

# Vaccination, actualité et perspectives

**Françoise Audibert**  
Centre d'expertise  
collective, Inserm SC 14

**La vaccination représente un succès indéniable de la médecine du xx<sup>e</sup> siècle. Ses capacités de contrôle des maladies infectieuses doivent et peuvent être renforcées. Une meilleure information et des recherches bien ciblées sont les clefs de ses futurs accomplissements.**

Un recul important des maladies infectieuses a été observé à l'échelle mondiale après la mise en place de larges programmes de vaccination. Après vingt ans de fonctionnement, le programme élargi de vaccination de l'OMS est parvenu à prévenir chaque année le décès d'au moins 3 millions d'enfants. Néanmoins encore 30 % de la mortalité mondiale est actuellement imputable aux maladies infectieuses. Ce taux représente 17 millions d'individus par an dont plus de 9 millions sont des enfants de moins de 5 ans. L'émergence de nouveaux germes pathogènes, l'augmentation du nombre de souches résistantes aux antibiotiques et l'intensification des échanges internationaux sont susceptibles d'aggraver cette situation. Augmenter nos capacités de prévention représente donc un enjeu de toute première importance pour la santé publique et son économie. Dans cette optique la vaccination aura un rôle croissant à jouer. En France, la politique vaccinale suivie devrait permettre de conforter les résultats acquis et d'obtenir ceux que les vaccins disponibles aujourd'hui mettent à notre portée. La progression actuelle des connaissances fondamentales et technologiques indique que de nouveaux outils de prévention vaccinale seront disponibles dans un avenir proche.

Le travail d'expertise réalisé par l'Inserm à la demande de la MGEN, et qui est rapporté ici avait pour but de faire le point sur la situation actuelle de la vaccination, particulièrement en France, et sur les avancées médicales et scientifiques sus-

ceptibles d'avoir un impact sur la politique vaccinale.

## Objectifs de la prévention vaccinale

La vaccination poursuit 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.

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

L'impact de la vaccination sur une maladie infectieuse est conditionné par les caractéristiques éco-biologiques du micro-organisme concerné. 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'adaptation d'un virus animal à l'homme ou l'exaltation de la pathogénicité latente d'un saprophyte entraîne périodiquement l'émergence de nouveaux agents infectieux. Des observatoires épidémiologiques sont

implantés dans les différentes régions du globe et 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.

### Actualité de la vaccination en France

La politique vaccinale est établie en fonction de l'état des connaissances sur l'efficacité et la tolérance des vaccins disponibles et du contexte épidémiologique et sociologique. Elle est régulièrement réévaluée en fonction de l'évolution de ce contexte et de la couverture vaccinale atteinte. Les prises de décision au niveau de la direction générale de la Santé (DGS) interviennent après consultation du Comité technique des vaccinations (CTV) mis en place par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF). Les mesures nationales sont largement en adéquation avec les stratégies vaccinales internationales, surtout lorsque l'éradication de la maladie est visée.

Les données actuelles sur la situation en France permettent d'apprécier l'impact que les vaccins ont déjà eu sur la santé publique et indiquent les domaines où il est possible d'attendre de nouveaux accomplissements.

### Les succès obtenus

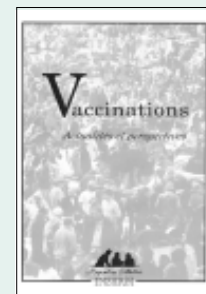
La pratique de la vaccination, largement répandue en France depuis les années quarante, a permis la réduction d'incidence, voire l'élimination, de certaines maladies infectieuses. Les données épidémiologiques recueillies avant et après introduction de la vaccination en témoignent (tableau 1).

La vaccination antidiphthérique généralisée, obligatoire en France depuis 1938, est effective depuis 1945 : le nombre de

## Expertise collective sur les vaccinations

L'ouvrage *Vaccinations, actualités et perspectives* présente les travaux d'un groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective. Ces travaux s'appuient sur les données scientifiques en date du dernier semestre 1998. Environ 1 200 articles ont constitué la base documentaire de l'expertise. Huit journées de travail ont été consacrées à la confrontation des points de vue issus de différents domaines de compétence : médecine générale et pédiatrique, épidémiologie, biologie fondamentale, sociologie et économie de la santé.

Les experts étaient : Pierre Bégué, Laurence Boumsell, Yves Buisson, Fabrice Carrat, Florence Fuchs, Serge Gilberg, Nicole Guiso, Daniel Lévy-Bruhl, Camille Loch, Patrice Pinell, Michel Rotily, Jean-François Viret.



Paris : Éditions Inserm, 1999, 349 p., 140 F, 21,34 euros

cas déclarés de diphtérie est ainsi passé de 45 000 en 1945 à moins de 5 cas annuels depuis 1982 et aucun cas n'a été déclaré depuis 1990. La vaccination antitétanique est effective depuis 1940 et le nombre de cas de tétanos généralisé était de 39 en 1996. 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 miliaires. 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.

Dans les années cinquante, l'incidence annuelle de la coqueluche en France était estimée entre 2 000 et 10 000 cas par million d'habitants. La vaccination a été

généralisée depuis 1966 et en 1986, devant le faible nombre de cas notifiés, la coqueluche a été retirée de la liste des maladies à déclaration obligatoire. Cependant, les hospitalisations de nouveau-nés et jeunes nourrissons pour cause de coqueluche sont en augmentation ces dernières années, appelant à une mise à jour de la politique de vaccination.

### Les succès à obtenir

La vaccination contre la rougeole est recommandée depuis le début des années quatre-vingt. Une couverture nationale de 95 % devrait réduire l'incidence de la maladie à moins de 1 cas pour 100 000 habitants or, depuis six ans, elle stagne autour de 80 % pour les enfants de 24 mois. Cette vaccination est associée à celles contre la rubéole et les oreillons. Une seconde dose, entre 3 et 6 ans, du vaccin trivalent a été inscrite au calendrier vaccinal 1998.

La vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) a été recommandée en 1992. Depuis, l'incidence de la méningite à Hib a chuté de manière importante. Il est permis de penser qu'un taux de vaccination supérieur à 95 % à l'âge de 2 ans serait susceptible de la faire disparaître.

En 1994, un programme national d'immunisation des adolescents et des nourrissons contre l'hépatite B visait à réduire de plus de 90 % l'incidence de la maladie au cours des vingt prochaines années, et à terme éliminer l'hépatite B. La vaccination diminue le taux de portage de l'antigène HBs et la transmission du virus, de plus, il a été récemment confirmé à

tableau 1

### Impact de la vaccination sur la mortalité annuelle par maladie infectieuse, données françaises (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	300-1000	13
Coqueluche	20-50	~0,10

Source :  
1. Vallin et Mesle, 1988 ;  
2. RNSP, 1997

Taiwan et en Corée qu'elle avait un impact sur l'incidence du carcinome hépatocellulaire. La couverture vaccinale a atteint 75 % chez les élèves inscrits en classe de 6<sup>e</sup> mais seulement 30 % chez les enfants de 24 mois.

### Prise en compte des modifications épidémiologiques

L'épidémiologie des maladies infectieuses évolue sous l'influence de divers facteurs, tels l'amélioration des conditions d'hygiène ou le vieillissement de la population. La contribution des activités de vaccination à cette évolution peut prendre différents aspects.

La diminution de la circulation d'un agent infectieux limite la probabilité que l'immunité induite par vaccination soit renforcée et prolongée par des rappels dits naturels. Le nombre d'individus à risque vis-à-vis de certaines infections est donc susceptible d'augmenter. 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. Ainsi, pour la coqueluche, des adultes ou de grands enfants anciennement vaccinés ont été contaminés et ont transmis l'infection à des nouveau-nés de leur entourage. Cette résurgence n'est pas due à une diminution du nombre de sujets vaccinés ou de l'efficacité du vaccin, mais à la disparition progressive de l'immunité dix ans après la vaccination. Aussi le calendrier vaccinal 1998 recommande-t-il un rappel tardif à 11-13 ans.

En ce qui concerne la rougeole, c'est l'insuffisance de la couverture vaccinale chez les sujets jeunes qui a pour effet un déplacement des cas de l'enfance vers l'adolescence et l'âge adulte. 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.

### La vaccinovigilance

Les effets secondaires des vaccins prennent de plus en plus d'importance au fur et à mesure de la disparition des maladies prévenues par la vaccination et des craintes qu'elles suscitaient.

Des essais cliniques sont effectués pour évaluer la tolérance locale et générale d'un vaccin avant sa mise sur le marché. Ces essais permettent aussi de déterminer si des contre-indications doivent être signalées. Toutefois, les effets très rares ou à long terme des vaccins ne peuvent être décelés qu'après une large utilisation, fait commun à tous les médicaments et nécessitant une pharmacovigilance efficace.

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 con-

texte 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 à terme d'interrompre la vaccination de rattrapage des préadolescents.

### Les acteurs de la prévention vaccinale

La qualité de la couverture vaccinale dépend principalement des motivations des vaccinateurs. Les médecins généralistes et les pédiatres sont les mieux placés pour convaincre de l'utilité des vaccins. 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. Ainsi, une augmentation considérable de la couverture vaccinale contre la grippe des personnes âgées de plus de 70 ans a été possible grâce à l'intégration des médecins généralistes à la prescription et à l'administration des vaccins.

La pratique de la vaccination doit encore surmonter des difficultés d'ordres divers. Le statut vaccinal individuel est fréquemment méconnu faute d'un support efficace et à jour (carnet de santé, carte de vaccinations). Plusieurs facteurs influent sur le respect des recommandations du calendrier vaccinal : niveau de ressources, région d'habitation, niveau d'information et de culture médicale. Ainsi des inégalités dans la couverture vaccinale existent et justifient une attention particulière auprès des personnes repérées comme « moins bien vaccinées ». Il peut s'agir d'enfants de familles défavorisées ou acceptant difficilement la vaccination, d'immigrés adultes qui n'ont pas reçu certains vaccins essentiels comme tétanos et poliomyélite, de personnes âgées, en particulier les femmes dont le statut vaccinal n'a pas été revu au moment du service national. Ces constatations incitent à cibler des périodes ou des âges de la vie permettant de faire le point sur le statut vaccinal et rattraper les lacunes.

### Perspectives

Un bon suivi des recommandations actuelles concernant les vaccins déjà disponibles devrait permettre de satisfaire les objectifs fixés par l'OMS à l'échelle européenne (Tableau 2).

## Développement d'un vaccin

La mise à disposition d'un vaccin nécessite au minimum une dizaine d'années de recherche et de développement. Jusqu'à récemment aucun échange n'intervenait entre l'industrie et les instances publiques de contrôle des médicaments avant la demande de mise sur le marché du produit manufacturé. Depuis le début des années quatre-vingt-dix un processus de concertation a été défini et se met progressivement en place. Il implique que des contacts précoces soient établis entre autorités de santé, autorités d'enregistrement et industriels. Ce processus permet d'assurer une démarche de santé publique cohérente car les divers aspects de la mise à disposition du produit sont étudiés conjointement :

- évaluation de l'efficacité et de la 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.

tableau 2

### Objectifs de maîtrise des maladies évitables par la vaccination pour la région européenne de l'OMS (objectifs fixés en 1993 et 1998)

Maladie	Objectif	Échéance 1993	Échéance 1998
Diphtérie	Élimination	2000	
	Réduction de l'incidence à moins de 0,1 cas/100 000 habitants		2010
Tétanos néonatal	Élimination	2000	2005
Coqueluche	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants	2000	2010
Poliomyélite	Élimination	2000	2000
Infections invasives à <i>Haemophilus influenzae b</i>	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants	-	2010
Hépatite B	Réduction de l'incidence des nouveaux porteurs chroniques de 80 %	-	2010
Rougeole	Élimination		2007
	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants	2000	
Oreillons	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants	2000	2010
Rubéole congénitale	Élimination	2000	
	Réduction de l'incidence à moins de 0,01 cas/1 000 naissances vivantes		2010

Sources : OMS, 1996 et 1998

Indépendamment de l'évolution de la couverture vaccinale pour les vaccins d'aujourd'hui, des événements d'ordres divers sont susceptibles d'intervenir à plus ou moins longue échéance et de modifier le domaine de la vaccination. Des formulations nouvelles de vaccins existants sont annoncées et leur mise à disposition suscitera des changements. L'aboutissement de certaines des technologies innovantes devrait non seulement bouleverser les pratiques d'administration des vaccins mais également ouvrir de nouveaux champs d'action à la vaccination.

### Modifications du calendrier vaccinal

La pertinence de l'intégration d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal fait l'objet d'études préalables rigoureuses. Il en est de même pour tout élargissement des recommandations concernant un vaccin déjà intégré. Dans chaque cas il importe d'apprécier le bénéfice susceptible d'être apporté à tout ou partie de la population et à quel coût.

Les débats concernant les vaccinations contre le rotavirus et la varicelle illustrent cette démarche. Le rotavirus est le principal agent causal des infections diarrhéiques de l'enfant. Un vaccin est depuis peu disponible et pourrait offrir un bénéfice médico-économique. Cependant, la réactogénicité relativement importante de ce vaccin représente un frein à sa recommandation. La varicelle est une maladie très fréquente de l'enfance. Sur le plan économique, plusieurs études aux États-Unis démontrent que la vaccination contre cette infection 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 sur la prise en charge des infections à virus varicelle-zona de mars 1998 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.

### Nouvelles formulations vaccinales

Les vaccins combinés offrent la possibilité d'administrer plusieurs valences vaccinales en une seule injection. Ceci constitue un progrès considérable en termes d'acceptabilité et d'économie incitant fortement à promouvoir ce type de formulation,

## Recommandations du groupe d'experts

Les recommandations du groupe d'experts s'énoncent sous trois rubriques, suivant leur niveau d'intervention et les acteurs concernés :

### Informer et promouvoir

- Réaffirmer les objectifs et faire valoir les succès de la vaccination auprès des médecins et du public
- Réhabiliter le geste vaccinal auprès des professionnels de santé
- Engager des actions de santé publique pour maintenir et renforcer le statut vaccinal de la population
- Promouvoir les nouvelles recommandations du calendrier vaccinal
- Élargir certaines recommandations vaccinales

### Intensifier les réseaux de surveillance

- Poursuivre la surveillance épidémiologique des maladies faisant l'objet d'une vaccination
- Identifier les caractéristiques épidémiologiques nationales dans le cadre des projets d'harmonisation des vaccinations à l'échelle européenne.
- Rendre la vaccinovigilance spécifique de tout nouveau vaccin

### Développer les recherches

- Évaluer pour chaque vaccin la relation entre réponse immunitaire induite et efficacité clinique, de même que l'impact épidémiologique à long terme
- Promouvoir toutes les avancées susceptibles de simplifier le calendrier vaccinal
- Développer la recherche de vaccins à administrer par voie non invasive
- Identifier les obstacles au respect des recommandations vaccinales
- Développer les évaluations médico-économiques avant et après la mise en route d'une vaccination

## Union européenne et qualité des vaccins

Depuis la création de l'Union européenne 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'Union. 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.

### Six points-clés d'harmonisation ont été identifiés et pour chacun le minimum de consensus nécessaire a été défini

Points clés	Consensus nécessaire sur
Recommandations vaccinales .....	Populations cibles
Schémas de vaccination .....	Dose minimale reconnue efficace pour une classe de produits
Dosages .....	Immunogénicité, réactogénicité
Résumé des caractéristiques du produit (RCP) ....	Indications/contre-indications
Usage rationnel .....	Information
Prix de vente .....	Système de fixation des prix

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.

Une telle 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 de vaccination nationales, voire mondiales comme le fut la campagne d'éradication de la poliomyélite.

malgré les conditions nombreuses et rigoureuses qui sont imposées à leur développement industriel.

La commercialisation d'un vaccin hexavalent associant la composante hépatite B aux autres vaccins destinés au nourrisson (diphtérie, 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). 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 » (méningocoque, pneumocoque, *Haemophilus influenzae* b).

### Les promesses des technologies innovantes

Certaines innovations technologiques sont à visée pratique : diminution du nombre de doses utiles, diminution du prix de production et de conditionnement des vaccins ou meilleure stabilité des principes vaccinaux. Cependant la majorité des recherches a pour objectif un renforcement de l'arsenal préventif. Pour cela il convient d'identifier les

voies à emprunter pour induire une réponse immune protectrice, même dans des situations difficiles comme l'immunodépression, ou quand l'infection elle-même n'induit pas de protection (infections à *Helicobacter pylori*, certaines infections virales et parasitaires).

La vaccination par voie muqueuse (orale ou nasale) permettrait l'administration des vaccins de manière non invasive levant ainsi certains obstacles au bon suivi des recommandations vaccinales. Elle devrait de surcroît offrir une protection adaptée contre toutes les infections intéressant le compartiment muqueux, en particulier le système digestif.

Parmi les approches innovantes, deux autres voies sont particulièrement prometteuses : les vaccins recombinants vivants multivalents et les vaccins « ADN ».

Les candidats vaccins recombinants vivants multivalents sont des micro-organismes rendus capables par recombinaison génétique de produire simultanément les antigènes vaccinaux de plusieurs pathogènes différents. Ces constructions pourraient permettre la fabrication de vaccins combinés très performants. Plus récemment, la recherche de vaccins à base de matériel génétique s'est développée.

Par l'injection de fragments d'ADN appropriés il est possible d'obtenir des réponses immunes efficaces contre les micro-organismes correspondants. Ces vaccins « ADN » auraient plusieurs avantages, en particulier de faciliter l'utilisation d'antigènes rares ou instables. Pour ces deux approches, les problèmes essentiels à résoudre avant leur utilisation clinique concernent leur innocuité. En effet les connaissances actuelles ne permettent pas d'écarter l'éventualité du retour à une forme pathogène dans le premier cas, et d'une intégration de l'ADN dans un chromosome du sujet vacciné dans le second.

Des progrès récents dans la connaissance des mécanismes fondamentaux de la réponse immunitaire permettent d'élargir le principe de la vaccination à différentes pathologies non infectieuses. Ainsi des stratégies vaccinales sont envisagées dans plusieurs types de cancer. Le modèle le plus étudié actuellement est celui du mélanome mais d'autres tumeurs pourraient être traitées et même prévenues, en particulier dans les cas où l'intervention d'un virus est suspectée ou lorsque certains marqueurs apparaissent à la surface des cellules avant le début du processus de cancérisation. ■