



Efficacité et innocuité du vaccin contre le paludisme RTS,S/AS01

Source : RTS,S Clinical Trials Partnership. **Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial.** Lancet. 4 juillet 2015;386(9988):31-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8. Publication électronique, 23 avril 2015. (En anglais seulement)

CONTEXTE : Les données d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du candidat-vaccin contre le paludisme RTS,S/AS01 sur une période de suivi de 18 mois ont été publiées antérieurement. Nous nous contentons donc ici de donner les résultats définitifs du même essai, notamment ceux concernant l'efficacité d'une dose de rappel.

MÉTHODOLOGIE : Entre le 27 mars 2009 et le 31 janvier 2011, des enfants (âgés de 5 à 17 mois) et des nourrissons (âgés de 6 à 12 semaines) ont été inscrits à l'essai dans onze centres répartis sur sept pays de l'Afrique subsaharienne. Les participants ont été répartis de façon aléatoire par bloc (1:1:1) avec minimisation des différences entre les blocs par centre au début de l'essai, pour recevoir trois doses de RTS,S/AS01 les mois 0, 1 et 2 et une dose de rappel le mois 20 (groupe R3R); trois doses de RTS,S/AS01 et une dose du vaccin comparateur le mois 20 (groupe R3C); ou un vaccin comparateur les mois 0, 1, 2 et 20 (groupe témoin C3C). Les participants ont été suivis jusqu'au 31 janvier 2014. Des cas de paludisme clinique et grave ont été recensés par détection passive. Des effets indésirables graves (EIG) ont été enregistrés. Des analyses en intention de traiter modifiées et par protocole ont été effectuées. Les paramètres d'évaluation principaux étaient l'apparition d'épisodes de paludisme sur une période de 12 mois après l'administration de la troisième dose dans chaque groupe d'âge. Les résultats présentés dans cette analyse finale portent sur l'efficacité de la dose de rappel à prévenir l'apparition d'épisodes de paludisme. L'efficacité du vaccin (EV) contre les cas de paludisme clinique a été analysée selon un modèle de régression binomiale négative; l'efficacité contre les cas de paludisme grave a été analysée selon un modèle de réduction du risque. L'essai est enregistré auprès de ClinicalTrials.gov, sous le numéro NCT00866619.

RÉSULTATS : Au fait, 8 922 enfants et 6 537 nourrissons ont été inclus dans les analyses en intention de traiter modifiées. Les enfants ont été suivis pendant une période médiane de 48 mois (EIQ de 39 à 50) et les nourrissons pendant 38 mois (34 à 41) après l'administration de la première dose. Depuis le mois 0 jusqu'à la fin de l'étude, comparativement aux 9 585 épisodes de paludisme clinique correspondant à la définition de cas primaire survenus chez les enfants du groupe C3C, 6 616 épisodes sont survenus dans le groupe R3R (EV 36,3 %, IC à 95 %; 31,8 à 40,5) et 7 396 épisodes sont survenus dans le groupe R3C (28,3 %, 23,3 à 32,9); comparativement aux 171 enfants ayant subi au moins un épisode de paludisme grave dans le groupe C3C, 116 enfants ont subi au moins un épisode de paludisme grave dans le groupe R3R (32,2 %, 13,7 à 46,9) et 169 dans le groupe R3C (1,1 %, - 23,0 à 20,5). Chez les nourrissons, comparativement aux 6 170 épisodes de paludisme clinique correspondant à la définition de cas primaire survenus dans le groupe C3C, 4 993 épisodes sont survenus dans le groupe R3R (EV 25,9 %, IC à 95 %, 19,9 à 31,5) et 5 444 épisodes sont survenus dans le groupe R3C (18,3 %, 11,7 à 24,4); comparativement aux 116 nourrissons ayant subi au moins un épisode de paludisme grave dans le groupe C3C, 96 nourrissons ont subi au moins un épisode de paludisme grave dans le groupe R3R (17,3 %, IC à 95 % - 9,4 à 37,5) et 104 dans le groupe R3C (10,3 %, - 17,9 à 31,8). Chez les enfants, 1 774 cas de paludisme clinique ont été évités sur 1 000 enfants (IC à 95 %, 1 387 à 2 186) dans le groupe R3R et 1 363 cas sur 1 000 enfants (995 à 1 797) dans le groupe R3C. Le nombre de cas évités sur 1 000 nourrissons s'élevait à 983 (IC à 95 %, 592 à 1 337) dans le groupe R3R et à 558 (158 à 926) dans le groupe R3C. La fréquence globale des effets indésirables graves était comparable d'un groupe à l'autre. Des cas de méningite ont toutefois été signalés comme effets indésirables graves chez 22 enfants : onze dans le groupe R3R, dix dans le groupe R3C et un dans le groupe C3C. L'incidence des crises convulsives généralisées survenues dans les sept jours suivant l'administration du vaccin de rappel RTS,S/AS01 était de 2,2 sur 1 000 doses chez les nourrissons et de 2,5 sur 1 000 doses chez les enfants.

INTERPRÉTATION : Le vaccin RTS,S/AS01 a permis de prévenir un nombre important de cas de paludisme clinique sur une période allant de trois à quatre ans chez des nourrissons et des enfants, administré avec ou sans dose de rappel. L'efficacité du vaccin était rehaussée par l'administration d'une dose de rappel dans les deux groupes d'âge. Ainsi, le vaccin a le potentiel d'apporter une contribution majeure à la lutte contre le paludisme lorsqu'il est utilisé avec d'autres mesures de contrôle efficaces, en particulier dans les régions où la transmission est élevée.

Le vaccin RTS,S/AS01 continue de montrer une protection modeste

Source : Rosenthal PJ. **The RTS,S/AS01 vaccine continues to show modest protection against malaria in African infants and children (Commentaire).** Evid Based Med 2015;20:179 doi:10.1136/ebmed-2015-110231. (En anglais seulement)

Le paludisme demeure l'un des fardeaux infectieux les plus importants du monde. Le vaccin RTS,S est le résultat de dizaines d'années de recherche qui montrent que la réponse de l'organisme humain contre la protéine circumsporozoïte de *Plasmodium falciparum* peut apporter une protection contre le paludisme. La mise au point du vaccin a bénéficié de l'optimisation de l'adjuvant, avec l'adoption de AS01 pour les essais récents. Le vaccin RTS,S a été largement étudié chez les enfants africains. Son efficacité contre les cas de paludisme symptomatique et grave se situe approximativement entre 25 et 50 %, mais elle est plus modeste chez les nourrissons que chez les enfants et s'estompe au fil du temps après l'immunisation.



Évaluation de l'innocuité du vaccin contre le charbon chez des jeunes de 18 à 20 ans

Source : King JC Jr, Gao Y, Quinn CP, Dreier TM, Vianney C, Espeland EM. Évaluation du vaccin contre le charbon chez des jeunes de 18 à 20 ans : Première étape d'une démarche d'études par groupe d'âge chez les adolescents. *Vaccine*. 15 mai 2015;33(21):2470-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.071. Publication électronique, 5 avril 2015. (En anglais seulement)

CONTEXTE ET OBJECTIFS : Le vaccin adsorbé contre le charbon (AVA, BioThrax[®]) est recommandé à titre prophylactique post-exposition pour la population aux États-Unis en cas d'exposition à grande échelle aux spores de *Bacillus anthracis*. Il n'existe toutefois aucune information sur l'utilisation du vaccin AVA chez les enfants. L'essai du vaccin chez cette population en l'absence d'exposition se heurte en outre à des considérations éthiques. Une commission présidentielle pour l'étude des problèmes éthiques a proposé une voie potentielle pour la conduite de ces études, fondée sur une démarche par groupe d'âge consistant à comparer les données d'innocuité et d'immunogénicité chez des jeunes de 18 à 20 ans à celles d'adultes plus âgés et, si les résultats sont acceptables, à passer à l'évaluation d'adolescents plus jeunes. Nous avons soumis à de nouvelles analyses exploratoires les données sommaires de bases de données concernant des sujets de deux groupes d'âge soit 18 à 20 ans ($n = 74$) et 21 à 29 ans ($n = 243$) ayant participé à quatre études portant sur le vaccin AVA subventionnées par le gouvernement des États-Unis.

MÉTHODOLOGIE : Les données extraites des études comprenaient les événements indésirables au point d'injection et les événements indésirables systémiques survenus après l'administration du vaccin par voie sous-cutanée aux semaines 0, 2 et 4, issus de déclarations sollicitées. Le pourcentage de sujets ayant présenté un taux d'anticorps plus grand ou égale à 4 fois le taux initial après les deuxième et troisième doses du vaccin AVA (séro réaction) a également été relevé.

RÉSULTATS : Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes d'âge sur le plan de l'incidence d'événements indésirables locaux (79,2 % par rapport à 83,8 %, $p = 0,120$) et d'événements indésirables systémiques (45,4 % par rapport à 50,5 %, $p = 0,188$), issus de déclarations sollicitées. Le taux de séro réaction consécutive à l'administration du vaccin était élevé et comparable dans les deux groupes d'âge.

CONCLUSIONS : Le vaccin AVA s'est avéré sûr et immunogène chez les jeunes de 18 à 20 ans selon la comparaison avec les données de vaccination observées dans le groupe d'âge des 21 à 29 ans. Ces résultats apportent aux spécialistes du charbon et aux pédiatres un début d'information sur laquelle appuyer les études du vaccin AVA chez les adolescents qui pourraient être requises.

Vaccin tétravalent à dose unique contre la dengue

Source : Durbin AP, Kirkpatrick BD, Pierce KK, Carmolli MP, Tibery CM, Grier PL, et al. A 12-month interval dosing study in adults indicates that a single dose of the NIAID tetravalent dengue vaccine induces a robust neutralizing antibody response. *J Infect Dis*. 16 février 2016. pii: jiw067. (En anglais seulement)

Le vaccin idéal contre la dengue est un vaccin qui protège contre tous les sérotypes du virus de la dengue, est économique et facile à administrer. Pour déterminer la capacité du vaccin vivant atténué tétravalent à dose unique contre la dengue TV003 à induire une réponse anticorps neutralisante satisfaisante, un essai clinique contrôlé par placebo a été mené auprès de 48 adultes en santé qui ont reçu deux doses du vaccin ou du placebo, administrées à 12 mois d'intervalle. L'évaluation de l'innocuité, de la virémie vaccinale et de la réponse anticorps neutralisante après chaque dose a montré que la première dose de vaccin avait la capacité de prévenir l'infection, et donc que l'administration de plusieurs doses était inutile.