

# L'expérimentation animale impose de revoir notre plan contre la variole

par B.Guenebaud mathématicien - Congrès SFSP-ADELFF Bordeaux 17-19 octobre 2013

## Pourquoi parle-t-on encore de la variole aujourd'hui ?

Absence d'immunisation de routine, risque bioterroriste et cas humains de variole du singe rendent essentielle la recherche d'une protection efficace après exposition. Plan contre la variole : vaccination très contraignante des contacts de haut niveau : aucune contre-indication admise malgré des effets secondaires redoutables.

## Que montre l'expérimentation animale ? [1]

→ **Stittelaar (2005)** : échec de la vaccination après exposition de singes à une dose mortelle mais succès d'un antiviral. D'où la suggestion d'antiviraux ou d'anticorps spécifiques plutôt que la vaccination.

→ **Staub (2006)** : des souris sont testées par une dose mortelle (souche VACV-WR) ; vaccinées 14 jours avant, elles sont protégées ; par contre, 2 jours avant ou ensuite c'est l'échec total.

→ **Earl (2008)** : des singes vaccinés avec un vaccin classique 4 jours avant une épreuve modérée (mortelle à environ 50%) ne résistent pas mieux que les témoins voire moins bien.

→ **Comité consultatif OMS (fin 2010)**, après examen de l'ensemble des recherches :

**"Ces résultats semblent remettre en question les données limitées rassemblées pendant la phase d'éradication, relatives à l'efficacité de la vaccination administrée jusqu'à 4 jours après l'exposition"**

## Contestation modérée dans sa forme mais de grande portée

1- Henderson (Directeur du programme d'éradication à l'OMS) avançait en 1999 une argumentation de nature immunologique :

la vaccination étant pratiquée dans les 3-4 jours après le contact, la réponse immunitaire à la vaccination se développant alors **4 à 8 jours plus tôt** qu'après l'infection naturelle, elle atténue ou même évite la maladie.

Earl en 2008 :

« En raison d'une période d'incubation de 2 semaines précédant la variole systémique, **il est compréhensible** qu'administré **seulement 4 jours avant** une épreuve en intra-veineuse ne sera **pas protecteur**. »

**Les singes témoins ont aussi été testés en intra-veineuse pourtant ils réagissent moins mal que les singes vaccinés. Ce n'est donc pas si aisément compréhensible !**

2- Qualifiées **"d'anecdotes"**, les **"démonstrations"** épidémiologiques diluent les vrais contacts avec des faux dans des proportions aussi inconnues que variables : Rao (1968) observe 18 cas de variole parmi 61 vaccinés en post-exposition ainsi que 20 cas parmi 42 contacts jamais vaccinés, soit 22 faux contacts parmi eux (**52,4%**). Avec une vaccination inefficace en post-exposition il y aurait eu 43 faux contacts (**70,5%**), soit des proportions beaucoup trop différentes pour pouvoir valider une telle étude.

**L'impossibilité de distinguer les vrais contacts des faux enlève toute valeur à ce type d'étude qui serait à proscrire formellement.**

## Résultats de Earl : 6 singes témoins, 4 vaccinés Dryvax (répliquant) et 4 MVA (non répliquant)

Nombres de lésions après une dose de monkeypox (mortalité théorique ≈ 50%)

Délai	Témoins	-10 j		-6 j		-4 j		1 - Efficacité de Dryvax à -10 jours et -6 jours sur ce critère
		placebo	DRYVAX	placebo	DRYVAX	placebo	MVA	
1	> 1188	0	109	> 1800	125	625	389	2 - Valeurs à -4 jours. Témoins : 1188, 871, 798, 463, 277 et 263 ; moyenne 643. Vaccinés : 1800, 1541, 1093 et 303 ; moyenne 1184.
2	871	0	70	>1541	30	157	364	
3	798	0	21	> 1093	15	16	197	
4	463	0	18	303	0	10	41	
5...6	277...263							3- Dégradation importante et brutale entre -6 et -4 jours avec Dryvax ; plus régulière et beaucoup plus modérée avec MVA.
Moyenne	643	0	54,5	>1184	42,5	202	248	
								4- MVA apparaît moins efficace que Dryvax à -10j et -6j avec une inversion très importante des résultats à -4 jours.

Évolutions opposées de Dryvax et MVA entre -6 jours et -4 jours : très en faveur de l'hypothèse que Dryvax aurait un **effet aggravant lié à la capacité de répllication du virus de la vaccine**. Absence de résultats au delà de -10 jours (dose mortelle) et -4 jours (dose plus modérée).

**La virémie confirme** : Dryvax meilleur que MVA à -10 et -6 jours pour les 4 singes testés.

singe	témoins	-10j		-6j		-4j 10 <sup>6</sup>		Virémie record avec Dryvax à -4 jours, 196,4 millions (10 <sup>6</sup> ) contre 140, 30, 21 et 21 millions pour 4 témoins testés avec une dose mortelle
		En 10 <sup>6</sup>	DRYVAX	En 10 <sup>6</sup>	MVA	En 10 <sup>6</sup>	MVA	
1	138	<5000	60000	196,4	700000	620000	3,54	Si MVA se comporte moins mal que Dryvax à -4 jours, la dégradation reste marquée entre -6 et -4 jours, ce qui est très défavorable pour les tests s'ils étaient réalisés à 0 ou +2 jours.
2	44	<5000	29000	8,92	77000	130000	1,13	
3	28,4	<5000	<5000	4,42	<5000	<5000	0,7	
4	18	<5000	<5000	1,19	<5000	<5000	0,67	
5...6	15...2,14							

## Effet et théorème de Buchwald

**2 février 1970, épidémie de Meschede** : à la télévision allemande Gerhard Buchwald affirme avec force l'effet aggravant de la vaccination antivariolique sur les vrais contacts. Il s'appuyait sur les constatations faites sur des infirmières re-revaccinées au cours d'importations de variole en Allemagne et pourtant décédées de variole hémorragiques. Je vais désigner par **"effet Buchwald"** la propriété *éventuelle et théorique* d'un vaccin qui déclencherait la maladie chez une personne immunisée (ancienne maladie ou ancienne vaccination) et qui, vaccinée peu de temps avant ou après le contact, l'aurait évitée sans cette vaccination supplémentaire.

**Théorème de BUCHWALD** : après l'importation d'une maladie contagieuse dans une population **immunisée à 100%**, on procède à la vaccination des vrais contacts avec un vaccin doté de *l'effet Buchwald*. Ceux-ci feront la maladie contre laquelle ils étaient immunisés (c'est l'hypothèse), provoquant ainsi une épidémie.

**Application à l'investigation épidémiologique** : observant des flambées épidémiques inattendues dans une population largement immunisée alors que l'on procède simultanément à la vaccination des contacts, il faut envisager que *l'effet Buchwald* puisse être une propriété du vaccin utilisé. Par exemple :

**"Observations au cours des prospections spéciales au Rajasthan (Dr Mahendra Singh)"**  
« Nous avons trouvé une transmission active avec une couverture vaccinale certifiée de 97% »

Une telle observation aurait dû conduire à envisager *l'effet Buchwald* pour le vaccin antivariolique utilisé.

## Résultats expérimentaux contradictoires chez la souris

**Paran (2009)** : en testant avec le virus de l'ectromélie (variole de la souris), il obtient de bons résultats en **post-exposition** en vaccinant avec MVA ou la souche Lister classique (répliquant) : à +1 jours, 5 souris sur 5 survivent ; 4 sur 5 à +2 jours, voire 5 sur 5 avec une dose plus forte.

Pour les auteurs, ces résultats *prouveraient* l'efficacité de la vaccination en post-exposition chez les humains avec les vaccins classiques, le vaccin MVA devant faire aussi bien... Extrapolations très prématurées selon le document **"Analyse scientifique des recherches sur le virus de la variole 1999-2010"** Site OMS [1] :

1- l'interféron  $\gamma$  est efficace chez la souris infectée par le virus de l'ectromélie mais pas pour celui de la vaccine avec lequel la vaccination en post-exposition échoue totalement chez la souris

2- « L'utilisation de modèles constitués de petits animaux pour étudier les virus de l'ectromélie et de la vaccine a permis d'éclairer la pathogenèse et l'immunologie des poxviroses. Les connaissances acquises ont servi de base à la conception d'études décisives portant sur des **primates**.

**Certaines de ces interactions entre le virus et son hôte peuvent être propres à une espèce. »**

**« Ce n'est qu'en effectuant des tests d'efficacité sur des primates avec le virus variolique lui-même que l'on pourra renforcer la confiance dans la validité de ces contre-mesures. »**

## L'énorme expérience de l'éradication

Les expériences animales furent conduites sur au plus 6 singes ou souris mais des centaines de milliers de contacts ont été vaccinés puis surveillés pendant plusieurs semaines au cours des dernières années de la campagne d'éradication de la variole. On ne peut négliger **une telle masse d'informations obtenues en situation réelle**, notamment :

### 1- Début 1973 : la vaccination limitée des contacts devient systématique

La méthode standard d'endiguement était de **connaître le statut immunologique des contacts**, (beaucoup de temps, 20 langues en Inde). On a voulu rendre l'endiguement **indépendant** d'un interrogateur motivé et talentueux. D'où **l'abandon de l'approche par contact spécifique au profit d'une intense vaccination locale**. Les anciens varioleux ou vaccinés même récents seront alors systématiquement tous vaccinés.

### 2- La variole va flamber en Inde et de plus en plus tout au long de l'année 1973 :

REH du 16 mars 1973 : « D'importantes épidémies éclatent en ce moment, ce sont les plus importantes jamais enregistrées au cours des dix dernières années.»

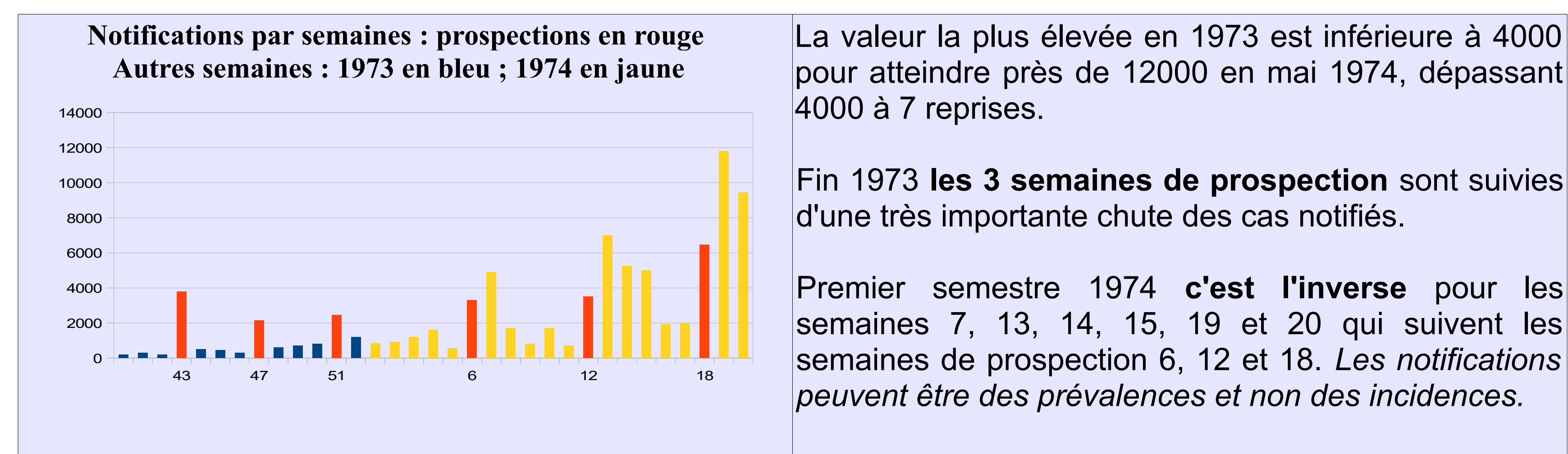
REH du 29 juin 1973 : « Nouvel accroissement pour 1973, en majeure partie lié, **non à une amélioration de la notification mais à une hausse marquée de l'incidence**. Il est décevant de constater à ce jour *l'échec des efforts d'endiguement* entrepris pour interrompre la transmission là où l'incidence de la maladie est faible »

REH du 10/08/1973 : « Dans beaucoup d'États de l'Inde...bien souvent des cas continuent à se produire pendant des mois après le déclenchement des opérations d'endiguement »

### 3- Octobre 1973 : lancement des semaines de prospection ... 1974 : la variole explose...

REH du 10 mai 1974 : « La notification est devenue **pratiquement complète** dans la plupart des régions. **En même temps** des épidémies **explosives** se sont produites dans l'État indien de Bihar »

### "Épidémies explosives et inattendues" au Bihar (octobre 1973 - mai 1974)



Au dernier trimestre de 1973 les équipes vaccinaient les villages infectés puis les quittaient aussitôt. En 1974 elles restaient plusieurs semaines, d'où la notification des cas apparus chez les contacts qu'elles venaient de vacciner. L'hypothèse que les vaccins utilisés étaient dotés de *l'effet Buchwald* donnerait une **explication cohérente aux faits observés**. Serait-il possible d'en trouver une autre assurant la cohérence ?

**4- Un siècle auparavant**, cette hypothèse était la rumeur publique en France comme l'atteste le Rapport Delpech du Conseil de Salubrité qui la qualifie de *"singulière opinion"* (22 juillet 1870, avant la guerre).

## L'Avis du HCSP pour la révision du plan contre la variole (21/12/2012)

Le HCSP recommande des antiviraux et les vaccins type MVA quand ils seront réglementairement autorisés et disponibles. Pour les vaccins, l'objectif affiché est de **réduire les effets secondaires**. Aucune mention n'est faite de **l'absence d'efficacité en post-exposition** des vaccins classiques et du vaccin MVA quand ils ont été testés sur des singes.

Dans les résultats expérimentaux que j'ai pu consulter, rien ne semble indiquer que le vaccin MVA non répliquant pourrait être doté de *l'effet Buchwald*. Tant mieux mais ce serait tout à fait insuffisant pour justifier son usage en post-exposition.

Pourtant, ce ne sont **pas les effets secondaires mais cette absence d'efficacité en post-exposition** qui est au centre des recherches conduites sur des primates non humains. Cela devrait suffire pour justifier l'abandon de la vaccination des contacts qui reste une mesure très contraignante et autoritaire de notre plan variole mais dont la pertinence ne semble nullement démontrée bien au contraire.

**Ma proposition pour tester la réalité de l'effet Buchwald ou l'infirmier** : vacciner des singes avec un vaccin classique (répliquant) puis les tester 30 jours après avec une dose mortelle pour les témoins. On sait que les singes vaccinés devraient résister. Mais si on les revaccine après cette épreuve, que va-t-il se produire ?

[1] Pour le détail des liens et références, voir <http://questionvaccins.canalblog.com> (catégorie variole) ou

<http://questionvaccins.canalblog.com/archives/2013/10/16/28149160.html>

