avant de proposer le vaccin. Des tests de sérologies rapides pourraient être proposés dans les pays de forte endémie. Au total, l'efficacité du vaccin contre la dengue est établie pour tous les sérotypes chez les personnes de plus de 9 ans ayant déjà été infectées par un des virus de la dengue avec une diminution des formes sévères et du nombre d'hospitalisations. Des campagnes de vaccination de masse sont envisagées dans les pays de forte endémie.

Compte Rendu rédigé par le Dr Nadine VALIN, SMIT, CHU Saint Antoine & IMEA, Paris