



SÉANCE DU 8 NOVEMBRE 2024

ACTUALITÉS SUR LES VACCINATIONS

par Yves BUISSON

Membre de l'Académie nationale de médecine

L'ESSOR DE LA VACCINOLOGIE¹

La pandémie de Covid-19 a ouvert une nouvelle page de l'histoire des vaccinations avec deux innovations retentissantes : la mise à disposition de vaccins nouveaux en un temps record et l'apparition d'une technique révolutionnaire utilisant l'ARN messager. Alors qu'il faut au moins dix à quinze ans pour développer un vaccin, plusieurs candidats vaccins ayant fait preuve d'efficacité ont reçu en urgence une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Bénéficiant d'un processus de production plus rapide, deux vaccins à ARN messager ont ainsi été les premiers disponibles, moins d'un an après le début de la pandémie, et se sont rapidement révélés les plus efficaces pour lutter contre le SARS-CoV-2. Une telle performance scientifique et industrielle marque l'avènement d'une ère nouvelle en vaccinologie. Alors que la production de nouveaux antibiotiques est quasiment à l'arrêt, l'activité recherche et développement dédiée aux vaccins est en pleine expansion, traduisant un changement de paradigme en infectiologie : « Mieux vaut prévenir que guérir ». De plus, la vaccination fait partie des stratégies de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques et permettrait, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), de réduire de 22 % le nombre de doses d'antibiotiques utilisées chaque année dans le monde².

NOUVEAUX VACCINS ET INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES

Depuis la fin des années 80, le développement de nouveaux vaccins met à profit les avancées de la génétique moléculaire dont sont issus les vaccins recombinants contre l'hépatite B et contre les papillomavirus humains, les vaccins à vecteur viral contre la maladie à virus Ebola et contre la Covid-19, et les vaccins à ARN messager contre la Covid-19 et contre le virus de la bronchiolite (VRS). Ces innovations technologiques permettent de mettre au point des vaccins plus efficaces et mieux tolérés. On peut stimuler et augmenter la réponse immunitaire à certains vaccins en utilisant des adjuvants comme les classiques sels d'aluminium ou de nouvelles préparations (liposomes, émulsions huile-dans-l'eau, molécules immunostimulantes). Chez les personnes âgées atteintes d'immunosénescence, on peut utiliser un vaccin contre la grippe plus fortement dosé en antigènes afin d'obtenir des titres

1. La vaccinologie, terme défini en 1976 par Jonas Salk, associe la science de la mise au point des vaccins et de la réponse immunitaire aux vaccins, l'évaluation continue des programmes de vaccination, de l'innocuité et de l'efficacité des vaccins ainsi que la surveillance épidémiologique des maladies évitables par la vaccination.

2. Organisation mondiale de la Santé, « Estimation de l'impact des vaccins sur la réduction de la résistance aux antimicrobiens et de l'utilisation des antibiotiques », Rapport du 10 octobre 2024.



d'anticorps plus élevée et une meilleure protection. Il est maintenant possible de vacciner les femmes enceintes afin de protéger le couple mère-enfant contre la grippe, la Covid-19, la coqueluche et le VRS. Chez les seniors, la vaccination annuelle contre la grippe et la Covid-19 doit être complétée par de nouveaux vaccins efficaces contre le pneumocoque, le VRS et le zona. L'ensemble de ces immunisations devrait s'intégrer dans un calendrier vaccinal ininterrompu, couvrant tous les âges de la vie³. Les nouvelles perspectives vaccinales ne se limitent pas aux seules maladies transmissibles et font une place croissante aux vaccins thérapeutiques dirigés contre le cancer, les maladies auto-immunes, les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), l'athérosclérose et ses complications cardiovasculaires⁴.

VACCINS CONTRE LES MALADIES TROPICALES

Les innovations de la vaccinologie profitent-elles aux pays à revenu faible ou intermédiaire ? Si l'on considère les vingt maladies tropicales classées par l'OMS comme « négligées » (MTN), seulement trois sont évitables par la vaccination : la dengue, le chikungunya et la rage. De plus, les cinq interventions stratégiques préconisées dans le programme de lutte contre les MTN n'incluent pas encore la vaccination. Le Programme élargi de vaccination a été lancé en 1974 par l'OMS et l'Unicef pour les pays en développement dans le but de rendre les vaccins accessibles à tous les enfants du monde⁵. Initialement limité à cinq vaccinations essentielles, il comporte après cinquante ans treize vaccins systématiques et dix-sept vaccins adaptés au contexte (dont les vaccins contre la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise, la typhoïde, le choléra, la méningite et le paludisme).

Paludisme

La principale innovation concerne la vaccination antipaludique, attendue et espérée depuis plus de cinquante ans pour lutter contre cette grande endémie qui cause toujours plus de 600 000 décès par an, dont 96 % en Afrique et 80 % parmi les enfants de moins de 5 ans. Le vaccin RTS,S/AS01 est l'aboutissement d'un programme coordonné par l'OMS et financé par Gavi (Global Alliance for Vaccines and Immunization), le Fonds mondial et Unitaid. Son efficacité a été évaluée au Ghana, au Kenya et au Malawi. C'est un vaccin recombinant élaboré à partir du vaccin contre l'hépatite B. Son utilisation est recommandée depuis 2021 dans le cadre d'une lutte antipaludique globale, chez les enfants vivant dans les régions où la transmission du paludisme est classée « modérée » à « élevée », selon un schéma vaccinal en quatre doses à partir de l'âge de 5 mois. Depuis 2023, un second vaccin d'efficacité comparable, R21/Matrix-M, est aussi recommandé par l'OMS. Ces deux vaccins préviennent environ 75 % des accès palustres en période de transmission et réduisent significativement le nombre d'hospitalisations et de décès par paludisme chez les enfants.

D'autres innovations vaccinales ont été motivées et stimulées par des urgences de santé publique de portée internationale, émises par l'OMS en réponse à des flambées épidémiques dues à des arboviroses (Zika), à la maladie à virus Ebola et à la variole simienne (Mpox).

3. BUISSON Yves, BÉGUÉ Pierre, MICHEL Jean-Pierre, « Vaccination des seniors », Académie nationale de médecine, Rapport du 7 novembre 2023.

4. KASHUTINA Maria I., FADEEVA Inna A., ZHERNOV Yury V., "World Experience in Immunization against Noncommunicable Diseases: Successes and Vectors for Further Development", *Vaccines*, 11, n°8, 2023, p. 1286.

5. SALIOU Pierre, « Vaccination et développement en Afrique sub-saharienne », *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 191(8), novembre 2007, pp. 1589-1599.



Arboviroses

Elles regroupent les différentes infections virales transmises par des arthropodes vecteurs. La prolifération et l'extension mondiale du moustique tigre (*Aedes albopictus*) favorise la dissémination des virus de la dengue, du chikungunya et du Zika en dehors des zones endémiques et leur propagation en dehors des zones tropicales.

La dengue, souvent appelée « grippe tropicale » est en expansion dans les régions tempérées, surtout en zones urbaines. Chaque année dans le monde, elle est la cause de 390 millions d'infections, dont 96 millions de malades, 500 000 hospitalisations et 20 000 décès. Un premier vaccin atténué, chimérique, recombinant, quadrivalent, le Dengvaxia® (Sanofi Pasteur), a été mis sur le marché en 2018 avec des conditions d'utilisation restreintes aux sujets ayant déjà été infectés par un des quatre virus de la dengue. En raison d'une trop faible demande, il n'est plus commercialisé depuis le 31 mars 2024. Le seul vaccin autorisé disponible actuellement est le vaccin Qdenga® (Takeda) utilisable chez toute personne âgée de 4 ans et plus, quel que soit son statut sérologique.

Contre le chikungunya, le vaccin atténué Ixchiq® (Valneva), autorisé le 28 juin 2024 dans l'Union européenne pour les personnes âgées de 18 ans et plus, n'a pas encore reçu de recommandation de la Haute Autorité de Santé.

Contre le Zika, deux vaccins sont en cours de développement, dont un vaccin à ARN messager, mais aucun n'est actuellement disponible.

Maladie à virus Ebola

Classée parmi les fièvres hémorragiques virales, la maladie à virus Ebola est une zoonose africaine épidémique redoutable, mortelle dans 30 à 90 % des cas. Vingt foyers épidémiques ont été déclarés depuis 1976, les deux derniers ayant eu une ampleur sans précédent, en Afrique de l'Ouest de 2014 à 2016 (plus de 28 000 cas et 11 000 décès), puis en RDC de 2018 à 2020 (plus de 3 400 cas et 2 280 décès). Ces épisodes meurtriers ont accéléré le développement de plusieurs candidats vaccins. La technologie utilisée est la vectorisation d'antigènes par des virus non pathogènes. Ainsi, le premier vaccin homologué, VSV-ZEBOV ou Ervebo® (MSD France), associe le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) et la protéine d'enveloppe du virus Ebola Zaïre (ZEBOV). Il peut être administré dès l'âge de 1 an en cas de flambée épidémique, selon une stratégie « en anneau », consistant à vacciner les contacts des patients confirmés et les personnes en contact étroit avec ces contacts, afin d'interrompre la transmission.

Variole simienne

Plusieurs zoonoses sont dues à des poxvirus, grande famille de virus dont faisait partie le virus de la variole humaine éradiqué depuis 1980 grâce à la vaccination. Le virus Monkeypox ou Mpox, improprement appelé virus de la variole du singe, a longtemps été considéré comme l'agent de cas humains sporadiques transmis au contact d'animaux sauvages de la faune africaine, surtout des rongeurs. En mai 2022, une épidémie s'est répandue dans la communauté homosexuelle masculine parmi ses membres hyperactifs, voyageurs et à partenaires multiples. Elle a atteint 120 pays en quelques semaines avec plus de 100 000 cas et 220 décès. Une autre flambée épidémique est apparue en République démocratique du Congo pendant l'été 2024, due à un autre lignage de Mpox, causant plus de 20 000 cas et 700 décès. On dispose heureusement d'un vaccin antivariolique de troisième génération Imvanex® (Bavarian Nordic) qui protège également contre le Mpox. Les deux épisodes épidémiques ont ainsi pu



être contrôlés en vaccinant les personnes ayant eu un contact suspect (post-exposition) et les personnes à risque (pré-exposition).

CONCLUSION

Les progrès de la vaccinologie offrent de nouvelles perspectives en santé publique pour répondre à des défis de plus en plus nombreux et menaçants. Ils reposent sur des innovations technologiques conçues par des équipes de chercheurs pouvant disposer de financements considérables. La pandémie de Covid-19 a révélé l'enjeu géopolitique que représentent les vaccins dans un contexte de crise sanitaire mondiale. À l'heure de la mondialisation, la course aux brevets et la quête d'un retour sur investissement attisent la concurrence entre les laboratoires pharmaceutiques. L'exemple de Jonas Salk refusant de breveter son vaccin contre la poliomyélite en objectant : « Pourrait-on breveter le soleil ? » appartient au passé.

Malgré le bilan remarquable du Programme élargi de vaccination (154 millions de vies sauvées, dont 95 % parmi les enfants de moins de 5 ans), les innovations vaccinales apportent généralement leurs bénéfices au « Nord » avant de profiter au « Sud ». Bien que l'OMS ait réaffirmé, à l'occasion de la pandémie de Covid-19, que les vaccins sont un bien public mondial, les progrès scientifiques de la vaccinologie ne profitent pas toujours aux populations qu'ils devraient le mieux protéger. Cette situation a été confirmée récemment par la répartition inégale des vaccins anti-Covid, les pays à revenu faible ou intermédiaire ayant bénéficié tardivement d'une distribution modique de stocks de vaccins sans pouvoir accéder aux technologies de production⁶.

Le développement de vaccins de nouvelle génération contre deux fléaux tropicaux, le paludisme et la maladie à virus Ebola, montre que cette tendance n'est pas inéluctable. Un long chemin reste toutefois à parcourir pour atteindre une véritable équité vaccinale entre les pays les plus développés et les pays à faible revenu, et garantir un accès universel de toutes les populations à tous les vaccins pertinents, tout au long de la vie. ○

6. TATAR Moosa, SHOOREKCHALI Jalal Montazeri, FARAJI Mohammad Reza, *et al.*, "COVID-19 vaccine inequality: A global perspective", *Journal of Global Health*, 2022 October 14th.