

# Synthèse

La vaccination a pour domaine traditionnel la lutte contre les infections, avec deux objectifs complémentaires : procurer un bénéfice individuel, en s'opposant aux effets pathogènes des agents infectieux et assurer un bénéfice collectif, de santé publique, en limitant la circulation et la transmission de ces agents.

La vaccination peut permettre l'élimination d'une maladie infectieuse, attestée par la disparition des cas cliniques, ou son éradication à l'échelle mondiale supposant l'arrêt complet de la circulation de l'agent causal. Seule l'éradication confirmée d'une maladie infectieuse permet à terme d'interrompre la vaccination correspondante.

L'éradication d'une maladie infectieuse par la vaccination est conditionnée par certaines caractéristiques éco-biologiques du micro-organisme concerné. Ainsi, l'existence de réservoirs non humains et la capacité de mutation du germe rendent l'éradication impossible à envisager. L'objectif d'éradication n'a été atteint que pour la variole en 1978 ; il pourrait l'être prochainement pour la poliomyélite et plus tardivement pour la rougeole, voire l'hépatite B. En revanche, la grippe est considérée comme non éradicable, en raison de la variabilité du virus et de l'existence d'un réservoir animal.

L'émergence périodique de nouveaux agents infectieux peut avoir pour cause l'adaptation d'un virus animal à l'homme ou l'exaltation de la pathogénicité latente d'un saprophyte. Les facilités de circulation des populations entre les différents continents et les modifications des écosystèmes créent des conditions extrêmement favorables à la dissémination et aux risques d'épidémies. Des observatoires épidémiologiques sont implantés dans les différentes régions du globe, comme par exemple le réseau mondial de l'OMS contrôlant l'éradication du virus de la poliomyélite ou le réseau de surveillance de la circulation des souches grippales. Ils devraient permettre de cerner les dangers potentiels d'échappement de l'agent infectieux à la stratégie de contrôle, de mettre en place rapidement son analyse biologique et d'étudier les possibilités de le combattre par la mise à disposition d'un vaccin.

Les politiques vaccinales sont établies dans un contexte épidémiologique donné et régulièrement réévaluées en fonction de l'évolution de ce contexte et de la couverture vaccinale atteinte. Les mesures nationales sont généralement en adéquation avec les stratégies vaccinales internationales, surtout lorsque l'éradication de la maladie est visée.

## La vaccination a permis de réduire l'incidence des maladies infectieuses, voire d'en éliminer certaines

La pratique de la vaccination, largement répandue en France depuis les années quarante, a abouti à la réduction d'incidence, voire à l'élimination, de certaines maladies infectieuses. Les données épidémiologiques recueillies avant et après introduction de la vaccination en témoignent (tableau 1).

La vaccination antidiphtérique généralisée, obligatoire en France depuis 1938, est effective depuis 1945 : le nombre de cas déclarés de diphtérie est ainsi passé de 45 000 en 1945 à moins de 5 cas annuels depuis 1982. Aucun cas n'a été déclaré depuis 1990 malgré les récentes épidémies dans les pays de l'ex-URSS et en Algérie. L'existence de ces foyers proches souligne l'importance du maintien d'une vaccination généralisée. La vaccination antitétanique est également effective depuis 1940 et le nombre de cas de tétanos généralisé était de 39 en 1996. L'obligation vaccinale a largement contribué à l'établissement d'une couverture élevée contre ces deux maladies (90 % après quatre doses chez les enfants de 2 ans) et à leur recul spectaculaire. La diphtérie et le tétanos sont toujours soumis à déclaration obligatoire.

**Tableau 1 : Impact de la vaccination sur la mortalité par maladie infectieuse – Données françaises.**

	Mortalité annuelle (par million)	
	Avant 1950 <sup>1</sup>	Après 1990 <sup>2</sup>
Diphtérie	50 - 100	0
Tétanos	20-50	0,25 - 0,50
Poliomyélite	5 - 10	0
Tuberculose	300 - 1 000	13
Coqueluche	20 - 50	≈ 0,10

<sup>1</sup> Vallin et Mesle, 1988. <sup>2</sup> RNSP, 1997.

La vaccination contre la poliomyélite est efficace dans les pays industrialisés, et dans les pays en développement où le péril fécal est loin d'être maîtrisé. En France, le recul de la poliomyélite a suivi dans un premier temps l'amélioration de l'hygiène (élimination et traitement des eaux usées et fourniture d'eau potable). En contrepartie, la diminution du niveau d'immunité collective, consécutive à une moindre circulation du virus, a favorisé la recrudescence de la maladie et l'apparition d'épidémies importantes dans les années cinquante, justifiant l'obligation vaccinale. La poliomyélite devrait être la prochaine maladie infectieuse éradiquée par la vaccination. En France, aucun cas autochtone de poliomyélite n'a été déclaré depuis 1989.

La vaccination contre la tuberculose par le BCG, obligatoire en France avant l'âge de 6 ans, a démontré son efficacité dans la prévention des formes graves d'infections par le bacille de Koch au cours des premières années de la vie, en particulier les méningites tuberculeuses et les miliaries. En revanche, la diminution régulière de l'incidence de la tuberculose en France, comme dans les autres pays industrialisés n'ayant pas la même politique vaccinale, semble plutôt la conséquence des progrès de l'hygiène et des conditions de vie. En 1996, 7 432 cas de tuberculose ont été déclarés en France métropolitaine, contre 9 431 cas en 1993.

La vaccination contre la coqueluche, généralisée depuis 1966 en France, a entraîné une réduction considérable de l'incidence de la maladie chez l'enfant, comme dans tous les pays où la couverture vaccinale était au moins égale à 90 %. Dans les années cinquante, l'incidence annuelle était estimée entre 2 000 et 10 000 cas par million d'habitants. En 1986, devant le faible nombre de cas notifiés, la coqueluche a été retirée de la liste des maladies à déclaration obligatoire. En 1996, le réseau sentinelle hospitalier de surveillance de la coqueluche (RENACQ) répertoriait 481 cas, ce qui a permis d'estimer l'incidence de la coqueluche hospitalisée à 1 250 cas. Cependant, les hospitalisations de nouveau-nés et jeunes nourrissons pour cause de coqueluche sont en augmentation ces dernières années, appelant à un renforcement de la politique de vaccination. Une couverture vaccinale suffisante pour toutes les tranches d'âge éviterait que les adultes, chez qui la coqueluche est généralement atypique voire asymptomatique, ne contaminent des nourrissons encore réceptifs et pouvant présenter des formes gravissimes de la maladie.

La vaccination est une cause directe de la diminution de l'incidence des maladies infectieuses même si pour certaines l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène dans la population, concomitante au développement de la pratique vaccinale, a contribué à cette diminution. Pour des maladies comme la rougeole ou la coqueluche, leur contagiosité est telle que les progrès de l'hygiène ne peuvent avoir qu'un impact très limité. Ainsi, dans les années soixante-dix, l'Angleterre où la couverture vaccinale était tombée à 30 % et l'Allemagne où la vaccination anticoquelucheuse avait été interrompue ont connu une résurgence de la coqueluche. Dans ces deux pays, l'incidence de la maladie a rapidement diminué dès la reprise de la vaccination.

## **Les vaccinations les plus récemment introduites dans le calendrier vaccinal n'ont pas toutes encore atteint leurs objectifs**

De nouvelles vaccinations font l'objet de recommandations dans le calendrier vaccinal, voire de campagnes nationales. Sur la base d'enquêtes récemment publiées, il est possible d'évaluer le niveau de couverture vaccinale atteint et d'en mesurer l'efficacité en termes de santé publique.

La vaccination contre la rougeole est recommandée depuis le début des années quatre-vingt. L'objectif est d'obtenir pour l'an 2000 une couverture nationale de 95 %, de façon à réduire l'incidence annuelle de la maladie à moins de 1 cas pour 100 000 habitants. La couverture vaccinale des enfants de 24 mois stagne autour de 80 % depuis 6 ans. La vaccination contre la rougeole est maintenant associée à celles contre la rubéole et les oreillons, grâce à une combinaison triple reformulée en 1994. L'inscription au calendrier vaccinal 1998 d'une seconde dose de vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole entre 3 et 6 ans devrait favoriser l'élimination de ces maladies à condition que des efforts importants soient mis en œuvre pour atteindre des niveaux très élevés de couverture vaccinale.

La vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) est recommandée en France depuis 1992. Depuis, l'incidence des méningites à Hib a chuté de manière importante en raison de la généralisation de la vaccination. On ne dispose pas actuellement de données nationales sur la couverture vaccinale, mais l'expérience de la Finlande permet de penser qu'un taux supérieur à 95 % à l'âge de 2 ans serait susceptible de faire disparaître la méningite à Hib. Par ailleurs, les données de plusieurs études montrent que l'impact de la vaccination s'étend par effet indirect à la population non vaccinée, en réduisant le portage nasopharyngé du germe.

En 1994, la France a mis en application un programme national d'immunisation des adolescents et des nourrissons contre l'hépatite B visant à réduire de plus de 90 % l'incidence de la maladie au cours des vingt prochaines années, et à terme éliminer l'hépatite B. Cette vaccination a très largement débordé les groupes cibles, et le nombre d'individus ayant été vaccinés en France est actuellement estimé à 26 millions. La couverture vaccinale est proche de 75 % chez les élèves inscrits en classe de 6<sup>e</sup> et de 30 % chez les nourrissons (jusqu'à 2 ans), ce qui est encore insuffisant. L'impact de la vaccination contre l'hépatite B sur le taux de portage de l'antigène HBs et sur la transmission du virus de l'hépatite B a été démontré à Taiwan et en Italie ; plus récemment, l'impact sur l'incidence du carcinome hépatocellulaire a été confirmé à Taiwan et en Corée.

## **La pratique vaccinale prend en compte les modifications épidémiologiques, y compris celles qu'elle suscite**

L'épidémiologie des maladies infectieuses évolue sous l'influence des activités de vaccination et de facteurs aussi variés que l'amélioration des conditions d'hygiène ou le vieillissement de la population. De plus, chaque modification du contexte épidémiologique international peut se répercuter rapidement du fait de l'augmentation des déplacements individuels ou de groupes.

La diminution de la circulation d'un agent infectieux limite la probabilité que l'immunité induite par vaccination soit renforcée par des rappels dits naturels.

Tel est le cas pour les vaccinations pour lesquelles aucun rappel n'est effectué chez l'adulte et dont la durée de protection ne couvre pas toute la vie. Ainsi, des sujets vaccinés uniquement dans l'enfance perdent leur immunité au cours du temps. Le nombre d'individus à risque vis-à-vis de certaines infections est donc susceptible d'augmenter d'autant que l'espérance de vie est en progression. La perte d'immunité se traduit par la constitution d'un réservoir de l'agent infectieux chez les adultes et par un glissement des cas de maladie de l'enfance vers des âges plus avancés.

Cette situation peut être illustrée par l'exemple de la coqueluche en France. Vingt-cinq ans après l'introduction de la vaccination généralisée et sept ans après l'abandon de la déclaration obligatoire, deux enquêtes (locale et nationale) ont mis en évidence une augmentation des cas de coqueluche, en particulier dans les services de pédiatrie. Dans l'entourage des cas, des contaminations étaient diagnostiquées chez des adultes ou de grands enfants anciennement vaccinés. Cette résurgence des cas de coqueluche observée en France, comme d'ailleurs aux Etats-Unis, n'est pas due à une diminution de la couverture vaccinale ou à une mauvaise efficacité du vaccin, mais à une disparition progressive de l'immunité dix ans après la vaccination. Le réservoir constitué par les adultes jeunes augmente le risque de contaminations des nouveau-nés et des nourrissons de moins de six mois non encore couverts par la vaccination. Jusqu'en 1997, la vaccination effectuée chez le nourrisson (à 2, 3 et 4 mois) était suivie d'un seul rappel à 18 mois. L'introduction d'un rappel tardif apparaissait donc nécessaire : le dernier calendrier vaccinal 1998 le recommande à 11-13 ans. En France la primovaccination des nourrissons est effectuée par le vaccin à germes entiers, compte tenu de son excellente efficacité, et le rappel à 11-13 ans est recommandé avec le vaccin acellulaire, composé de protéines purifiées, mieux toléré ; le vaccin acellulaire peut être également utilisé pour le rappel à 18 mois. La durée de l'immunité conférée par le vaccin acellulaire n'est pas encore connue. La surveillance épidémiologique permettra de juger de l'opportunité de rappels additionnels, d'autant plus que la récente amélioration du diagnostic microbiologique de la maladie dans notre pays devrait permettre un meilleur suivi. Les résultats obtenus seront évalués par le réseau national RENACOQ, mis en place en France depuis avril 1996.

Pour certaines vaccinations, l'insuffisance de la couverture peut avoir pour conséquences non seulement un mauvais contrôle des maladies dans la population infantile, mais aussi un déplacement des cas de l'enfance vers l'adolescence et l'âge adulte. En ce qui concerne la vaccination contre la rougeole, le taux de couverture actuel (83 %) est suffisant pour diminuer significativement la transmission du virus avant l'âge de 5 ans, mais non pour supprimer son réservoir, constitué par le groupe important d'enfants ayant échappé à la protection vaccinale. Depuis 1993, la proportion de cas de rougeole après l'âge de 10 ans dépasse 30 %. Sachant que la fréquence des complications et le taux de létalité de la rougeole augmentent avec l'âge, ceci représente une

situation critique. De la même manière, on observe un déplacement des cas de rubéole vers les adolescents et les adultes aujourd'hui moins protégés naturellement. L'incidence des oreillons chez les adultes est également en augmentation et 13 % des cas sont observés après l'âge de 20 ans. Ces nouvelles situations épidémiologiques ont incité à recommander une vaccination supplémentaire avec le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole au plus tard à 6 ans. Un suivi épidémiologique adapté devrait être mis en place.

La proportion élevée de sujets âgés non protégés contre la diphtérie fait craindre un risque de réapparition de la maladie, d'autant plus que la vaccination n'empêche théoriquement ni le portage ni la transmission de l'agent. En France, la moitié des personnes âgées de plus de 50 ans n'ont plus d'anticorps protecteurs. La surveillance épidémiologique évaluera le bien-fondé de rappels tous les 10 ans pendant toute la durée de la vie. Toutefois, l'absence de cas notifiés de diphtérie en France depuis le début de l'épidémie dans les pays de l'ex-URSS est rassurante à cet égard. Pour les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie la nécessité d'un rappel est indiscutable et facilitée par la mise sur le marché de vaccins faiblement dosés en anatoxine diphtérique.

Un autre exemple où la situation épidémiologie pourrait susciter une modification de politique vaccinale est celui de la tuberculose. En France, la décroissance de l'incidence de cette maladie pourrait amener à modifier les recommandations vis-à-vis du BCG dans les années à venir. Les options possibles sont : limiter à un le nombre de BCG par personne, restreindre la vaccination à certains groupes à risque ou interrompre toute vaccination BCG.

La vaccination antigrippale représente un problème particulier du fait de la très grande variabilité du virus responsable et des possibles capacités d'adaptation à l'homme de souches d'origine animale. Ces circonstances ont conduit à la mise en place d'un réseau mondial de surveillance épidémiologique très efficace. La recommandation actuelle de vacciner chaque année les sujets à risque avec le vaccin réactualisé en fonction des souches circulantes permet de limiter l'impact des épidémies saisonnières. Elle ne pourrait cependant pas endiguer une pandémie liée à l'apparition d'un virus appartenant à un sous-type nouveau et vis-à-vis duquel aucune barrière immunitaire n'a pu être induite auparavant. Le problème est d'autant plus grave que les souches responsables de pandémies sont connues pour leur capacité à induire des formes foudroyantes de la maladie.

## **La vaccinovigilance est un outil indispensable pour une mise à jour en continu des stratégies vaccinales**

Les effets secondaires des vaccins sont différemment ressentis par la population et les médecins ; ils prennent de plus en plus d'importance (objective et subjective) au fur et à mesure de la disparition des maladies prévenues par la

vaccination. Certains de ces effets peuvent conduire à des modifications de la politique vaccinale après que l'imputabilité de ces effets au vaccin a été démontrée.

La tolérance locale et générale d'un vaccin est évaluée grâce aux essais cliniques précédant sa mise sur le marché. Ces essais sont mis en œuvre non seulement pour apprécier les éventuelles réactions postvaccinales mais aussi pour déterminer si des contre-indications doivent être signalées. Ces contre-indications font l'objet de listes précises et sont régulièrement révisées.

Les effets très rares ou à long terme des vaccins ne peuvent être décelés qu'après une utilisation large, fait commun à tous les médicaments et nécessitant une pharmacovigilance efficace. Ce type de surveillance a mis en évidence par exemple une plus grande fréquence des réactions méningées avec le vaccin des oreillons de souche Urabe qu'avec celui de souche Jeryl-Lynn. Le vaccin des oreillons souche Jeryl-Lynn a donc remplacé le vaccin souche Urabe en 1992 dans la plupart des pays, bien que la souche Jeryl-Lynn soit un peu moins immunogène.

La vaccination contre la coqueluche, supposée responsable de séquelles neurologiques, a fortement diminué en Grande-Bretagne et a été interrompue dans d'autres pays (Allemagne, Italie, Suède, Japon) dans les années soixante-dix. En Grande-Bretagne, une enquête nationale a permis d'innocenter le vaccin à germes entiers, et la vaccination a été reprise. Dans les autres pays, la vaccination n'a été reprise qu'à l'arrivée des vaccins acellulaires.

Plus récemment, les résultats d'études épidémiologiques ont levé les soupçons émis par certains concernant une éventuelle relation entre le vaccin de la rougeole et la survenue de cas de maladie de Crohn et d'autisme.

En France, la mise en cause du vaccin de l'hépatite B dans l'apparition d'affections démyélinisantes centrales, comme la sclérose en plaques, a soulevé de vives inquiétudes. Les études les plus récentes n'ont pas mis en évidence d'association causale entre la vaccination et l'apparition d'une première atteinte démyélinisante centrale. Cependant, l'application d'un principe de précaution a conduit à ne pas recommander la vaccination des sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de sclérose en plaques ou d'autres maladies auto-immunes. Ce facteur de risque potentiel étant difficile à rechercher dans un contexte de vaccination systématique, la vaccination des adolescents a été suspendue en milieu scolaire, mais reste recommandée sous la responsabilité du médecin traitant. La vaccination des nourrissons n'a pas à être remise en cause et devrait permettre d'ici une dizaine d'années de mettre un terme à la vaccination de rattrapage des préadolescents.

## **La vaccination est une stratégie de prévention offrant un excellent rapport coût-efficacité**

La vaccination est considérée comme la stratégie de prévention ayant le meilleur rapport coût-efficacité. Les premières découvertes en vaccinologie sont survenues dans un contexte de haute prévalence des maladies infectieuses associée à une mortalité et une morbidité très élevées, et elles étaient le fait de petites équipes isolées. Aujourd'hui, les nouveaux vaccins ou les nouvelles formulations de vaccins plus anciens sont issus de recherches très coûteuses, constituant des enjeux commerciaux majeurs pour les industries qui les financent (le marché mondial des vaccins est estimé à 6 milliards d'ECU). En conséquence, les décideurs se trouvent confrontés à des produits sur lesquels ils sont amenés à statuer non seulement en termes de sécurité sanitaire, mais également en termes de politique de santé publique.

Les évaluations médico-économiques réalisées à l'étranger, notamment aux Etats-Unis, sont informatives mais, compte tenu d'une organisation différente du travail et du système de santé et de protection sociale, les données qui en sont issues ne sont pas directement transposables à notre pays où les contextes épidémiologiques et socio-comportementaux sont différents.

En se basant sur le calendrier vaccinal de 1996, il est possible d'estimer très approximativement à 20 millions le nombre d'enfants et d'adultes qui devraient recevoir chaque année une ou plusieurs vaccinations en France. La dépense annuelle correspondante pour la Sécurité sociale pourrait ainsi se situer entre 3,5 et 4 milliards de francs. Cette évaluation est vraisemblablement sous-estimée puisqu'elle prend en compte le coût des vaccins et des consultations médicales associées à la vaccination en population générale, mais ne considère pas les dépenses liées à la vaccination de groupes particuliers, à risques individuels ou professionnels.

Le contrôle de la rougeole dans les pays industrialisés a permis de réaliser des bénéfices importants. En Finlande, on estime que les bénéfices cumulés entraînés par la vaccination à la troisième année du programme dépassaient les coûts de la vaccination elle-même. Il serait intéressant, dans le cas de la rougeole, de comparer les rapports coût-bénéfices des programmes visant à maintenir un faible taux d'incidence de la maladie de ceux visant à l'éliminer. La vaccination contre les oreillons associée à la rougeole et la rubéole apparaît également hautement profitable sur un plan économique.

L'impact économique positif de la vaccination contre la coqueluche est démontré avec le vaccin à germes entiers même si les surcoûts médicaux liés aux effets secondaires sont vraisemblablement sous-estimés. Une étude réalisée aux Etats-Unis en 1979 et réactualisée en 1984 a estimé que la vaccination contre la coqueluche pouvait entraîner une réduction de 61 % des coûts médicaux liés à la maladie. Il serait maintenant intéressant d'évaluer les

stratégies utilisant les vaccins acellulaires, dont les prix sont supérieurs, mais qui entraînent moins d'effets secondaires.

Concernant la vaccination contre le pneumocoque pour les personnes âgées, plusieurs études de type économique concluent à un rapport coût-efficacité favorable. Cette vaccination permettrait de réaliser des économies pour les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque ou respiratoire. Une vaccination antipneumococcique à l'occasion de la vaccination antigrippale, ou d'un rappel antitétanique, mérite d'être discutée.

La plupart des études tendent à montrer que les revaccinations successives par le BCG des individus tuberculino-négatifs ne sont pas d'un bon rapport coût-efficacité et plaident pour l'abandon de cette stratégie. Une étude américaine montre que la vaccination des populations sans domicile fixe contre la tuberculose est une démarche avantageuse, même dans l'hypothèse d'une faible efficacité du vaccin.

L'évaluation médico-économique permet de mettre à plat tous les éléments participant à la décision et d'avoir une vision plus globale de son impact. Pour les choix concernant les vaccinations dont les enjeux sont modestes pour certaines tranches d'âge en termes de mortalité et de morbidité, comme par exemple la vaccination généralisée des enfants contre la varicelle ou celle des adultes actifs contre la grippe, les aspects économiques peuvent être des éléments décisionnels importants. Aujourd'hui, en France, la prise en compte des aspects médico-économiques est facilitée par les avancées méthodologiques en matière de standardisation des outils d'évaluation. Enfin, pour remplir complètement leurs objectifs, ces évaluations doivent être intégrées très tôt dans la réflexion et au moment de la réalisation des essais cliniques pour les nouveaux vaccins.

## **La pertinence de l'intégration d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal fait l'objet d'études préalables rigoureuses**

L'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau vaccin ne signifie pas son inscription automatique aux recommandations du calendrier vaccinal. Il importe d'apprécier auparavant le bénéfice qu'il est susceptible d'apporter à tout ou partie de la population. Cette appréciation est basée sur l'efficacité et la bonne tolérance du produit, et prend en compte notamment les facteurs épidémiologiques et socio-économiques.

Les infections à rotavirus représentent la cause la plus fréquente dans le monde d'infections diarrhéiques du nourrisson et du jeune enfant. Elles sont responsables chaque année de plus de 800 000 décès, survenant principalement dans les pays en développement. En France, environ 700 000 nourrissons ont été touchés lors du pic épidémique de l'hiver 1995-1996. Aux

Etats-Unis, où les estimations font état de plus de trois millions de cas de diarrhée infantile par année, l'intérêt économique d'une vaccination systématique des nouveau-nés est démontré par plusieurs études : elle devrait permettre d'éviter plus d'un million de cas de diarrhées et près de 60 000 hospitalisations. Plusieurs vaccins candidats ont été évalués et l'un d'eux a reçu récemment l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. Il s'agit d'un vaccin vivant oral tétravalent composé de souches virales réassortantes, associant du matériel génétique humain et simien. En Europe, une procédure d'enregistrement centralisée de ce vaccin est en cours. Le vaccin semble pouvoir être administré simultanément avec d'autres vaccins inclus dans le calendrier vaccinal. Cependant, la réactogénicité relativement importante de ce vaccin représente un frein à sa recommandation. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie des diarrhées à rotavirus et de l'acceptabilité de la vaccination paraît un préalable souhaitable à l'élaboration d'éventuelles recommandations vaccinales. D'autres vaccins réassortants mieux tolérés sont en cours de développement.

La varicelle est une maladie très fréquente de l'enfance. La majorité des cas (85 %) surviennent avant l'âge de 10 ans. Elle est ordinairement bénigne mais peut prendre des formes graves chez les enfants souffrant d'hémopathies ou de cancers. Il existe un vaccin vivant atténué, efficace et bien toléré. Ce vaccin est largement utilisé au Japon depuis plus de dix ans, et pourrait avoir un effet préventif sur le zona. Sur le plan économique, plusieurs études aux Etats-Unis démontrent que la vaccination contre la varicelle présente de bons rapports coût-efficacité, et coût-bénéfice si on tient compte des arrêts de maladie des parents. En France, la conférence de consensus de mars 1998 sur la prise en charge des infections à virus varicelle-zona n'a pas jugé souhaitable de généraliser la vaccination antivarielle et a proposé la vaccination sélective des enfants atteints de cancer et de leur entourage ainsi que du personnel de santé. Dans l'avenir, une extension de la vaccination aux enfants sains pourrait être envisagée par combinaison au vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole, toutefois la couverture vaccinale devrait atteindre un niveau suffisamment élevé (au moins 90 %) pour que le risque d'une augmentation du nombre de cas chez les adultes puisse être écarté.

Le choléra est une maladie épidémique très largement répandue dans le monde (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique de l'Ouest, Amérique du Sud), responsable de 120 000 décès par an. En 1993, environ 80 pays ont notifié un choléra endémique touchant des centaines de milliers de personnes. L'impact économique des épidémies de choléra dans le domaine du commerce et du tourisme est considérable. Actuellement, deux vaccins oraux sont sur le marché dans certains pays. Le premier est un vaccin inactivé administré en 2 à 3 doses en association avec la sous-unité B de la toxine cholérique recombinante. Le second, actuellement soumis en Europe à une procédure d'enregistrement centralisé, est basé sur une souche recombinante vivante de *Vibrio cholerae*, administrable en une seule dose. Leur efficacité

reste à confirmer sur le terrain, dans un contexte clinique et épidémiologique approprié. En France, les voyageurs à destination de pays endémiques pour le choléra sont concernés par de tels vaccins.

Les indications de certaines vaccinations limitées aux individus à risque peuvent être élargies en fonction des critères épidémiologiques ou socio-économiques, et en tenant compte des données de la vaccinovigilance.

La question d'un élargissement des indications est d'actualité pour le vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA). Les vaccins disponibles actuellement sont très immunogènes, bien tolérés et confèrent une protection efficace et durable. Il semble que d'un point de vue épidémiologique et économique la vaccination contre l'hépatite A doive rester limitée à des indications précises notamment en cas d'épidémie locale (cas groupés) ou de séjours fréquents ou de longue durée dans les pays de forte endémicité. Les résultats d'études récentes vont dans le sens d'une recommandation pour des sujets atteints de certaines affections hépatiques chroniques. La connaissance des taux de séro-prévalence anti-VHA par tranche d'âge permet de déterminer les conditions dans lesquelles une sélection sérologique prévacinale peut être d'un rapport coût-bénéfice favorable ; en France ce dépistage serait rentable à partir de l'âge de trente ans.

Un autre exemple de modification possible du calendrier vaccinal concerne la prévention des méningites à méningocoques. Le vaccin polyosidique actuellement disponible n'est efficace que dans la prévention des infections imputables aux méningocoques des groupes A et C. Dans les collectivités, l'efficacité de la vaccination de circonstance autour d'un cas de méningite à méningocoque A ou C est bien démontrée. Cependant, bien que le taux de létalité des méningites à méningocoques soit élevé (environ 10 % des cas), l'intérêt d'une vaccination préscolaire systématique est discutable : en France, l'incidence des méningites à méningocoques reste faible (300 à 400 cas par an) et dans la majorité des cas (75 % en 1996) l'agent causal appartient au groupe B. De plus, le vaccin actuellement disponible a une efficacité très limitée dans les deux premières années de la vie et la protection conférée est de courte durée.

## **La mise à disposition de nouveaux vaccins combinés contribuera à la nécessaire simplification du calendrier vaccinal**

La possibilité d'administrer en une seule injection plusieurs valences vaccinales représente un progrès considérable en termes de simplification, d'acceptabilité et d'économie. Elle contribue à la réalisation des objectifs visés de couverture vaccinale pour les vaccins concernés.

La mise à disposition de combinaisons vaccinales est soumise à des conditions nombreuses et rigoureuses. Les préparations constitutives doivent être compatibles. Par exemple, il n'est pas envisageable de mélanger vaccins vivants atténués et vaccins inactivés (germes entiers ou sous-unités). L'immunogénicité du vaccin combiné ne doit pas être inférieure à celle des vaccins administrés séparément. Les éventuelles interférences immunologiques doivent être recherchées par administration simultanée en des sites séparés. L'association de plusieurs vaccins déjà commercialisés implique de franchir de nouveau toutes les étapes du processus de développement (phases I, II, III). L'innocuité de la composition doit être comparable à celle des vaccins pris séparément. Bien entendu, les calendriers d'administration doivent être compatibles. Enfin, toute nouvelle combinaison vaccinale fait l'objet d'une pharmacovigilance active.

La commercialisation d'un vaccin hexavalent associant la composante hépatite B aux autres vaccins destinés au nourrisson (antidiphthérie, – tétanos, – poliomyélite, – coqueluche, – infections à *Haemophilus influenzae* b) pourrait favoriser l'augmentation de la couverture vaccinale pour l'hépatite B, actuellement aux alentours de 30 % chez les nourrissons (jusqu'à 2 ans). Toutefois il conviendrait de s'assurer que la nouvelle combinaison apporte les mêmes bénéfices pour les valences incluses dans le vaccin pentavalent actuel. Si dans l'avenir une décision intervenait d'élargir la population cible pour le vaccin de l'hépatite A, son association aux autres vaccins du nourrisson serait à considérer. Enfin, le jour où un vaccin méningococcique à spectre suffisamment large (valences conjuguées de méningocoques A, B et C) sera mis au point, son intégration à une combinaison multivalente pourrait constituer un vaccin « antiméningite » (antiméningocoque, – pneumocoque, – *Haemophilus influenzae* b).

## **Le processus de développement d'un vaccin inclut le dialogue entre autorités de santé, autorités d'enregistrement et fabricants de vaccins**

Initialement, le développement des vaccins s'est fait de manière empirique. Les concepts et la perception de la vaccinologie ont considérablement évolué, en particulier au cours des deux dernières décennies.

La demande émanant des autorités de santé vers la communauté scientifique s'est accompagnée d'une intervention active, voire directive, de l'Etat avec l'introduction des vaccinations obligatoires. Devant le succès considérable des vaccinations, l'industrie pharmaceutique est devenue initiatrice du développement de nouveaux vaccins : les fabricants se sont orientés vers la diversification et la combinaison des vaccins préventifs et dans le futur à visée curative, influant ainsi sur les pratiques médicales.

La mise sur le marché d'un vaccin est l'aboutissement d'une dizaine d'années de recherche et de développement. Jusqu'à récemment, les contacts entre autorités de santé du secteur public et industriels s'établissaient tardivement. La tendance actuelle est aux contacts précoces entre autorités de santé, autorités d'enregistrement et industriels, favorisant le développement d'une démarche de santé publique cohérente en ce qu'elle aborde tous les aspects de la mise à disposition du produit :

- évaluation de l'efficacité et sécurité ;
- coût et bénéfice attendus dans l'arsenal des vaccins existants ;
- place dans le calendrier vaccinal français ;
- intérêt dans la politique nationale de santé publique.

Depuis la création de l'Union européenne (UE) et d'un marché intérieur sans frontières en 1993, des réglementations communes applicables aux vaccins ont été établies, notamment la procédure d'autorisation européenne centralisée, délivrée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) à Londres et valable simultanément dans les quinze pays de l'UE. Ces nouvelles dispositions ont favorisé l'émergence d'un consensus sur des critères communs d'évaluation de la qualité des vaccins, depuis l'obtention du principe actif jusqu'à la réalisation du produit fini.

En France, l'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence du médicament signifie que l'évaluation de la qualité pharmaceutique, de la sécurité virale et de l'efficacité clinique d'un nouveau vaccin a été favorable. Au-delà, son inscription dans les recommandations des autorités de santé conditionne l'étendue de son utilisation. Ainsi, le vaccin coquelucheux acellulaire n'est actuellement recommandé que pour les rappels, alors que, dans certains pays d'Europe, des vaccins de ce type sont indiqués dès la primovaccination. Dans notre pays, l'élargissement de l'utilisation de vaccins à de nouvelles populations est discuté en privilégiant les impératifs de santé publique, mais dans une problématique globale de maîtrise des dépenses publiques de santé.

## **L'harmonisation européenne des objectifs et des schémas de vaccination implique de prendre en compte les spécificités épidémiologiques régionales**

La signature du traité de Maastricht en 1992 prévoit la construction d'une Europe de la santé qui devrait assurer la même qualité et le même niveau d'accès aux soins pour tous les Européens. Ainsi, l'idée d'une nécessaire harmonisation en matière de vaccins et vaccinations s'est progressivement développée, soutenue par le principe de la libre circulation des biens et des personnes sur le territoire de l'Union.

Dans cette démarche d'harmonisation, la première étape a été l'élaboration d'un référentiel de qualité commun pour les vaccins (Pharmacopée européenne). Par la suite, six points-clés ont été identifiés : recommandations vaccinales, schémas de vaccinations, dosages, résumé des caractéristiques du produit, usage rationnel, prix de vente (tableau 2). Cette harmonisation devrait bénéficier de la mise en place de l'autorisation européenne de mise sur le marché. Cependant, pour chacun des vaccins, les spécificités épidémiologiques régionales, nationales et les différences dans les systèmes de santé existant en Europe, doivent être prises en compte en respect du principe de subsidiarité.

**Tableau 2 : Les six points clés de l'harmonisation européenne en matière de vaccins.**

Points clés	Consensus nécessaire sur
Recommandations vaccinales	Populations cibles
Schémas de vaccination	<i>Minimum immunizing potency</i> <sup>1</sup>
Dosages	Immunogénicité, réactogénicité
Résumé des caractéristiques du produit (RCP)	Indications/contre-indications
Usage rationnel	Information
Prix de vente	Système de fixation des prix

<sup>1</sup> Dose minimale reconnue efficace pour une classe de produits.

Au-delà de la diversité des vaccins disponibles et de leurs concepts différents de fabrication, il apparaît nécessaire d'obtenir un consensus sur les points suivants : la dose minimale protectrice, l'immunogénicité attendue et une réactogénicité acceptable. Les vaccins concernés par cette démarche préliminaire d'harmonisation sont les vaccins contre la diphtérie et le tétanos, le vaccin coquelucheux à germes entiers, le vaccin poliomyélitique oral et le vaccin triple contre rougeole-rubéole-oreillons. Pour d'autres vaccins extrêmement utiles, mais introduits plus récemment, comme les vaccins contre les infections à *Haemophilus influenzae* b ou contre l'hépatite B, cette démarche est prématurée pour des raisons de propriété industrielle.

Cette approche d'harmonisation pourrait conduire à des consensus au niveau mondial. Elle est d'ailleurs suivie par l'OMS pour des raisons évidentes de coût et de logistique de mise en œuvre de campagnes nationales, voire mondiales de vaccination (par exemple la campagne d'éradication de la poliomyélite).

Sur le plan européen ou international, il existe des législations spécifiques dites « horizontales » du fait qu'elles intéressent de nombreux secteurs : les réglementations relatives à l'utilisation ou à la dissémination d'organismes génétiquement modifiés, à la protection des travailleurs contre les risques liés

à l'exposition à des agents biologiques, à la protection des espèces microbiologiques et de l'environnement. Elles doivent être désormais prises en compte quand il s'agit de vaccins constitués par le pathogène recombiné génétiquement ou par des vecteurs viraux, en particulier lorsqu'il s'agit de vaccins oraux facilitant la dissémination.

Enfin, dans tous les pays industrialisés, et *a fortiori* en Europe, la composante économique d'une politique de santé est désormais incontournable et pèsera vraisemblablement de manière accrue dans les décisions de santé publique. Récemment, une directive européenne sur la transparence des mécanismes de fixation des prix des médicaments et des conditions de remboursement a été mise en place.

## **La qualité de la couverture vaccinale dépend principalement des motivations du vaccinateur**

Des flambées épidémiques récentes, comme la diphtérie dans les pays de l'ex-URSS, ou des recrudescences de maladies infectieuses supposées « sous contrôle », comme la coqueluche, ont reposé avec acuité le problème de la couverture vaccinale. Les travaux récents sur les facteurs déterminant la qualité de la couverture vaccinale sont essentiellement anglo-saxons. En France, le recueil d'informations concerne essentiellement la vaccination rougeole-oreillons-rubéole. Un élargissement des études permettrait de mieux évaluer l'impact des différentes composantes sociologiques sur le respect des recommandations du calendrier vaccinal.

A propos de la couverture vaccinale, plusieurs problèmes relatifs aux « usagers » peuvent être relevés. Il s'agit en premier lieu des problèmes concernant les facteurs impliqués dans l'adhésion à la vaccination. Contrairement aux idées reçues, le niveau des connaissances et les croyances des familles en matière de vaccinations joueraient un rôle mineur dans leur démarche. Ce qui intervient surtout est la confiance accordée aux professionnels de santé. Les populations défavorisées posent des problèmes d'ordre différent. Plusieurs enquêtes (nord-américaines) auprès des habitants de zones défavorisées des centres-villes mettent en évidence un retard significatif à la vaccination des enfants de familles cumulant faible niveau de revenus et « problèmes familiaux ». Toutefois, il n'est pas possible d'extrapoler étroitement à la situation française où le système de soins est différent et où cette catégorie d'enfants bénéficie en général de la surveillance des services de Protection maternelle et infantile (PMI). Il faut souligner un fait important : si la gratuité de la vaccination améliore légèrement la couverture vaccinale, elle semble ne pas avoir d'effets sur les familles cumulant les difficultés. Pour elles, tout se passe comme si la multiplicité des causes de précarité était un obstacle à la vaccination des enfants, que la gratuité du vaccin ne suffit pas à lever. Des évaluations de différents programmes vaccinaux montrent que les différentes stratégies

d'optimisation du taux de vaccination d'une population comportant des groupes « défavorisés » trouvent toujours une limite à leur efficacité. Les difficultés rencontrées retentissent sur le niveau de la couverture vaccinale de la population générale (possibilité de flambées épidémiques). Les populations les plus difficiles à atteindre et à suivre sont aussi celles pour qui le bénéfice des vaccinations serait le plus important. Les problèmes sont particulièrement aigus avec les adolescents et les jeunes marginaux. D'où l'intérêt des campagnes de vaccinations menées à partir du milieu scolaire avant l'entrée dans l'adolescence.

Les problèmes relatifs aux agents de la vaccination sont aussi nombreux. Une convergence s'observe sur deux constats : les vaccinateurs ont en général une bonne connaissance du calendrier vaccinal, et l'efficacité des programmes vaccinaux repose d'abord sur leur propre motivation, le rôle décisif étant accordé aux généralistes et aux pédiatres. Il reste le problème des « occasions manquées », comme la non-mise à profit d'une consultation chez le médecin pour mettre à jour les vaccinations. Celles-ci seraient principalement dues à deux causes : des connaissances trop souvent erronées sur les contre-indications temporaires conduisant à ne pas vacciner un enfant pour de mauvaises raisons et un non-respect des recommandations par insuffisance de motivations.

## **Les médecins généralistes et les pédiatres sont les principaux acteurs de la prévention vaccinale et de son suivi à long terme**

Les médecins généralistes et les pédiatres sont les mieux placés pour convaincre de l'utilité des vaccins. Au plus près de l'individu, ils sont à même de proposer à chacun les vaccinations utiles et adaptées à son cas, en prenant également en considération une démarche d'intérêt collectif. Ils peuvent identifier et cibler certaines populations à risque et contribuer à améliorer certaines couvertures vaccinales, comme en témoigne l'augmentation considérable de la couverture vaccinale contre la grippe réalisée chez les personnes âgées de plus de 70 ans, qui n'a été possible qu'en intégrant les médecins généralistes à la prescription et à l'administration des vaccins.

Les vaccinations sont effectuées pour la plupart (90 %) dans le secteur libéral. La vaccination est un acte souvent pratiqué par les médecins généralistes (22 pour 1 000 séances). Néanmoins, une bonne pratique de la vaccination se heurte à plusieurs difficultés. Le statut vaccinal individuel est fréquemment méconnu faute d'un support efficace et à jour (carnet de santé, carte de vaccinations). Sur l'ensemble du territoire français il existe des inégalités dans la couverture vaccinale : entre jeunes et personnes âgées par exemple, ou entre différentes populations d'enfants selon qu'ils ont reçu ou non certains

vaccins (rougeole-oreillons-rubéole, hépatite B, Hib). La couverture vaccinale des adultes est globalement plus élevée chez les hommes que chez les femmes en raison de la mise à jour systématique des vaccinations lors du service national, dont la disparition entraînera vraisemblablement des modifications des profils vaccinaux chez les hommes adultes. Les immigrés adultes des deux sexes vivant en France n'ont souvent pas reçu les vaccinations essentielles contre le tétanos et la poliomyélite. Enfin, le statut vaccinal des personnes diffère en fonction de leur niveau socio-économique. Ces inégalités justifient une attention particulière auprès des personnes repérées comme « moins bien vaccinées ». Elles justifient aussi de cibler des périodes ou des âges de la vie pour faire le point sur le statut vaccinal et rattraper les lacunes.

La bonne application du calendrier vaccinal par le praticien implique qu'il ait à sa disposition des références précises concernant les recommandations. Certains points du calendrier vaccinal restent encore flous et la notion de « vaccins recommandés » apparaît plus souvent comme un conseil que comme la recommandation résultant d'un consensus. Les données épidémiologiques qui justifient de nouveaux rappels ou de nouvelles vaccinations ne sont pas toujours clairement explicitées. De même, le niveau de preuve de l'impact et de l'innocuité des vaccinations mériterait d'être exposé en accompagnement des recommandations vaccinales, les médecins étant souvent peu informés sur les contre-indications et les effets secondaires. Il faut ajouter que les nouveaux vaccins sont proposés au public par voie de campagnes de promotion menées par les pouvoirs publics ou l'industrie pharmaceutique, parfois avant que les médecins eux-mêmes en soient informés.

La formation médicale initiale, préparant essentiellement à une pratique de soins, ne prédispose pas suffisamment à la prise en charge de la prévention. D'autre part, la politique de santé publique qui responsabilise médecins et patients est peu développée. Enfin, certaines considérations économiques pourraient avoir une influence non négligeable sur la réalisation des vaccinations : le règlement de l'acte de vaccination, le prix des vaccins, leur taux de remboursement par les organismes de protection sociale.

## **Le développement de nouveaux vaccins est potentialisé par certaines technologies innovantes**

Les objectifs pratiques de l'utilisation des nouvelles technologies dans le domaine de la vaccination sont : une diminution du nombre de doses nécessaires pour induire une réponse protectrice optimale, une diminution du prix de production et de conditionnement des vaccins, et éventuellement une meilleure stabilité. Certaines retombées pourraient inclure l'administration des vaccins de manière non invasive.

Les objectifs de recherche sont d'élucider certaines questions fondamentales concernant les mécanismes d'une réponse immune protectrice afin d'identifier les voies à emprunter pour l'induire, même dans des situations difficiles comme l'immunodépression, ou quand l'infection elle-même n'induit pas une réponse protectrice (infections à *Helicobacter pylori*, certaines infections virales et parasitaires). Parmi les nouvelles technologies, deux voies sont particulièrement prometteuses : les vaccins recombinants vivants multivalents et les vaccins ADN.

Les vaccins recombinants vivants multivalents sont constitués de microorganismes rendus capables par recombinaison génétique de produire des antigènes spécifiques de plusieurs agents pathogènes différents. Un des avantages considérables de ces constructions est que leur administration imiterait l'infection naturelle. Une infection naturelle induit le plus souvent une réponse immune forte et durable ; l'expression de plusieurs antigènes différents par une souche vaccinale vivante permet, en plus, d'induire une protection contre de multiples agents pathogènes simultanément. Cependant, il est souvent difficile de trouver la fenêtre acceptable entre une atténuation suffisante et le maintien d'une bonne immunogénicité. Par ailleurs, il faut s'assurer qu'un retour à une forme pathogène est totalement exclu. Divers vecteurs viraux ou bactériens ont été développés, mais leurs avantages et inconvénients individuels font qu'aucun n'est universellement applicable. Le choix ne peut se faire que cas par cas, en fonction de la réponse immune désirée. Les bactéries permettent généralement de produire plus d'antigènes hétérologues que les virus. En revanche, les virus permettent de produire des antigènes éventuellement modifiés (par glycosylation, par exemple). En cas de problème, il est plus facile de se débarrasser d'une bactérie vivante (par un traitement aux antibiotiques) que d'un virus.

Plus récemment, la recherche de vaccins à base d'ADN s'est développée. Dans la plupart des modèles expérimentaux, quelques dizaines de microgrammes d'ADN injectés permettent d'induire une bonne réponse immune, à la fois cellulaire et humorale contre les structures antigéniques codées par cet ADN. En revanche, cette nouvelle approche vaccinale ne contribuera pas au développement de vaccins actifs sur l'immunité locale car aucune réponse de ce type n'est généralement obtenue après administration d'ADN par voie parentérale. L'administration d'ADN vaccinal par voie muqueuse au moyen de vecteurs bactériens vivants est cependant en cours d'expérimentation préclinique et pourrait modifier les données. Les vaccins ADN ont l'avantage d'une production relativement facile, ils sont stables à température ambiante, facilitent le développement de vaccins nécessitant des antigènes rares ou instables, permettent des modifications posttraductionnelles des antigènes. Les problèmes qui restent à résoudre concernent leur innocuité. L'état actuel des connaissances ne permet pas d'écarter l'éventualité d'une intégration de l'ADN dans un des chromosomes du sujet vacciné. Il est aussi à craindre de déclencher des réactions d'auto-immunité ou encore de tolérance vis-à-vis de

l'agent pathogène. D'autre part, si les vaccins à base d'ADN se sont montrés très prometteurs au cours des expérimentations sur la souris, les essais réalisés chez le singe ou chez l'homme se sont pour l'instant avérés assez décevants. De nombreuses recherches en cours s'efforcent d'améliorer leur performances.

## **La prévention de certaines infections de l'appareil digestif à forte prévalence pourrait bénéficier à plus ou moins long terme d'un programme vaccinal**

Les vaccins en cours de recherche et développement intéressant les infections des voies digestives concernent des maladies très différentes quant à leur étiologie, leur histoire naturelle et leur gravité.

Les diverses affections digestives causées par *Helicobacter pylori* dont la prévalence moyenne est de 50 % dans la population mondiale varie de 10 % à 90 % suivant le statut socio-économique. Bien que l'infection reste le plus souvent asymptomatique, ce micro-organisme est responsable de la majorité des cas de gastrite chronique, d'ulcères duodénaux et d'ulcères gastriques. Avec d'autres facteurs d'ordre nutritionnel ou liés à l'hôte, *H. pylori* est fortement suspecté d'être un agent causal des adénocarcinomes et lymphomes non hodgkiniens gastriques. En dépit d'une forte réaction inflammatoire induite par l'infection, une résolution spontanée est rarement observée. Les traitements médicamenteux sont difficilement applicables à grande échelle en raison notamment de leur coût élevé. Au vu des données épidémiologiques sur *H. pylori* et des questions encore ouvertes concernant les risques potentiels d'induction d'une réponse immunitaire non appropriée, une vaccination prophylactique à grande échelle de la population à risque semble à l'heure actuelle difficilement envisageable. Cependant, un vaccin à usage thérapeutique visant à l'éradication du pathogène serait une alternative attractive au traitement médicamenteux. De nombreux projets de développement de vaccins sont en cours et les plus avancés ont atteint le stade des premiers essais cliniques sur un petit nombre de volontaires. Pour l'instant les résultats ne sont guère concluants et la mise sur le marché d'un vaccin contre *H. pylori* est improbable avant 7 à 10 ans.

La shigellose ou dysenterie bacillaire est une maladie infectieuse causée par des bactéries du genre *Shigella* contre laquelle aucun vaccin n'est actuellement disponible. Cette affection est endémique dans le monde entier mais touche tout particulièrement les enfants en âge préscolaire dans les pays en développement. Une bonne couverture vaccinale pourrait être assurée par un vaccin combinant les principaux sérotypes de *Shigella* spp., à savoir *S. flexneri* 2a, *S. dysenteriae* type 1 et *S. sonnei* pour les pays en voie de développement ; un vaccin contre *S. sonnei* seul, qui est le sérotype prédominant dans les pays industrialisés, pourrait également être envisagé. Différentes approches, telles que vaccins oraux vivants et non vivants de même que vaccins conjugués

parentéraux, sont en cours d'évaluation. Un vaccin contre *S. sonnei* de type conjugué a récemment conféré un taux de protection significatif dans un essai sur le terrain. Par ailleurs, l'OMS est sur le point d'organiser un essai de terrain avec une souche atténuée recombinante de *S. flexneri* 2a. Néanmoins, de nombreuses questions subsistent quant à l'innocuité et l'efficacité réelles chez l'homme des vaccins candidats, de sorte que la mise sur le marché d'un vaccin contre la shigellose est improbable avant 5 ans.

Les diarrhées à *Escherichia coli* entérotoxigéniques (ETEC) sont les maladies diarrhéiques infantiles (enfants de moins de 5 ans) les plus fréquentes dans les pays en développement et représentent 30 % à 50 % des infections diarrhéiques contractées par près de la moitié des voyageurs des pays industrialisés vers les régions endémiques. Aucun vaccin n'est encore disponible contre ces agents pathogènes. Le projet le plus avancé concerne un vaccin pentavalent basé sur des souches ETEC inactivées appliquées par voie orale avec 1 mg de la sous-unité B non-toxique de la toxine cholérique. Le vaccin a déjà été testé en essais cliniques de phases I et II. Compte tenu du temps nécessaire pour réaliser des essais en phase III en régions endémiques et pour compléter l'enregistrement, un vaccin ne devrait pas être sur le marché avant 4 à 5 ans.

La fièvre typhoïde est une préoccupation importante de la médecine du voyage. Deux vaccins typhoïdiques sont déjà commercialisés, un vaccin vivant oral basé sur une souche atténuée de *Salmonella typhi* et un vaccin parentéral basé sur l'antigène capsulaire Vi. L'un et l'autre ont montré une bonne efficacité sur le terrain en régions endémiques. Les nouveaux développements portent sur la construction de souches recombinantes atténuées qui pourraient permettre d'induire une immunité protectrice après une dose orale unique. Les souches candidates les plus avancées sont en cours d'essais cliniques pour vérifier leur innocuité et leur immunogénicité sur un plus grand nombre de volontaires.

## **La vaccination par voie muqueuse représente un objectif souhaitable mais de nombreuses mises au point sont encore nécessaires**

Pour de nombreux agents pathogènes, notamment ceux des systèmes respiratoire, digestif et uro-génital, l'opinion prévaut qu'une immunité locale serait la mieux à même de prévenir les premiers stades de l'infection. Le système immunitaire muqueux (SIM) n'étant que peu ou pas induit par l'immunisation par voie parentérale, la vaccination par voie muqueuse est la stratégie de choix pour atteindre ce but. Un aspect intéressant de cette approche réside dans le fait que l'immunisation effectuée à un endroit donné du SIM pourrait parfois permettre d'induire une immunité au niveau de sites muqueux distants du site d'immunisation, d'où la notion de système immunitaire muqueux

commun (SIMC). Toutefois, sur la base des quelques études en phase I publiées à ce jour, il est probable que seule la réponse locale, notablement plus forte, induite près du site d'immunisation sera susceptible de conférer une immunité protectrice. Ainsi, la stratégie d'immunisation devra probablement être adaptée à la voie de pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme. L'application sera par exemple intranasale pour les pathogènes des voies respiratoires supérieures, orale pour les pathogènes du tractus gastro-intestinal, vaginale pour ceux de l'appareil génital féminin, etc.

La vaccination par voie muqueuse fait l'objet d'une intense recherche multidisciplinaire. En effet, le développement rationnel de vaccins sûrs et efficaces ne peut se faire sans le concours de domaines aussi variés que la génétique moléculaire des agents pathogènes (dissection des mécanismes de pathogénicité, construction de souches atténuées), la biologie cellulaire (interaction hôte-pathogène) et l'immunologie (réponses inflammatoire et spécifique). L'application optimale et contrôlée des antigènes vaccinaux au niveau des muqueuses rend indispensable le développement de nouvelles préparations galéniques et/ou l'utilisation de vecteurs vivants.

L'approche « vaccins non vivants » fait intervenir des bactéries ou des virus inactivés, de même que l'application d'antigènes purifiés (vaccins sous-unités). Outre la forte dose antigénique souvent requise, le problème central de cette approche concerne la stabilité de l'antigène vaccinal et sa présentation optimale au niveau des sites inducteurs du SIM. Cet aspect est particulièrement critique pour l'immunisation au niveau du système digestif au moyen de vaccins sous-unités.

Les données disponibles sur la vaccination par voie intranasale par des vaccins non vivants indiquent que cette stratégie est la plus efficace pour stimuler une forte immunité locale dans le rhinopharynx et les voies respiratoires. Sur la base d'essais chez l'animal et de quelques essais cliniques, cette approche pourrait également permettre d'induire une réponse dans des compartiments immunitaires muqueux éloignés tels que l'intestin et la sphère génitale. L'adjonction d'un adjuvant actif au niveau muqueux, tel que la toxine LT d'*Escherichia coli* (holotoxine native ou détoxifiée génétiquement, sous-unité LTB non toxique), pourrait se révéler indispensable pour une bonne réponse.

En ce qui concerne la voie orale, des systèmes vecteurs tels que protéosomes, microparticules et cochléates ouvrent des perspectives intéressantes à moyen terme. L'application d'un adjuvant muqueux pourrait dans certains cas s'avérer nécessaire. Récemment, l'immunisation orale par une plante transgénique (tubercule de pomme de terre) exprimant un antigène bactérien a été évaluée pour la première fois chez des volontaires. De nombreux essais seront encore nécessaires pour s'assurer du caractère sûr et efficace de tels vaccins chez l'homme et pour assurer un haut niveau de standardisation de l'application, notamment la reproductibilité de la dose vaccinale. La question de l'innocuité des adjuvants muqueux est également centrale. Le risque potentiel

d'induction d'une réponse immunitaire inappropriée (tolérance à l'antigène vaccinal, réactions de type allergique, réaction auto-immune) sera à évaluer soigneusement.

L'approche « vaccins vivants » utilise des souches bactériennes ou virales atténuées exprimant un ou plusieurs antigènes protecteurs hétérologues. Pour l'utilisation de « vaccins vivants » par voie orale, de nombreuses souches-vecteurs (*Salmonella*, *Shigella*, *Listeria*, souches bactériennes commensales, *poliovirus*...) exprimant une grande variété de déterminants antigéniques ont déjà été testées avec des succès variables chez l'animal. Les résultats obtenus en essais précliniques restent cependant à confirmer chez l'homme. De nombreux essais précliniques et cliniques seront nécessaires avant qu'un vaccin soit mis sur le marché.

L'application intranasale de « vaccins vivants » en formulation liquide ou par aérosol a fait l'objet d'essais cliniques avec des souches atténuées des virus de la grippe et de la rougeole dès les années soixante. Pour l'instant, aucun vaccin de ce type n'est parvenu à un stade de développement permettant d'envisager une autorisation de mise sur le marché à court terme en France. En ce qui concerne le vaccin grippal, le développement annuel indispensable, dans un laps de temps extrêmement court, d'une ou plusieurs nouvelles souches vaccinales atténuées conformes aux recommandations de l'OMS et satisfaisant aux critères d'enregistrement (sécurité, reproductibilité de lot à lot) pourrait s'avérer difficile. L'adénovirus est un vecteur vivant potentiel pour l'application d'antigènes vaccinaux au niveau des voies respiratoires ; à l'exception de quelques essais en thérapie génique, il n'a cependant pas encore été testé chez l'homme. Cette voie d'application posera des problèmes de délivrance des vaccins et d'authentification de la vaccination.

## **L'utilisation des réponses immunitaires à médiation cellulaire élargit le champ des nouveaux vaccins, y compris hors du domaine des maladies infectieuses**

Des progrès récents dans la connaissance des mécanismes fondamentaux de la réponse immune à médiation cellulaire pourraient faciliter grandement la mise au point de nouveaux vaccins dans le domaine anti-infectieux. Ces progrès sont également très favorables à l'élargissement de la notion de vaccination à différentes pathologies non infectieuses. En effet il devient possible d'envisager des vaccins faisant appel à l'immunité conférée par les lymphocytes T capables de cytotoxicité spécifique (CTL) ; c'est-à-dire que ces lymphocytes attaquent et détruisent d'autres cellules vis-à-vis desquelles ils ont été préalablement sensibilisés. Si les cellules cibles sont des cellules pathologiques (tumoraux par exemple), l'induction dans l'organisme de cellules tueuses spécifiques représenterait une intervention préventive ou curative de premier ordre.

Il est possible d'obtenir par biosynthèse ou par synthèse chimique des peptides dont la structure copie celle d'éléments de structure de la surface de certains pathogènes intracellulaires ou de cellules tumorales. Si ces peptides représentant des déterminants antigéniques T (épitopes T) pouvaient être rendus reconnaissables par les sous-populations de lymphocytes T exprimant des récepteurs spécialisés (CD4 ou CD8), ils seraient capables de les sensibiliser et représenteraient les sous-unités idéales d'un vaccin sans danger. Cette approche n'est pas exempte de difficultés, car les différents systèmes de présentation de ces peptides au système immunitaire n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité.

Des procédés variés ont été développés pour l'expression de gènes viraux ou microbiens dans des vecteurs tels que le virus de la vaccine, l'adénovirus, le virus de l'hépatite B, le poliovirus, *Escherichia coli* ou diverses salmonelles. Injectées à l'animal, les structures obtenues par de tels produits biosynthétiques ont permis d'obtenir des lymphocytes T sensibilisés capables de répondre *in vitro* aux peptides correspondants.

Il est aussi possible de construire des virus chimériques exprimant des épitopes T. L'avantage de ces chimères est de permettre l'induction d'une réponse protectrice à la fois contre les épitopes T importés et ceux du virus lui-même. Le risque est de provoquer une réponse très élevée contre des protéines virales n'ayant aucun rôle dans la pathogénicité ou la virulence.

Différentes technologies permettent de diriger les peptides à structure d'épitopes T vers les lymphocytes T. Il est par exemple possible de conjuguer ces peptides à diverses molécules capables de se lier à la surface des lymphocytes T. Une autre approche consiste à faire délivrer à la surface des lymphocytes T des épitopes T dérivés de protéines étrangères à l'hôte (hétérologues) par des protéines de l'hôte (autologues). De cette façon, des immunoglobulines (Ig) recombinantes ont été construites, dans lesquelles sont insérés différents peptides antigéniques. De telles chimères Ig-peptides sont capables d'induire la production d'anticorps ou de CTL spécifiques des peptides insérés.

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est composé de deux classes (I et II) de déterminants qui servent de structures de reconnaissance entre les cellules immunologiquement compétentes d'un même organisme. Dans toute réponse à un stimulus antigénique, pour que la coopération cellulaire puisse s'établir, il faut que ce stimulus soit capable d'activer les déterminants d'histocompatibilité des deux classes. Il est possible d'obtenir une réponse sélective des lymphocytes T vis-à-vis de chimères associant des peptides antigéniques à des copies de structure de classe I ou II. L'exploitation de ce processus d'activation du système immunitaire permettrait l'obtention de vaccins très sélectifs.

L'ensemble de ces technologies permet d'envisager le développement d'outils thérapeutiques dans tous les domaines où la sensibilisation des lymphocytes T est déterminante. Par exemple dans le cas des maladies auto-immunes, il est

pensable de prévenir les rechutes en administrant des vaccins T qui représentent des peptides antagonistes de structures du soi. Dans le cas des allergies, l'administration à hautes doses de peptides tolérogènes dérivés d'allergènes est une autre application possible. Enfin, des vaccins sont envisagés dans le contrôle de la fertilité par immunisation soit contre les gamètes, soit contre l'hormone choriogonadotrope.

Chez des sujets génétiquement prédisposés, des vaccins dirigés contre des peptides T dérivés d'antigènes tumoraux ou associés à des tumeurs ont été proposés et sont en cours de développement dans le traitement ou même la prévention de cancers. A ce jour le modèle le plus étudié a été celui du mélanome. Des tumeurs de deux autres types pourraient également être prévenues par des stratégies vaccinales appropriées : dans le cas où une étiologie virale est suspectée et dans celui où la cancérisation est précédée d'une synthèse anormalement accrue de certains marqueurs de surface cellulaires.