



HAL
open science

Vaccinations : actualités et perspectives

Pierre Bégué, Laurence Boumsell, Yves Buisson, Fabrice Carrat, Florence Fuchs, Serge Gilberg, Nicole Guiso, Daniel Levy-Bruhl, Camille Locht, Patrice Pinell, et al.

► To cite this version:

Pierre Bégué, Laurence Boumsell, Yves Buisson, Fabrice Carrat, Florence Fuchs, et al.. Vaccinations : actualités et perspectives. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 1999, 352 p., figures, tableaux, références bibliographiques disséminées. hal-01570678

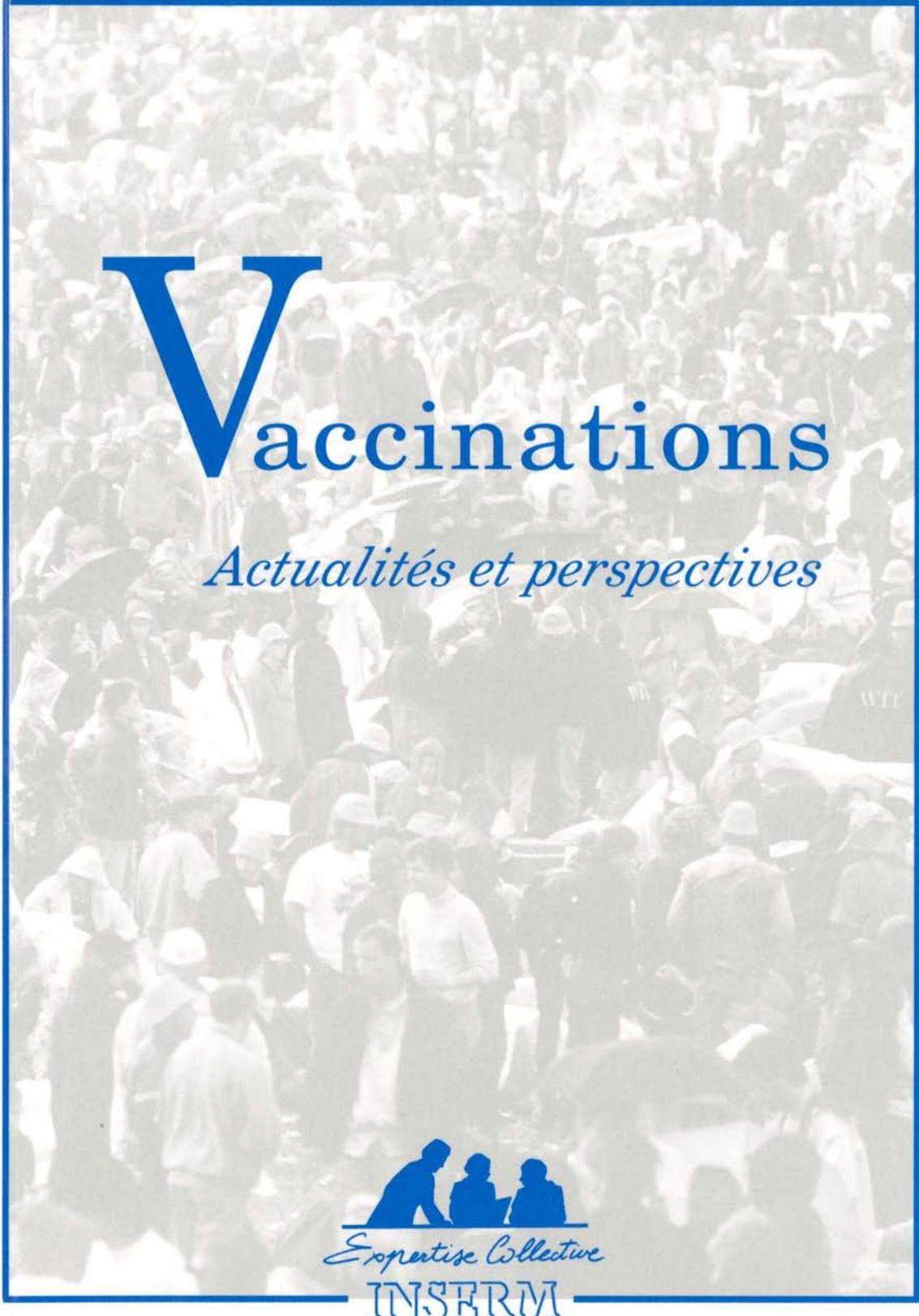
HAL Id: hal-01570678

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570678v1>

Submitted on 31 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Vaccinations

Actualités et perspectives



Expertise Collective
INSERM

Vaccinations

Actualités et perspectives

Vaccinations

Actualités et perspectives



Expertise Collective

INSERM

Dans la même collection :

La Grippe : Stratégies de vaccination. 1994

Artériopathie des membres inférieurs : Dépistage et risque cardiovasculaire. 1994

Rachialgies en milieu professionnel : Quelles voies de prévention ? 1995

Sida, Maladies associées : Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996

Ostéoporose : Stratégies de prévention et de traitement. 1996

Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention. 1996

Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. 1996

Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement. 1997

Grande prématurité : Dépistage et prévention du risque. 1997

Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. 1997

Ecstasy : Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. 1998

Insuffisance rénale chronique : Étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998

Migraine : Connaissances descriptives, traitements et prévention. 1998

Plomb dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? 1999

Carences nutritionnelles : Étiologies et dépistage. 1999

© Les Éditions INSERM, 1999
101, rue de Tolbiac
75013 Paris

ISBN 2-85598-750-4
ISSN 1264-1782



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC - 20, rue des Grands-Augustins - 75006 Paris).

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'INSERM, dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN) sur les perspectives d'évolution en matière de vaccinations.

Il s'appuie sur les données scientifiques en date du dernier semestre 1998. Environ 1 200 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'Expertise Collective (INSERM SC14) a assuré la coordination scientifique de cette expertise collective, en collaboration avec le Département du Partenariat Economique et Social pour l'instruction du dossier et les services de documentation pour la recherche bibliographique (Département de l'Information Scientifique et de la Communication).

Groupe d'experts et auteurs

Pierre BÉGUÉ, chef du service de pédiatrie, Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris

Laurence BOUMSELL, immunologie cellulaire, INSERM U 448, Créteil

Yves BUISSON, chef du laboratoire de biologie clinique, Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce, Paris

Fabrice CARRAT, épidémiologie et sciences de l'information, INSERM U 444, Paris

Florence FUCHS, directeur du Site de Lyon, Agence du Médicament, contrôle des médicaments immunologiques, expert à la Commission Européenne pour la Pharmacopée

Serge GILBERG, directeur du département de médecine générale de la Faculté de Médecine Necker-Paris V

Nicole GUISO, bactériologie, chef du laboratoire des Bordetella, Institut Pasteur, Paris

Daniel LÉVY-BRUHL, épidémiologie, Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice

Camille LOCHT, mécanismes moléculaires de la pathogénie microbienne, directeur de l'unité INSERM 447, Lille

Patrice PINELL, sociologie, INSERM U 158, Hôpital Necker, AP-HP, Paris

Michel ROTILY, économie de la santé, INSERM U 379, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Jean-François VIRET, chef du département de biologie moléculaire, Swiss Serum and Vaccine Institute, Berne, Suisse

Ont présenté une communication

Teresa AGUADO, Vaccine Research & Development, Global Programme for Vaccines and Immunization, OMS, Genève, Suisse

Francis ANDRÉ, vice-président & directeur médical senior, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Rixensart, Belgique

Radu CRAINIC, épidémiologie moléculaire des entérovirus, Institut Pasteur, Paris

Wolf-Herman FRIDMAN, immunologie cellulaire et clinique, directeur de l'unité INSERM 255, Institut Curie, Paris

Claude HANNOUN, virologie, professeur honoraire à l'Institut Pasteur, Paris

Marc GIRARD, directeur de l'unité de virologie moléculaire, Institut Pasteur, Paris

Anne-Pascale GUDIN DE VALLERIN, développement des vaccins, Institut de Recherche Pierre Fabre, Boulogne

Gilles RIVEAU, relations hôte-parasite et stratégies vaccinales, INSERM U 167, Institut Pasteur, Lille

Pierre SALIOU, directeur médical Pasteur Mérieux Connaught, Marnes-la-Coquette

Coordination scientifique et éditoriale

Françoise AUDIBERT, chargé d'expertise, INSERM SC 14

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, INSERM SC 14

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'Expertise Collective, INSERM SC 14

Martine MUFFAT-JOLY, attaché scientifique, INSERM SC 14

Assistance bibliographique et technique

Chantal GRELLIER et Florence LESECQ, INSERM SC 14

Iconographie

INSERM SC 6

Préface

La vaccination est un des plus beaux exemples de la maîtrise de l'homme sur son environnement illustrant la lutte jamais achevée contre les bactéries, les virus et les parasites. Prévenir les maladies est, ici, l'expression de l'ingéniosité humaine devançant l'agression des agents pathogènes.

Pour empirique qu'elle soit, la mise au point des premiers vaccins n'en a pas moins emporté de grands succès avec la quasi-disparition de la diphtérie, du tétanos, de la poliomyélite et la première éradication désormais certaine d'une maladie grave : la variole. Ces maladies responsables d'une forte mortalité infantile il n'y a guère que soixante ans sont aujourd'hui presque oubliées. Pourtant, certaines sévissent encore dans différents pays et sont susceptibles de resurgir en un point de la planète, à l'occasion d'un relâchement de la couverture vaccinale.

Bénéficiant de l'avancée des connaissances dans le domaine de l'immunologie et grâce aux technologies innovantes, la vaccinologie est désormais une discipline à part entière. Depuis Pasteur, les chercheurs ont vu leurs efforts couronnés de succès par le développement de nombreux vaccins qui ont pour une part contribué à l'amélioration de la qualité de vie. Ces vingt dernières années, quatorze vaccins ont vu le jour et la perspective de procédures vaccinales est envisageable pour certains cancers. En France, les recherches académique et industrielle ont contribué à ces importantes avancées. Plusieurs laboratoires de l'INSERM ont participé à ces succès. Je m'en réjouis.

Comme le souligne cet ouvrage rendant compte des travaux de l'expertise collective, les acquisitions dans le domaine de la vaccination ne doivent pas occulter la nécessaire surveillance épidémiologique. Ne sommes-nous pas à la merci de l'émergence de mutants susceptibles de rompre des équilibres parfois précaires ? De nouveaux agents, connus dans certaines espèces, ne peuvent-ils pas devenir subitement pathogènes pour l'homme ? Certains exemples récents nous mettent en garde.

Lorsque les enjeux sont clairement perçus par chacun, la politique de prévention par la vaccination est simple à mettre en place et efficace. Elle l'est moins lorsque l'irrégularité de son application réduit le bénéfice collectif. A titre d'exemple, pour la rougeole une couverture vaccinale supérieure à 90 % chez le tout jeune enfant permet une réduction du réservoir et de la circulation suffisante pour protéger du virus et met à l'abri les populations plus âgées chez lesquelles la maladie est plus grave.

Informier le public sur les bénéfices des vaccinations, sensibiliser les acteurs de santé à l'importance des actions de prévention et d'éducation pour la santé et réhabiliter auprès des médecins le geste vaccinal, telles sont semble-t-il, les principales recommandations formulées. Le travail réalisé par le groupe d'experts fournit tous les arguments scientifiques et médicaux pour réaliser ces objectifs.

Nous nous efforcerons, à l'INSERM, de remplir notre mission en développant la recherche dans plusieurs directions, en particulier sur de nouveaux antigènes vaccinaux, sur les vaccins multivalents et les présentations antigéniques appropriées à la voie orale, l'ensemble de ces nouvelles avancées devant nous permettre à terme de renforcer et simplifier le calendrier vaccinal.

Claude Griscelli

Directeur général de l'INSERM

Sommaire

Avant-Propos	XIII
PARTIE I - Actualité des vaccinations	1
Introduction	3
1. Vaccinations anciennes - Questions émergentes	7
2. Vaccinations récentes - Couverture vaccinale	29
3. Pharmacovigilance et calendrier vaccinal	55
4. Evolution du calendrier vaccinal	65
5. Données sociologiques	93
6. Analyse économique	103
7. Point de vue du généraliste	125
PARTIE II - Avenir des vaccins	137
Introduction	139
8. Nouveaux immunogènes coquelucheux	141
9. Système immunitaire muqueux et vaccination	161
10. Vaccins recombinants vivants multivalents et vaccins ADN	199
11. Vaccins activateurs de l'immunité cellulaire	209
12. Vaccins nouveaux - Réglementations européennes	219
Synthèse et recommandations	239
Communications	271
Eradication de la poliomyélite	273
Avenir du vaccin grippal	285
Vaccination contre la varicelle	293
Vaccins combinés à multivalence élargie	299
Vaccins antiparasitaires	303
Vaccins contre le sida	313
Immunothérapie et vaccination antitumorale	321
Développement des vaccins - Tests précliniques et cliniques	329
Politique de recherche et de développement de l'OMS	341
Annexe	345
Calendrier des vaccinations 1997 - 1998	347

Avant-Propos

Les maladies infectieuses représentent encore actuellement un problème aigu de santé publique à l'échelle mondiale. Elles sont la cause de 30 % des décès dans le monde. Ce taux signifie la mort de 17 millions d'individus par an. Sur ces 17 millions, plus de 9 millions sont des enfants de moins de cinq ans. Des maladies que l'on croyait maîtrisées réapparaissent dans l'un ou l'autre point de la planète et de nouveaux germes pathogènes émergent périodiquement. La multiplication et la rapidité des échanges internationaux favorisent la dissémination des agents infectieux. La proportion de souches résistantes aux antibiotiques et aux drogues antiparasitaires est en constante augmentation. Ainsi la nécessité de développer la prévention des infections par la vaccination demeure d'une grande actualité d'autant que ce type d'intervention est estimé moins onéreux que le traitement.

L'avancée des technologies applicables à la mise au point des vaccins bouleverse aujourd'hui le domaine des vaccins conventionnels et permettra le développement de vaccins nouveaux non seulement quant à leur cible mais aussi quant à leur composition et leur mode d'administration.

La MGEN a souhaité interroger l'INSERM sur les avancées scientifiques et médicales susceptibles d'avoir dans les prochaines années des répercussions sur les politiques vaccinales, en particulier en France.

Pour répondre à la MGEN, l'INSERM a mis en place un groupe pluridisciplinaire rassemblant des compétences dans les domaines de la médecine générale et pédiatrique, de la microbiologie, de l'immunologie, de la biologie moléculaire, de l'épidémiologie, de la sociologie, de l'économie de la santé et de la réglementation pharmaceutique. Ce groupe a organisé sa réflexion sur la base des questions suivantes :

- Quel est actuellement le statut de la population vis-à-vis de la vaccination ? Quels sont les critères d'appréciation de la couverture vaccinale et de l'efficacité de la protection conférée ?
- Quelles sont les données épidémiologiques émergentes, concernant les populations ou les pathogènes, susceptibles de conduire à une adaptation du calendrier vaccinal actuel ?
- Quelles sont les améliorations de la couverture vaccinale qu'il serait possible de promouvoir en fonction d'arguments d'ordre socio-économique ?
- Quel peut être l'impact des récentes avancées de la vaccinologie sur la mise à disposition de nouveaux vaccins à court et à moyen terme ? À plus long terme, que peut-on attendre des technologies innovantes ?

L'interrogation des bases de données a conduit à sélectionner environ 1 200 articles. Ces articles concernent d'une part les pratiques vaccinales et leur évolution, d'autre part les avancées technologiques et la recherche de nouveaux immunogènes. Le groupe a également auditionné huit spécialistes qui ont illustré par leurs communications des aspects particuliers du domaine : exemple d'une éradication en cours (le virus de la poliomyélite) ; risques de pandémie grippale et vaccin anti-influenza ; fabrication de nouveaux vaccins multivalents ; actualités sur les vaccins antisida, anticancers, antiparasites ; prise en compte par les développeurs industriels de l'évolution des exigences en matière d'évaluation préclinique et clinique des nouveaux vaccins ; implication de l'Organisation Mondiale de la Santé dans la recherche et le développement des vaccins.

Certains sujets, qui nécessiteraient une expertise à part entière, n'ont pu être développés dans le cadre de cette demande, comme par exemple les perspectives pour un vaccin tuberculeux autre que le BCG ou les vaccins thérapeutiques anticancéreux. Certaines recherches sur des vaccins contre diverses affections virales (cytomégalovirus, herpès virus, virus syncytial respiratoire...) s'inscrivent dans les différentes approches technologiques décrites dans cet ouvrage mais n'ont pas paru suffisamment abouties pour justifier un point particulier.

Au cours de six séances de travail organisées entre février et décembre 1998, les experts ont présenté une analyse et une synthèse des travaux publiés dans leur domaine de compétence. Les deux dernières séances ont été réservées à l'élaboration d'une synthèse globale et de recommandations issues de cette synthèse.

I

Actualité des vaccinations

Introduction

Les premières stratégies vaccinales ont été mises en place de façon plus ou moins empirique, pourtant force est de constater le formidable impact qu'a eu la vaccination sur les grands fléaux infectieux. Cette réussite, pratiquement sans équivalent dans le domaine du médicament, représente une véritable révolution médicale. La vaccination a permis l'éradication de la variole de toute la surface de la terre depuis 1978. La poliomyélite sera probablement la prochaine maladie dont la vaccination viendra à bout par l'éradication du virus. La vaccination a fait disparaître la diphtérie en France alors qu'en 1945 il y avait 45 000 cas déclarés de cette maladie souvent mortelle. La vaccination protège efficacement contre le tétanos, maladie redoutable qui provoque encore une vingtaine de morts chaque année.

Pour des maladies infectieuses moins spectaculaires, la vaccination a également prouvé son utilité, avec comme corollaire une diminution de leur impact économique. Néanmoins, un effort de santé publique est encore nécessaire pour permettre aux vaccins actuellement disponibles d'atteindre leurs objectifs. Certains cas graves de coqueluche ont été observés chez le nourrisson non vacciné souvent contaminé par des adultes ou des adolescents ayant perdu leur immunité. L'incidence de la rougeole demeure élevée, entre 50 000 et 80 000 cas annuels. Cette infection ne doit pas être considérée comme une maladie bénigne puisqu'elle provoque des encéphalites qui réduisent à l'état végétatif une dizaine d'enfants chaque année. Or la couverture vaccinale contre la rougeole est aujourd'hui insuffisante pour empêcher le virus de circuler. Il en résulte une modification de l'épidémiologie de la maladie avec un déplacement vers les adolescents et les adultes, âges où les cas sont plus graves et fréquemment suivis de complications sévères. Ce même phénomène est observé pour la rubéole avec une recrudescence de l'infection chez les femmes enceintes alors que le but est justement d'éliminer la rubéole congénitale. Depuis 1994, l'incidence des oreillons stagne à 40 000 à 50 000 cas par an chez les enfants âgés de 5 à 9 ans, les garçons étant les plus touchés. L'ensemble de ces observations a conduit à compléter le schéma vaccinal par une seconde dose de vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole entre 3 et 6 ans, conçue comme un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti après la première dose, et un rappel coquelucheux à 11-13 ans.

Les objectifs fixés en 1998 par l'Organisation Mondiale de la Santé pour la prochaine décennie sont d'éliminer la poliomyélite et la rougeole, et de contrôler la diphtérie, la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae* de type b, les oreillons et la rubéole. Et enfin de réduire de 80 % le nombre de nouveaux porteurs de l'antigène du virus de l'hépatite B.

En France, les décisions sur l'adaptation et l'évolution du calendrier vaccinal sont prises au Ministère de la Santé, après avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique (section maladies transmissibles). Par ailleurs, le Réseau National de Santé Publique est chargé de la surveillance épidémiologique des maladies évitables par la vaccination, et l'Agence du Médicament assure le suivi des effets secondaires des vaccins, en particulier les effets tardifs.

Dans la majorité des pays européens les vaccinations sont recommandées, sauf en Italie où certaines sont obligatoires. En France quatre vaccinations sont obligatoires (BCG, diphtérie, tétanos, poliomyélite) et six sont recommandées (coqueluche, rougeole, rubéole, oreillons, infections à *H. influenzae* b, hépatite B). D'après les enquêtes du Comité Français d'Education pour la Santé, le statut des vaccinations (obligatoire ou recommandée) influence beaucoup l'attitude du public. Cette attitude est également conditionnée par la latence clinique de la maladie. En effet, si les risques encourus ne sont prévisibles qu'à long terme comme pour l'hépatite B, on peut alors penser que l'acceptabilité est moindre. Dans les pays comme l'Italie, l'Allemagne, Israël, les Etats-Unis, la couverture vaccinale des nourrissons contre l'hépatite B est supérieure à 80 % ; en Espagne elle est supérieure à 50 %. En France, elle est voisine de 30 % et la polémique actuelle lui a été préjudiciable.

L'analyse sociologique de l'encadrement institutionnel des vaccinations est peu développée, en particulier en France. Des questions se posent, relatives aux facteurs collectifs ou individuels susceptibles de faire obstacle à la pratique vaccinale, et d'autres concernant les populations marginalisées vis-à-vis du système de santé et qui ont tendance à échapper aux stratégies de vaccination. On constate que, grâce à la vaccination, l'existence même de la maladie s'est estompée dans l'inconscient collectif, et que dès lors l'intérêt se focalise sur les effets indésirables éventuels du vaccin. Même si les enquêtes concluent à un rapport bénéfice-risque très en faveur du vaccin, les autorités sanitaires n'arrivent plus à faire passer leur message. Dans cette situation, il apparaît nécessaire d'associer les médecins généralistes aux décisions de politique vaccinale pour intégrer cette nécessaire information du public. Il semble que de nombreux médecins ne sont pas assez sensibilisés à la prévention, car tout contact médical devrait être l'occasion de poser systématiquement au patient la question de la mise à jour de ses vaccins.

L'introduction de l'analyse économique dans la préparation de toute politique de santé publique semble indispensable, bien que parfois contestée par certains professionnels de santé qui font une confusion entre économie de la santé et restriction des moyens de soins. La vaccination est souvent citée comme un outil de prévention doté d'un excellent rapport coût-efficacité. Les innovations biotechnologiques, les progrès constants de la génétique et des techniques d'ingénierie qui vont accélérer le développement des vaccins

pourraient changer le contexte médico-économique de la vaccination. L'arrivée prochaine sur le marché de nouveaux vaccins, ou de nouvelles combinaisons vaccinales, devrait entraîner des modifications du calendrier vaccinal, en particulier celui de l'enfant.

1

Vaccinations anciennes - Questions émergentes

Depuis les années cinquante, la pratique de la vaccination s'est largement répandue en France et a permis de réduire l'incidence de certaines maladies infectieuses. La morbidité et la mortalité liées à des maladies comme la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche ont chuté. En contrepartie, l'épidémiologie de ces maladies a changé, ce qui conduit à discuter les stratégies vaccinales actuelles en vue de modifications ou d'adaptation du calendrier des vaccinations.

Une revue de l'état des connaissances épidémiologiques et vaccinales de la diphtérie, du tétanos, de la tuberculose, de la coqueluche et des infections à pneumocoques est présentée à partir des publications les plus récentes.

Diphtérie

La diphtérie est une toxi-infection causée par *Corynebacterium diphtheriae*. Son expression clinique est celle d'une angine typiquement « à fausse membrane », dont certaines formes peuvent être mortelles. Depuis l'introduction de la vaccination antidiphtérique dans les années vingt et sa généralisation dans les années cinquante, l'incidence de cette maladie a considérablement diminué dans les pays industrialisés.

En France, aucun cas n'a été rapporté depuis 1990, alors que dans les années quarante-cinq-cinquante la mortalité annuelle atteignait 50 à 100 décès par million d'habitants et la morbidité entre 100 et 1 000/million (Vallin et Mesle, 1988 ; RNSP, 1997) (tableau 1.I). La couverture vaccinale chez les enfants de 24 mois est de 90 % et le calendrier vaccinal prévoit des rappels jusqu'à 18 ans, recommandant en outre la vaccination des adultes voyageant en zone d'endémie avec une dose réduite (1/10) d'anatoxine diphtérique (DGS, 1998). La couverture vaccinale et le statut immunitaire des adultes sont peu documentés. En 1994, on constate une absence complète de protection pour 20,4 % des adultes (Vincent-Ballereau et coll., 1995). Comme dans les autres pays d'Europe de l'Ouest, des taux protecteurs d'anticorps

(= 0,1 UI/ml) sont retrouvés chez 46 % des 40-64 ans et 33 % des plus de 65 ans (Prospero et coll., 1997).

Tableau 1.1 : Impact de la vaccination sur la morbidité et la mortalité des maladies infectieuses - Données françaises.

	Avant 1950 ¹			Après 1990 ²	
	Morbidité annuelle (par million)	Mortalité annuelle (par million)	Couverture vaccinale chez les enfants (%) ³	Morbidité annuelle (par million)	Mortalité annuelle (par million)
Diphtérie	100 - 1 000	50 - 100	90	0	0
Tétanos	> 30 ⁴	20 - 50	90	1 - 2	0,25 - 0,50
Coqueluche	2 000 - 10 000	20 - 50	88	< 50 ⁵	≈ 0,10
Tuberculose	1 000 ⁴	300 - 1 000	83	100 - 150 ⁴	13
Poliomyélite	100	5 - 10	88	0	0

¹ Vallin et Mesle, 1988 ; ² RNSP, 1997 ; ³ données 1990 ; ⁴ sous-déclaration importante ; ⁵ estimation d'après le nombre d'enfants hospitalisés pour coqueluche.

Dans les années quatre-vingt-dix, l'émergence de la diphtérie dans les pays d'Europe de l'Est a suscité un regain d'intérêt pour cette maladie et sa vaccination (Dittman et Ciotti, 1997). Plus de 110 000 cas, dont 2 900 mortels, ont été rapportés entre 1990 et 1996 dans la Fédération de Russie avec une incidence importante chez les enfants entre 7 et 10 ans, ce qui a conduit à abaisser l'âge du rappel de 9 ans à 6 ans (Vitek et coll., 1999). Les raisons de l'apparition de cette épidémie sont multiples : grande proportion de sujets réceptifs liée à une mauvaise couverture vaccinale chez les enfants, migrations après l'ouverture des frontières du bloc de l'Est, absence de mesures de contrôle telles qu'un programme de vaccination de masse au début de l'épidémie dans les populations atteintes (Prospero et coll., 1997). En 1997, vingt pays d'Europe déclaraient des cas d'importations, notamment en Allemagne, Belgique, Finlande, Grande-Bretagne et Grèce.

Le portage de *C. diphtheriae* et donc sa transmission ne sont théoriquement pas inhibés par la vaccination. À notre connaissance, aucune donnée épidémiologique sur la fréquence du portage dans la population ou chez les voyageurs revenant de zone d'endémie n'a été publiée.

Tétanos

8 Le tétanos est une toxi-infection sévère causée par *Clostridium tetani*. Depuis le développement de la vaccination par l'anatoxine tétanique dans les années

quarante, d'abord chez les militaires, l'incidence de cette maladie a beaucoup chuté en France. En 1996, 39 cas ont été déclarés (soit un taux de 0,7/million d'habitants) dont la très grande majorité (36/39) sont survenus chez des personnes âgées de plus de 60 ans (RNSP, 1997). Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, le taux d'incidence atteint 7 cas par million. Parallèlement, la mortalité liée à cette affection a diminué, passant de 20-50 décès par million d'habitants et par an dans les années quarante-cinq-cinquante à moins de 0,16/million en 1996 (RNSP, 1997).

En France, la couverture vaccinale est estimée à 90 % chez les enfants (DGS, 1995). En revanche, très peu d'études ont évalué la couverture vaccinale chez les adultes. Signalons que parmi 24 cas survenus en France en 1996 pour lesquels l'histoire vaccinale était documentée, aucun n'avait reçu de vaccination complète, c'est-à-dire 2 injections + 1 rappel (RNSP, 1997). Chamouillet et coll. (1994) ont montré dans une population réunionnaise que plus du tiers des sujets de plus de 60 ans étaient insuffisamment protégés et méritaient une injection de rappel. Au Canada, Russel (1997) montre, sur la base d'une injection datant de moins de 10 ans déclarée à l'interrogatoire, que la couverture vaccinale chute avec l'âge, passant de 95 % chez les 18-24 ans à 53 % chez les 45-54 ans et à 20 % chez les plus de 65 ans.

La majorité des travaux récents sur le tétanos étudie le problème de la vaccination dans le but de limiter l'impact du tétanos néonatal dans les pays en développement. Dans ces pays, l'incidence du tétanos néonatal est de 5 à 60 cas/1 000 naissances, et 400 à 600 000 décès liés au tétanos néonatal pourraient être prévenus grâce à la vaccination des femmes enceintes et au développement de l'hygiène périnatale. En 1989, l'OMS a adopté une résolution dans ce sens visant à l'élimination du tétanos néonatal d'ici l'an 2000 (Dietz et coll., 1996 ; Kütükçüler et coll., 1996). Kütükçüler et coll. (1996) montrent que 100 % des enfants de mères vaccinées pendant la grossesse ont un taux protecteur d'anticorps (*versus* 69 % pour les enfants de mères non vaccinées), et que cette immunité acquise passivement n'altère pas la réponse spécifique à la primovaccination DTP du nourrisson. En revanche, le paludisme peut interférer avec la transmission d'anticorps pendant la grossesse, ce qui nécessite d'adapter le calendrier vaccinal dans certains pays (Dietz et coll., 1997). Des disparités dans l'efficacité globale de ces programmes de vaccination selon les pays peuvent être dues à des différences de modalités de mise en œuvre de la vaccination, ou à des différences de conservation ou de qualité de fabrication des vaccins (Dietz et coll., 1996). Une étude réalisée au Viêt-nam (Hong et coll., 1996), dans le cadre de la validation d'un test de dosage en routine des anticorps neutralisants contre la diphtérie et le tétanos, montre une baisse du taux d'anticorps après une primovaccination dans l'enfance par trois injections, incitant à la pratique d'un rappel à 18 mois dans les pays en développement.

Infections tuberculeuses

La tuberculose est une maladie causée par une mycobactérie, le plus souvent *Mycobacterium tuberculosis* et plus rarement *Mycobacterium bovis* ou *Mycobacterium africanum*. Alors que l'élimination de la tuberculose dans les pays industrialisés était envisagée dans les années quatre-vingt, une résurgence a été observée au début des années quatre-vingt-dix. Celle-ci a eu plusieurs origines : épidémie due au VIH, migrations de populations, dégradation des conditions de vie dans certains milieux sociaux (Tattevin et coll., 1996). En France, l'incidence annuelle de la tuberculose a repris sa décroissance depuis 1994, en partie grâce à la diminution de l'incidence chez les sujets infectés par le VIH après l'introduction des trithérapies. En 1996, le nombre de cas était de 12,7/100 000 habitants, 30 % des cas étant survenus chez des sujets de nationalité étrangère, et la tranche d'âge la plus touchée étant représentée par les personnes âgées de plus de 60 ans (RNSP, 1997).

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG), utilisé pour la première fois en 1921 pour la vaccination, est dérivé d'une souche vivante atténuée de *M. bovis*. La pratique de la vaccination par le BCG varie selon les pays. En France, la couverture vaccinale des enfants de 24 mois était estimée à 83 % en 1995 (Quilichini-Polverelli et coll., 1998).

L'injection intradermique du BCG provoque une pustule, qui va secondairement s'ulcérer. La persistance prolongée de l'ulcération, ou une ulcération étendue (diamètre supérieur à 8 mm) est surtout fréquente chez le jeune enfant de moins d'un an (390/million de vaccinations, contre 25/million chez les sujets de 1 à 20 ans) (CDC, 1996). La fréquence de survenue de lymphadénite régionale, cervicale ou axillaire est de 0,31 à 0,39/million de vaccinations. L'infection disséminée par le BCG, effet secondaire grave pouvant entraîner un décès, survient très rarement (0,06 à 1,56 cas/million de vaccinations), et principalement chez les sujets immunodéprimés, en particulier les sujets infectés par le VIH (Casanova et coll., 1996 ; CDC, 1996 ; Cohn, 1997 ; Groves, 1997).

L'immunité induite par le BCG est principalement de type cellulaire. Pendant longtemps, elle a été évaluée par l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine (réaction d'hypersensibilité retardée). Tous les travaux mettent en évidence une absence de corrélation entre la réponse tuberculinique et le maintien de l'immunité suscitée par la vaccination (Fine et coll., 1994b ; Sepulveda et coll., 1994 ; Cohn, 1997 ; Lein et von Reyn, 1997). Une étude réalisée en population a montré que l'épreuve tuberculinique ne permettait pas de distinguer, parmi les sujets jeunes, ceux qui étaient vaccinés de ceux qui ne l'étaient pas (CDC, 1996) et, parmi les sujets plus âgés, ceux qui étaient infectés de ceux qui étaient protégés par la vaccination. La politique actuelle de contrôle de la vaccination par l'IDR à la tuberculine est donc discutable. L'IDR reste néanmoins recommandée comme test de dépistage de la tuberculose, y compris chez les sujets vaccinés. Les méthodes de dosage en routine de

l'immunité induite par la vaccination, ou par une infection antérieure, sont en cours de développement et reposent principalement sur l'évaluation *in vitro* de la réponse cellulaire, par le dosage des cytokines, et sur l'évaluation de la cytotoxicité (Lein et von Reyn, 1997). Un travail récent (Ravn et coll., 1997) montre que la réponse cellulaire T à la vaccination est principalement de type CD4, et influencée par la réactivité prévaccinale *in vitro* à un dérivé protéique purifié (PPD). Ces méthodes pourraient remplacer avantageusement l'IDR à la tuberculine pour évaluer la réponse au vaccin.

Les données d'efficacité clinique concernant le BCG sont extrêmement variables. Sur 19 essais contrôlés réalisés entre 1927 et 1968, les taux d'efficacité vaccinale oscillaient entre 0 % et 80 % (Cohn, 1997). Des essais randomisés portant sur de grandes populations n'ont pas montré d'effet protecteur de la vaccination BCG (Baily, 1980 ; Anonymous, 1996). Une méta-analyse réalisée sur 13 essais (Colditz et coll., 1994) rapporte une efficacité moyenne de 51 % pour la prévention de la tuberculose. Les raisons invoquées pour expliquer cette variabilité sont loin d'être démontrées et pourraient concerner :

- les vaccins ;
- les modes d'administration ;
- la prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses dans la population étudiée (ce point est très souvent soulevé et pourrait expliquer les disparités d'efficacité observées dans plusieurs régions du globe) ;
- les niveaux d'exposition à la tuberculose ;
- la virulence des agents infectieux de la tuberculose ;
- le risque de primo-infection *versus* réactivation ;
- la susceptibilité liée à l'âge et aux caractéristiques génétiques de la population.

En revanche, il est aujourd'hui admis que le BCG protège efficacement contre les méningites et les miliaires tuberculeuses de l'enfance, avec une efficacité de 64 % à 86 % (Cohn, 1997). Cet argument se fonde principalement sur la disparition quasi complète de ces formes cliniques dans les pays pratiquant la vaccination par le BCG. C'est la raison majeure justifiant une vaccination précoce. En effet, le BCG, s'il n'empêche pas la primo-infection tuberculeuse, minimise en revanche la dissémination de la maladie à partir des poumons (Groves, 1997).

Des recherches sont engagées pour développer de nouveaux vaccins antituberculeux, ce qui nécessite notamment une compréhension accrue des mécanismes immunitaires suscités au cours de l'infection par les agents de la tuberculose et les autres mycobactéries. Une autre voie de recherche concerne la mise au point de nouveaux vaccins vivants atténués par délétion de certains gènes de *M. tuberculosis* intervenant dans sa virulence (Berthet et coll., 1998). Actuellement, il n'existe pas de modèle animal de réactivation de la tuberculose. La mise sur le marché de nouveaux vaccins antituberculeux n'est pas prévue avant au moins une décennie (Efferen, 1997). Au cours d'un essai effectué par l'OMS en 1996, des effets prophylactiques du BCG contre la

lèpre ont été rapportés, avec une efficacité clinique de 75 %. Cette nouvelle cible vaccinale demande confirmation, mais présenterait un intérêt majeur pour les pays où la lèpre est endémique.

Coqueluche

La coqueluche est une maladie infectieuse aiguë, due à un petit bacille Gram négatif, *Bordetella pertussis* dans 95 % des cas, plus rarement *Bordetella parapertussis*. Sa présentation clinique habituelle chez l'enfant est celle d'une toux prolongée avec quintes paroxystiques. Elle peut être sévère, voire fatale, chez le nourrisson de moins de 3 mois en cas de complications respiratoires. Aux Etats-Unis, 67 % des patients hospitalisés pour une coqueluche sont des enfants de moins de 6 mois (Black, 1997). C'est également dans cette tranche d'âge que le risque de pneumonie est le plus important (16 %).

Le diagnostic en routine de l'infection par l'agent de la coqueluche est réalisé par culture bactérienne ou par sérologie. Ces deux examens ont une très bonne spécificité mais sont longs et délicats. Les résultats de la culture sont influencés par l'existence d'un traitement antibiotique concomitant et par l'état immun du patient (Guiso, 1997). D'autres techniques mettent en jeu l'immunofluorescence, très peu spécifique, et la PCR (*Polymerase chain reaction*), plus récente et qui tend à se généraliser car plus sensible (Grimprel et coll., 1997). Les antigènes coquelucheux peuvent être classés en deux catégories : les adhésines, comprenant l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (PRN), les agglutinogènes (type 1, 2 et 3), et les toxines, comprenant la toxine de pertussis (PT) et l'adényl-cyclase hémolysine (AC-Hly) (Guiso, 1996).

Les épidémies de coqueluche chez les enfants surviennent régulièrement, avec une périodicité de 4 ans correspondant au renouvellement d'une fraction réceptive de la population, et plutôt au cours des saisons printemps-été. Il s'agit d'une maladie très contagieuse : 90-100 % des enfants réceptifs sont infectés après contact avec un cas infectieux dans le même foyer (Black, 1997). En revanche, près de 50 % des sujets immunisés par le vaccin ou antérieurement infectés, développent une forme sub-clinique après exposition. Pour cette raison, l'épidémiologie de cette maladie est peu documentée chez les sujets adultes. Le taux d'infections sérologiques annuel chez les enfants de moins de 6 ans en l'absence de vaccination est de 5 % environ (Von König et Schmitt, 1996) et pourrait atteindre 33 % chez les adultes (Deville et coll., 1995). Chez les adultes, l'incidence annuelle de syndromes respiratoires attribuables à la coqueluche est de l'ordre de 1/1 000 et plusieurs études confirment la fréquence élevée (8 % à 10 %) d'infections d'expression latente ou de symptomatologies frustes chez les adultes (Fine, 1997). Il existe par ailleurs des porteurs « sains » de l'agent de la coqueluche, mais l'existence d'un portage « chronique » n'est pas documentée (Black, 1997).

La variabilité clinique de la coqueluche a d'importantes conséquences sur l'estimation de l'impact de la maladie (et par conséquent du vaccin) et pose le problème de la définition de cas (Patriarca et coll., 1988). Selon l'OMS, la coqueluche est définie par une toux d'au moins 21 jours et l'un au moins des trois critères suivants : culture positive chez le cas index, culture positive chez un membre de la famille dans une période de 28 jours avant ou après l'apparition du cas étudié, augmentation significative chez le cas index des IgG anti-PT ou anti-FHA sur deux dosages (avant le 7^e jour et après le 15^e jour de la maladie). D'autres critères existent et sont encore plus complexes, par exemple les critères de Göteborg (Trollfors et Taranger, 1997). Au sein du réseau hospitalier pédiatrique français (RENACQO), la définition retenue est :

- pour la coqueluche clinique : toux de plus de 21 jours avec quintes évocatrices ;
- pour la coqueluche confirmée au laboratoire : toux de plus de 8 jours avec quintes évocatrices et test bactériologique ou sérologique positif (isolement de *Bordetella* sur aspiration nasopharyngée, ou PCR positive, ou augmentation des anticorps anti-PT sur 2 sérums à 1 mois d'intervalle en l'absence de vaccination) (RNSP, 1997).

Il est intéressant de noter que le nombre de cas confirmés de coqueluche ainsi définie excède très largement le nombre de cas de coqueluche clinique, phénomène lié au critère de durée retenu pour la toux.

L'estimation de l'impact morbide de la coqueluche est de 40 millions de cas annuels dans le monde, dont 36 millions dans les pays en développement. L'infection entraîne le décès d'environ 360 000 enfants, dont plus des deux tiers sont des nourrissons (Ivanoff et Robertson, 1997). Les données de l'OMS pour l'année 1994 indiquent que la couverture vaccinale globale contre la coqueluche de 80 % a permis de prévenir plus de 600 000 décès.

Dans les pays industrialisés, les données de surveillance précédant la mise en place de la vaccination rapportent une incidence annuelle de l'ordre de 200 à 1 000 cas/100 000 dans les années cinquante. Durant les années soixante-dix-quatre-vingt, l'incidence chuta à un niveau inférieur à 10/100 000 dans les pays où la couverture vaccinale égalait ou dépassait 90 %. Suite à l'observation d'effets secondaires rares mais graves attribués au vaccin coquelucheux « germes entiers », la pratique de la vaccination diminua brutalement dans certains pays. Trois situations furent observées (Dittman, 1996) :

- résurgence brutale à des niveaux supérieurs à 100/100 000 au Japon, en Suède et au Royaume-Uni (dans ce dernier pays, la vaccination fut rapidement relancée) ;
- stagnation à un niveau d'incidence bas, proche de 10/100 000, en Italie, en Irlande, en Espagne et en Russie ;
- augmentation à un niveau d'incidence « intermédiaire », entre 10 et 100/100 000 en Allemagne.

Dans les pays où la vaccination a été maintenue, par exemple aux Etats-Unis, en France et au Canada, on assiste ces dernières années à une discrète augmentation de l'incidence de 0,5/100 000 en 1976 à 2,5-3,5/100 000 dans les années quatre-vingt-dix. Ainsi, en France, l'incidence estimée de la coqueluche en 1993-1994 est de 3,6/100 000, probablement sous-évaluée du fait de la déclaration des seuls cas hospitalisés (Baron et coll., 1995 et 1998). Cette progression des cas de coqueluche était tout à fait prévisible par modélisation, et correspond à la perte de l'immunité des sujets vaccinés dans l'enfance : les enfants vaccinés jusqu'à 18 mois sont protégés contre l'infection au maximum pendant 12 ans, et redeviendraient donc réceptifs vers l'âge de 15 ans. Cette perte d'immunité aboutit à la constitution d'un réservoir chez les adultes jeunes et à une augmentation du risque de contamination des nouveau-nés non encore couverts par la vaccination. Cela se traduit également par un étirement de la distribution des cas de coqueluche vers les enfants plus jeunes (< 1 an) ou plus âgés (> 10 ans). Une autre explication indépendante de la précédente est d'ordre purement mathématique : la dynamique des maladies infectieuses soumises à une intervention (la vaccination) subit des oscillations avant d'atteindre un nouvel état d'équilibre (Fine, 1993 ; Halloran et coll., 1994).

Deux types de vaccins coquelucheux sont disponibles : les vaccins « germes entiers » (GE), utilisés depuis les années cinquante en combinaison avec le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite ; les vaccins acellulaires (AC), utilisés depuis 1981 au Japon et plus récemment dans les pays occidentaux. Les vaccins AC ont un nombre variable de composantes antigéniques (1 à 5 des antigènes PT, FHA, PRN, AC-Hly, *fimbriae*), ils sont préparés suivant diverses procédures de détoxification, avec ou sans adjuvants, et peuvent être associés ou combinés à d'autres vaccins.

Le calendrier vaccinal habituel consiste en une primovaccination par 3 injections dans les 6 premiers mois, à des échéances variables selon les pays (l'OMS recommande 6, 10 et 14 semaines) : 2, 3 et 4 mois en France et au Royaume-Uni ; 2, 4, 6 mois aux Etats-Unis. Dans certains pays, la troisième dose peut être différée à un âge plus tardif (10-18 mois). Il est important de noter que ce calendrier ne dépend pas du type de vaccin : le vaccin GE est utilisé dans la grande majorité des pays pour cette primovaccination (en France, il est recommandé), mais certains pays soit utilisent exclusivement les vaccins acellulaires (Japon) soit autorisent la primovaccination avec les deux types de vaccin (Allemagne depuis 1994, Etats-Unis depuis 1997). Au Royaume-Uni, en Espagne ou en Norvège, aucun rappel n'est effectué à la suite de cette primovaccination. Cependant, dans la plupart des pays (dont la France), une 4^e dose est recommandée à l'âge de 18 mois et parfois (Suisse, Etats-Unis) une 5^e dose à l'âge de 6 ans. En France, une 5^e dose est recommandée entre 11 et 13 ans (DGS, 1998), tous les rappels pouvant être réalisés avec un vaccin AC.

La plupart des travaux publiés récemment comparent l'immunogénicité, la tolérance et l'efficacité des vaccins AC (13 vaccins différents) à celles des vaccins GE (2 vaccins différents). Une étude comportant 15 bras, réalisée sur 2 500 enfants vaccinés à 2, 4 et 6 mois montre que les 13 vaccins AC évalués induisent une réponse immunitaire immédiate au moins aussi élevée que les deux vaccins GE (Decker et Edwards, 1996). En termes de tolérance, les vaccins AC induisent moins de fièvres (5 % *versus* 20 %), moins d'indurations locales (20 % *versus* 50 %), moins de douleurs (10 % *versus* 40 %) que les vaccins GE. Dans une autre étude portant sur 22 000 enfants vaccinés à 3, 4 et 5 mois avec une combinaison vaccinale diphtérie-tétanos (DT) et vaccin AC, une réponse sérologique est obtenue dans 96,5 % des cas pour les 3 antigènes présents dans le vaccin AC (Schmitt et coll., 1996) ; un épisode fébrile (température > 39,5 °C pendant moins de 48 heures) a lieu chez 0,06 % des sujets vaccinés. Cette étude ne met pas en évidence d'augmentation significative du nombre de morts subites inexplicables du nourrisson ni d'événements neurologiques aigus. Enfin, une troisième étude compare les réponses à un vaccin AC (2 composantes) et à un vaccin GE (Huang et coll., 1996) chez des enfants vaccinés à 2, 4, 6 et 18 mois. Avant le rappel, les taux de réponse sont semblables pour les deux vaccins ; après le rappel, ils sont plus élevés pour le vaccin AC. Dans cette même étude, chez les enfants vaccinés avec le vaccin AC, des fréquences significativement plus faibles des cas de fièvre (5 % *versus* 30 %) et d'indurations locales (20 % *versus* 50 %) sont observées.

La couverture vaccinale chez l'enfant de 2 ans en 1995 (DGS/CTV, 1995), incluant une primovaccination complète et rappel, est de 88 %. Pour les vaccins GE, l'immunité persiste pendant au moins 24 mois et au maximum 12 ans (Lopez et Blumberg, 1997). Le devenir à long terme de l'immunité conférée par les vaccins AC est encore peu connu (Salmaso et coll., 1998), de même que l'existence éventuelle d'effets secondaires rares et graves.

La question a été soulevée d'une possibilité d'interaction entre le vaccin coquelucheux AC et la vaccination contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). Seule la réponse sérologique a été étudiée. Les résultats des différents travaux montrent qu'en se basant sur un taux d'anticorps protecteur anti-Hib de 1 µg/ml, les réponses après primovaccination sont sensiblement identiques lorsque l'on compare vaccin AC et vaccin GE administrés selon les mêmes modalités (tableau 1.II). Toujours sur le même critère, 2 études sur 4 rapportent que l'administration séparée du vaccin acellulaire et du vaccin PRPT induit une réponse immunitaire significativement plus élevée qu'une administration combinée (Eskola et coll., 1996 ; Pichichero et coll., 1997). Un autre point concerne le suivi des moyennes géométriques du taux d'anticorps : celui-ci décline franchement jusqu'au premier rappel (à 12 mois) et la fraction d'individus présentant un taux d'anticorps anti-Hib > 1 µg/ml varie entre 7 % et 50 % (Bell et coll., 1998 ; Dagan et coll., 1998), mais n'est pas différente en cas d'utilisation d'un vaccin coquelucheux germe entier. Enfin, après rappel à 12 mois, les réponses sérologiques sont élevées dans tous les

Tableau 1.II : Réponse sérologique anti-Hib après primovaccination et interaction avec l'utilisation du vaccin coquelucheux acellulaire.

Référence	Vaccins utilisés	Mode d'injection ¹	n	Schéma vaccinal (mois)	Anticorps anti-Hib		
					Date dosage (mois)	> 0,15 mg/ml (% de cas)	> 1 mg/ml (% de cas)
Dagan et coll., 1998	DTPa(3) - IPV - PRPT	combinée	86	2, 4, 6	7	99	89
	DTPw - IPV - PRPT	combinée	90		7	100	96
Pichichero et coll., 1997	DTPa(2), PRPT (± OPV, ± HB)	séparée	69	2, 4, 6	7	100	100
	DTPa(2) - PRPT (± OPV, ± HB)	combiné	75			95	85
Mills et coll., 1998	DTPa(5) - IPV, PRPT	séparée	108	2, 4, 6	7	nd ²	nd ²
	DTPa(5) - IPV - PRPT	combinée	321			98,5	85
	DTPw - IPV - PRPT	combinée	105			98	81
Bell et coll., 1998	DTPa(2) - PRPT - OPV	combinée	228	2, 3, 4	5	82	27
Eskola et coll., 1996	DTPa(3), IPV, PRPT	séparée	30	2, 4, 6	7	93	87
	DTPa(3) - IPV, PRPT	séparée	30			93	77
	DTPa(3) - PRPT, IPV	combinée	30			78	19
	DTPa(3) - PRPT - IPV	combinée	30			79	48
Lagos et coll., 1998	DTPa(2) - OPV / PRPT × 2	différée	> 135	2, 4, 6	7	100	99
	DTPa(2), IPV / PRPT × 2	différée	> 135	ou		100	98
	DTPa(2) - IPV / PRPT × 2	différée	> 135	3, 5, 7		100	95
	DTPa(2) - IPV, PRPT × 3	séparée	> 135	2, 4, 6	7	99	96
	DTPa(2) - IPV - PRPT × 3	combinée	> 135			99	97

DT = vaccins diphtérie, tétanos ; Pa = vaccin coquelucheux acellulaire (le nombre de composantes figure entre parenthèses) ; Pw = vaccin coquelucheux germe entier IPV = vaccin polio inactivé ; OPV = vaccin polio oral ; PRPT = vaccin *Haemophilus* (x nombre de doses) ; HB = vaccin hépatite B.

Les combinaisons sont représentées par des tirets entre les acronymes ; les injections simultanées à des sites différents par des virgules et les injections différées par des barres (/).

¹ Concerne les vaccins coquelucheux (Pa ou Pw) et *Haemophilus* (PRPT). ² Les résultats ne sont pas donnés mais les moyennes géométriques des taux d'anticorps sont identiques à celles du groupe ayant reçu le vaccin acellulaire combiné.

groupes - y compris les groupes vaccinés avec un vaccin combiné (100 %, 98,5 % et 97 % des cas, dans les essais publiés en 1998 respectivement par Dagan et coll. ; Lagos et coll. et Bell et coll.). Des résultats similaires sont rapportés par Lee et coll. (1999). Dans cette dernière étude, un vaccin combiné DT-AC et un vaccin PRPT ont été administrés à 2, 4, 6 et 18 mois,

soit mélangés soit simultanément en des sites séparés. Les deux modes d'immunisation ont montré une bonne tolérance et la même efficacité estimée d'après les moyennes géométriques des titres d'anticorps. Compte tenu du calendrier vaccinal pratiqué notamment en France (premier rappel à 18 mois) ou aux États-Unis (premier rappel à 15 mois), ces résultats présentent l'intérêt d'inclure la fenêtre temporelle de 6-18 mois. En conclusion, le vaccin acellulaire n'apparaît pas différent du vaccin germes entiers en ce qui concerne l'interaction avec le vaccin Hib.

L'efficacité clinique d'un vaccin peut être évaluée selon différentes méthodes. La méthode de référence reste l'essai randomisé en double aveugle. En ce qui concerne les vaccins coquelucheux, de nombreux travaux ont été publiés

Tableau 1.III : Efficacité clinique des vaccins coquelucheux acellulaires (AC) et « germes entiers » (GE) pour 3 doses (d'après Plotkin, 1997).

Lieu de l'essai	Efficacité vaccinale % (intervalle de confiance à 95 %)				
	Vaccins AC : nombre de composantes				Vaccins GE
	1	2	3	4/5	
Stockholm-1 ¹	Biken 1 79 (57-90)	Biken 2 80 (59-91)			
Göteborg	Amvax 1 71 (63-78)				
Mainz			SmithKline Beecham 3 89 (77-95)		Behring 98 (89-99)
Stockholm-2		SmithKline Beecham 2 59 (51-66)		Connaught- Canada 5 85 (81-89)	Connaught- USA 48 (37-58)
Italie			SmithKline Beecham 3 84 (76-89)	Biocine 3 84 (76-90)	Connaught- USA 36 (14-52)
Munich ²		Biken 2 (Connaught- USA) 93 (63-99)			Behring 96 (71-100)
Sénégal ³		Pasteur- Mérieux 2 85 (62-93)			Pasteur- Mérieux 96 (84-99)
Erlangen				Wyeth- Lederle 4 73 [84 ⁴] (NP)	Wyeth-Lederle 86 [99 ⁴] (NP)

¹ Deux doses, définition de cas : toux spasmodique > 30 jours, pas de sérologie ; ² Définition de cas : toux spasmodique > 21 jours, pas de sérologie ; ³ Définition de cas : toux spasmodique > 21 jours, lien épidémiologique confirmé par PCR ; ⁴ Pour 4 doses ; NP : non publié.

(Cherry, 1997 ; Lopez et Blumberg, 1997 ; Olin, 1997 ; Plotkin, 1997 ; Plotkin et Cadoz, 1997 ; Taranger et coll., 1997) dont on peut résumer les principales conclusions de la manière suivante (tableau 1.III) : l'efficacité clinique des vaccins AC varie de 59 à 93 % suivant le type de vaccin utilisé, le nombre de composantes (maximum 5) et la population testée ; celle du vaccin GE varie de 36 % à 98 % suivant le type de vaccin.

L'efficacité clinique est d'autant meilleure que le nombre de doses est élevé : plusieurs « échecs » vaccinaux ont été observés quand la vaccination se limitait à 2 injections. L'efficacité clinique est également plus élevée lorsqu'elle est évaluée à partir d'une définition de cas « spécifiques », notamment sur les formes cliniques les plus graves. De nombreuses autres études épidémiologiques d'observation, de type cohorte (Trollfors et coll., 1997), cas-témoins (Kenyon et coll., 1996 ; Bentsi-Enchill et coll., 1997) ou méthode du screening (Baron et coll., 1995 ; Guris et coll., 1997) confirment l'efficacité clinique de ces vaccins.

Infections à pneumocoque

Le pneumocoque, ou *Streptococcus pneumoniae*, est un diplocoque Gram positif, distinct des autres streptocoques par la présence d'une capsule polysaccharidique s'opposant à la phagocytose. Les antigènes polysaccharidiques permettent à ce jour de distinguer 90 sérotypes pneumococciques (Feldman et Klugman, 1997). Les infections patentes à pneumocoque ont un retentissement pulmonaire (pneumonies), ORL (notamment otite moyenne aiguë), neuro-méningée (méningite) ou systémique (bactériémies et septicémies). La fréquence de portage de ce germe est importante.

En France, l'incidence des infections invasives à pneumocoques, définies comme l'isolement du pneumocoque dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien, est de 9,2/100 000 en 1996 (RNSP, 1997), stable depuis 1991. Cependant, ces données sont issues d'une surveillance microbiologique seule et sous-estiment donc probablement une part des infections pour lesquelles une recherche étiologique n'est pas effectuée. En termes d'âge, les sujets les plus touchés sont surtout les très jeunes enfants (incidence de 35/100 000 chez l'enfant de moins de 1 an) et les sujets âgés (incidence de 20/100 000 chez les 65-69 ans, 40/100 000 chez les 80-85 ans). L'incidence des méningites à pneumocoque est de 0,88/100 000 en 1996. Le pneumocoque était en 1996 l'agent bactérien le plus fréquemment identifié en cas de méningite bactérienne, et responsable de près de la moitié des cas.

Les données américaines sont concordantes avec les données françaises (Zangwill et coll., 1996) : l'incidence des infections invasives à pneumocoque est de 12,5/100 000 personnes par an, plus élevée chez le jeune enfant (moins de 2 ans, 145/100 000) et chez les personnes âgées (plus de 65 ans, 32/100 000).

18 Une autre étude rapporte des résultats similaires : l'incidence des bactériémies

est globalement de 15-30/100 000, de 50-100/100 000 chez les plus de 65 ans et > 150/100 000 chez les enfants de moins de 2 ans (Butler, 1997). Chez les jeunes enfants, le risque est principalement celui de méningite (incidence de 17/100 000) et, à un degré moindre, d'otites. Chez les personnes âgées, les formes cliniques de pneumococcie invasive sont dominées par les pneumonies (26/100 000) (Zangwill et coll., 1996), et les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes (le sex-ratio est de 1,4). La mortalité associée aux infections à pneumocoque est de 1,7/100 000 chez les enfants de moins de 2 ans et de 5/100 000 chez les sujets de plus de 65 ans. Le taux de létalité associé aux pneumonies à pneumocoque est de 11,5 % aux États-Unis et de 22 % au Canada (Feldman et Klugman, 1997). La létalité des infections pneumococciques invasives est de 8,8 % (Rossi et coll., 1997). Un point important concerne l'absence de liaison démontrée entre la létalité des pneumonies et l'existence d'un terrain à risque particulier ou la résistance de la souche aux antibiotiques (Feldman et Klugman, 1997 ; Bacle et coll., 1997).

Il existe plusieurs situations à risque d'infection pneumococcique : les sujets infectés par le VIH et les sujets immunodéprimés, les sujets porteurs d'affections chroniques de longue durée (affections cardio-respiratoires, cancers, terrain alcoolique). La drépanocytose et l'existence d'une splénectomie constituent deux terrains particulièrement à risque. Il existe une liaison importante entre l'âge et l'observation d'un terrain à risque lors d'une infection pneumococcique, expliquant notamment l'augmentation de l'incidence aux âges élevés : 11 % des formes cliniques chez l'enfant de moins de 2 ans surviennent sur un terrain à risque, contre 62 % chez les 15-64 ans et 81 % chez les plus de 65 ans (Zangwill et coll., 1996). De nombreuses études ont été réalisées chez les sujets infectés par le VIH. La fréquence de colonisation et l'incidence de nouvelles colonisations des sujets séropositifs pour le VIH sont 20 % plus élevées que chez les sujets séronégatifs (Rodriguez-Barradas et coll., 1997).

Les principaux sérotypes isolés aux États-Unis au cours des infections invasives à pneumocoque sont les sérotypes 14, 6B, 19F, 23F, 4, 9V (auxquels s'ajoute le sérotype 18C chez l'enfant) (Butler et coll., 1996 ; Zangwill et coll., 1996 ; Butler, 1997) . Ces sérotypes représentent plus de 85 % de l'ensemble des germes identifiés. Des observations similaires sont rapportées dans la plupart des études (Luey et Kam, 1996 ; Reinert et coll., 1997), y compris en France où les sérotypes 23, 9, 14 et 6 constituent deux tiers des isolats de l'enfant (Olivier, 1997). Il existe néanmoins quelques disparités géographiques (fréquence élevée des sérotypes 1 et 5 en Amérique du Sud ; (Castaneda et coll., 1997 ; Rossi et coll., 1997) et plus généralement dans les pays en développement).

De nombreux travaux publiés décrivent la fréquence des différents sérotypes identifiés et la résistance des souches aux différents antibiotiques, particulièrement à la pénicilline. Les souches de pneumocoque peuvent présenter des résistances multiples, allant jusqu'à cinq familles différentes d'antibiotiques

(Luey et Kam, 1996). Une souche de pneumocoque est classée de sensibilité réduite à la pénicilline si la concentration minimale inhibitrice (CMI) est = 0,1 mg/l ; elle est classée résistante si la CMI est > 1 mg/l. Le fait marquant de la résistance des souches de pneumocoque à la pénicilline est son augmentation dans de nombreux pays ces dernières années, en rapport avec l'utilisation des antibiotiques (Feldmann et Klugman, 1997). Ainsi, en France, la fréquence des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, inférieure à 1 % en 1986, est passé à 25 % (dont 50 % résistantes) en 1993 (Olivier, 1997) et dépassait 36 % en 1995 (Cohen et Geslin, 1997). C'est une des raisons qui expliquent la fréquence élevée des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline isolées au cours d'infections pneumococciques acquises à l'hôpital (Bacle et coll., 1997). La fréquence des souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline (CMI > 1 µg/ml) est très variable d'un pays à l'autre (entre 0 % et 33 % selon les différentes études), et il existe de fortes hétérogénéités socio-géographiques à l'intérieur d'un même pays. L'otite moyenne aiguë, première infection pneumococcique tous âges confondus, est particulièrement concernée par la résistance à la pénicilline : les souches responsables appartiennent majoritairement aux sérotypes 23, 19, 14, 9 et 6 qui sont les plus fréquemment touchés par une diminution de la sensibilité à la pénicilline. Selon l'étude de Butler (1997) aux Etats-Unis, les sérotypes 14, 6B, 19F, 23F, 9V constituent 70 % des sérotypes de résistance modérée et 100 % des sérotypes de résistance sévère.

Il existe un état de porteur chronique du pneumocoque. Le portage démarre très tôt dans la vie et serait de 13 % dans les trois premiers mois de la vie, 30 % vers l'âge de 6 mois (Olivier, 1997). Chez les enfants, la fréquence du portage est de l'ordre de 50 % à 60 % (sur un prélèvement nasal seul), chiffre qui chute à 15-20 % sur un écouvillonnage oropharyngé (Feldman et Klugman, 1997). Par ailleurs, le portage de souches résistantes est plus fréquent en milieu hospitalier. La persistance de la colonisation oropharyngée par une même souche pendant plus d'un mois est fréquente chez les sujets séropositifs pour le VIH, qui sont également plus souvent porteurs de souches résistantes aux antibiotiques que les sujets séronégatifs (Rodriguez-Barradas et coll., 1997).

L'immunité antipneumococcique en population générale est inconnue (Bacle et coll., 1997). La présence d'IgG anticapsulaires contre 15 % des sérotypes est rapportée chez des jeunes recrues militaires aux Etats-Unis, et contre 34 % des sérotypes chez des retraités ou hommes actifs (Musher et coll., 1993). Une étude réalisée en Finlande chez 1 480 personnes âgées montre que 10 % des sujets âgés n'ont pas d'anticorps contre les antigènes capsulaires de type 3, 6A ou 8, et que 64 % ont un taux d'anticorps « insuffisant » (Sankilampi et coll., 1997). Dans cette étude, une corrélation positive significative entre un taux d'anticorps élevé et le tabagisme est observée, probablement en raison de nombreux antécédents d'infections respiratoires.

Les antigènes polysaccharidiques constituent le substrat du vaccin antipneumococcique actuel qui comprend 23 sérotypes différents. Ce vaccin induit une réponse immunitaire hétérogène. Une étude évaluant un nouveau test ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) pour la quantification de la réponse IgG totale, IgG1 et IgG2, montre que trois semaines après immunisation, 10 % des sujets ne sont pas répondeurs et 50 % des sujets ont une réponse positive à la fois IgG totale, IgG1 et IgG2 (Rodrigo et coll., 1997). D'autres auteurs mettent en avant la possibilité d'un déterminisme génétique (mixte codominant) dans la réponse IgG au vaccin polysaccharidique, non lié au système HLA (Musher et coll., 1997). Chez le sujet infecté par le VIH, il existe une réponse immunitaire à la vaccination antipneumococcique, et cette réponse n'est pas influencée par l'existence d'une infection clinique antérieure à la vaccination (Janoff et coll., 1997). Le vaccin polysaccharidique induit une réponse immunitaire T-indépendante et pour cette raison est inefficace chez les enfants de moins de 2 ans (Bacle et coll., 1997 ; Sigurdardottir et coll., 1997).

L'hétérogénéité et la distribution des différents sérotypes a d'importantes répercussions pour le choix des valences à inclure dans une formulation vaccinale. Le vaccin polysaccharidique à 23 valences couvre globalement 84 % des isolats. Un vaccin conjugué à 9 valences en couvrirait 85 % chez les enfants (Luey et Kam, 1996). Un vaccin conjugué combinant les 7 sérotypes les plus fréquents couvrirait 86 % des bactériémies, 83 % des méningites et 65 % des otites moyennes aiguës (Butler, 1997).

La couverture vaccinale est très faible en France puisque seulement 1 % à 2 % des sujets à risque sont vaccinés, contre 10 % aux Etats-Unis et 20 % à 30 % dans les pays scandinaves (Bacle et coll., 1997). En Grande-Bretagne, la couverture vaccinale chez les sujets à risque est de 4 % et a atteint 33 % après une campagne de sensibilisation en médecine générale (McDonald et coll., 1997).

Les données sur l'efficacité clinique de la vaccination antipneumococcique par le vaccin polysaccharidique sont discordantes et dépendent de la méthodologie d'étude, de la définition de cas retenue, de sa méthode d'évaluation et des populations cibles. Une méta-analyse de 9 essais randomisés rapporte que la vaccination antipneumococcique réduit l'incidence globale des pneumonies à pneumocoque avec bactériémie (efficacité variant entre 53 % et 83 % en fonction de la validation microbiologique de la pneumonie et de la concordance entre le sérotype identifié et les antigènes du vaccin (Fine et coll., 1994a). Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence d'effet protecteur sur les pneumonies « tous types confondus » et les bronchites - ni sur la mortalité par pneumonie pneumococcique ou la mortalité toutes causes. Par ailleurs, la vaccination n'a pas été trouvée efficace chez les sujets considérés à haut risque. La majorité des études cas-témoins rapportent des taux d'efficacité similaires (Bacle et coll., 1997).

En raison de l'absence de réponse sérologique au vaccin polysaccharidique chez le jeune enfant et du taux d'incidence élevé de pneumocoques invasives dans cette tranche d'âge, une importante voie de recherche est ouverte concernant le développement de vaccins conjugués à une protéine immunogénique. Mais, dans ce cas, le nombre de sérotypes est limité compte tenu du volume injectable. Les premières évaluations des réponses immunitaires suscitées chez l'enfant par ces vaccins sont encourageantes (Bacle et coll., 1997). Un travail intéressant étudie la tolérance et l'immunogénicité d'un vaccin à 6 valences, conjugué à l'anatoxine tétanique (Pn6B-TT), chez des enfants vaccinés à 3, 4 et 6 mois avec un rappel à 18 mois, ou à 7 et 9 mois avec un rappel à 18 mois (Sigurdardottir et coll., 1997). Une mesure de l'activité fonctionnelle (d'opsonisation) de la réponse induite est réalisée. La tolérance au vaccin est bonne et les taux de réponse sont respectivement de 5 % (groupe 3, 4, 6 mois) et 53 % (groupe 7, 9 mois) après la primovaccination, et de 62 % et 79 % après le rappel à 18 mois. Quarante-quatre pour cent des enfants étaient porteurs sains du pneumocoque et l'existence d'un portage au moment de la vaccination était associée à une moins bonne réponse au vaccin. Par ailleurs, les auteurs d'un essai vaccinal comparatif chez des enfants de 12 à 18 mois en Israël (Dagan et coll., 1996) observent que le portage nasopharyngé de souches sensibles et résistantes à la pénicilline appartenant aux sérotypes vaccinaux est significativement diminué chez les enfants immunisés par un vaccin conjugué heptavalent en comparaison avec ceux ayant reçu un vaccin à 23 valences non-conjugué. Des essais préliminaires avec des vaccins conjugués ont également été effectués chez le sujet infecté par le VIH et ne montrent pas de supériorité de la réponse sérologique par comparaison à celle induite par le vaccin polysaccharidique (Feldman et Klugman, 1997).

En conclusion, on peut percevoir la complexité de la discussion autour des modifications du calendrier vaccinal, tant l'impact d'une prévention vaccinale donnée dépend à la fois des caractéristiques de la maladie cible, de l'agent infectieux, de la population cible et de la couverture vaccinale, de l'efficacité vaccinale et de la durée de la protection. Nombre de ces éléments restent aujourd'hui méconnus et nécessiteraient de mettre en place et/ou de développer soit des surveillances adaptées, soit des études épidémiologiques spécifiques. L'intégration de telles connaissances dans les modèles de simulation de modifications du calendrier vaccinal permettrait d'en prédire l'impact sur la santé publique, et vraisemblablement d'optimiser les stratégies vaccinales. En effet, les enjeux actuels de parfaire les succès déjà obtenus sont ambitieux. Ils impliquent à la fois le contrôle efficace de la fraction résiduelle des infections déjà bien maîtrisées, et l'extension de la prévention à de nouvelles pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group. *Lancet* 1996, **6** : 17-24
- BACLE A, DIOT P, LEMARIE E. Vaccin anti-pneumococcique. Justifications et résultats. *Rev Pneumol Clin* 1997, **53** : 128-137
- BAILY GV. Tuberculosis prevention trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980, **72** (suppl) : 1-74
- BARON S, BEGUE P, DESENCLOS JC, DRUCKER J, GRIMPREL E et le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et les bactériologistes des 22 centres hospitaliers. Evaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France en 1993-1994. *Bull Epidémiol Hebd* 1995, **19** : 83-85
- BARON S, NJAMKEPO E, GRIMPREL E, BEGUE P, DESENCLOS JC et coll. Epidemiology of pertussis in France in 1993-1994 : *Bordetella pertussis* is still circulating in a country with a high level of coverage by an effective whole-cell pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998, **17** : 412-418
- BELL F, HEATH P, SHACKLEY F, MACLENNAN J, SHEARSTONE N et coll. Effect of combination with an acellular pertussis, diphtheria, tetanus vaccine on antibody response to Hib vaccine (PRP-T). *Vaccine* 1998, **16** : 637-642
- BENTSI-ENCHILL AD, HALPERIN SA, SCOTT J, MACISAAC K, DUCLOS P. Estimates of the effectiveness of a whole-cell pertussis vaccine from an outbreak in an immunized population. *Vaccine* 1997, **15** : 301-306
- BERTHET FX, LAGRANDERIE M, GOUNON P, LAURENT-WINTER C, ENSERGUEIX D et coll. Attenuation of virulence by disruption of the *Mycobacterium tuberculosis* *erp* gene. *Science* 1998, **282** : 759-762
- BLACK S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : S85-S89
- BUTLER JC, HOFMANN J, CETRON MS, ELLIOTT JA, FACKLAM RR et coll. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. An update from the Centers for Disease Control and Prevention's pneumococcal sentinel surveillance system. *J Infect Dis* 1996, **174** : 986-993
- BUTLER JC. Epidemiology of pneumococcal serotypes and conjugate vaccine formulations. *Microb Drug Resist* 1997, **3** : 125-129
- CASANOVA JL, BLANCHE S, EMILE JF, JOUANGUY E, LAMHAMEDI S et coll. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection - A french national retrospective study. *Pediatrics* 1996, **98** : 774-778
- CASTANEDA E, LEAL AL, CASTILLO O, DELAHOZ F, VELA MC et coll. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. *Microb Drug Resist* 1997, **3** : 147-152
- CDC (Centers for Disease Control). CDC issues recommendations on the role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis. *Am Fam Physician* 1996, **54** : 1115-1118

CHAMOUILLET H, LECADIEU M, PIOLLET M, RITTER J. Prévalence des anticorps antitoxine tétanique chez les plus de 60 ans (Île de la Réunion, 1991). *Bull Epidémiol Hebd* 1994, **22** : 97-98

CHERRY JD. Update on pertussis and diphtheria-tetanus toxoids pertussis vaccination. New strategies for clinicians. Introduction. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : S76-S77

COHEN R, GESLIN P. La résistance aux antibiotiques modifie-t-elle le pronostic des méningites et des otites moyennes aiguës à *S. pneumoniae* ? *Méd Mal Inf* 1997, **27** : 496-501

COHN DL. Use of the bacille Calmette-Guérin vaccination for the prevention of tuberculosis. Renewed interest in an old vaccine. *Am J Med Sci* 1997, **313** : 372-376

COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS, WILSON ME, BURDICK E et coll. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis : meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994, **271** : 698-702

DAGAN R, MELAMED R, MUALLEM M, PIGLANSKY L, GREENBERG D et coll. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996, **174** : 1271-1278

DAGAN R, IGBARIA K, PIGLANSKY L, MELAMED R, WILLEMS P et coll. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 1113-1121

DECKER MD, EDWARDS KM. The multicenter acellular pertussis trial. An overview. *J Infect Dis* 1996, **174** : S270-S275

DEVILLE J, CHERRY J, CHRISTENSON P, PINEDA E, LEACH CT et coll. Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infections in adults. *Clin Infect Dis* 1995, **21** : 639-642

DGS (Direction Générale de la Santé)/CTV (Comité Technique des Vaccinations). Guide des vaccinations, édition 1995

DGS (Direction Générale de la Santé). Calendrier vaccinal 1998. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 13 mars 1998. *Bull Epidémiol Hebd* 1998, **15** : 61-62

DIETZ V, MILSTIEN JB, VANLOON F, COCHI S, BENNETT J. Performance and potency of tetanus toxoid - Implications for eliminating neonatal tetanus. *Bull World Health Organ* 1996, **74** : 619-628

DIETZ V, GALAZKA A, VANLOON F, COCHI S. Factors affecting the immunogenicity and potency of tetanus toxoid. Implications for the elimination of neonatal and non-neonatal tetanus as public health problems. *Bull World Health Organ* 1997, **75** : 81-93

DITTMAN S. Strategy for pertussis prevention in the World Health Organization's European Region. *J Infect Dis* 1996, **174** : S291-S294

DIITMAN S, CIOTTI M. Epidemic diphtheria in the newly independant states : IICC support and current situation. Presented at the sixth meeting of the Interagency Immunization Coordinating Committee (IICC) Oslo, May 29-30, 1997. Geneva : WHO CMDS.070103/7

EFFEREN LS. Tuberculosis update : will good news become bad news ? *Curr Opin Pulm Med* 1997, 3 : 131-138

ESKOLA J, OLANDER RM, HOVI T, LITMANEN L, PELTOLA S, KAYHTY H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate. *Lancet* 1996, 348 : 1688-1692

FELDMAN C, KLUGMAN K. Pneumococcal infections. *Curr Opin Infect Dis* 1997, 10 : 109-115

FINE PEM. Herd Immunity : history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993, 15 : 265-302

FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA, MEFFE F, SANKEY SS et coll. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994a, 154 : 2666-2677

FINE PEM, STERNE AC, PONNINGHAUS JM, REES RJW. Delayed type hypersensitivity, mycobacterial vaccines, and protective immunity. *Lancet* 1994b, 344 : 1245-1249

FINE PE. Adult pertussis : a salesmans dream and an epidemiologists nightmare. *Biologicals* 1997, 25 : 195-198

GRIMPREL E, GUIISO N, BEGUE P. Coqueluche. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pédiatrie, 4-280-A-30, Maladies infectieuses, 8-017-B-10, 1997

GROVES MJ. BCG. The past, present and future of a tuberculosis vaccine. *J Pharm Pharmacol* 1997, 49 : 7-15

GUIISO N. Diagnostic biologique de la coqueluche. *Rev Mal Respir* 1996, 13 : 611-613

GUIISO N. Isolation, identification and characterization of *Bordetella Pertussis*. *Dev Biol Stand* 1997, 89 : 233-238

GURIS D, STREBEL PM, TACHDJIAN R, BARDENHEIER B, WHARTON M, HADLER SC. Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method. United States, 1992-1994. *J Infect Dis* 1997, 176 : 456-463

HALLORAN ME, COLCHI SL, LIEU TA, WHARTON M, FEHRS L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994, 140 : 81-104

HONG HA, KE NT, NHON TN, THINH ND, VANDERGUN JW et coll. Validation of the combined toxin-binding inhibition test for determination of neutralizing antibodies against tetanus and diphtheria toxins in a vaccine field study in Viet-nam. *Bull World Health Organ* 1996, 74 : 275-282

HUANG LM, LEE CY, LIN TY, CHEN JM, LEE PI, HSU CY. Responses to primary and a booster dose of acellular, component, and whole-cell pertussis vaccines initiated at 2 months of age. *Vaccine* 1996, 14 : 916-922

IVANOFF B, ROBERTSON SE. Pertussis : a worldwide problem. *Dev Biol Stand* 1997, 89 : 3-13

JANOFF EN, FASCHING C, OJOO JC, OBRIEN J, GILKS CF. Responsiveness of human immunodeficiency virus type 1-infected Kenyan women with or without prior pneumococcal disease to pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1997, 175 : 975-978

- KENYON TA, IZURIETA H, SHULMAN ST, ROSENFELD E, MILLER M et coll. Large outbreak of pertussis among young children in Chicago, 1993. Investigation of potential contributing factors and estimation of vaccine effectiveness. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 655-661
- KUTUKCULER N, KURUGOL Z, EGEMEN A, VARDAR F. The effect of immunization against tetanus during pregnancy for protective antibody titres and specific antibody responses of infants. *J Trop Pediatr* 1996, **42** : 308-309
- LAGOS R, KOTLOFF K, HOFFENBACH A, SAN MARTIN O, ABREGO P et coll. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998, **17** : 294-304
- LEE CY, THIPPHAWONG J, HUANG LM, LEE PI, CHIU HH et coll. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999, **103** : 25-30
- LEIN AD, VON REYN CF. In vitro cellular and cytokine responses to mycobacterial antigens. Application to diagnosis of tuberculosis infection and assessment of response to mycobacterial vaccines. *Am J Med Sci* 1997, **313** : 364-371
- LOPEZ AL, BLUMBERG DA. An overview of the status of acellular pertussis vaccines in practice. *Drugs* 1997, **54** : 189-196
- LUEY KY, KAM KM. Vaccine coverage of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong with attention to the multiple-antibiotic-resistant strains. *Vaccine* 1996, **14** : 1573-1580
- MCDONALD P, FRIEDMAN EHI, BANKS A, ANDERSON R, CARMAN V. Pneumococcal vaccine campaign based in general practice. *Br Med J* 1997, **314** : 1094-1098
- MILLS E, GOLD R, THIPPHAWONG J, BARRETO L, GUASPARINI R et coll. Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-*Haemophilus b* conjugate vaccine administered to infants at two, four and six months of age. *Vaccine* 1998, **16** : 576-585
- MUSHER DM, GROOVER JE, ROWLAND JM, WATSON DA, STRUEWING JB et coll. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* : prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993, **17** : 66-73
- MUSHER DM, GROOVER JE, WATSON DA, PANDEY JP, RODRIGUEZ-BARRADAS MC et coll. Genetic regulation of the capacity to make immunoglobulin G to pneumococcal capsular polysaccharides. *J Invest Med* 1997, **45** : 57-68
- OLIN P. Commentary : the best acellular pertussis vaccines are multicomponent. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 517-519
- OLIVIER C. Résistance du pneumocoque. *Ann Pediatr* 1997, **44** : 365-375
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Largest vaccine trial in Africa shows protection against leprosy but not tuberculosis. *Lepr Rev* 1996, **67** : 222-224
- PATRIARCA PA, BIELLIK RJ, SANDEN G, BURSTYN DG, MITCHELL PD et coll. Sensitivity and specificity of clinical case definitions for pertussis. *Am J Public Health* 1988, **78** : 833-836

PICHICHERO ME, LATIOLAIS T, BERNSTEIN DI, HOSBACH P, CHRISTIAN E et coll. Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid vaccine in two-, four- and six-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 863-870

PLOTKIN SA. The effectiveness of whole-cell pertussis vaccines. *Dev Biol Stand* 1997, **89** : 171-174

PLOTKIN SA, CADOZ M. The acellular pertussis vaccine trials : an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 508-17

PROSPERO E, RAFFO M, BAGNOLI M, APPIGNANESI R, DERRICO MM. Diphtheria. Epidemiological update and review of prevention and control strategies. *Eur J Epidemiol* 1997, **13** : 527-534

QUILICHINI-POLVERELLI MP, RENUCCI S, QUILICHINI JB, FRIESCHI JB, CASHA P, THIRY A. Estimation de la couverture vaccinale de l'enfant de 2 ans en Corse. *Bull Epidémiol Hebd* 1998, **3** : 9-11

RAVN P, BOESEN H, PEDERSEN BK, ANDERSEN P. Human T cell responses induced by vaccination with mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin. *J Immunol* 1997, **158** : 1949-1955

REINERT RR, KAUFHOLD A, SCHLAEGER JJ, MECHERY V, LUTTICKEN R. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections among children in Germany, 1992 to 1996. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 244-245

RNSP (Réseau National de Santé Publique). Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1996 et tendances évolutives récentes. Bulletin Epidémiologique Annuel (BEA). Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice, France. Décembre 1997, 63 p

RODRIGO MJ, MIRAVITLLES M, CRUZ MJ, DEGRACIA J, VENDRELL M et coll. Characterization of specific immunoglobulin g (igg) and its subclasses (igg1 and igg2) against the 23-valent pneumococcal vaccine in a healthy adult population. Proposal for response criteria. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997, **4** : 168-172

RODRIGUEZ-BARRADAS MC, THARAPEL RA, GROOVER JE, GIRON KP, LACKE CE et coll. Colonization by *Streptococcus pneumoniae* among human immunodeficiency virus-infected adults. Prevalence of antibiotic resistance, impact of immunization, and characterization by polymerase chain reaction with box primers of isolates from persistent *S. pneumoniae* carriers. *J Infect Dis* 1997, **175** : 590-597

ROSSI A, RUVINSKY R, REGUEIRA M, CORSO A, PACE J et coll. Distribution of capsular types and penicillin-resistance of strains of *Streptococcus pneumoniae* causing systemic infections in Argentinian children under 5 years of age. *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Microb Drug Resist* 1997, **3** : 135-140

RUSSELL ML. Influenza and tetanus immunization. *Can Fam Physician* 1997, **43** : 50-55

SALMASO S, ANEMONA A, MASTRANTONIO P, STEFANELLI P, TOZZI AE, CIOFI DEGLI ATTI ML. Long term efficacy of pertussis vaccines in Italy. *Dev Biol Stand* 1998, **95** : 189-194

- SANKILAMPI U, ISOAHO R, BLOIGU A, KIVELA SL, LEINONEN M. Effect of age, sex and smoking habits on pneumococcal antibodies in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1997, **26** : 420-427
- SCHMITT HJ, SCHUIND A, KNUF M, BEUTEL K, SCHULTEWISSERMANN H et coll. Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids for primary vaccination in 22,505 infants. *J Pediatr* 1996, **129** : 695-701
- SEPULVEDA RL, IBRAHIM MH, KING A, GONZALES B, ELSTON RC, SORENSON RV. Evaluation of tuberculine reactivity in BCG immunized siblings. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149** : 620-624
- SIGURDARDOTTIR ST, VIDARSSON G, GUDNASON T, KJARTANSSON S, KRISTINSSON KG et coll. Immune responses of infants vaccinated with serotype 6B pneumococcal polysaccharide conjugated with tetanus toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 667-674
- TARANGER J, TROLLFORS B, LAGERGARD T, LIND L, SUNDH V et coll. Unchanged efficacy of a pertussis toxoid vaccine throughout the two years after the third vaccination of infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 180-184
- TATTEVIN P, CREMIEUX AC, BOUVET E, CARBON C. La tuberculose. Actualités thérapeutiques. *Presse Méd* 1996, **25** : 1909-1915
- TROLLFORS B, TARANGER J. The Gothenburg pertussis vaccine study. *Dev Biol Stand* 1997, **89** : 49-51
- TROLLFORS B, TARANGER J, LAGERGARD T, LIND L, SUNDH V et coll. Efficacy of a monocomponent pertussis toxoid vaccine after household exposure to pertussis. *J Pediatr* 1997, **130** : 532-536
- VALLIN J, MESLE F. Les causes de décès en France de 1925 à 1978. Institut National d'Etudes Démographiques. Presses Universitaires de France. 1988, 607 p
- VINCENT-BALLEREAU F, SCHRIVE I, FISCH A, LAURICHESSE H, ROMASKO C et coll. Immunité antidiphthérique de la population française adulte d'après une enquête sérologique multicentrique. *Bull Epidémiol Hebd* 1995, **15** : 65-66
- VITEK CR, BRENNAN MB, GOTWAY CA, BRAGINA VY, GOVORUKINA NV et coll. Risk of diphtheria among schoolchildren in the Russian Federation in relation to time since last vaccination. *Lancet* 1999, **353** : 355-358
- VON KONIG CHW, SCHMITT HJ. Epidemiologic aspects and diagnostic criteria for a protective efficacy field trial of a pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1996, **174** : S281-S286
- ZANGWILL KM, VADHEIM CM, VANNIER AM, HEMENWAY LS, GREENBERG DP, WARD JI. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California. Implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1996, **174** : 752-759

2

Vaccinations récentes - Couverture vaccinale

Parmi les vaccins récents mis sur le marché en France, certains font l'objet de recommandations dans le calendrier vaccinal, voire de campagnes nationales : vaccins contre l'hépatite B produits par génie génétique ; vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib) ; vaccins triples contre rougeole-oreillons-rubéole ; vaccins pentavalents contre diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite-infections à Hib. D'autres sont utilisés dans des situations à risque bien définies : vaccins contre l'hépatite A ; vaccins antiméningococciques A + C. Quelques années après leur mise sur le marché, il est possible, sur la base d'enquêtes publiées, d'évaluer l'ampleur de leur utilisation par l'étude de la couverture vaccinale et de mesurer l'impact de leur efficacité en termes de santé publique (Bégué, 1998).

Hépatite B

L'hépatite B est une maladie cosmopolite inégalement distribuée dans le monde. On estime à 350 millions le nombre total de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB), et à 1 million le nombre de décès annuels causés par cette maladie. Suivant le taux de prévalence du portage de l'antigène HBs (AgHBs), on distingue des régions de faible endémie (taux inférieur à 2 % : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie), de moyenne endémie (taux de 2 % à 7 % : Europe de l'Est, Russie, Bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique du Sud), et de haute endémie (taux au moins égal à 8 % : Afrique tropicale, Asie du Sud-Est, Chine). En France, le taux global du portage de l'AgHBs est de 0,2 % à 0,3 %. La surveillance de certaines populations directement accessibles fait état d'un taux de 0,1 % à 0,2 % chez les donneurs de sang, de 0,2 % chez les jeunes recrues du service national et de 0,7 % chez les femmes enceintes.

Parmi les différents modes de transmission du VHB, certains sont à présent mieux contrôlés : la transmission transfusionnelle est prévenue par le dépistage chez les donneurs de sang ; la transmission périnatale est limitée par la

recherche systématique de l'AgHBs chez les femmes enceintes – rendue obligatoire par le décret du 14 février 1992 –, et la sérovaccination des nouveau-nés de mère infectée. Les études récentes menées dans différents pays industrialisés montrent que les principaux facteurs de risque pour l'hépatite B sont, par ordre décroissant, l'activité sexuelle, l'usage de drogues par voie intraveineuse et la vie au contact d'un porteur du VHB. La transmission sexuelle, surtout, pérennise la circulation du virus, notamment parmi les adolescents et les jeunes adultes. Les données du réseau sentinelle français portant sur la période 1991-1996 indiquent que les modes de transmission répertoriés ne rendent pas compte de la totalité des cas, incitant à la promotion de la prévention, en particulier vaccinale permettant d'atteindre rapidement une couverture élevée (Massari et coll., 1998).

Indications de la vaccination contre l'hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B s'adresse d'abord aux personnes à risque : les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives (insuffisants rénaux, hémophiles, dialysés, candidats à une greffe d'organe...), les nouveau-nés de mère porteuse de l'AgHBs, l'entourage familial et les partenaires sexuels des porteurs de l'AgHBs, les sujets ayant des partenaires sexuels multiples, les toxicomanes utilisant des drogues parentérales, les professionnels de santé, les voyageurs en zones de moyenne ou de forte endémie. Néanmoins la transmissibilité de l'hépatite B et les conséquences potentielles graves à plus ou moins long terme de la maladie (hépatite aiguë fulminante, cirrhose, hépatocarcinome) ont justifié des campagnes de vaccination généralisée.

Vaccins contre l'hépatite B

Les vaccins recombinants ont supplanté et remplacé les vaccins dérivés du plasma. Trois sont actuellement commercialisés en France, les vaccins GenHevac-B® (Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins) et Engerix-B® (SmithKline Beecham) mis sur le marché entre 1986 et 1988, et le vaccin HBvax DNA® (Merck) mis sur le marché en 1996.

L'immunogénicité chez l'adulte des vaccins recombinants contre l'hépatite B est évaluée en routine auprès de personnels de santé ; 90 % à 95 % des sujets développent une réponse protectrice après la 3^e injection. Il existe des sujets non répondeurs ou mauvais répondeurs dont la proportion varie de 4 % à 20 % suivant les enquêtes. Trois facteurs sont significativement associés à des titres d'anticorps anti-HBs faibles : l'âge (supérieur à 40 ans), le tabagisme (supérieur à 10 cigarettes par jour) et l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 110) (Bock et coll., 1996).

L'immunogénicité des trois vaccins contre l'hépatite B, disponibles en France, permet de vacciner les individus jeunes et en bonne santé avec des

formulations moins concentrées (10, voire 5 µg d'AgHBs) en suivant des schémas simplifiés en trois doses (M0, M1, M6) au lieu de quatre (M0, M1, M2, M12).

La dose vaccinale à administrer à l'enfant reste un sujet de controverse : un essai comparatif a été réalisé avec deux formulations (5 et 10 µg) du vaccin recombinant Engerix-B®. Les deux dosages donnent des taux de séroconversion semblables, mais les titres moyens d'anticorps sont significativement plus élevés avec 10 µg (1641 mUI/ml) qu'avec 5 µg (880 mUI/ml), pour une tolérance identique (Goldfarb et coll., 1996a et b).

Une étude de cohorte chez des enfants vaccinés suivant différents schémas montre que la diminution du taux d'anticorps anti-HBs au-dessous du niveau minimum protecteur (10 mUI/ml) ne doit pas être considérée comme une perte d'immunité. En effet, une injection de rappel entraîne une production immédiate d'anticorps, preuve d'une solide mémoire immunitaire. Il ne semble donc pas indispensable d'effectuer des rappels systématiques chez des enfants correctement primovaccinés (Da Villa et coll., 1997). De même, le suivi à 10 ans des enfants vaccinés à la naissance ne révèle aucun avantage de l'administration d'un rappel de vaccin à 5 ans (Resti et coll., 1997).

La sérovaccination à la naissance des enfants de mère infectée par le VHB est une mesure dont l'efficacité n'est pas totale : 10 à 15 % des nouveau-nés de mère positive pour l'AgHBs et l'AgHBe sont infectés. L'étude de Lazizi et coll. (1997) rapporte que sur 34 nouveau-nés non répondeurs à la vaccination, 28 ont de l'ADN du VHB détecté par PCR (*Polymerase chain reaction*) dans les cellules sanguines mononucléées. Un an plus tard, il reste 5 enfants non répondeurs sur les 14 enfants suivis, les 9 autres ayant développé une faible réponse anti-HBs et éliminé l'AgHBs. Cette tolérance immunitaire, induite par de faibles doses d'ADN VHB transmises *in utero*, n'est dirigée que vis-à-vis de l'AgHBs. A ce stade, la sérovaccination semble encore pouvoir prévenir l'entrée du VHB dans l'hépatocyte.

La vaccination des toxicomanes utilisant des drogues intraveineuses est efficace ; les taux de séroconversion après trois doses de 20 µg de vaccin Engerix-B sont identiques à ceux observés dans une population témoin, mais les titres moyens d'anticorps anti-HBs sont plus faibles (Lugoboni et coll., 1997).

Un essai vaccinal contre l'hépatite B a été réalisé chez 71 patients diabétiques. Deux vaccins recombinants sont comparés, le vaccin Engerix-B et le vaccin GenHevac-B, administrés suivant un schéma M0, M1, M2, M12. Un taux de séroconversion supérieur à 90 % est observé à M13, avec des titres plus élevés chez les patients diabétiques insulino-dépendants que chez les non insulino-dépendants. La présence de l'antigène pré-S2 dans le vaccin GenHevac-B ne semble pas conférer un avantage évident. Il est donc possible de vacciner efficacement les patients diabétiques, en effectuant si nécessaire une injection supplémentaire à M4 (Douvin et coll., 1997).

Stratégies vaccinales contre l'hépatite B

Aux Etats-Unis, une stratégie vaccinale limitée aux individus à risque a échoué puisque 30 % à 40 % des nouveaux cas d'hépatite B notifiés dans les années quatre-vingt n'appartenaient à aucun groupe à risque et que l'incidence globale de la maladie continuait de progresser.

L'OMS a recommandé la mise en place de plans de vaccination contre l'hépatite B avant 1995 dans les pays de forte endémie et avant 1997 dans les pays de faible endémie.

Après les Etats-Unis, le Canada et l'Italie, la France a mis en application un programme national d'immunisation contre l'hépatite B en 1994. En plus des individus à risque, il consistait en une vaccination systématique des nourrissons associée pendant 10 à 12 ans à une vaccination systématique des adolescents avant l'âge de 12 ans. Ce programme devait réduire de plus de 90 % l'incidence de l'hépatite B au cours des vingt prochaines années et permettre d'envisager son éradication. Mais le 1^{er} octobre 1998, en l'absence de données démontrant avec certitude l'absence de lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'atteintes démyélinisantes, le Secrétaire d'Etat à la santé a décidé de suspendre le programme de vaccination systématique des préadolescents en milieu scolaire (DGS, 1998).

Couverture vaccinale

En France, d'après une enquête SOFRES commanditée par SmithKline Beecham, 21 millions de personnes étaient vaccinées contre l'hépatite B au 31 décembre 1997 ; l'estimation établie par l'Agence du Médicament au 1^{er} octobre 1998 est de 26 millions. La couverture vaccinale est proche de 75 % parmi les élèves entrant en classe de 6^e. Chez les nourrissons, elle reste aux environs de 30 % à l'âge de 2 ans, le risque d'infection par le VHB avant l'adolescence n'étant pas perçu par les parents et les pédiatres.

Une étude sur l'adhésion au programme de vaccination contre l'hépatite B montre que les individus ayant un faible niveau d'instruction sont plus enclins à ne pas se présenter pour la deuxième injection de vaccin, mais qu'ils réagissent de façon très positive aux rappels téléphoniques (Sellors et coll., 1997).

Efficacité

Un programme de vaccination universelle des nourrissons ayant été mis en œuvre dans 70 pays, nombreuses sont les enquêtes qui démontrent l'efficacité épidémiologique de cette vaccination. A Taiwan, le taux de portage du VHB chez les enfants de moins de 12 ans est passé de 9,8 % en 1984 à 1,3 % en 1994 (Chen et coll., 1996). A Afragola (Italie du Sud) après 5 années de vaccination, la prévalence de l'AgHBs chez les garçons de 5 à 10 ans a diminué de 11,9 % en 1978 à 1,6 % en 1989. Elle a également diminué chez les individus non vaccinés de cette communauté de 13,4 % en 1978 à 7,3 %

en 1989, suggérant que la réduction de prévalence du portage de VHB a entraîné une baisse de la transmission (Blumberg, 1997). L'efficacité des campagnes de vaccination apparaît surtout dans la diminution de l'incidence du carcinome hépatocellulaire constatée après 10 années seulement à Taiwan et en Corée ; cet effet ne se limitant pas à la population vaccinée (Blumberg, 1997 ; Chang et coll., 1997).

L'efficacité de la vaccination des nouveau-nés de mère infectée par le VHB est proche de 90 %. Parmi les causes d'échec, des mutants d'échappement ont été décrits en Italie, au Japon, à Singapour, en Gambie et en Chine. Il s'agit principalement d'un virus muté dans le déterminant « a » du gène S, avec une substitution glycine-arginine au codon 145. Une enquête chinoise attribue à ce mutant un rôle mineur (1 cas sur 24 échecs) et observe qu'il est instable en l'absence de pression de sélection (He et coll., 1998).

Dans l'armée française, les séjours à l'étranger constituant le principal risque identifié, la vaccination a été rendue systématique depuis 1991 pour les militaires appelés à servir outre-mer. Ceci a entraîné une diminution de plus de 80 % du taux d'incidence global de l'hépatite B dans les armées.

En résumé, le programme de vaccination de masse contre l'hépatite B permet d'envisager l'arrêt de la transmission du VHB, première et nécessaire étape vers une future éradication de l'hépatite B. Une surveillance épidémiologique est nécessaire pour évaluer l'efficacité du programme et pour identifier les facteurs qui le freinent :

- facteurs médiatiques (mode de diffusion des décisions des autorités de santé publique, campagnes menées par les organisations antivaccinales) ;
- facteurs socio-économiques (difficultés d'intégration du vaccin contre l'hépatite B dans le Programme élargi de vaccination (PEV de l'OMS, groupes de populations réservoirs de virus non atteints par les campagnes de vaccination) ;
- facteurs moléculaires (mutations du gène S de VHB).

Infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

Haemophilus influenzae est un petit bacille Gram négatif qui fait partie de la flore commensale de l'oropharynx : un portage existe chez 75 % des jeunes enfants et 35 % des adultes. Environ 5 % des souches (dites typables) possèdent une capsule polysaccharidique permettant de distinguer 6 sérotypes (a à f). Ces souches capsulées sont plus virulentes, parmi elles les souches du type b (Hib) sont responsables de plus de 95 % des infections invasives.

H. influenzae peut provoquer des infections graves chez l'enfant ainsi que chez l'adulte. Chez l'enfant, Hib est presque toujours à l'origine des infections aiguës graves : il était l'agent principal des méningites purulentes chez l'enfant de moins de 5 ans avant la vaccination. Hib était aussi responsable d'autres

infections systémiques (épiglottites, arthrites, cellulites, péricardites). Les infections aiguës sans bactériémie, généralement dues à des souches non capsulées, affectent la sphère ORL et les voies aériennes. Chez l'adulte, les infections avec bactériémie sont plus rares et surviennent sur terrain prédisposé. Les méningites, souvent dues à des souches non capsulées, représentent moins de 10 % des méningites purulentes de l'adulte. Les surinfections respiratoires sont plus fréquentes, et généralement dues à des souches non capsulées.

L'acquisition de résistances aux antibiotiques par *H. influenzae* a été détectée en 1973 avec l'apparition de souches produisant une β -lactamase. Par la suite, la prévalence de ces souches n'a cessé de progresser. Les résistances acquises aux β -lactamines, aux cyclines et aux aminosides sont plus fréquentes parmi les souches de Hib que parmi les souches non capsulées. La fréquence de la résistance à l'ampicilline parmi les souches isolées en France lors de méningites, inférieure à 25 % jusqu'en 1985, a dépassé 50 % à partir de 1987.

Indications de la vaccination contre les infections à Hib

L'incidence de la méningite à Hib est maximum entre 3 mois et 3 ans avec un pic entre 6 et 18 mois. La vaccination est donc recommandée à partir de 2 mois.

Les enfants drépanocytaires encourent un risque d'infection par Hib 2 à 3 fois supérieur aux enfants sains, avant l'âge de 5 ans. Une injection unique de rattrapage peut être utilement proposée aux enfants non antérieurement vaccinés (Goldblatt et coll., 1996).

Le risque d'infection invasive par Hib serait 10 fois plus élevé chez l'adulte âgé. Toutefois, faute de données sur les facteurs de risque, on ignore quel serait le rapport coût-bénéfice d'une vaccination dans cette tranche d'âge (Kantor et coll., 1997).

Vaccins contre les infections à Hib

Le polysaccharide de type b, ou polyribosyl ribitol phosphate (PRP) est immunogène ; le rôle protecteur des anticorps anti-PRP a été montré dès 1971. Le PRP a été purifié pour l'obtention d'un vaccin qui a été largement utilisé en Finlande et aux USA à partir de 1974. Les études conduites par Peltola et coll. en 1977 ont montré que la concentration sérique d'anticorps anti-PRP considérée comme protectrice après vaccination est de 1 μ g/ml. Mais l'immunogénicité de ces vaccins, caractéristique des antigènes thymo-indépendants, variait avec l'âge des enfants : de 90 % entre 24 et 71 mois, elle s'abaissait à 75 % entre 18 et 22 mois et à 45 % entre 12 et 17 mois. Cette réponse immunitaire était corrélée à une absence d'efficacité clinique entre 3 et 17 mois, c'est-à-dire dans la tranche d'âge la plus exposée au risque de méningite à Hib.

Un progrès considérable a été réalisé par le couplage du PRP à une protéine, anatoxine tétanique (PRP-T) ou diphtérique (PRP-D), toxine diphtérique mutante non toxique (HbOC) ou protéine de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP). Ces nouveaux vaccins conjugués, suscitant une réponse immunitaire thymo-dépendante, se sont avérés très immunogènes chez l'enfant et chez le nourrisson. Ils pouvaient être utilisés dès le troisième mois, en relais de la protection passive conférée par les anticorps maternels.

Les vaccins conjugués doivent pouvoir être combinés aux autres valences utilisées chez le jeune enfant. Ainsi, une formulation liquide du vaccin conjugué PRP-OMP (Merck) titrant 7,5 µg de PRP s'avère aussi immunogène et aussi bien tolérée que la formulation lyophilisée titrant 15 µg de PRP (Pedvax-HIB®) actuellement commercialisée aux USA (Mendelman et coll., 1997).

Une étude canadienne réalisée auprès de 319 enfants montre que l'efficacité de l'injection de rappel à l'âge de 18 mois n'est pas altérée par l'utilisation d'un vaccin conjugué différent de celui qui a été utilisé pour la primovaccination à 2, 4 et 6 mois (Scheifele et coll., 1996). Un essai vaccinal réalisé dans une population de 77 enfants drépanocytaires de plus de 2 ans montre qu'une injection unique de vaccin PRP-T est très immunogène, surtout chez les hétérozygotes : les taux d'anticorps obtenus sont équivalents à ceux que l'on obtient chez les enfants sains (Goldblatt et coll., 1996).

Une étude de phase I comparant l'immunogénicité et la tolérance de deux vaccins conjugués (PRP-OMP et HbOC) chez 30 adultes âgés de 69 à 84 ans montre des réponses importantes avec des titres moyens d'anticorps de 35,5 et 50,1 µg/ml respectivement, et une bonne tolérance (Kantor et coll., 1997).

Stratégie vaccinale contre les infections à Hib

Il s'agit d'une vaccination universelle dont l'objectif ne se limite pas à une protection individuelle, mais vise à éradiquer le portage et la transmission du Hib.

Actuellement, un rappel est effectué à 18 mois en complément de la primovaccination du petit enfant. Une étude canadienne montre que 35 % des enfants primovaccinés par un vaccin PRP-T et 47 % des enfants primovaccinés par un vaccin HbOC ont des taux résiduels d'anticorps anti-PRP inférieurs à 0,06 µg/ml, c'est-à-dire au seuil de détection (Scheifele et coll., 1996). Néanmoins, ces faibles niveaux d'anticorps ne reflètent pas obligatoirement une perte de l'immunité, en effet une publication de Booy et coll. (1997) montre que le taux de protection clinique est voisin de 95 % trois ans après la primovaccination.

Couverture vaccinale

Elle est en progression, mais on ne dispose pas de données nationales. En Corse, elle est égale à 80,6 % à l'âge de 2 ans.

Efficacité

Un grand nombre de publications mettent l'accent sur la raréfaction, voire la disparition, des infections à Hib consécutive à l'utilisation des vaccins conjugués. Certaines études montrent que l'impact de la vaccination sur la population non vaccinée semble lié à un effet indirect de réduction du portage nasopharyngé de Hib (Barbour, 1996 ; Reinert et coll., 1997 ; Peltola, 1998 ; Wenger, 1998).

Une étude française réalisée dans le département du Val-de-Marne de 1991 à 1993 après vaccination de 22 443 enfants de moins de 5 ans par le PRP-T montre une diminution de l'incidence des infections à Hib plus importante que ce que pouvait laisser prévoir la couverture vaccinale obtenue (Boucher et coll., 1996). L'impact de la vaccination en France est fortement perçu par le Centre national de référence pour *H. influenzae* qui note une décroissance importante de la proportion des souches de Hib sur l'ensemble des souches transmises : 12,8 % en 1993, 4,9 % en 1994 et 2,9 % en 1995 (Dabernat et Delmas, 1996).

En Angleterre, une diminution de plus de 90 % des infections invasives à Hib a été constatée dans les deux premières années de vaccination des nourrissons (Booy et Kroll, 1997). En Suède, l'introduction de la vaccination en 1992 a entraîné une diminution de 92 % des cas de méningite et de 83 % des cas de bactériémie les enfants de moins de 5 ans (Garpenholt et coll., 1996).

En Suisse, l'incidence des épiglottites à Hib avant l'âge de 5 ans a diminué de 80 % après les trois premières années d'utilisation du vaccin (Mühlemann et coll., 1996).

Aux Etats-Unis, les hospitalisations en pédiatrie pour infections à Hib diminuent de manière significative dans l'Etat de New York (Liptak et coll., 1997). Les infections ostéo-articulaires de l'enfant attribuables à Hib ont quasiment disparu : à Nashville, 16 cas sur 79 étaient dus au Hib avant la vaccination, contre 1 cas sur 86 depuis son introduction (Bowerman et coll., 1997).

En Australie, la description de 2 cas d'infection bactériémique à Hib d'évolution fatale survenus chez des pensionnaires d'un établissement de long séjour âgées de 71 et 80 ans, soulève la question de l'impact de la vaccination des enfants sur le portage de Hib dans la communauté. La diminution du portage de Hib dans les populations enfantines ne semble pas s'accompagner d'une régression des cas d'infection invasive à Hib chez les adultes âgés et/ou immunodéprimés (Heath et coll., 1997).

En résumé, des efforts sont encore à accomplir pour réaliser comme en Finlande une couverture vaccinale supérieure à 95 % à l'âge de 2 ans nécessaire pour éliminer la méningite à Hib. Il faut aussi maintenir une surveillance des infections invasives à *H. influenzae*, d'autres souches capsulées pourraient prendre le relai des souches de type b ; les souches de type f par exemple, loin derrière le type b en termes de fréquence, occupent la seconde position.

Rougeole, rubéole, oreillons

La rougeole est une des maladies infectieuses et contagieuses de l'enfant les plus redoutables. L'incidence mondiale annuelle est estimée par l'OMS à 50 millions de cas, à l'origine de 1,5 millions de décès. La gravité est le fait de complications respiratoires, neurologiques ou métaboliques, ces dernières étant très fréquentes dans les pays en développement. Depuis 1980, les complications neurologiques (encéphalites aiguës et panencéphalites sclérosantes subaiguës) font l'objet d'une surveillance en France par le réseau RENA-ROUG. Le premier vaccin utilisé en France est le vaccin Rouvax® (Mérieux), vaccin vivant atténué développé à partir de la souche Schwartz et mis sur le marché en 1966. La couverture vaccinale a lentement progressé pour atteindre 84 % à l'âge de 2 ans en 1996, mais avec d'importantes variations régionales.

La rubéole est une maladie virale contagieuse commune chez l'enfant entre 3 et 10 ans. Souvent asymptomatique et généralement bénigne, ses complications articulaires, hématologiques ou neurologiques sont rares et sa mortalité presque nulle. La gravité potentielle de la rubéole au cours de la grossesse est connue depuis un demi-siècle. Le risque d'atteinte fœtale et de syndrome malformatif a focalisé l'attention des infectiologues sur les infections et les réinfections rubéoliques de la femme enceinte. Au cours des années soixante-dix, une politique vaccinale spécifiquement orientée vers les jeunes filles prépubères a été adoptée. Le vaccin utilisé en France est un vaccin vivant atténué préparé à partir de la souche Vistar RA 27/3 et commercialisé sous le nom de Rudivax® (Mérieux).

Les oreillons sont une infection virale contagieuse dont l'expression clinique la plus fréquente est la parotidite, mais qui reste inapparente dans 30 % des cas. En France, elle atteint l'adulte dans 20 % des cas. Les principales complications sont neurologiques, à type de surdité transitoire ou de méningite ourlienne (3/1 000), et glandulaires (pancréatites, ovarites, orchites). Le vaccin Imovax Oreillons® (Mérieux) commercialisé depuis 1983 en France est dérivé de la souche Urabe. La fréquence des méningites aseptiques après vaccination antiourlienne par la souche Urabe AM9 a été étudiée rétrospectivement : sur une période de 9 ans, 54 cas ont été rapportés, tous d'évolution favorable, soit 0,82 pour 100 000 doses vaccinales. Une équipe canadienne a montré que la survenue de ces méningites postvaccinales était liée à une mutation réverse dans le gène codant pour l'hémagglutinine et la neuraminidase, la préparation vaccinale étant un mélange de la souche virale sauvage et de la souche atténuée (Brown et coll., 1996). La fréquence des méningites ourliennes étant très largement supérieure à celle des méningites postvaccinales, le rapport bénéfice-risque de cette vaccination reste favorable. Dans les nouveaux vaccins triples (rougeole-rubéole-oreillons), le remplacement de la souche Urabe par la souche Jeryl Lynn, réputée mieux tolérée, reste à évaluer sur le plan des réactions méningées (Autret et coll., 1996).

La première formulation vaccinale combinée contre la rougeole, la rubéole et les oreillons a été mise sur le marché en 1985 sous le nom de ROR® (Mérieux), suscitant des campagnes nationales d'incitation à la vaccination des enfants des deux sexes, renforcées en 1989. En 1994 une nouvelle formulation a été réalisée, dans laquelle la souche rougeole Schwartz a été remplacée par la souche Edmonston 749 D, et la souche oreillons Urabe a été remplacée par la souche Jeryl Lynn : vaccins ROR Vax® (Pasteur Mérieux MSD) et IMMU-ORR® (Inava).

Indications de la vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

A quel âge vacciner les enfants contre la rougeole ? Ceux qui sont nés de mère ayant eu la rougeole gardent des anticorps maternels détectables pendant plus de 8 mois et répondent mieux à une vaccination faite à 15 mois qu'à 12 mois. Ceux qui sont nés de mère vaccinée contre la rougeole perdent leurs anticorps maternels plus tôt et répondent mieux à une vaccination faite à 12 mois. L'évolution de l'épidémiologie de la rougeole dans les pays ayant mis en œuvre des programmes nationaux de vaccination permet d'opter pour le second schéma (De Serres et coll., 1997). En Turquie, Evliyaoglu et coll. (1996) observent seulement 80 % de séroconversions chez des enfants vaccinés à l'âge de 9 mois, et attribuent cet échec à l'effet inhibiteur des anticorps maternels persistant jusqu'à 12 mois. L'efficacité de la vaccination des enfants contre la rougeole n'est pas diminuée lorsque le vaccin est administré pendant la saison des infections virales respiratoires (novembre-mars) ; ce n'est donc pas un motif valable pour différer cette vaccination (Edmonson et coll., 1996). Les infections non fébriles des voies aériennes supérieures ne doivent pas contre-indiquer l'injection de vaccin triple rougeole-rubéole-oreillons ; les taux de séroconversion et les titres moyens d'anticorps n'étant pas diminués (Cilla et coll., 1996).

Stratégies vaccinales contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

L'utilisation de vaccins rougeoleux de titres élevés ($> 4,7 \log_{10}$ Unités formant plaque) avait été recommandée par l'OMS dans le Programme élargi de vaccination (PEV) des pays où l'incidence de la maladie était importante avant l'âge de 9 mois, principalement en Afrique ; des taux de séroconversion élevés étaient ainsi obtenus chez les enfants de 4 à 6 mois. Mais des enquêtes effectuées en Guinée-Bissau, en Gambie, au Sénégal et à Haïti ayant montré une surmortalité chez ces enfants par rapport à ceux qui avaient reçu le vaccin standard, l'OMS a décidé de mettre fin à l'utilisation des vaccins de titre élevé (Knudsen et coll., 1996). Cet effet pourrait être lié à l'immunosuppression transitoire induite par le vaccin rougeoleux. En effet, l'étude de l'immunité cellulaire chez l'enfant de 1 an primovacciné montre que la capacité de production des cytokines et la transformation lymphoblastique en présence

d'hémagglutinine sont diminuées au bout de 3 semaines et se normalisent 2 semaines plus tard (Pabst et coll., 1997).

Quatre à 11 ans après une primovaccination antirougeoleuse, près de 20 % des enfants sont séronégatifs. Après revaccination, le taux de séropositivité globale est de 98 % (Poland et coll., 1997). Les résultats d'autres études justifient l'administration d'une seconde dose vaccinale à l'entrée à l'école. L'une d'elles a été réalisée en Australie, pour éviter la lourde morbidité liée aux épidémies scolaires dans la tranche d'âge de 10 à 16 ans (Jeremijenko et coll., 1996). Au Canada, afin de prévenir les échecs primaires (absence de séroconversion) et secondaires (perte de l'immunité) de la vaccination antirougeoleuse (Sutcliffe et Rea, 1996), une stratégie vaccinale à 2 doses, la première entre 12 et 15 mois, la seconde entre 4 et 6 ans ou entre 11 et 12 ans, est adoptée. L'objectif est d'élever la couverture vaccinale au-dessus de 98 % pour prévenir toute épidémie et éliminer la maladie en l'an 2000 (Furesz, 1996). Au Japon, des échecs secondaires de la vaccination antirougeoleuse sont décrits chez des enfants 2 à 12 ans après leur immunisation, témoignant d'une perte de la mémoire immunitaire des cellules B en l'absence de stimulation antigénique (Hirose et coll., 1997).

La seconde dose de vaccin triple rougeole-rubéole-oreillons doit-elle être administrée entre 11 et 13 ans, ou plus tôt entre 4 et 6 ans ? La persistance des anticorps contre la rougeole et les oreillons, après la primovaccination faite dès 15 mois, est équivalente dans les deux groupes d'âges alors que les taux de séropositivité contre la rubéole déclinent de 90 % entre 4 et 6 ans à 67 % entre 11 et 13 ans. Après revaccination, on observe 100 % de séropositivité vis-à-vis des trois antigènes (Johnson et coll., 1996). Une revaccination précoce, entre 4 et 6 ans, peut sembler préférable à condition que l'immunité antirubéoleuse persiste jusqu'à l'âge adulte.

Couverture vaccinale

Quelle est la meilleure technique pour déterminer le statut immunitaire d'un individu vis-à-vis de la rougeole ? Le test ELISA IgG et l'inhibition de l'hémagglutination manquent de sensibilité pour les réactivités résiduelles et sont faiblement corrélés, probablement du fait qu'ils détectent des anticorps dirigés contre des épitopes différents (Duvdevani et coll., 1996).

En France, la campagne nationale de vaccination rougeole-rubéole-oreillons de 1989-1990 a entraîné une importante amélioration de la couverture vaccinale sans atteindre pleinement son objectif fixé à 90 % chez les enfants de 24 mois en 1992 (Chauvin et Valleron, 1999). Des enquêtes réalisées localement sur les livrets de santé montrent que la couverture vaccinale est encore insuffisante : dans le département de la Gironde par exemple (Le Louarn-Dillmann et coll., 1997), la couverture vaccinale contre la rougeole a augmenté de 30 % à 67 % entre 1988 et 1992 pour les enfants de 2 ans et les cas de rougeole se sont déplacés vers les enfants plus jeunes ou plus âgés. Dans le

département d'Indre-et-Loire (Calvet et coll., 1996), la couverture vaccinale contre la rubéole des élèves de 6^e en 1993-1994 était de 46,4 % (62,2 % chez les filles et 30,5 % chez les garçons).

Efficacité

A Taiwan, l'efficacité d'un programme national de revaccination des enfants scolarisés contre rougeole-rubéole-oreillons est confirmée par une étude séro-épidémiologique des anticorps antirougeole (Chiu et coll., 1997).

En Norvège, les jeunes gens effectuant le service militaire ont pu bénéficier de la vaccination systématique contre la rougeole qui avait été introduite pour les enfants en 1969 et suivie de l'instauration en 1983 d'une seconde dose à 12-13 ans. Toutefois, le taux de prévalence des anticorps antirougeole, de 92,3 % à l'âge de 20 ans, reste insuffisant pour prévenir les épidémies observées dans les collectivités d'adultes jeunes (Flugsrud et coll., 1997).

En Finlande, un programme national de vaccination triple contre rougeole-rubéole-oreillons, comportant une première dose à 14-18 mois et une seconde à 6 ans, a été mis en place en 1982. La revaccination des filles entre 11 et 13 ans était maintenue. Ces mesures étaient complétées par la vaccination sélective des recrues militaires de sexe masculin en 1986, des élèves des écoles d'infirmières en 1987 et par l'élargissement aux garçons de la revaccination entre 11 et 13 ans. Dès 1992, les taux de séropositivité étaient de 92 % à 100 % chez les enfants des deux sexes entre 2 et 15 ans, mais restaient faibles chez les garçons de 16 à 19 ans. Aucun cas de rubéole congénitale n'a été notifié depuis 1986. A partir de 1993, la rougeole, la rubéole et les oreillons ont pratiquement disparu de Finlande (Ukkonen, 1996).

En France, de nombreuses flambées épidémiques de rubéole dans la collectivité militaire sont constatées depuis 1993. Cette tendance révèle un déplacement du réservoir de virus sauvages vers une population non immunisée d'adolescents et d'adultes masculins, conséquence des campagnes de vaccination contre la rubéole menées depuis dix ans. Cette situation transitoire, dite « période post-lune de miel », devrait durer encore 10 à 15 ans, tant que les bénéficiaires d'une seconde injection de vaccin rougeole-oreillons-rubéole n'auront pas atteint l'âge adulte. Pendant cette période, le système de surveillance épidémiologique hebdomadaire des armées aura valeur d'observatoire national pour la rubéole avec l'avantage de fournir des informations spécifiques en temps réel, permettant de développer une stratégie interventionnelle visant à circonscrire rapidement les foyers épidémiques (Buisson et coll., 1996).

La tendance au déplacement du réservoir de virus de l'enfance vers l'âge adulte s'affirme clairement dans la rubéole, plus modérément dans la rougeole et dans les oreillons. Elle résulte de campagnes de vaccination dont l'impact a été suffisant pour diminuer significativement la transmission des virus avant l'âge de 5 ans, mais qui n'ont pas été assez complètes pour en supprimer le réservoir. La couverture vaccinale doit être améliorée par l'administration

d'une deuxième dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole avant l'âge de 6 ans pour mettre fin à ce paradoxe apparent.

Hépatite A

Depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, les progrès de l'hygiène publique en matière d'assainissement (tout-à-l'égout, stations d'épuration) et de fourniture d'eau potable ont entraîné un recul spectaculaire de toutes les maladies à transmission féco-orales et, en particulier, de l'hépatite A. Les contacts avec le virus de l'hépatite A (VHA) deviennent de plus en plus rares et de plus en plus tardifs alors que l'immunité naturelle des populations décroît progressivement. Ainsi, le taux de prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes Français appelés sous les drapeaux a-t-il diminué de 50 % en 1978 à 10 % en 1997.

Plus ou moins engagés dans cette tendance séculaire, les pays européens ont un niveau d'endémicité variable décrivant un gradient nord-sud à partir des pays scandinaves (niveau faible) jusqu'au Portugal et à l'Italie du Sud (niveau intermédiaire). La France se situe actuellement à mi-chemin (niveau modéré) avec un taux d'incidence des formes symptomatiques de l'hépatite A entre 20 et 30 pour 100 000. La fréquence et l'importance des épidémies sont fonction du niveau d'endémicité (tableau 2.I).

Tableau 2.I : Aspects épidémiologiques de l'hépatite A.

Niveau de l'endémie	Taux d'immunité anti-VHA à 20 ans	Taux d'incidence (pour 100 000)	Epidémies d'hépatites A
Elevé	70 à 100 %	500 à 1 000	Rares, sauf apport de sujets neufs
Intermédiaire	20 à 50 %	50 à 200	Fréquentes et massives
Modéré	5 à 15 %	20 à 30	Occasionnelles, en petits foyers
Faible	< 5 %	< 10	Inexistantes

Faute de système de surveillance nationale, les études épidémiologiques françaises concernant l'hépatite A sont rares. Le rôle des crèches en tant que foyers de dissémination du VHA est décrit dans différentes enquêtes américaines. L'épidémie observée dans une crèche de la région parisienne en 1994 est une « première française » qui doit attirer l'attention sur un mode de transmission occulte du VHA parmi les jeunes enfants vivant en collectivité (Severo et coll., 1997). La réceptivité des individus à l'infection par le VHA

et l'incidence des formes graves (0,5 % pour l'ensemble des âges) s'étendent vers l'âge adulte, le taux de létalité atteignant 25 pour 1 000 après 50 ans (Lemon, 1997). Néanmoins les infections de l'enfant par le VHA peuvent avoir une évolution fulminante (Durand et coll., 1996).

Indications de la vaccination contre l'hépatite A

Actuellement la vaccination contre l'hépatite A s'adresse aux voyageurs (adultes et enfants de plus de 1 an) se rendant en région de forte endémicité, aux personnels exposés aux contaminations par leur activité professionnelle (dans les hôpitaux, les crèches, les institutions pour handicapés, les laboratoires, les stations d'épuration et les égouts), par leur comportement (usage de drogues par voie intraveineuse, pratiques sexuelles), en raison de risques particuliers (hémophiles, polytransfusés). Il faut ajouter à cette liste les employés de l'industrie alimentaire et des services de restauration, qui ne sont pas spécifiquement exposés, mais qui peuvent être à l'origine de foyers épidémiques (CDC, 1996).

Chez les enfants, une solide immunisation naturelle, acquise à la faveur d'une affection bénigne, sinon asymptomatique, est apparue jusqu'à présent préférable à une vaccination dont l'efficacité et la tolérance n'étaient que partiellement documentées. Cependant, l'hépatite A occupe une place importante dans l'étiologie des hépatites fulminantes, même chez l'enfant dès l'âge de 2 ans (Massada et coll., 1993). Bien que ces formes soient rares, leur fréquence étant généralement estimée à 1/1 000 (Lacaille, 1996), elles sont grevées d'une lourde mortalité. Ainsi, lors de l'épidémie d'hépatites A qui a touché la Polynésie française en 1995-1996, quatre formes fulminantes ont été observées chez de jeunes enfants, dont deux d'évolution mortelle (Goullin et coll., 1999). De plus, la vaccination des enfants a un impact indirect sur la circulation du VHA dans la population et la contamination des personnes adultes, ce qui a été bien démontré lors d'épidémies communautaires (Lévy et coll., 1998, Craig et coll., 1998)

S'il est difficile d'établir une liste exhaustive des individus à risque d'hépatite A, il peut être plus judicieux d'identifier ceux chez qui l'infection par le VHA peut avoir des conséquences graves pour eux-mêmes ou pour la collectivité. Une étude italienne (Vento et coll., 1998) rapporte le suivi clinique et biologique de 163 patients atteints d'hépatite B chronique et de 432 patients atteints d'hépatite C chronique ; ces patients ont été testés tous les 4 mois pour les IgG et IgM anti-VHA, de 1990 à 1997, révélant 27 infections par le VHA. Sur 10 infections survenues chez les porteurs du VHB, un cas de cholestase importante a été noté ; sur 17 infections survenues chez les porteurs de VHC, 7 cas d'hépatites fulminantes ont été observés, dont un fatal. Les auteurs recommandent de vacciner les porteurs chroniques du VHC contre l'hépatite A.

Vaccins contre l'hépatite A

Le vaccin Havrix® (SmithKline Beecham) est un vaccin entier, conventionnel, comparable au vaccin polio injectable, préparé à partir de la souche HM175 adaptée sur cellules diploïdes humaines MRC-5, inactivée par le formol et adsorbée sur hydroxyde d'aluminium. La première formulation adulte contenait 720 unités ELISA par dose injectable et était administrée selon un schéma M0, M1, M6. Elle a été remplacée par deux formulations, un vaccin pour adultes contenant 1 440 unités ELISA par dose et un vaccin pour nourrissons et enfants contenant 720 unités par dose, ces deux vaccins étant administrables selon un schéma à deux injections séparées de 6 à 12 mois ; l'autre formulation pour enfants, titrant 360 unités (Havrix®360) et nécessitant 3 injections, est appelée à disparaître. L'immunogénicité et la tolérance des vaccins Havrix® a été documentée par de nombreuses études cliniques. Comme il s'agit du premier vaccin mis sur le marché, on dispose aujourd'hui d'un recul suffisant pour mieux apprécier la durée de protection par des études effectuées après cinq ans (Maiwald et coll., 1997 ; Totos et coll., 1997) et après 7 ans (Wiedermann et coll., 1997). La cinétique des anticorps, décrite par les modèles mathématiques, est inexacte : après la phase d'ascension et le plateau qui suivent l'injection de rappel, une décroissance est observée, rapide pendant les premiers mois, puis lente au bout d'une année. Les auteurs concluent à la persistance d'anticorps à un taux réputé protecteur, c'est-à-dire supérieur ou égal à 20 mUI/ml, pendant 15 ans (Maiwald et coll., 1997), plus de 20 ans (Totos et coll., 1997), 24 à 47 ans (Wiedermann et coll., 1997).

Le vaccin Avaxim® (Pasteur Mérieux MSD) est aussi un vaccin entier inactivé préparé à partir de la souche GBM cultivée sur cellules MRC-5. Il contient 160 unités antigéniques par dose de 0,5 ml. Il est inactivé par le formol et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Plus de 90 % des individus vaccinés ont un titre d'anticorps protecteur 14 jours après l'injection, la proportion atteint 100 % après un mois (Vidor et coll., 1996). Des études comparatives avec le vaccin Havrix®720 (actuellement remplacé par le vaccin Havrix®1440) montrent que le vaccin Avaxim® suscite une apparition plus précoce d'anticorps neutralisants à des titres plus élevés (Flehmig et coll., 1997 ; Goilav et coll., 1997). Il semble par ailleurs plus immunogène et mieux toléré que le vaccin Havrix®1440 (Zuckerman et coll., 1997).

Le troisième vaccin inactivé contre l'hépatite A, le VAQTA® (Merck), développé à partir de la souche CR326F adaptée sur cellules MRC-5, confère une immunité protectrice de 100 % dès le 21^e jour suivant une injection unique.

Le vaccin liposomal IRIV-HAV, Epaxal® (Swiss Serum and Vaccine Institute), est constitué de virosomes sur lesquels sont adsorbés les VHA. Il s'agit de particules phospholipidiques de 150 nm de diamètre contenant l'hémagglutinine et la neuraminidase du virus grippal A/H1N1 qui confèrent un puissant effet adjuvant. Très immunogène, il semble mieux toléré que le vaccin Havrix®720 (Ambrosch et coll., 1997 ; Holzer et coll., 1997).

Le seul vaccin vivant atténué utilisé contre l'hépatite A est développé à partir de la souche H2. On n'observe pas de séroconversion après administration orale, mais uniquement après injection (Mao et coll., 1997).

Stratégies vaccinales contre l'hépatite A

La stratégie vaccinale est à définir suivant le contexte épidémiologique, les moyens disponibles et des objectifs de santé publique. En pays de forte endémicité pour le VHA, l'immunité collective développée dès l'enfance rend inutile tout programme vaccinal en l'absence de fourniture d'eau potable et d'assainissement. Avec le développement, la réceptivité croissante des populations à l'infection par le VHA incite à vacciner en priorité les individus les plus exposés, ce qui n'empêche pas une circulation plus ou moins occulte du VHA.

Diminuer l'incidence de l'hépatite A dans les populations très exposées ou dans la population générale serait un objectif plus ambitieux, nécessitant des études préalables : enquêtes de séroprévalence, investigation de tout nouveau foyer épidémique, identification des individus susceptibles de disséminer le virus. La vaccination des enfants voyageurs pourrait prévenir l'introduction, souvent occulte, de VHA dans la population métropolitaine chaque année au retour des vacances. Une stratégie maximaliste, visant l'éradication de l'hépatite A, peut aussi être discutée ; elle passerait par une vaccination généralisée des jeunes enfants, avant l'âge de la vie en collectivité, éventuellement suivie de rappels tous les 10 à 20 ans.

Les indicateurs épidémiologiques de l'hépatite A permettant d'étayer une stratégie de prévention ne devraient pas se limiter à la mesure des taux de prévalence des anticorps anti-VHA totaux dans les populations. Une étude faite dans la ville de Vancouver (Ochnio et coll., 1997) montre que chez les enfants de 11-12 ans scolarisés, le taux de prévalence global des anticorps anti-VHA, apprécié par un test salivaire très sensible, est égal à 7,1 % (3 % chez les enfants nés au Canada et 19,3 % chez les enfants nés ailleurs). Compte tenu de ce faible taux de prévalence et de l'absence de foyers de sujets porteurs d'anticorps anti-VHA, le risque cumulé est faible et l'emploi du vaccin n'est pas apparu nécessaire dans cette tranche d'âge.

L'impact économique d'une épidémie d'hépatite A est considérable et doit être pris en considération lors du choix d'une stratégie de prévention. Ainsi, dans l'épidémie survenue en Italie dans la région des Pouilles en 1996, 5 889 cas ont été dénombrés, dont 86,3 % âgés de 11 à 30 ans, représentant un coût total de 24,45 dollars US, soit 0,04 % du produit intérieur brut de l'ensemble de la région (Lucioni et coll., 1998).

La question de la sélection sérologique pré vaccinale et de son impact éventuel sur les dépenses de santé est fréquemment soulevée. Trois variables majeures sont à prendre en considération :

- la prévalence des anticorps anti-VHA totaux dans la population cible, la sélection pré vaccinale étant d'autant plus rentable que la prévalence est élevée ;
- le coût de la vaccination, qui reste élevé malgré un schéma réduit à 2 injections et la mise sur le marché de vaccins concurrents ;
- le coût du dépistage sérologique des anti-VHA totaux, coté B70 à la nomenclature des actes de biologie médicale.

A l'échelle individuelle, on peut estimer la probabilité d'avoir rencontré le VHA d'après l'âge du sujet, la notion d'expositions antérieures ou d'antécédents évocateurs d'hépatite. Le dépistage sérologique évite des injections vaccinales inutiles et coûteuses quand on a le temps de le faire. Sinon, il faut savoir s'en passer, la vaccination d'un sujet déjà immun étant sans danger. Pour le décideur de santé publique, la question peut être résolue par la définition mathématique du taux de prévalence critique : c'est la prévalence pour laquelle le rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination sans dépistage pré vaccinal est identique à celui d'un programme de vaccination avec dépistage pré vaccinal. Elle est de 22 % en Espagne pour un programme de vaccination par 3 doses de vaccin Havrix®, le dépistage étant recommandé seulement pour les individus âgés de plus de 15 ans (Plans Rubio, 1997).

Couverture vaccinale

Les vaccins contre l'hépatite A ayant été utilisés uniquement au profit d'individus à risque bien identifié, principalement chez les voyageurs, la couverture vaccinale en France est très hétérogène et insuffisante pour empêcher la circulation des virus sauvages.

Efficacité

Les vaccins entiers inactivés commercialisés confèrent une immunité durable contre les manifestations cliniques de l'infection par le VHA. Une étude clinique de phase III du vaccin Havrix® a été réalisée en Thaïlande sur plus de 40 000 enfants scolarisés : 5 à 7 ans après la vaccination, les taux d'anticorps restent supérieurs au seuil de protection, le taux d'efficacité vaccinale étant proche de 97 % (Innis et coll., 1992).

Une étude d'efficacité a été réalisée en Chine dans la ville de Jiaojiang chez les enfants âgés de 1 à 15 ans entre 1991 et 1995 avec le vaccin vivant atténué développé à partir de la souche H2. Avec une couverture vaccinale supérieure à 80 %, l'incidence de l'hépatite A qui était de 12 à 87 cas annuels (32 cas en moyenne pendant les 8 ans précédant la vaccination) a chuté de 0 à 1 (Mao et coll., 1997).

L'efficacité de la vaccination des sujets au contact d'un cas d'hépatite A n'est actuellement pas documentée.

En résumé, une surveillance épidémiologique de l'hépatite A en France est nécessaire pour définir une stratégie de vaccination nationale et pour en

évaluer l'impact. Il importe, notamment, d'identifier les groupes de population impliqués dans la transmission du virus.

Infections à méningocoques A et C

Les infections à méningocoque, *Neisseria meningitidis*, sont généralement graves : méningites purulentes de l'enfant et de l'adulte jeune et septicémies à type de *purpura fulminans*.

Les méningococcies sont endémo-sporadiques en Europe. L'incidence des méningites cérébro-spinales en France a beaucoup diminué depuis 1980 et se maintient à un niveau inférieur à 2 pour 100 000. En 1996, 364 cas ont été déclarés, ce qui correspond à un taux annuel d'incidence de 0,6 pour 100 000. L'incidence est beaucoup plus élevée dans les pays d'Europe du Nord comme le Royaume-Uni où 2 500 enfants sont atteints chaque année (Pollard et Booy, 1997). La même tendance s'observe en Australie où le méningocoque représente la première cause de méningite bactérienne chez l'enfant, l'incidence des méningites à Hib ayant diminué de façon spectaculaire grâce à la vaccination (Patel et coll., 1997). Partout, le taux de létalité reste élevé, aux environs de 10 %, et atteint 31 % en cas de *purpura fulminans*.

La spécificité antigénique des polysides capsulaires de *N. meningitidis* définit 9 sérogroupes dont la fréquence et la répartition sont très inégales suivant les régions. En France, le groupe B domine largement (74 % des cas), le groupe C est en seconde position (22 % des cas) avec une tendance actuelle à la régression, et le groupe A se maintient à un faible niveau (1 %). Les protéines de membrane externe définissent les sérotypes et les sous-types dont la connaissance est nécessaire au contrôle de la méningite cérébro-spinale dans les régions où elle est endémo-épidémique (Koumaré et coll., 1996).

Indications de la vaccination contre les infections à méningocoques A et C

Depuis 1990, la vaccination antiméningococcique est recommandée chez les sujets ayant été au contact d'un cas de méningite à méningocoque A ou C. Dans les collectivités de jeunes enfants (crèches, écoles maternelles), on vaccine à partir de 6 mois en cas d'infection à méningocoque A et à partir de 1 an en cas de méningocoque C. Cette vaccination de circonstance ne se substitue pas à la chimioprophylaxie, mais elle en complète l'effet protecteur.

Dans l'armée, la vaccination des jeunes recrues a été rendue systématique dès l'incorporation depuis le mois d'octobre 1992 en raison de l'augmentation de l'incidence et de la gravité des infections à méningocoques du groupe C (Meyran et coll., 1992).

Vaccins contre les infections à méningocoques A et C

Le vaccin commercialisé en France, mis au point en 1969 au Walter Reed Army Institute for Research, est bivalent : il associe 50 µg des polysides capsulaires de méningocoque A et de méningocoque C. Il suscite une réponse immunitaire thymo-indépendante qui n'est réellement protectrice qu'à partir de l'âge de 2 ans. L'immunité acquise après l'injection d'une seule dose de vaccin apparaît au bout de 7 à 10 jours et persiste pendant 3 à 5 ans.

Il existe des vaccins contre les sérogroupes minoritaires Y et W 135, non utilisés en Europe. Le polyside capsulaire du séro groupe B n'est pas immunogène du fait de communautés antigéniques avec certains tissus humains. Des candidats vaccins, préparés à partir de la protéine de membrane externe (OMP), sont en cours de développement.

Stratégies vaccinales contre les infections à méningocoques A et C

Les stratégies de lutte contre les infections à méningocoques incluent : la prévention primaire qui consiste en une vaccination généralisée des enfants, la prévention secondaire qui regroupe les mesures de vaccination et de chimioprophylaxie mises en œuvre autour d'un cas déclaré, et le traitement anti-infectieux précoce des cas suspects pour prévenir la létalité et les complications chez les individus atteints de méningococcie (Mayon-White et Heath, 1997).

Dans certaines communautés où l'incidence et la gravité des méningites bactériennes sont importantes, comme chez les enfants de moins de 14 ans à Cape Town (Afrique du Sud) une vaccination systématique des nourrissons contre *Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* serait justifiée (Hussey et coll., 1997). Mais la prévention primaire est limitée par la faible immunogénicité du vaccin avant l'âge de 2 ans et par l'absence de vaccin disponible contre les méningocoques du groupe B. De même, la stratégie de vaccination de circonstance autour d'un cas de méningite à méningocoque A ou C s'est avérée très efficace dans les collectivités, mais elle n'est pas applicable en cas de méningite à méningocoque B.

Couverture vaccinale

La couverture vaccinale est très faible en raison du caractère circonstanciel de la vaccination et de la courte durée de la protection conférée.

Efficacité

La vaccination a une efficacité clinique supérieure à 90 % après l'âge de 2 ans pour les méningocoques des groupes A et C. Son efficacité épidémiologique est bien démontrée dans la prévention des cas secondaires et pourrait également limiter le portage.

Une vaste campagne de vaccination contre le méningocoque de groupe C a été menée au Québec en 1993 pour lutter contre la diffusion épidémique d'un

clone virulent de sérotype 2a. Le taux de couverture était de 84 % dans la population cible. Les cas incidents ont considérablement diminué dans l'année qui a suivi, même parmi la fraction non vaccinée de la population cible (De Wals et coll., 1996). En revanche, devant une épidémie de méningites à méningocoque de groupe A déclarée dans un camp de réfugiés, l'impact d'une vaccination de masse a été modéré, bien qu'elle ait été rapidement instituée et qu'elle ait atteint un taux de couverture élevé (Haelterman et coll., 1996).

Un test standardisé pour la mesure du pouvoir bactéricide du sérum vis-à-vis des méningocoques A et C a été développé pour évaluer l'efficacité fonctionnelle des anticorps postvaccinaux (Maslanka et coll., 1997).

En attendant le vaccin idéal « contre la méningite » qui associerait au vaccin conjugué Hib les principales valences méningococciques et pneumococciques, la vaccination des enfants d'âge préscolaire contre les méningocoques A et C pourrait éviter quelques dizaines de cas et quelques décès chaque année. Cependant, on peut craindre qu'une telle mesure n'entraîne des changements dans l'épidémiologie des méningococcies de l'enfant, même si aucune évolution de ce type n'a été observée dans la collectivité militaire après 5 années de vaccination systématique à l'incorporation.

En conclusion, l'impact des nouveaux vaccins sur la santé publique traduit l'ampleur de leur utilisation. La régression de l'hépatite B et des infections invasives à *Haemophilus influenzae* b en France témoigne de l'efficacité épidémiologique des programmes de vaccination contre ces deux affections. Le succès de telles campagnes peut cependant avoir des conséquences indésirables, la raréfaction de la maladie cible pouvant démotiver les acteurs du programme sous la pression médiatique et politique des organisations opposées à la vaccination. Malgré une formulation vaccinale combinée contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, mise sur le marché depuis 1985, la couverture vaccinale vis-à-vis de ces trois maladies demeure insuffisante alors que l'application du calendrier vaccinal devrait aboutir à leur élimination. La vaccination contre l'hépatite A, actuellement réservée aux personnes à risque, s'avère très efficace et permet d'envisager une stratégie d'élimination. Il est plus difficile de prévoir l'impact du vaccin polysidique antiméningococcique A et C s'il était utilisé de façon systématique chez les enfants d'âge préscolaire, ce qui semble peu envisageable tant qu'une valence correspondant au sérotype B ne sera pas associée.

BIBLIOGRAPHIE

AMBROSCH F, WIEDERMANN G, JONAS S, ALTHAUS B, FINKEL B et coll. Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997, **15** : 1209-1213

AUTRET E, JONVILLE-BERA AP, GALY-EYRAUD C, HESSEL L. Méningites aseptiques après vaccination anti-ourlienne. *Thérapie* 1996, **51** : 681-683

BARBOUR ML. Conjugate vaccines and the carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *Emerg Infect Dis* 1996, **2** : 176-182

BEGUE P. Calendrier vaccinal et nouveaux risques d'infection. *Ann Med Interne (Paris)* 1998, **149** : 379-384

BLUMBERG BS. Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 7121-7125

BOCK HL, KRUPPENBACHER J, SANGER R, HOBEL W, CLEMENS R, JILG W. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996, **156** : 2226-2231

BOOY R, HEATH PT, SLACK MPE, BEGG N, MOXON ER. Vaccine failures after primary immunisation with *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine without booster. *Lancet* 1997, **349** : 1197-1202

BOOY R, KROLL JS. Is *Haemophilus influenzae* finished ? *J Antimicrob Chemother* 1997, **40** : 149-153

BOUCHER J, ETHEVENAUX C, GUYOT C, LEROUX MC, FRITZEL B et coll. Essai de prévention des infections graves à *Haemophilus influenzae* type b et essai de tolérance, après vaccination PRP-T, dans le département du Val-de-Marne. *Arch Pediatr* 1996, **3** : 775-781

BOWERMAN SG, GREEN NE, MENCIO GA. Decline of bone and joint infections attributable to *Haemophilus influenzae* type b. *Clin Orthop* 1997, **341** : 128-133

BROWN EG, DIMOCK K, WRIGHT KE. The Urabe AM9 mumps vaccine is a mixture of viruses differing at amino acid 335 of the hemagglutinin-neuraminidase gene with one form associated with disease. *J Infect Dis* 1996, **174** : 619-622

BUISSON Y, MIGLIANI R, SPIÉGEL A, DURANSEAUD C, NIZOU JY et coll. Peut-on interrompre une épidémie de rubéole par la vaccination ? L'expérience militaire française – 16^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Paris, 5-6 décembre 1996, abst. 197/C13

CALVET C, REBIERE I, DUBOIS F, VOL S, TICHET J. Couverture vaccinale et séroprotection vis-à-vis de la rubéole chez les élèves de 6^e d'Indre-et-Loire, année scolaire 1993-1994. *Bull Epidémiol Hebd* 1996, **13** : 61-63

CDC (Centers for Disease Control). Prevention of hepatitis A through active or passive immunisation. Recommendations of the advisory committee on immunisation practices (ACIP). *MMWR* 1996, **45** : 1-30

CHANG MH, CHEN CJ, LAI MS, HSU HM, WU TC et coll. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1855-1859

CHAUVIN P, VALLERON AJ. Persistence of susceptibility to measles in France despite routine immunization : a cohort analysis. *Am J Public Health* 1999, **89** : 79-81

CHEN HL, CHANG MH, NI YH, HSU HY, LEE PI et coll. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children. Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996, **276** : 906-908

CHIU HH, LEE CY, CHIH TW, LEE PI, CHANG LY et coll. Seroepidemiological study of measles after the 1992 nationwide MMR revaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1997, **51** : 32-35

CILLA G, PENA B, MARIMON JM, PEREZ-TRALLERO E. Serologic response to measles-mumps-rubella vaccine among children with upper respiratory tract infection. *Vaccine* 1996, **14** : 492-494

CRAIG AS, SOCKWELL DC, SCHAFFNER W, MOORE WL JR, WILLIAMS IT et coll. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1998, **27** : 531-535

DA VILLA G, PELLICCIA MG, PELUSO F, RICCIARDI E, SEPE A. Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine. *Res Virol* 1997, **148** : 109-114

DABERNAT H, DELMAS C. Activité du Centre National de Référence pour *Haemophilus influenzae*, bilan 1994-1995. Les débuts de l'après-vaccination. *Méd Mal Infect* 1996, **26** : 698-703

DE SERRES G, JOLY JR, FAUVEL M, MEYER F, MASSE B, BOULIANNE N. Passive immunity against measles during the first 8 months of life of infants born to vaccinated mothers or to mothers who sustained measles. *Vaccine* 1997, **15** : 620-623

DE SOUZA VAUF, PANNUTI CS, SUMITA LM, DE ANDRADE HF. Enzyme-linked immunosorbent assay igg. Antibody avidity test for single sample serologic evaluation of measles vaccines. *J Med Virol* 1997, **52** : 275-279

DE WALS P, DIONNE M, DOUVILLEFRADET M, BOULIANNE N, DRAPEAU J, DESERRES G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull World Health Organ* 1996, **74** : 407-411

DGS (Direction Générale de la Santé). Vaccination contre l'hépatite B. Communiqué de presse du secrétaire d'état à la santé, le 1^{er} octobre 1998. *Bull Epidémiol Hebd* 1998, **44** : 191

DOUVIN C, SIMON D, CHARLES MA, DEFORGES L, BIERLING P et coll. Hepatitis B vaccination in diabetic patients – Randomized trial comparing recombinant vaccines containing and not containing pre-S2 antigen. *Diabetes Care* 1997, **20** : 148-151

DURAND P, DEBRAY D, DEVICTOR D. Les hépatites fulminantes de l'enfant. *Presse Méd* 1996, **25** : 1501-1506

DUVDEVANI P, VARSANO N, SLEPON R, LERMAN Y, SHOHAT T, MENDELSON E. Determination of immunity to measles virus in young adults. Comparative evaluation of a commercial enzyme immunoassay and the hemagglutination inhibition techniques. *Clin Diagn Virol* 1996, **7** : 1-6

EDMONSON MB, DAVIS JP, HOPFENSBERGER DJ, BERG JL, PAYTON LA. Measles vaccination during the respiratory virus season and risk of vaccine failure. *Pediatrics* 1996, **98** : 905-910

EVLIAOGLU N, ALTINTAS D, KILIC NB, ALHAN SE, ONENLI N et coll. Measles antibody response in vaccinated children. *Turk J Pediatr* 1996, **38** : 315-321

FLEHMIG B, STAEBELE H, XUEREFF C, VIDOR E, ZUCKERMAN J, ZUCKERMAN A. Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect* 1997, **35** : 37-40

FLUGSRUD LB, ROD TO, AASEN S, BERDAL BP. Measles antibodies and herd immunity in 20- and 40-year-old Norwegians. *Scand J Infect Dis* 1997, **29** : 137-140

FURESZ J. Elimination of measles in the Americas. *Can Med Assoc J* 1996, **155** : 1423-1426

GARPENHOLT O, SILFVERDAL SA, HUGOSSON S, FREDLUND H, BODIN L et coll. The impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996, **28** : 165-169

GOILAV C, ZUCKERMAN J, LAFRENZ M, VIDOR E, BRIANTAIS P et coll. Persistence of antibodies after inactivated hepatitis A vaccines in a comparative study. *J Infect* 1997, **34** : 158

GOLDBLATT D, JOHNSON M, EVANS J. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1996, **75** : 159-161

GOLDFARB J, MEDENDORP SV, GARCIA H, NAGAMORI K, RATHFON H, KRAUSE D. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5- and 10- μ g dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996a, **15** : 764-767

GOLDFARB J, MEDENDORP SV, NAGAMORI K, BUSCARINO C, KRAUSE D. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5- and 10- μ g dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996b, **15** : 768-771

GOULLIN B, RODA L, BAUDET JM, CHEVALIER B, GLEIZEL L, BUISSON Y. Hépatites A en Polynésie française (1995-1996) : les leçons d'une épidémie. *Méd Mal Inf* 1999, **29** : 33-39

HAELTERMAN E, BOELAERT M, SUETENS C, BLOK L, HENKENS M, TOOLE MJ. Impact of a mass vaccination campaign against a meningitis epidemic in a refugee camp. *Trop Med Int Health* 1996, **1** : 385-392

HE JW, LU Q, ZHU QR, DUAN SC, WEN YM. Mutations in the « a » determinant of hepatitis B surface antigen among Chinese infants receiving active postexposure hepatitis B immunization. *Vaccine* 1998, **16** : 170-173

HEATH TC, HEWITT MC, JALALUDIN B, ROBERTS C, CAPON AG et coll. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in elderly nursing home residents. Two related cases. *Emerg Infect Dis* 1997, **3** : 179-182

HIROSE M, HIDAKA Y, MIYAZAKI C, UEDA K, YOSHIKAWA H. Five cases of measles secondary vaccine failure with confirmed seroconversion after live measles vaccination. *Scand J Infect Dis* 1997, **29** : 187-190

HOLZER BR, HATZ C, SCHMIDTSSOLAK D, GLUCK R, ALTHAUS B, EGGER M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine. A randomized controlled trial. *Vaccine* 1997, **14** : 982-986

HUSSEY G, SCHAAF H, HANSLO D, HITCHCOCK J, COETZEE G et coll. Epidemiology of post-neonatal bacterial meningitis in Cape Town children. *S Afr Med J* 1997, **87** : 51-56

INNIS BL, SNITBHAN R, KUNASOL P, LAORAKPONGSE T, POOPATANAKOOL W et coll. Field efficacy trial of inactivated hepatitis A vaccine among children in Thailand (an extended abstract). *Vaccine* 1992, **10** : S159

JEREMIJENKO AM, KELLY H, PATEL M. The high morbidity associated with a measles outbreak in a West Australian town. *J Paediatr Child Health* 1996, **32** : 382-385

JOHNSON CE, KUMAR ML, WHITWELL JK, STAEHLE BO, ROME LP et coll. Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs eleven to thirteen years. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 687-692

KANTOR E, LUXENBERG JS, LUCAS AH, GRANOFF DM. Phase I study of the immunogenicity and safety of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines in the elderly. *Vaccine* 1997, **15** : 129-132

KNUDSEN KM, AABY P, WHITTLE H, ROWE M, SAMB B et coll. Child mortality following standard, medium or high titre measles immunization in West Africa. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 665-673

KOUMARE B, ACHTMAN M, BOUGOUDOGO F, CISSE M, WANG JF. Molecular epidemiology of meningitis due to *Neisseria meningitidis* in Mali. Isolation of a new variant (p1.Y) of the class 1 protein. *Bull World Health Organ* 1996, **74** : 375-379

LACAILLE P. Hépatites virales chez l'enfant. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : 863-873

LANGER BCA, LOVESTAD A, FROSNER GG. High immunogenicity and good tolerability of a new hepatitis A vaccine candidate. *Vaccine* 1996, **14** : 1089-1091

LAZIZI Y, BADUR S, PERK Y, ILTER O, PILLOT J. Selective unresponsiveness to HBsAG vaccine in newborns related with an in utero passage of HBV DNA. *Vaccine* 1997, **15** : 1194-1199

LE LOUARN-DILLMANN AM, PORTE-METZGER MH, SALAMON M. Evaluation de la campagne nationale de vaccination ROR de 1990 dans le département de la Gironde. *Ann Pédiatrie* 1997, **44** : 229-237

LEMON SM. Type A viral hepatitis. Epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem* 1997, **43** : 1494-1499

LEVY MJ, HERRERA JL, DIPALMA JA. Immune globulin and vaccine therapy to prevent hepatitis A infection. *Am J Med* 1998, **105** : 416-423

LIPTAK GS, MCCONNOCHIE KM, ROGHMANN KJ, PANZER JA. Decline of pediatric admissions with *Haemophilus influenzae* type b in New York state, 1982 through 1993. Relation to immunizations. *J Pediatr* 1997, **130** : 923-930

LONG J, KYLLONEN K. Adult vaccinations – A short review. *Cleve Clin J Med* 1997, **64** : 311-317

LUCIONI C, CIPRIANI V, MAZZI S, PANUNZIO M. Cost of an outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy. *Pharmacoeconomics* 1998, **13** : 257-266

LUGOBONI F, MIGLIOZZI S, SCHIESARI F, PAULETTO N, BOVO GL et coll. Immunoresponse to hepatitis B vaccination and adherence campaign among injecting drug users. *Vaccine* 1997, **15** : 1014-1016

MAIWALD H, JILG W, BOCK HL, LOSCHER T, VONSONNENBURG F. Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997, **15** : 346-348

MAO JS, CHAI SA, XIE RY, CHEN NL, JIANG Q et coll. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (h2-strain) in humans. *Vaccine* 1997, **15** : 944-947

MARWICK C. Questions raised about measles vaccine trial. *JAMA* 1996, **276** : 1288-1289

MASLANKA SE, GHEESLING LL, LIBUTTI DE, DONALDSON KBJ, HARAKEY HS et coll. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997, **4** : 156-167

MASSARI V, MAISON P, DESENCLOS JC, FLAHAULT A. Six years of sentinel surveillance of hepatitis B in general practice in France. *Eur J Epidemiol* 1998, **14** : 765-767

MASSADA CT, SHAW BW, ZETTERMAN RK, KAUFMAN S, MARKIN R. Fulminant hepatic failure with massive necrosis as a result of hepatitis A infection. *J Clin Gastroenterol* 1993, **17** : 158-162

MAYON-WHITE RT, HEATH PT. Preventative strategies on meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1997, **76** : 178-181

MENDELMAN PM, FEELEY L, BIRD S, STAUB T, MATTHEWS H et coll. Immunogenicity and safety of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-*Neisseria meningitidis* conjugate vaccine in 7.5 µg liquid formulation : a comparison of three lots with the 15.0 µg lyophilized formulation. *Vaccine* 1997, **15** : 775-781

MEYRAN M, DESFONTAINE M, LAROCHE R. Méningococcies en milieu militaire : émergence du sérotype C. Vaccination antiméningococcique A + C systématique à l'incorporation. *Bull Epidémiol Hebd* 1992, **48** : 228-229

MUHLEMANN K, ALEXANDER ER, PEPE M, WEISS NS, SCHOPFER K et coll. Invasive *Haemophilus influenzae* disease and epiglottitis among swiss children from 1980 to 1993 - Evidence for herd immunity among older age groups. *Scand J Infect Dis* 1996, **28** : 265-268

NEILSEN G, BODSWORTH N, WATTS N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected homosexual men. *J Infect Dis* 1997, **176** : 1064-1067

OCHNIO J, SCHEIFELE D, HO M. Hepatitis A virus infections in urban children. Are preventive opportunities being missed ? *J Infect Dis* 1997, **176** : 1610-1613

PABST HF, SPADY DW, CARSON MM, STELFOX HT, BEELER JA, KREZOLEK MP. Kinetics of immunologic responses after primary MMR vaccination. *Vaccine* 1997, **15** : 10-14

PATEL MS, COLLIGNON PJ, WATSON CR, CONDON RJ, DOHERTY RR et coll. New guidelines for management and prevention of meningococcal disease in Australia. *Med J Australia* 1997, **166** : 598-601

PELTOLA H, KAYUTY H, SIVONEN A, MAKELA P. *Haemophilus* type b capsular polysaccharide vaccine in children : a double-blind field study of 100 000 vaccinees 3 months to 5 years in Finland. *Pediatrics* 1977, **60** : 730-737

PELTOLA H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe : lessons learned. *Pediatr Infect Dis* 1998, **17** : S126-S132

PLANS RUBIO P. Critical value of prevalence for vaccination programmes. The case of hepatitis A vaccination in Spain. *Vaccine* 1997, **15** : 1445-1450

- POLAND GA, JACOBSON RM, THAMPY AM, COLBOURNE SA, WOLLAN PC et coll. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997, **277** : 1156-1158
- POLLARD AJ, BOOY R. Keeping the meningococcus out of the media. *Br Gen Pract* 1997, **47** : 201-203
- PRATS G, DOMINGUEZ AD, SALLERAS L. *Haemophilus influenzae*. Epidemiología de la enfermedad invasiva. *Med Clin* 1996, **107** : 422-428
- RAJAN E, ALBLOUSHI S, OFARRELL B, SHATTOCK A, COURTNEY MG et coll. Two year old hepatitis A vaccine is as good as new. *Vaccine* 1996, **14** : 1439-1441
- REINERT P, LEROUX MC, BOUCHER J. Eradication des méningites à *Haemophilus influenzae* b dans le département du Val-de-Marne. *Méd Mal Infect* 1997, **27** : 505-506
- RESTI M, AZZARI C, MANNELLI F, ROSSI ME, LIONETTI P, VIERUCCI A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization. Are booster injections indicated. *Vaccine* 1997, **15** : 1338-1340
- SCHEIFELE D, LAW B, MITCHELL L, OCHNIO J. Study of booster doses of two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines including their interchangeability. *Vaccine* 1996, **14** : 1399-1406
- SELLORS J, PICKARD L, MAHONY JB, JACKSON K, NELLIGAN P et coll. Understanding and enhancing compliance with the second dose of hepatitis B vaccine. A cohort analysis and a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J* 1997, **157** : 143-148
- SEVERO CA, ABENSUR P, BUISSON Y, LAFUMA A, DETOURNAY B, PECHEVIS M. An outbreak of hepatitis A in a French day-care center and efforts to combat it. *Eur J Epidemiol* 1997, **13** : 139-144
- SUTCLIFFE PA, REA E. Outbreak of measles in a highly vaccinated secondary school population. *Can Med Assoc J* 1996, **155** : 1407-1413
- TOTOS G, GIZARIS V, PAPAEVANGELOU G. Hepatitis A vaccine. Persistence of antibodies 5 years after the first vaccination. *Vaccine* 1997, **15** : 1252-1253
- UKKONEN P. Rubella immunity and morbidity : impact of different vaccination programs in Finland 1979-1992. *Scand J Infect Dis* 1996, **28** : 31-35
- VENTO S, GAROFANO T, RENZINI C, CAINELLI F, CASALI F et coll. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998, **338** : 286-290
- VIDOR E, XUERE F, BLONDEAU C, BAJARD A, FRANCON A et coll. Analysis of the antibody response in humans with a new inactivated hepatitis A vaccine. *Biologicals* 1996, **24** : 235-242
- WENGER JD. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr Infect Dis* 1998, **17** : S132-S136
- WIEDERMANN G, KUNDI M, AMBROSCH F, SAFARY A, D'HONDT E, DELEM A. Inactivated hepatitis A vaccine : long-term antibody persistence. *Vaccine* 1997, **15** : 612-615
- ZUCKERMAN J, PEYRON F, WALLON M, GAY F, DELOLME H et coll. Comparison of the safety and immunogenicity of two inactivated hepatitis A vaccines. *Adv Ther* 1997, **14** : 116-124

3

Pharmacovigilance et calendrier vaccinal

Grâce aux vaccins, les maladies infectieuses graves de l'enfance ont diminué, voire disparu comme la diphtérie ou la poliomyélite. Cette disparition a pour conséquence que les parents, ne craignant plus les maladies elles-mêmes, portent une attention plus grande aux réactions vaccinales. Au moment où les vaccins se multiplient, il est essentiel d'envisager une amélioration de l'information sur les effets secondaires des vaccinations et de rappeler comment se fait la surveillance des effets secondaires vaccinaux, en particulier en France.

Surveillance des effets secondaires postvaccinaux

La surveillance des effets secondaires postvaccinaux se fait en plusieurs étapes. Lors des essais vaccinaux, en phases II et III, la tolérance locale et générale est étudiée sur des séries limitées de sujets. Après la mise sur le marché, et lorsque l'utilisation du vaccin est généralisée, une surveillance continue est poursuivie pour déceler d'éventuels effets secondaires rares et déterminer leur imputabilité au vaccin.

Imputabilité au vaccin

La responsabilité d'un vaccin dans la survenue d'une manifestation inhabituelle est difficile à établir. L'imputabilité peut être retenue si cette réaction survient plus fréquemment chez les vaccinés que chez les non-vaccinés. L'imputabilité est une conclusion délicate qui doit reposer sur une analyse épidémiologique rigoureuse (Dittmann, 1996 ; Ellenberg et Chen, 1997).

La surveillance vaccinale peut se faire de deux façons : surveillance passive, par notification spontanée des effets secondaires, ou surveillance active, à la faveur d'enquêtes volontaires. Le défaut de la déclaration passive est son manque d'exhaustivité, car elle est irrégulière. Elle ne peut permettre de mesurer l'incidence exacte d'une réaction postvaccinale. Par conséquent, il est indispensable de recourir à des enquêtes épidémiologiques ciblées, non

exhaustives pour l'ensemble des sujets vaccinés, mais épidémiologiquement valables. Récemment, une étude épidémiologique a mis un terme à la crainte qu'un lien existe entre la maladie de Crohn et le vaccin contre la rougeole (Feeny et coll., 1997).

Systèmes de surveillance en Amérique du Nord et en Grande-Bretagne

Aux Etats-Unis une surveillance a été établie en 1978 sous l'égide des *Centers for Disease Control* (CDC), appelée système de contrôle des réactions secondaires aux vaccinations (*Monitoring system of adverse events following immunisation*, MSAEFI). En 1986, un programme national d'indemnisation des accidents vaccinaux a contribué à améliorer les connaissances sur les accidents postvaccinaux ; il a récemment été révisé (Evans, 1996 ; Glezen, 1996). En 1990, un nouveau système de déclaration des réactions vaccinales (*Vaccine adverse events reporting system*, VAERS) permettant à toute personne de faire une déclaration d'effet secondaire a été instauré. Il met à la disposition des médecins des formulaires de déclaration contenant une liste des événements devant être rapportés, ainsi qu'une ligne téléphonique gratuite pour les déclarants. Malgré cet ensemble de mesures à l'échelon des Etats-Unis, le système VAERS n'est guère plus performant que le précédent (Rosenthal et Chen, 1995).

Au Canada, un réseau de surveillance active a été établi en 1992 dans onze hôpitaux pédiatriques sentinelles où l'on repère, activement, tout événement pouvant être lié à une vaccination. Ce système actif et représentatif, dit IMPACT, concerne 80 % des admissions pédiatriques dans des hôpitaux universitaires. Il fonctionne bien mieux que le système institué aux Etats-Unis, mais il est très coûteux et difficile à organiser (Pless et Duclos, 1996).

En Grande-Bretagne, il existe un réseau informatique actif qui confronte toutes les admissions hospitalières pédiatriques et les vaccinations des nourrissons.

Pharmacovigilance des vaccins en France

Le vaccin est un médicament, et sa surveillance obéit aux principes de vigilance énoncés dans le Code de la Santé publique, article 5144-19 :

« Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre régional de pharmacovigilance. De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable, grave ou inattendu, susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article 5144-1 qu'il a délivré, doit également le déclarer aussitôt au Centre

régional de pharmacovigilance. Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le Centre régional de pharmacovigilance ».

Cette vaccinovigilance est organisée en réseaux, reliant les centres nationaux de pharmacovigilance française et articulés avec les réseaux européens. Elle est renforcée par les informations venant des fabricants de vaccins qui recueillent également les déclarations des médecins.

Un effort important reste à faire pour améliorer la déclaration d'effets, soit graves soit inhabituels. A l'inverse, il est de l'initiative du Centre de pharmacovigilance nationale de déclencher des enquêtes actives sur tel ou tel effet secondaire, comme par exemple l'enquête sur les purpuras thrombopéniques du vaccin rougeole-rubéole-oreillons ou les enquêtes en cours sur le vaccin contre l'hépatite B et les affections neurologiques démyélinisantes.

Effets secondaires des vaccins et influence sur le calendrier vaccinal

En dehors d'effets indésirables généraux (fièvre, rash, œdème au point d'injection...) bien décrits dans les guides de vaccination, des effets spécifiques à certains vaccins ont parfois été rapportés dans la littérature, sans toutefois remettre en cause les stratégies vaccinales.

Des effets secondaires, c'est-à-dire des réactions imputables à certains vaccins peuvent, quand ils sont graves, entraîner une contre-indication s'ils surviennent sur des terrains à risque bien identifiés. De telles réactions ont également été à l'origine du retrait du vaccin incriminé ou d'une modification de la stratégie vaccinale. Des effets secondaires peuvent également entraîner une modification du calendrier vaccinal sans que leur imputabilité au vaccin soit démontrée.

Effets secondaires n'ayant pas entraîné de modifications

La survenue de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) après vaccination contre rougeole-oreillons-rubéole est maintenant bien connue. En France, une étude récente a porté sur 60 cas déclarés et colligés en huit ans (Autret et coll., 1996). Le purpura thrombopénique postvaccinal est semblable point par point au PTI, avec une incidence de 0,95/100 000 vaccinations. Les médecins en sont avertis et doivent le déclarer à leur centre de pharmacovigilance. Mais aucune modification n'a été apportée à la pratique vaccinale contre rougeole-oreillons-rubéole dans aucun pays, l'événement demeurant exceptionnel.

De nombreuses études ont mis en évidence une association entre la vaccination antirubéolique et l'apparition de symptômes articulaires chez l'enfant et

chez l'adulte (Tingle et coll., 1997). Récemment, Weibel et Benor (1996) rapportent l'analyse de 124 cas d'arthropathie chronique associés à une vaccination contre la rubéole, et soumis au Programme américain d'indemnisation des accidents vaccinaux. Une relation de cause à effet a été retenue entre certains cas d'arthropathie chronique et la vaccination contre la rubéole, avec un délai d'apparition de 1 à 6 semaines après la vaccination. Dans une étude prospective randomisée menée sur 546 femmes, pendant 1 an, Tingle et coll. (1997) montrent chez les femmes vaccinées (souche RA 27/3) une augmentation significative des cas de manifestations articulaires aiguës (30 % contre 20 % dans le groupe placebo), et une augmentation faible des manifestations chroniques (Odd ratio 1,58 ; Intervalle de confiance : 1,0-2,45). Toutefois, une étude rétrospective revisitant la relation de cause à effet conclut à l'absence d'augmentation du risque d'arthropathies chroniques ou de pathologies neurologiques, au moins pendant la période de 1 an après vaccination (Ray et coll., 1997).

Da Silveira et coll. (1997) ont recherché une éventuelle augmentation des cas de syndrome de Guillain-Barré après une campagne de vaccination de masse contre la rougeole de 73 millions d'enfants aux Etats-Unis : 97 syndromes ont été observés sur une période de 72 jours, contre un nombre de cas attendus de 92. La différence est non significative et il n'existe pas, d'après les auteurs, de risque de syndrome de Guillain-Barré associé à la vaccination contre la rougeole.

Contre-indications vaccinales

Les facteurs de risque d'un certain nombre de réactions postvaccinales graves sont connus et ont entraîné une contre-indication vaccinale. Par exemple, les vaccins vivants sont contre-indiqués en cas d'immunodépression congénitale, ou acquise par maladie. Ces contre-indications font l'objet de listes précises afin d'être limitées aux risques réellement imputables aux vaccins (OMS-WHO, 1988). Elles ont été récemment modifiées aux Etats-Unis (CDC, 1996). En France, les contre-indications vaccinales sont détaillées dans une circulaire de la Direction générale de la santé du 8 avril 1997, stipulant que la précédente datant de décembre 1985 (DGS, 1986) est abrogée et que les RCP (Résumé des caractéristiques du produit) figurant dans le dictionnaire Vidal et le calendrier vaccinal constituent les références actualisées.

Les contre-indications excessives freinent la couverture vaccinale et risquent de faire échouer certains programmes de vaccination. C'est ainsi que l'ex-URSS doit faire face à une mise à jour difficile des listes de contre-indications vaccinales qui comportent actuellement une multitude de circonstances pathologiques sans conséquence sur la tolérance vaccinale et limitent considérablement la couverture vaccinale. Une des explications à ces contre-indications non justifiées en ex-URSS est l'absence de protection juridique du

médecin vaccinateur lorsque survient une réaction secondaire, l'Etat n'intervenant pas comme garant d'un accident imputable à un vaccin recommandé dans le calendrier vaccinal.

Modifications des programmes vaccinaux à la suite d'effets secondaires

Certains pays ont modifié leur politique vaccinale contre la coqueluche car le vaccin « germes entiers » était soupçonné d'avoir des effets secondaires graves. De même, la fréquence des effets secondaires liés à la vaccination contre les oreillons par la souche Urabe a induit, dans certains cas, des modifications de programmes vaccinaux.

Vaccin coquelucheux « germes entiers »

En Grande-Bretagne à la fin des années soixante-dix, en raison de la crainte du public et des médecins vis-à-vis des accidents graves, surtout cérébraux, imputés au vaccin coquelucheux, la couverture vaccinale était tombée à 31 %. En Suède, en 1979, le vaccin étant moins efficace et les réactions postvaccinales redoutées, la vaccination contre la coqueluche fut définitivement suspendue. Le Japon décida, à la fin des années soixante-dix, malgré de très bons résultats, de ne plus utiliser les vaccins coquelucheux « germes entiers » auxquels était imputée la responsabilité de chocs, de lésions cérébrales et de décès (Bégué et coll., 1995). A la même époque, d'autres pays d'Europe tels que l'Allemagne de l'Ouest ou l'Italie ont délaissé presque complètement le vaccin. Dans tous ces pays, les cas de coqueluche se sont multipliés rapidement dès l'arrêt de la vaccination. En Grande-Bretagne, deux épidémies de coqueluche, de 50 000 cas chacune, survinrent en 1978 et 1981.

Ces pays ont modulé leurs programmes vaccinaux, très différemment, preuve de l'influence de la crainte d'un effet secondaire vaccinal sur une politique de prévention.

La Grande-Bretagne a restauré une excellente couverture vaccinale avec le vaccin coquelucheux « germes entiers », tout en poursuivant une enquête nationale sur les encéphalopathies pendant plusieurs années. Cette enquête, après trois analyses, a montré que le vaccin coquelucheux « germes entiers » n'est pas responsable des effets secondaires qui lui étaient attribués (lésions d'encéphalopathie chronique définitive, hypsarythmie). En revanche, il peut induire des convulsions fébriles, dont le pronostic ne diffère pas des convulsions fébriles communes chez le nourrisson (Miller et coll., 1993b).

Le Japon n'a jamais réintroduit les vaccins « germes entiers » dans son programme. En revanche, il a intensifié la recherche sur les vaccins coquelucheux acellulaires, et depuis 1981 la coqueluche est de nouveau bien contrôlée avec l'utilisation de six vaccins acellulaires différents.

L'Allemagne a introduit la recommandation vaccinale contre la coqueluche en 1991, au moment de sa réunification, mais la couverture vaccinale est

restée limitée. La Suède, l'Allemagne (ex-Ouest) et l'Italie ont attendu la mise sur le marché des vaccins acellulaires pour promouvoir à nouveau, et seulement depuis 1996, la vaccination contre la coqueluche.

Actuellement, d'autres pays, le Danemark par exemple, envisagent d'utiliser les vaccins coquelucheux acellulaires en primovaccination pour des raisons de meilleure tolérance. Les Etats-Unis les ont introduits en 1995. La France et la Grande-Bretagne maintiennent actuellement le vaccin coquelucheux « germes entiers » pour la primovaccination. Ces deux derniers pays estiment qu'un certain nombre de points concernant les vaccins coquelucheux acellulaires n'ont pas encore été suffisamment éclaircis : efficacité réelle à long terme de ces vaccins par rapport à celle des vaccins « germes entiers », éventuelle interférence vaccinale avec le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* de type b. Par ailleurs, le coût de ces vaccins acellulaires pourrait constituer un problème supplémentaire.

Vaccin contre les oreillons

Il existe plusieurs types de vaccins contre les oreillons. Les souches vaccinales les plus répandues sont les souches Jeryl-Lynn et Urabe.

Il était admis que la souche Urabe provoquait des réactions méningées à la fréquence de 1 cas sur 62 000 à 250 000 vaccinations (Furesz et Hockin, 1987 ; McDonald et coll., 1989). En 1992, la Grande-Bretagne observait une augmentation des cas de méningites chez les enfants vaccinés avec cette souche. La publication initiale de Colville et Pugh (1992) rapportait un risque de méningite de 1/4 000 doses de vaccin souche Urabe et l'analyse secondaire de Miller et coll. (1993a) estimait ce risque à 1/11 000, chiffres bien supérieurs au risque estimé antérieurement (4/million). Dès septembre 1992, la Grande-Bretagne abandonna le vaccin souche Urabe pour la souche Jeryl-Lynn qui ne semblait pas être à l'origine de méningites. D'autres pays supprimèrent d'emblée le vaccin Urabe et adoptèrent la souche Jeryl-Lynn. Une analyse américaine récente confirme qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de méningites postvaccinales avec la souche Jeryl-Lynn (Black et coll., 1997).

En France, on ne disposait que du vaccin Urabe, et l'abandon de ce vaccin en pleine campagne vaccinale contre rougeole-oreillons-rubéole parut dommageable au programme vaccinal, d'autant plus que la surveillance française des méningites virales et des oreillons ne semblait pas indiquer une fréquence des réactions méningées (1/60 000 à 1/100 000) aussi élevée qu'en Grande-Bretagne. Depuis 1994, la France dispose d'un nouveau vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole contenant le vaccin oreillons souche Jeryl-Lynn et a donc abandonné le vaccin souche Urabe, mais sans rupture de politique vaccinale.

Par ailleurs, le maintien d'un vaccin donné dans un programme peut être remis en question si son efficacité clinique est insuffisante pour empêcher le développement d'épidémies. La question est débattue pour le vaccin souche

Rubini utilisé au Portugal et en Suisse, où le nombre élevé de cas d'oreillons parmi les enfants vaccinés a attiré l'attention récemment (Germann et coll., 1996).

Vaccin contre l'hépatite B

En France, du fait des campagnes récentes pour la vaccination contre l'hépatite B, un très grand nombre de personnes ont été vaccinées, en particulier des adultes jeunes, dont une majorité de jeunes femmes. Dès 1994, des cas d'affections démyélinisantes du système nerveux central, potentiellement liés à la vaccination contre l'hépatite B ont été signalés, et une étude de pharmacovigilance a été initiée. En décembre 1996, pour 17,5 millions de sujets vaccinés en France depuis janvier 1989, 106 atteintes démyélinisantes centrales ont été notifiées (69 poussées de sclérose en plaques, 27 manifestations ophtalmologiques et 10 myélites). L'épidémiologie de la sclérose en plaques étant bien connue, on a pu établir que les fréquences observées chez les personnes vaccinées, compte tenu du sexe et de l'âge, n'étaient pas supérieures aux fréquences attendues dans la population générale (DGS, 1996). Une étude cas-témoins « pilote » menée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière en 1996 n'a pas mis en évidence de risque significatif de poussée de sclérose en plaques lié au vaccin. A ce stade des connaissances, les programmes de vaccination ont été maintenus par les autorités en Santé Publique avec la recommandation de ne pas vacciner les sujets ayant un antécédent personnel ou familial de sclérose en plaques.

En 1998, deux autres études cas-témoins de grande ampleur menées en France et en Grande-Bretagne ne concluent pas non plus à l'existence d'une relation causale démontrée. Au 1^{er} octobre 1998, l'unité de pharmacovigilance de l'Agence du médicament estime à 26 millions le nombre de personnes vaccinées : 18,6 millions d'adultes et 7,3 millions d'enfants ou d'adolescents (= 15 ans), dont 1,2 millions de nourrissons. L'analyse des 249 cas retenus (dont 71 % survenus chez des femmes) d'atteintes démyélinisantes centrales (131 cas de scléroses en plaques dont 74 « premières poussées », 46 cas d'atteintes ophtalmiques, 23 myélites, et 49 cas de symptômes divers) ne fait pas apparaître directement un accroissement du risque et le nombre de cas observés reste voisin du nombre de cas attendus. Cependant, un phénomène de sous notification étant inévitable, une analyse a été réalisée en combinant les données du système national et celles fournies par un réseau associatif (Revahb). Cette analyse a permis d'estimer le facteur de sous-notification au système national entre 2 et 5. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments ne permettant pas d'exclure formellement le lien entre la vaccination et la survenue d'accidents graves, la Direction générale de la santé a décidé de mettre en œuvre une stratégie vaccinale mieux ciblée, selon des modalités plus propices à une bonne appréciation du risque individuel à l'égard de l'hépatite B comme de l'éventuel risque vaccinal. Pour les adultes, la vaccination doit être limitée aux personnes à risque. Pour les nourrissons, chez qui l'incidence de la sclérose en plaques est connue pour être extrêmement faible

(Niu et coll., 1996), et au vu de l'absence totale de notification d'atteinte démyélinisante chez les enfants de moins de 5 ans, la recommandation vaccinale n'est pas remise en cause. Pour les préadolescents et adolescents, la vaccination systématique en milieu scolaire est suspendue et de nouvelles modalités doivent être définies pour personnaliser l'acte vaccinal en prenant mieux en compte les bénéfices et les risques individuels (DGS, 1998).

En conclusion, l'arrivée à moyen terme de nouveaux vaccins (pneumococques conjugués, antirotavirus, vaccins méningococciques conjugués) dans le calendrier vaccinal nécessite de renforcer la surveillance des effets secondaires. Un élargissement à l'échelon européen devrait permettre de déceler très tôt d'éventuels effets rares. Les difficultés demeurent dans la forme à donner à la déclaration, passive ou active.

Une autre dimension concerne l'information du public sur les vaccinations. A l'aube du XXI^e siècle, il est indispensable d'apporter un éclairage documenté sur le bénéfice d'une vaccination, sans omettre les effets secondaires éventuels d'un vaccin. Cela doit être fait par le médecin au moment de la vaccination, mais également au niveau du public, une bonne information étant prioritaire pour améliorer la couverture vaccinale.

BIBLIOGRAPHIE

AUTRET E, JOINVILLE-BERA AP, GABY-ERAUD C., HESSEL L. Purpura thrombocytopénique après vaccination isolée ou associée contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. *Thérapie* 1996, **51** : 677-80

BEGUE P, BARON S, GRIMPREL E. Epidémiologie de la coqueluche en Europe en 1995. *Méd Malad Infect* 1995, **25** : 1263-1267

BLACK S, SHINIEFIELD H, RAY P, LEWIS E, CHEN R et coll. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in one to two-year-old children : an analysis of the vaccine safety datalink (VSD) project. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 500-503

CDC (Centers for Disease Control). Update : vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions – Recommendations of the advisory committee on immunisation practices. *MMWR (RR12)* 1996, **45** : 1-36

COLVILLE A, PUGH S. Mumps meningitis after measles, mumps, rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1992, **340** : 786

DA SILVEIRA CM, SALISBURY DM, DE QUADROS CA. Measles vaccination and Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997, **349** : 14-16

DGS (Direction Générale de la Santé). Contre-indications aux vaccinations. Circulaire n° 706 du 27 décembre 1985. *Bull Epidémiol Hebd* 1986, **4** : 14-15

DGS (Direction Générale de la Santé). Agence du Médicament. Communiqué de presse du 13 décembre 1996

DGS (Direction Générale de la Santé). Conférence de presse du Secrétaire d'État à la Santé du 01/10/1998. Dossier de presse, 1998

DITTMANN S. Immunobiologicals preparations. In: Meyler's side effects of drugs, DUKES MNG Ed. Elsevier Science, 1996 : 918-961

ELLENBERG SS, CHEN RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Publ Health Reports* 1997, **112** : 11-20

EVANS G. National childhood vaccine injury act : revision of the vaccine injury table. *Pediatrics* 1996, **98** : 1179-1181

FEENEY M, CIEGG A, WINWOOD P, SNOOK J. A case-control study for measles vaccination and inflammatory bowel disease. The East Dorset Gastroenterology Group. *Lancet* 1997, **350** : 764-766

FURESZ J, HOCKIN JC. A case of mumps meningitis : a post-immunization complication ? *Can Dis Wkly Rep* 1987, **13** : 155-157

GERMANN D, STROHLE A, EGGENBERGER K, STEINER C, MATTER L. An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scand J Infect Dis* 1996, **28** : 235-238

GLEZEN WP. Commentary on the revised vaccine injury table. *Pediatrics* 1996, **98** : 1200-1201

MCDONALD JC, MOORE DL, QUENNEC P. Clinical and epidemiologic features of mumps meningo-encephalitis and possible vaccine related disease. *Pediatr Infect Dis J* 1989, **8** : 751-755

MILLER E, GOLDACRE M, PUGH S, COLVILLE A, FARRINGTON P et coll. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993a, **341** : 979-982

MILLER E, MADGE N, DIAMOND I, WADSWORTH J, ROOS E. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *Br Med J* 1993b, **307** : 1171-1176

NIU M, DAVIS D, ELLENBERG S. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants : emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 771-776

OMS-WHO. Programme élargi de vaccinations. Contre-indications aux vaccins utilisés dans le cadre du P.E.V. *Relevé Epidémiol Hebd de l'OMS* 1988, **37** : 279-81

PLESS R, DUCLOS P. Reinforcing surveillance for vaccine-associated adverse events : the Advisory Committee on Causality Assessment. *Can J Infect Dis* 1996, **7** : 98-99

RAY P, BLACK S, SHINEFIELD H, DILLON A, SCHWALBE J et coll. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination. *JAMA* 1997, **278** : 551-556

ROSENTHAL S, CHEN R. The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health* 1995, **85** : 1706-1709

TINGLE AJ, MITCHELL LA, GRACE M, MIDDLETON P, MATHIAS R et coll. Randomised double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women. *Lancet* 1997, **349** : 1277-1281

WEIBEL RE, BENOR DE. Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines. A review of 124 claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Arthritis Rheum* 1996, **39** : 1529-1534

Evolution du calendrier vaccinal

Dans ce chapitre, nous nous limiterons aux évolutions du calendrier liées à des modifications des stratégies vaccinales concernant les vaccins actuellement sur le marché. La place dans le futur calendrier des vaccins encore en cours d'expérimentation est traitée dans les autres chapitres.

Nous étudierons le devenir possible de deux types de vaccinations :

- Les vaccinations actuellement incluses dans le calendrier vaccinal et faisant l'objet d'une obligation ou d'une recommandation concernant l'ensemble des sujets d'une tranche d'âge donnée. Les vaccinations correspondantes seront abordées par ordre chronologique d'administration au cours de la vie (vaccinations contre la tuberculose, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* type b, l'hépatite B, la rougeole, la rubéole et les oreillons, la grippe).
- Les vaccinations existantes mais recommandées uniquement à des groupes cibles particuliers (vaccinations contre la varicelle, les infections à pneumocoque, les infections à méningocoque, l'hépatite A), ou non encore disponibles en France (vaccination contre les infections à rotavirus).

Vaccination contre la tuberculose

Vaccin le plus administré dans le monde (OMS, 1996d), le BCG a été longtemps l'objet de discussions voire de polémiques quant à son efficacité (Clemens et coll., 1983). Cependant les études effectuées dans les dernières décennies, qui se sont spécialement attachées à mesurer son efficacité chez l'enfant, ont permis d'aboutir à un large consensus, s'appuyant en particulier sur les conclusions de deux récentes méta-analyses (Rodrigues et coll., 1993 ; Colditz et coll., 1995). Il est actuellement communément admis que l'efficacité du BCG, administré tôt dans la vie, dans la prévention des formes extra-pulmonaires de tuberculose (méningites, miliaires) de l'enfant est de l'ordre de 70 % à 90 % dans les pays où le risque annuel d'infection est élevé. En revanche, l'efficacité du BCG dans la prévention des formes pulmonaires de tuberculose de l'adulte n'est pas bien établie. Elle ne dépasserait pas 50 %. Une revue de la littérature réalisée par l'OMS a conclu à l'absence de données

permettant d'établir l'efficacité de la revaccination BCG. Les auteurs recommandent, au vu de l'ensemble des données disponibles, le maintien d'une vaccination unique par le BCG à la naissance dans les pays à incidence élevée de tuberculose (OMS, 1995).

En Europe, les politiques en matière de vaccination BCG sont très diverses : abstention totale comme en Italie, Espagne ou Danemark, vaccination de groupes à risque, comme en Suède ou en Allemagne, vaccination de toute une cohorte d'enfants, sans revaccination comme en Finlande ou en Grande-Bretagne, suivie d'une unique revaccination comme en Irlande ou de plusieurs revaccinations comme dans les pays d'Europe orientale (Guérin et Lévy-Bruhl, 1996). Ces différences ne sont pas toujours expliquées par l'épidémiologie locale de la tuberculose et semblent plutôt ressortir de la tradition, parfois étayée d'expériences d'interruption de la vaccination comme en Suède (Romanus, 1990) ou de la revaccination comme en Finlande (Tala-Heikkilä et coll., 1998).

L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) a proposé des critères épidémiologiques devant être remplis avant qu'un pays n'envisage l'interruption de la vaccination BCG (UICTMR, 1994). En France, alors que la situation de la tuberculose est très proche des seuils proposés, nous restons un des pays où la politique de vaccination BCG est la plus lourde, de par la fréquence des tests tuberculiques réalisés et la pratique de la revaccination systématique des enfants tuberculino-négatifs.

Un travail de modélisation mathématique de l'épidémiologie de la tuberculose sous différents scénarios d'allègement de la politique de vaccination BCG a été effectué récemment, incluant une analyse économique (Lévy-Bruhl et coll., 1996). L'étude a confirmé les ratios coût-efficacité et coût-avantage très défavorables associés aux pratiques en vigueur. La stratégie limitant à deux le nombre de BCG reçus par un même sujet et rationalisant l'usage des tests tuberculiques apparaissait la plus pertinente tant sur le plan épidémiologique qu'économique. Ces conclusions ont été prises en compte dans un récent décret relatif à la vaccination par le BCG (DGS, 1996b).

Perspectives

Les résultats mentionnés ci-dessus ayant été obtenus avec une hypothèse très optimiste quant à l'efficacité de la revaccination, des données complémentaires sur son réel pouvoir protecteur sont à rechercher. Elles permettront probablement d'envisager l'abandon de la revaccination. De plus, la reprise actuelle de la décroissance de l'incidence de la tuberculose (RNSP, 1997), malgré une interruption transitoire au début des années quatre-vingt-dix, devrait amener à remettre en question le principe de la vaccination systématique obligatoire des enfants avant l'entrée en collectivité. Dans cette optique, une réactualisation de l'analyse menée pendant l'année 1990, qui avait estimé à 14 le

nombre de méningites tuberculeuses chez des enfants de moins de 5 ans évitées par la vaccination (Schwoebel et coll., 1992), serait souhaitable.

Deux alternatives à la vaccination systématique peuvent être envisagées :

- l'arrêt total de toute vaccination BCG ;
- la restriction de la vaccination à des groupes à risque élevé de tuberculose.

Les principales difficultés dans la mise en œuvre d'une telle stratégie résideraient probablement dans l'élaboration d'une définition des groupes à risque acceptable d'un point de vue épidémiologique et social.

L'ensemble de ces réflexions pourrait être remis en question par la disponibilité de nouveaux vaccins contre la tuberculose, plus efficaces et mieux tolérés. L'achèvement du séquençage du génome du Bacille de Koch ouvre la voie à la mise au point d'un nouveau vaccin (Cole et coll., 1998). D'autres voies de recherche sont actuellement explorées, telles que la préparation d'un BCG amélioré par insertion de gènes induisant une meilleure immunogénicité ou le développement d'un vaccin utilisant la technologie de l'ADN nu (Jacobs et coll., 1997).

Vaccination contre la diphtérie

La quasi-disparition de la diphtérie observée sous l'effet de la vaccination généralisée dans le monde industrialisé avait permis aux pays de la région européenne de l'OMS (OMS/EURO) de se fixer un objectif d'élimination régionale de la maladie pour l'an 2000 (OMS, 1996b) (tableau 4.1). En effet en 1980, seuls 623 cas avaient été notifiés pour l'ensemble de la région, incluant l'URSS. Cependant l'importante épidémie qui sévit depuis le début de la décennie dans les Nouveaux États Indépendants issus de l'éclatement de l'URSS rendra plus difficile l'atteinte de cet objectif. En 1995 par exemple, 50 000 cas de diphtérie ont été notifiés dont 35 000 pour la seule Fédération de Russie (OMS, 1996c).

Ce nouveau contexte épidémiologique, associé à l'ouverture des frontières, a conduit les pays européens à se fixer un nouvel objectif moins ambitieux (tableau 4.1) et à revoir leur politique de vaccination antidiphtérique. Tous les pays ont introduit ou renforcé l'indication d'une dose de rappel pour les voyageurs se rendant dans une zone d'endémie. Certains, comme l'Allemagne, ont introduit des rappels tous les 10 ans chez les adultes (Roure, 1997). En 1995, l'OMS/EURO a émis une recommandation stipulant que l'addition de nouveaux rappels chez l'adulte ne devait pas être systématique pour les pays dont le calendrier de vaccination incluait au moins trois doses en primo-vaccination et trois rappels (OMS, 1996a). En France, le calendrier comporte quatre rappels et aucun cas de diphtérie n'a été notifié depuis le début de l'épidémie dans les Nouveaux États Indépendants (RNSP, 1997).

Tableau 4.1 : Objectifs de maîtrise des maladies évitables par la vaccination pour la région européenne de l'OMS – Objectifs fixés en 1993 puis en 1998.

Maladie	Objectif	Echéance fixée en 1993	Echéance fixée en 1998
Diphtérie	Elimination	2000	
	Réduction de l'incidence à moins de 0,1 cas/100 000 habitants		2010
Tétanos néonatal	Elimination	2000	2005
Coqueluche	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants	2000	2010
Poliomyélite	Elimination	2000	2000
Infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> b	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	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants	2000	
	Elimination		2007
Oreillons	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants	2000	2010
Rubéole congénitale	Elimination	2000	
	Réduction de l'incidence à moins de 0,01 cas/1 000 naissances vivantes		2010

Sources : OMS, 1996b et 1998d.

Perspectives

L'épidémie dans les pays d'Europe orientale est actuellement en voie de régression (OMS, 1998a) et il est probable qu'il ne sera pas nécessaire, dans les années qui viennent, de modifier les stratégies de vaccination antidiphtérique. Cependant la vigilance reste de mise, à travers une surveillance épidémiologique rigoureuse, en particulier de par l'existence de données sérologiques françaises montrant l'insuffisance de protection de la population adulte (Vincent-Ballereau et coll., 1995). Dans la pratique, il importe de vérifier le statut vaccinal antidiphtérique des sujets de tous âges se rendant dans une zone d'endémie et de le compléter au besoin. Il convient d'utiliser chez l'adulte le vaccin antidiphtérique contenant 1/10^e de la dose administrée à l'enfant, combinée avec l'anatoxine tétanique. La commercialisation prochaine d'une association vaccinale « diphtérie dose adulte-tétanos-polio » devrait faciliter la mise-à-jour du statut vaccinal de l'adulte voyageur.

Vaccination contre le tétanos

Environ une cinquantaine de cas annuels de tétanos généralisé sont notifiés en France actuellement. Il s'agit essentiellement de personnes âgées mal vaccinées. En 1996, 80 % des cas avaient 70 ans ou plus et aucun des 24 cas pour lesquels le statut vaccinal était connu n'avait reçu une vaccination complète, c'est-à-dire au moins deux injections et un rappel (RNSP, 1997). Une enquête de couverture vaccinale réalisée en 1986-1987 par le SESI (Service des Statistiques, des Etudes et des Systèmes d'Information) et l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), dans le cadre de l'enquête « conditions de vie », a montré que 10 millions d'adultes n'avaient jamais été vaccinés contre le tétanos, la couverture vaccinale diminuant au fur et à mesure de l'élévation de l'âge. Seuls 6 % des hommes de plus de 80 ans avaient reçu un rappel dans les 5 dernières années (Jestin, 1990).

Perspectives

Il n'y a pas d'indication à revoir le calendrier de vaccination antitétanique. En revanche, la mise à jour du statut vaccinal des adultes, non ou insuffisamment vaccinés, est une action qui ne devrait pas poser de difficulté de mise en œuvre et permettrait de faire disparaître cette maladie que l'on ne devrait plus voir en France aujourd'hui.

Vaccination contre la coqueluche

Depuis plusieurs années, on assiste en France à une très probable résurgence de la coqueluche chez les nourrissons. Ce constat ne provient pas de données de surveillance, de par le retrait de la coqueluche de la liste des maladies à déclaration obligatoire en 1986. Cette augmentation a été suspectée par une première étude réalisée dans un hôpital parisien (Bégué et coll., 1992) et semble confirmée par les résultats d'une enquête nationale (Baron et coll., 1995).

Ces études ont montré que la coqueluche affectait essentiellement les nourrissons trop jeunes pour avoir achevé leur primovaccination et qui sont de plus ceux chez qui la maladie est la plus sévère. Le réseau de surveillance RENACCOQ, opérationnel depuis 1996, a permis d'estimer à plus de 1 000 le nombre de coqueluches hospitalisées en France en pédiatrie en 1996 (RNSP, 1997). Ces études ont également montré que les contamineurs de ces jeunes nourrissons étaient très souvent des adultes, la proportion d'adultes à l'origine de la contamination augmentant avec la couverture vaccinale locale. Ainsi à Paris, où la couverture à 2 ans est très élevée, autour de 90 % pour 4 doses, les deux tiers des contamineurs des enfants souffrant de coqueluche avaient

plus de 18 ans. À Marseille, où cette couverture est de l'ordre de 60 %, 14 % seulement des contamineurs avaient plus de 18 ans (Baron et Haeghebaert, 1999).

L'explication la plus vraisemblable de cette résurgence de la coqueluche est liée à la faible circulation de *Bordetella pertussis* dans la population générale et donc à l'absence de rappel naturel chez les enfants vaccinés dans l'enfance qui redeviennent réceptifs à l'adolescence lorsqu'ils perdent leur protection vaccinale. En effet, la durée d'immunité après vaccination, inférieure à celle acquise après la maladie, n'excède pas 10 ans. Ces adolescents ou jeunes adultes constituent ainsi un réservoir de sujets réceptifs qui, en cas d'infection, font une coqueluche en général non typique, souvent non diagnostiquée, et contaminent les très jeunes nourrissons avant qu'ils aient achevé la série vaccinale (Wirsing von König et coll., 1995). C'est pour réduire ce pool de grands enfants réceptifs qu'un rappel tardif à 11-13 ans a été introduit dans le calendrier vaccinal 1998 (DGS, 1998a). Ce rappel n'avait pas été introduit avec un vaccin à germes entiers en raison de l'augmentation de la fréquence des effets secondaires de ce vaccin avec l'âge. Une étude américaine a en particulier montré la très mauvaise tolérance du vaccin à germes entiers chez l'adulte (Linnemann et coll., 1975). La disponibilité en France depuis le début 1998 de nouveaux vaccins acellulaires, mieux tolérés, a permis l'ajout dans le calendrier de vaccination d'un rappel. L'âge de 11-13 ans a été choisi sur la base des données épidémiologiques montrant une efficacité d'au moins 92 % de 4 doses de vaccin à germes entiers (3 doses en primovaccination plus un rappel à 16-18 mois) jusqu'à l'âge de 12 ans (Baron et coll., 1998).

Perspectives

L'addition d'autres rappels sera peut-être nécessaire si le nouveau rappel à 11-13 ans s'avère insuffisant pour contrôler le réservoir constitué par de jeunes adultes. En effet, la durée d'immunité conférée par les vaccins acellulaires n'est pas connue à ce jour mais les données issues des essais cliniques vont plutôt dans le sens d'une durée de protection moindre en comparaison avec les vaccins à germes entiers (Plotkin et Cadoz, 1997 ; Simondon et coll., 1997 ; Salmaso et coll., 1998). La surveillance épidémiologique, en particulier à travers le réseau RENACOQ permettra de déterminer le besoin de rappels additionnels.

Une large utilisation du vaccin acellulaire à 16-18 mois pourrait de plus conduire à introduire un rappel supplémentaire à 6 ans, si la durée de protection conférée par le vaccin acellulaire commercialisé en France s'avérait inférieure à celle du vaccin à germes entiers.

Enfin, même dans l'hypothèse où un vaccin acellulaire obtiendrait une autorisation de mise sur le marché en primovaccination, il paraît plus pertinent, au vu des données disponibles et dans le contexte épidémiologique actuel, de

privilégier l'utilisation du vaccin à germes entiers afin d'accorder aux nourrissons la meilleure protection possible. En effet, les meilleurs vaccins à germes entiers, dont celui utilisé en France, paraissent induire en primovaccination une meilleure protection que celle conférée par les vaccins acellulaires (Simondon et coll., 1997 ; Miller et Eskola, 1998). En termes de tolérance, la supériorité des vaccins acellulaires porte essentiellement sur les effets secondaires fréquents et bénins, la différence concernant des effets secondaires plus rares n'étant pas établie (Plotkin et Cadoz, 1997). Enfin, l'association suspectée entre vaccin coquelucheux à germes entiers et dommages neurologiques graves ou permanents n'a pas été confirmée. L'ensemble de ces éléments a conduit le groupe consultatif européen de la vaccination de l'OMS à recommander qu'en l'état actuel des connaissances, le vaccin à germes entiers reste le vaccin privilégié des programmes de vaccination européens (OMS, 1997a).

Vaccination contre la poliomyélite

En 1988, l'objectif d'une éradication de la poliomyélite en l'an 2000 a été adopté par l'Assemblée mondiale de la santé de l'OMS. Cet objectif est en bonne voie d'être atteint à l'échéance prévue ou dans les premières années du prochain millénaire grâce à une très importante mobilisation de la communauté internationale et des autorités nationales, qui s'est traduite par la conduite de Journées nationales de vaccination dans pratiquement tous les pays où les virus de la poliomyélite circulaient encore.

Dans la région européenne, alors que plus de 500 cas étaient notifiés chaque année au début des années quatre-vingt, seuls 7 cas ont été notifiés en 1997 provenant de deux pays (OMS, 1998b). En France, le dernier cas de poliomyélite autochtone date de 1989. Depuis, un seul cas importé a été diagnostiqué, survenu en 1995 chez un Français mal vacciné de retour d'un séjour en Afrique (Guérin et coll., 1997). Un rapport est en cours d'élaboration par une Commission nationale de certification de l'éradication de la poliomyélite, qui sera soumis en 1999 à la Commission européenne de certification de l'éradication de la poliomyélite.

Perspectives

Au niveau mondial, la certification de l'éradication de la poliomyélite ne pourra se faire que trois ans après le dernier isolement de poliovirus sauvage. Trois années supplémentaires au moins seront également nécessaires avant l'interruption généralisée de la vaccination antipoliomyélite qui en tout état de cause ne pourra pas intervenir avant 2007.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur les modalités d'interruption de la vaccination. Un arrêt simultané de la vaccination dans l'ensemble des pays pourrait être précédé d'une phase de transition au cours de laquelle le vaccin

polio oral, actuellement utilisé dans l'immense majorité des pays, serait remplacé par le vaccin polio injectable utilisé en France et dans quelques pays européens. Si ce scénario était adopté, il ne devrait pas conduire, dans la phase de prééradication, à des modifications de la stratégie de vaccination antipoliomyélite française.

Cependant, l'atteinte, à l'aube du prochain millénaire, de l'objectif d'éradication de la poliomyélite reste assujettie au maintien de l'engagement politique et financier des pays et de la communauté internationale.

Vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

Cette vaccination a été introduite dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 1992. Les données du réseau de laboratoires de microbiologie hospitaliers EPIBAC montrent la réduction très importante de l'incidence des méningites de l'enfant dues à Hib depuis cette date. Elles confirment également l'absence d'augmentation des méningites dues à d'autres sérotypes d'*H. influenzae* (RNSP, 1997). Enfin, elles sont en faveur, comme cela a été montré dans d'autres pays européens (Angleterre, Finlande), d'un effet de la vaccination sur le portage, entraînant un effet indirect de protection des enfants non vaccinés (Peltola et coll., 1992 ; Teare et coll., 1994). Ceci est attesté par la tendance à la décroissance du nombre de méningites chez les enfants de moins de 3 mois, trop jeunes pour avoir été protégés par la vaccination et qui bénéficient de la réduction de la circulation d'Hib induite par la vaccination des enfants plus âgés.

Perspectives

L'expérience anglaise, où le calendrier comporte 3 doses à 2, 3 et 4 mois sans rappel dans la seconde année de vie, plaide en faveur de l'inutilité de ce dernier : une récente publication a montré la persistance de la protection, avec des estimations d'efficacité de respectivement 99,1 %, 97,3 % et 94,7 % pour les trois premières années de vie (Booy et coll., 1997). Il pourrait être envisagé de supprimer le rappel à 16-18 mois dans le calendrier français. Cependant il serait probablement souhaitable de maintenir ce rappel en cas d'adoption d'un vaccin coquelucheux acellulaire en primovaccination avec les vaccins actuellement disponibles. En effet la combinaison au sein d'une même préparation vaccinale des composantes acellulaires et Hib induit une diminution de la réponse immunitaire vis-à-vis de la composante Hib (Eskola et coll., 1996).

Vaccination contre l'hépatite B

L'expérience de plusieurs pays ayant mis en place des stratégies de vaccination sélectives ciblées sur des groupes à risque a montré leur impact très limité sur l'incidence de l'infection dans la population générale, au-delà des limitations liées aux niveaux de couvertures vaccinales insuffisants atteints (Grosheide et van Damme, 1996). Ce phénomène est en grande partie lié à l'importance des contaminations survenant en dehors des groupes cibles traditionnels, en particulier à l'occasion d'une transmission hétérosexuelle.

C'est pourquoi l'Assemblée mondiale de la santé de l'OMS a ratifié en 1992 la proposition faite par le Groupe consultatif mondial de la vaccination de recommander les stratégies de vaccination dites « universelles » pour tous les pays, quel que soit le niveau d'endémicité de l'hépatite B. Ces stratégies consistent à vacciner l'ensemble des enfants d'une ou plusieurs tranches d'âge. Dans les pays où le taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale est d'au moins 2 %, la vaccination de routine des nourrissons est la stratégie la plus efficace. Dans les pays où le taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale est inférieur à 2 %, il est recommandé d'envisager la vaccination de tous les adolescents en plus ou à la place de la vaccination des nourrissons (OMS, 1992).

C'est dans ce contexte que la France, où le taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale est estimé entre 0,2 % et 0,5 % (Expertise collective INSERM, 1997), a ajouté en 1994, à la vaccination des groupes à risque, une campagne de vaccination ciblée sur les préadolescents en classe de 6^e. Dans le même temps, la vaccination était inscrite dans le calendrier du nourrisson, de telle sorte que l'on puisse interrompre la campagne menée en milieu scolaire après 10 ans, lorsque les premiers enfants vaccinés alors qu'ils étaient nourrissons auraient atteint l'âge du secondaire (DGS, 1995).

La vaccination des pré-adolescents a connu un très large succès puisque la couverture des enfants de 6^e pour les trois premières années scolaires a varié entre 75,0 % et 79,4 % (Baltagi et Seneterre, 1997). La promotion de la vaccination a cependant largement dépassé ses cibles puisque à la fin 1997 plus de 70 millions de doses de vaccin avaient été vendues et plus d'un tiers de la population française avait été vaccinée, dont 84 % depuis 1994 (SKB/SOFRES, 1998). La couverture dans la tranche d'âge des 16-20 ans, trop âgés pour avoir bénéficié de la campagne en milieu scolaire, était de 80 %. En revanche, la vaccination des nourrissons a été moins bien acceptée, la couverture vaccinale dans cette tranche d'âge étant voisine de 30 %.

Cependant, en raison de signalements à l'Agence du médicament de troubles neurologiques évoquant des poussées de sclérose en plaques dans les suites d'une vaccination hépatite B, une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée en 1994. Dans le cadre de cette enquête, trois études cas-témoins ont été menées chez l'adulte depuis 1994. Les résultats de ces trois études ne

permettent pas de confirmer l'association entre première atteinte démyélinisante centrale et vaccination hépatite B, mais ne permettent pas non plus de l'exclure (DGS, 1998c). En effet, les estimations auxquelles elles aboutissent toutes trois sont en faveur d'une légère augmentation du risque de première atteinte démyélinisante centrale après vaccination, mais sans que ces augmentations soient statistiquement significatives. Par ailleurs, les données des services de pharmacovigilance de l'Agence du médicament ne signalent aucun effet secondaire neurologique sévère chez des enfants âgés de moins de 7 ans, tranche d'âge dans laquelle plus de 6 millions de doses de vaccin de l'hépatite B ont été administrées. Pour l'ensemble des autres tranches d'âge, les taux d'incidence de première atteinte démyélinisante centrale attribuable à la vaccination, dans l'hypothèse d'une association causale avec la vaccination, restent inférieurs à 1 pour 100 000 vaccinés.

L'analyse bénéfices-risques réalisée à partir de ces données, pour la vaccination des préadolescents, a conclu à des bénéfices de la vaccination hépatite B supérieurs au risque potentiel de la vaccination. Quel que soit le scénario considéré, le risque potentiel reste inférieur aux bénéfices cumulés de la vaccination jusqu'à l'âge de 30 ans. Dans le scénario le plus favorable à la vaccination, le bénéfice de la vaccination a été estimé à 29 hépatites fulminantes et 147 cirrhoses ou hépato-carcinomes évités *versus* 1 à 2 première atteinte démyélinisante centrale induites par la vaccination. Dans le scénario le plus défavorable, pour un risque vaccinal similaire, la vaccination éviterait 3 hépatites fulminantes et 12 cirrhoses ou hépato-carcinomes (DGS, 1998c ; Lévy-Bruhl et coll., 1999).

Perspectives

L'absence de signalement d'effets indésirables neurologiques chez le nourrisson devrait conduire à renforcer le message de l'intérêt d'une vaccination la plus précoce possible, à un âge où elle est parfaitement tolérée et de plus particulièrement immunogène. La disponibilité, attendue prochainement, de vaccins hexavalents associant la valence hépatite B aux autres vaccinations du nourrisson devrait aider la couverture vaccinale du nourrisson à s'élever. De même, la suppression du rappel à 11 ans pour les sujets vaccinés alors qu'ils étaient nourrissons – décidée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) dans sa session du 17 juin 1998, sur proposition du Comité Technique des Vaccinations – devrait inciter les familles à ne pas différer la vaccination des nourrissons. Le CSHPF a en effet supprimé tous les rappels pour l'ensemble des groupes-cibles, à l'exception des insuffisants rénaux chroniques dialysés. Pour le personnel de santé et les autres sujets à haut risque d'exposition, vaccinés au-delà de l'âge de 25 ans, un rappel unique suivi d'une sérologie postvaccinale a été proposé, permettant de s'assurer de la présence d'anticorps à un niveau protecteur (DGS, 1998b).

Ces modifications reposent sur les données actuelles montrant que la durée de la protection, chez les sujets ayant séroconverti après 3 doses de vaccin,

dépasse 10 ans, voire 15 ans pour les études les plus anciennes, même si les taux d'anticorps décroissent en dessous du seuil de protection ou même deviennent indécélabes (West et Calandra, 1996). Ce phénomène est lié à l'induction d'une mémoire immunologique permettant, en cas de contact avec le virus, le déclenchement d'une réponse anamnétique protectrice. Les enfants étant d'excellents répondeurs à la vaccination hépatite B, avec des taux de séroconversion proches de 100 %, les rappels semblent inutiles chez eux. En revanche, la réponse à la vaccination diminuant avec l'âge, un contrôle de la qualité de la réponse des sujets à haut risque, vaccinés à l'âge adulte apparaît souhaitable. La poursuite du suivi des cohortes de sujets inclus dans les essais cliniques permettra de décider de l'éventuelle nécessité de rappel à plus long terme.

L'hypothèse non vérifiée mais non exclue par les enquêtes cas-témoins d'une possible association entre vaccination anti-hépatite B et première atteinte démyélinisante centrale aiguë ne devrait pas conduire à modifier la stratégie de vaccination de l'adulte. En effet, les indications actuelles pour cette tranche d'âge sont limitées aux sujets à risque d'infection par le virus de l'hépatite B, pour lesquels à titre individuel le bénéfice de la vaccination dépasse très largement le possible risque. De plus, lors de la même séance du CSHPF, la définition de ces groupes à risque a été revue dans l'esprit de limiter les indications de la vaccination aux sujets présentant un réel facteur de risque d'infection.

Il n'est pas possible à ce jour de conclure à une éventuelle responsabilité de la vaccination dans la survenue des quelques accidents neurologiques notifiés dans les suites d'une vaccination hépatite B chez les enfants de 7 à 15 ans. Cependant, le risque, s'il existe, est très inférieur aux bénéfices de la vaccination. La vaccination des préadolescents présente l'avantage par rapport à la vaccination des nourrissons d'avoir un impact épidémiologique plus rapide et d'être mieux perçue par les professionnels de santé et le public, comme en attestent les niveaux de couverture vaccinale obtenue dans les deux tranches d'âge. Le maintien de la seule vaccination des nourrissons et des sujets à risque aurait comme effet de diminuer la couverture des futurs sujets à risque si la couverture vaccinale chez le nourrisson ne s'élève pas rapidement. À moins de remettre en cause les objectifs de cette vaccination, qui s'inscrivent dans une perspective mondiale de contrôle voire d'élimination de l'hépatite B, la décision de suspension de la vaccination des préadolescents en milieu scolaire qui a été prise devra s'accompagner, si cette interruption devait durer, de mesures permettant le maintien de niveaux très élevés de couverture vaccinale chez les préadolescents, à travers la réalisation de la vaccination hépatite B par d'autres structures, en particulier le secteur libéral. Ce n'est que lorsqu'une couverture vaccinale très élevée chez le nourrisson aura été également atteinte qu'il pourra être envisagé de mettre fin à la vaccination des préadolescents ou de la limiter au rattrapage des enfants non vaccinés.

Vaccination contre la rougeole

Les trois maladies contre lesquelles protège le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole, présentent les caractéristiques des maladies éradicables, en particulier l'absence d'hôte autre que l'homme. C'est pourquoi l'OMS/EURO, en 1993, s'était fixé comme objectif à l'horizon 2000 l'élimination de la rubéole congénitale ainsi que la réduction de l'incidence de la rougeole et des oreillons à moins de 1 cas pour 100 000 habitants (tableau 4.I).

Cependant, les progrès réalisés vers l'éradication de la poliomyélite, de même que les résultats très encourageants des actions menées en vue d'interrompre la transmission de la rougeole dans les Amériques, permettent actuellement d'envisager son élimination (De Quadros et coll., 1996 ; Olive et coll., 1997). Un groupe international d'experts, réuni sous les auspices de l'OMS, de la « *Pan American Health Organization* » et des CDC en juillet 1996, a conclu que l'éradication de la rougeole était techniquement possible à l'aide des vaccins actuels (CDC, 1997a). Les instances techniques de l'OMS/EURO ont proposé en 1997 un objectif d'élimination de la rougeole en 2007, objectif entériné par le Comité régional de l'OMS en 1998 (tableau 4.I).

La France s'est préparée à cette perspective en intégrant en 1996 une revaccination contre la rougeole sous la forme d'une seconde dose de vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole recommandée à 11-13 ans (DGS, 1996a). En effet, même lorsqu'une couverture vaccinale très élevée, voire proche de 100 %, est atteinte pour la première dose, la faible proportion des individus non vaccinés et les échecs de la vaccination (5 % à 10 % des sujets vaccinés) permettent l'accumulation des sujets réceptifs qui empêche l'élimination de la maladie. La seconde dose, en rattrapant ces échecs, diminue la proportion de sujets réceptifs dans la population de telle sorte que ce paramètre reste de manière permanente au-dessous du seuil épidémique ou seuil d'immunité de groupe. Là réside la justification principale de la revaccination qui ne constitue pas un rappel de l'immunité des sujets déjà vaccinés. En effet, les données actuellement disponibles plaident en faveur d'une durée très longue de l'immunité postvaccinale, lorsqu'il y a eu seroconversion (CDC, 1997c). Il est de plus établi que la très grande majorité des sujets pour lesquels la première dose n'a pas induit de seroconversion répondent à une seconde vaccination (Johnson et coll., 1996 ; Poland et coll., 1997). Cette seconde dose constitue également une seconde occasion de vaccination pour les enfants n'ayant pas reçu la première dose. En France, cette seconde dose a été instaurée dans un premier temps à 11-13 ans sur la double justification, d'une part de l'existence dans le calendrier vaccinal d'une indication de vaccination contre les oreillons et la rubéole à cet âge, d'autre part du souhait de protéger les préadolescents dépourvus d'immunité naturelle ou vaccinale.

Cependant, un récent travail de modélisation a montré qu'en cas de maintien du niveau actuel de couverture vaccinale, qui stagne entre 80 % et 85 % à 2 ans, ce calendrier ne permettrait pas d'éliminer la rougeole (Lévy-Bruhl et

coll., 1997). De plus, il a montré que la tendance au déplacement de la maladie vers des tranches d'âge plus élevées, déjà mise en évidence par le Réseau-sentinelles depuis plusieurs années (Chauvin et Valleron, 1994), se poursuivrait ; or la fréquence des complications et le taux de létalité augmentent avec l'âge de survenue de la maladie (Ramsay et coll., 1994). Le modèle a également montré que, pour un même niveau de couverture, l'interruption de la transmission sera d'autant plus facile que la première dose sera administrée tôt après la disparition des anticorps maternels transmis et que la seconde dose sera administrée tôt après la première dose. Cette dernière propriété s'explique par le fait que le rattrapage plus précoce des échecs vaccinaux et d'une certaine fraction des sujets n'ayant pas été vaccinés dans la seconde année de vie, maintient la proportion de sujets réceptifs en deçà du seuil d'immunité de groupe nécessaire à l'interruption de la transmission.

C'est pourquoi le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a décidé en 1997 d'abaisser l'âge de la seconde dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole entre 3 et 6 ans, mesure intégrée dans le calendrier vaccinal 1998. Pour les enfants n'ayant pas été vaccinés au moins une fois, un rattrapage a également été instauré à 11-13 ans dans ce calendrier vaccinal, afin de limiter la fraction de grands enfants restant réceptifs à la maladie (DGS, 1998a). Pour les enfants ayant reçu une dose de vaccin rougeoleux à l'entrée en collectivité avant l'âge de 1 an, deux doses ultérieures de vaccin rougeole-oreillons-rubéole sont également recommandées.

Perspectives

Si ce nouveau calendrier est plus conforme à l'objectif d'élimination, il n'en reste pas moins que les niveaux actuels de couverture restent très inférieurs aux niveaux requis pour interrompre la circulation du virus de la rougeole. En effet, une couverture supérieure à 95 % avec la première dose est nécessaire. L'élévation de la couverture vaccinale dans la seconde année de vie reste donc la priorité, et des stratégies additionnelles de promotion et d'offre alternative de cette vaccination seront probablement nécessaires. Si l'interruption de la transmission virale n'est pas obtenue rapidement, la survenue de plus en plus fréquente de cas sévères chez les adolescents et les adultes jeunes pourrait conduire à la décision de mener des campagnes de rattrapage ciblées sur les tranches d'âge où persiste une proportion importante de sujets réceptifs.

Vaccinations contre la rubéole et les oreillons

La logique qui vient d'être exposée pour la rougeole est également applicable aux deux autres antigènes du vaccin triple qui bénéficient, depuis l'instauration de la seconde dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole en 1996, d'un calendrier vaccinal identique à celui de la rougeole (DGS, 1996a). Les récentes épidémies de rubéole qui ont sévi dans les armées et l'augmentation

concomitante du nombre d'infections rubéoleuses durant la grossesse, identifiée par le réseau de surveillance de laboratoires RENARUB, témoignent de la situation préoccupante du niveau de contrôle de la rubéole en France (Eono et coll., 1995 ; Robain et coll., 1995). Comme pour la rougeole, l'insuffisance de la couverture vaccinale laisse une proportion importante de jeunes enfants réceptifs qui, du fait de la réduction de la circulation des virus liée à la vaccination, peuvent atteindre l'adolescence sans avoir été en contact avec le virus. Il est donc nécessaire de poursuivre, voire d'intensifier, le rattrapage des jeunes filles de 16-18 ans non vaccinées et des femmes non immunisées jusqu'à 45 ans.

Si les mesures nécessaires à l'élévation de la couverture vaccinale sont mises en œuvre avec succès, la meilleure efficacité clinique de la vaccination anti-rubéoleuse par rapport à celle de la rougeole, associée à un moindre niveau d'immunité de groupe nécessaire à l'interruption de la circulation virale, pourrait conduire à éliminer la rubéole avant la rougeole.

Pour les oreillons, le seuil d'immunité de groupe nécessaire à l'interruption de la circulation virale est probablement intermédiaire entre ceux de la rougeole et de la rubéole, mais l'efficacité clinique de la vaccination est moindre que celle des deux autres antigènes (tableau 4.II). Comme pour la rougeole, des niveaux très élevés de couverture seront donc nécessaires pour éliminer cette maladie. L'expérience de pays comme la Finlande, où des couvertures supérieures à 95 % pour les deux doses ont été atteintes, confirme néanmoins la possibilité d'élimination des trois maladies (Peltola et coll., 1994).

Tableau 4.II : Efficacité vaccinale et immunité de groupe.

	Rougeole	Oreillons	Rubéole
Efficacité sérologique	> 95 %	> 95 %	> 95 %
Efficacité clinique	90 - 95 %	< 85 %	95 %
Seuil immunité de groupe	> 90 %	85 - 90 %	80 - 85 %

Perspectives

En l'absence de stratégie mondiale d'éradication de la rubéole et des oreillons, maladies qui ne font pas l'objet d'une vaccination systématique dans les pays en développement, la vaccination contre ces deux maladies ne pourra être interrompue, même après atteinte de l'objectif d'élimination au niveau régional.

Vaccination contre la grippe

Il s'agit de la seule vaccination, à l'exception des rappels des vaccinations de l'enfance, qui soit actuellement recommandée pour tous les adultes au-delà d'un certain âge (70 ans). En France, l'obtention d'une couverture vaccinale satisfaisante dans cette tranche d'âge, estimée à 68 % (CNAMTS, 1997), a été favorisée par la gratuité du vaccin pour les personnes âgées. La composition du vaccin est réactualisée chaque année au niveau international, en fonction des souches de virus grippaux circulantes.

Perspectives

Les modifications attendues en matière de vaccination contre la grippe portent essentiellement sur la mise au point de nouveaux types de vaccins permettant d'en améliorer l'efficacité. Les principales pistes explorées sont :

- la modification de l'adjuvant ;
- les vaccins issus de la recombinaison génétique ;
- les vaccins reposant sur la technologie de l'ADN nu.

De plus, le vaccin vivant atténué adapté au froid, développé en Russie il y a environ 30 ans et administrable par spray nasal, a été testé chez l'enfant. Il s'est montré bien toléré et efficace dans la prévention de la grippe et des otites moyennes qui la compliquent. Son intégration dans le calendrier vaccinal de l'enfant apparaît envisageable dans l'avenir (Glezen, 1996). Cependant son efficacité dans le contrôle des épidémies fait encore l'objet d'études.

Vaccination contre la varicelle

En France, le vaccin contre la varicelle est réservé à l'usage hospitalier. Il n'est recommandé que pour les sujets souffrant de déficit immunitaire, indication pour laquelle son utilisation se heurte à la contrainte de la nécessité de vacciner en période de rémission et a tendance à décroître de par les progrès de la thérapeutique antivirale.

Aux États-Unis, la vaccination a été intégrée dans le calendrier de vaccination du nourrisson en 1996, accompagnée d'un rattrapage jusqu'à 13 ans des enfants plus grands sans antécédents de maladie. Au-delà, la vaccination est recommandée pour certaines populations à risque (personnel de santé, personnes vivant dans l'entourage d'enfants immunodéprimés) et peut être envisagée pour d'autres catégories de sujets (instituteurs, personnels de crèches, femmes en âge de procréer...), voire pour l'ensemble des adolescents et adultes non immunisés (CDC, 1996a ; Holmes, 1996). La justification de cette politique a reposé sur des arguments épidémiologiques (Wharton, 1996), sur des résultats de travaux de modélisation (Halloran et coll., 1994) et sur des arguments d'ordre économique (Lieu et coll., 1994). Cette dernière étude

avait en effet montré que la mise en œuvre à large échelle de la vaccination des enfants d'âge préscolaire offrait un solde positif, si l'on prenait en compte le coût des journées de travail perdues par les parents.

L'utilisation de ce vaccin en routine chez l'enfant soulève cependant plusieurs questions :

- Un phénomène analogue à celui observé pour la rougeole conduirait, en cas de couverture vaccinale insuffisamment élevée, à une élévation de l'âge moyen des cas et donc à une augmentation de la fréquence des formes sévères de la maladie, avec en particulier un risque de voir survenir de redoutables varicelles congénitales, à l'occasion de l'infection des femmes durant une grossesse. Un travail de modélisation a néanmoins montré que la transmission virale liée aux cas de zona pouvait réduire cette tendance de la vaccination à augmenter l'âge de survenue de la maladie (Fergusson et coll., 1996).
- La durée de l'immunité conférée par le vaccin est inconnue. Si celle-ci ne dure pas toute la vie, il existe un risque important, en l'absence de rappel, de voir apparaître des varicelles de l'adulte.
- Même si le risque de zona après vaccination chez les sujets sans antécédent de varicelle apparaît diminué, l'impact d'une réduction importante de la circulation du virus varicelle/zona – liée à une vaccination à grande échelle – sur l'incidence du zona chez les sujets ayant fait une varicelle dans l'enfance est encore inconnu.

Perspectives

Le Groupe consultatif européen de l'OMS/EURO pour la vaccination, lors de sa réunion de janvier 1998, a émis l'avis suivant : la vaccination antivaricelle présente un intérêt certain pour les adolescents et les adultes non immunisés présentant un risque particulier de contracter ou de diffuser la maladie (malades leucémiques en rémission, personnels de santé). Elle peut être envisagée dans le calendrier du nourrisson, à la condition qu'une couverture d'au moins 90 % puisse être atteinte. Enfin, la possibilité de vacciner les personnes âgées dans une optique de prévention du zona pourrait être envisagée (OMS, 1998c).

En France, il paraît peu probable, au vu de l'expérience actuelle avec la vaccination rougeole-oreillons-rubéole, et s'agissant d'une maladie plus bénigne que la rougeole, que la couverture atteigne un niveau suffisamment élevé pour que le risque d'une augmentation du nombre de cas chez les adultes puisse être écarté.

C'est sur cette argumentation que la récente conférence de consensus sur la prise en charge des infections à virus varicelle-zona a conclu au caractère non souhaitable de la vaccination antivaricelle généralisée, et a proposé une vaccination sélective des enfants atteints de cancer et de leur entourage ainsi que du personnel de santé (SPILF, 1998). La vaccination sélective d'autres catégories d'adolescents et d'adultes réceptifs, en particulier ceux au contact

de jeunes enfants, pourrait être envisagée prochainement, à condition qu'une autorisation de mise sur le marché incluant de telles indications soit obtenue. La vaccination des sujets âgés destinée à prévenir le zona pourra être également envisagée si les essais cliniques actuellement en cours s'avèrent concluants.

Vaccination contre les infections à pneumocoque

Le vaccin pneumococcique actuellement commercialisé en France est un vaccin polysaccharidique induisant une immunité T-indépendante, non effective dans les premiers mois de vie et ne conférant pas de mémoire immunitaire. Ce vaccin n'est donc pas efficace avant l'âge de 18 mois et la protection conférée ne dépasse pas 5 ans. Par conséquent, ce vaccin ne peut pas être recommandé chez le nourrisson, bien que les méningites à pneumocoque représentent actuellement environ un tiers des méningites bactériennes chez les enfants de moins de 5 ans (RNSP, 1997). Le vaccin n'est aujourd'hui recommandé que pour des groupes à risque particuliers, liés à l'existence de pathologies sous-jacentes ou de terrains débilissants.

L'indication de la vaccination antipneumococcique pour tous les sujets âgés n'a pas été retenue à ce jour en France. Une récente publication a revu les politiques en la matière dans les pays de l'Union européenne : sur 13 pays pour lesquels l'information était disponible, seuls cinq ont intégré la vaccination des sujets âgés dans leur calendrier (Fedson, 1998). L'absence de consensus sur les indications de ce vaccin est essentiellement liée aux inconnues qui persistent concernant son efficacité. Il est aujourd'hui admis que l'efficacité de la vaccination est établie dans la prévention des formes invasives chez les personnes âgées immunocompétentes et se situe, selon les études, entre 50 % et 80 % (Shapiro et coll., 1991 ; Butler et coll., 1993) ; mais qu'il n'existe pas de preuve de son efficacité dans la prévention des pneumonies sans bactériémie associée chez les sujets âgés (Fine et coll., 1994 ; CDC, 1997b ; Ortqvist, 1998).

Perspectives

En France une réflexion, incluant une étude médico-économique, est actuellement en cours afin de déterminer si la prévention des formes invasives d'infections à pneumocoque chez les sujets âgés n'appartenant pas aux groupes à risque déjà ciblés par la vaccination justifie un élargissement des indications de cette vaccination. Une analyse similaire a conclu que la vaccination des sujets de plus de 65 ans présentait un solde positif dans le contexte des États-Unis où le coût de la vaccination est moindre (Sisk et coll., 1997). Une alternative pourrait consister à élargir les groupes cibles de la vaccination.

En tout état de cause, la problématique actuelle de cette vaccination sera entièrement modifiée lorsque les vaccins pneumococciques conjugués actuellement en cours d'expérimentation seront commercialisés. En effet la technique de conjugaison permettra de conférer au vaccin pneumococcique les propriétés d'un vaccin T-dépendant, en particulier l'efficacité dès les premiers mois de vie et l'induction d'une mémoire immunologique permettant un effet rappel. Il pourra alors être envisagé d'inclure cette nouvelle vaccination dans le calendrier du nourrisson et du sujet âgé, en fonction des performances des nouveaux vaccins suivant l'âge et le statut immunitaire du sujet vacciné.

Vaccination contre les infections à méningocoque

La problématique actuelle de la vaccination antiméningococcique est assez proche de celle de la vaccination antipneumococcique : le vaccin contre les méningocoques de types A + C disponible est également un vaccin polysaccharidique induisant une immunité T-indépendante. Il n'est donc pas efficace avant 18 mois pour le type C et la protection conférée ne dure que 3 ans environ. De plus, en France les sérogroupes A et C ne représentent que respectivement 2 % et 33 % des isollements de méningocoques pour la période 1990-1995 (RNSP, 1997), et il existe un risque, au moins théorique, en cas de vaccination massive de remplacement des souches C par des souches B.

Aucun pays industrialisé n'utilise ce vaccin en vaccination de routine. En revanche, il est utilisé, en France comme ailleurs, comme mesure de contrôle autour d'un cas d'infection à méningocoque de groupe A ou C, en complément de la chimio-prophylaxie de contact (DGS, 1990). Il est également recommandé en France pour les voyageurs se rendant en zone d'endémie et est administré aux jeunes hommes faisant leur service militaire. Certains pays ont récemment réalisé des actions de vaccination en réponse à la survenue de cas groupés d'infections à méningocoque C (De Wals et coll., 1996 ; Expertise collective INSERM, 1996).

Perspectives

Elles sont similaires à celles du vaccin pneumococcique, avec l'espoir d'une commercialisation dans les prochaines années de vaccins méningococciques conjugués, actuellement en cours d'expérimentation. Vaccin très attendu, il sera probablement, lorsque toutes les questions en suspens seront résolues (durée d'immunité, interaction avec d'autres vaccinations infantiles, nombre de doses nécessaires...), intégré rapidement dans le calendrier de vaccination du nourrisson avec probablement un rattrapage pour les enfants plus âgés. Cependant, cette vaccination ne permettra pas d'éliminer l'ensemble des méningites à méningocoque, dans la mesure où il n'y a actuellement pas

d'espoir de mise au point rapide d'un vaccin efficace contre les méningocoques de type B, de par les difficultés d'induire une réponse immunologique protectrice et les risques de production d'auto-anticorps.

Vaccination contre l'hépatite A

La mise sur le marché en France en 1992 d'un vaccin contre l'hépatite A, très sûr et très immunogène, a conduit les autorités de santé publique à recommander son usage pour un certain nombre de professions ou situations à risque élevé d'infection ou de transmission de l'infection (DGS, 1995). De nouvelles indications ont été ajoutées lors de révisions ultérieures du calendrier vaccinal (DGS, 1996a, 1998a). D'un point de vue épidémiologique, on assiste à une réduction importante de la circulation du virus dans la population générale, liée aux progrès de l'hygiène et de l'assainissement : la prévalence des anticorps antihépatite A chez les appelés du service national est par exemple passée de 50 % en 1978 (Joussemet et coll., 1991) à 10 % en 1997. Or la proportion des formes symptomatiques et le taux de létalité due aux formes fulminantes augmentent avec l'âge de survenue de l'infection. Ainsi, au fur et à mesure que la fréquence de l'infection diminue, sa gravité potentielle pour ceux qui en seront atteints augmente. Cette situation justifie la recommandation de vaccination des voyageurs se rendant dans des régions de haute endémicité pour l'hépatite A.

Une stratégie d'élimination de la maladie est théoriquement envisageable (Buisson, 1993). Cependant, le recul est encore insuffisant pour estimer la durée de la protection conférée par la vaccination. De même, les données manquent encore pour proposer certaines recommandations, en particulier pour la prévention de la maladie après exposition au virus de l'hépatite A. Une protection en postexposition serait d'autant plus intéressante que les immunoglobulines spécifiques, qui étaient utilisées comme mesure de contrôle autour d'un cas, ne sont plus disponibles en France depuis 1995.

Perspectives

Même si le vaccin s'avérait capable de conférer une immunité de très longue durée, l'intégration de la vaccination antihépatite A dans le calendrier vaccinal du nourrisson, dans une perspective d'élimination de la maladie, devrait faire l'objet d'un examen attentif, prenant en compte des paramètres épidémiologiques et économiques. Le bénéfice d'une éventuelle vaccination généralisée, en termes de mortalité évitée, serait très faible et lié exclusivement aux très rares formes fulminantes. En effet, à la différence du virus de l'hépatite B, celui de l'hépatite A ne provoque pas d'infection chronique du foie.

Cependant deux évolutions de la stratégie actuelle de vaccination peuvent être envisagées :

- un élargissement de la définition des groupes à risque devant bénéficier de la vaccination ;
- une large utilisation de la vaccination à l'occasion de cas groupés ou d'épidémies.

En ce qui concerne de nouveaux groupes à risque, les données disponibles ne plaident pas en faveur de l'inclusion du personnel soignant, ni des enfants d'âge préscolaire entrant en collectivité. En revanche, les sujets atteints d'hépatopathies chroniques, en particulier les sujets infectés par le virus de l'hépatite B bénéficieraient d'une protection contre l'hépatite A (Keeffe, 1995), de même que les sujets souffrant d'une hépatite chronique due au virus de l'hépatite C pour lesquels une récente publication conclut à un risque accru d'hépatite A fulminante (Vento et coll., 1998).

L'impact d'une vaccination à l'occasion de phénomènes épidémiques est encore mal connu. Une couverture vaccinale élevée, atteinte rapidement, dans des communautés bien définies où la prévalence de la maladie est élevée, s'est avérée efficace. Cependant, ces résultats ne peuvent être généralisés à l'ensemble des situations épidémiques (CDC, 1996b).

Vaccination contre les infections à rotavirus

Cette vaccination correspond à une situation particulière, dans la mesure où aucun vaccin n'est encore disponible en France. Cependant une procédure d'autorisation de mise sur le marché pour un vaccin antirotavirus réassortant tétravalent est en cours au niveau européen et devrait permettre une commercialisation en France en 1999. La question de l'intégration dans le calendrier du nourrisson de la vaccination contre le rotavirus est donc d'actualité.

Il n'y a pas de données permettant de quantifier de manière précise le poids épidémiologique des diarrhées à rotavirus en France. Cependant un certain nombre d'indicateurs indirects permettent de se faire une idée de la part des rotaviroses dans les diarrhées sévères de l'enfant. En particulier, il a été estimé à partir des données du Département d'information médicale du CHU de Tours que 10 % des hospitalisations chez les moins de 15 ans étaient liées à une diarrhée aiguë (Desenclos et coll., 1999). D'autre part, 30 % à 50 % environ des diarrhées conduisant à l'hospitalisation sont dues au rotavirus, voire plus lors du pic épidémique hivernal (Hebert et Caillet, 1984 ; N'Dakor-tamanda et coll., 1990 ; Branger et coll., 1993). Le nombre de décès d'enfants imputables au rotavirus chaque année en France n'est cependant pas connu.

Le vaccin rotavirus n'empêche pas l'infection mais agit essentiellement en diminuant la gravité de la maladie. Les données publiées à ce jour ont permis d'estimer à au moins 90 % l'efficacité du vaccin dans la prévention des diarrhées sévères à rotavirus et au moins 50 % dans la prévention de toutes les diarrhées à rotavirus (Vesikari, 1997). Dans ces conditions, l'utilisation à

large échelle de ce vaccin aurait un impact très important sur la réduction du nombre de journées d'hospitalisation dans les services de pédiatrie et sur la réduction des coûts liés à la prise en charge des diarrhées sévères. Cette vaccination réduirait l'incidence des diarrhées nosocomiales pendant la période épidémique hivernale qui coïncide avec celle d'infections respiratoires, en particulier liées au VRS (virus respiratoire syncytial), responsables de nombreuses hospitalisations.

Perspectives

Une éventuelle décision d'intégration de la vaccination antirotavirus dans le calendrier du nourrisson devra cependant également prendre en compte le coût de la vaccination, pour le public ou l'assurance-maladie, et son effet très limité sur l'incidence de l'infection. De plus son acceptabilité par le corps médical et le public devra faire l'objet d'un examen attentif. En effet, bien qu'administrable par voie orale et pouvant être associé aux autres vaccins pédiatriques, l'acceptabilité de ce vaccin risque d'être limitée par différents facteurs : son prix, la fréquence des cas de fièvre (environ 30 %) survenant essentiellement après la première prise (Joensuu et coll., 1997), et la perception de bénignité qui entoure généralement les diarrhées du nourrisson. Une meilleure connaissance des souches circulant en France ainsi que de l'épidémiologie de la maladie, incluant une estimation du nombre de décès évitables par la vaccination, paraît un préalable utile à la décision.

En conclusion, pour les vaccinations actuellement dans le calendrier et s'adressant à l'ensemble d'une tranche d'âge, trois types de situations peuvent être identifiées.

Les vaccinations pour lesquelles aucune modification de place dans le calendrier ne semble devoir intervenir, au moins à court terme : il s'agit des vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la grippe ainsi que contre la rubéole et les oreillons.

- Les vaccinations pour lesquelles des modifications mineures, portant essentiellement sur la fréquence des rappels sont envisageables : il s'agit des vaccinations contre la coqueluche, pour laquelle des rappels additionnels chez l'adulte seront peut-être nécessaires, de la vaccination contre Hib, pour laquelle le rappel à 16-18 mois pourrait être supprimé et de la vaccination contre l'hépatite B, pour laquelle le rappel à 11 ans des sujets vaccinés dans la première année de vie a été supprimé en 1998.
- Les vaccinations appelées à terme à disparaître : il s'agit essentiellement de celles qui auront permis l'éradication de la maladie contre laquelle elles protègent. La vaccination antipoliomyélitique pourrait être, après la vaccination antivariolique, la prochaine à être totalement interrompue à l'échelle mondiale d'ici une dizaine d'années. Les priorités en matière de vaccination au niveau international se tourneront alors probablement vers l'éradication de la rougeole. Le BCG correspond à une situation différente ; son éventuelle restriction

à des groupes à risque, voire son interruption définitive est liée à son efficacité limitée, sa tolérance imparfaite dans un contexte de faible incidence de la tuberculose, maladie pour laquelle la vaccination ne représente qu'un des outils de lutte, au côté du dépistage et de la prise en charge précoce des cas.

Ces modifications, combinées aux priorités de santé publique en matière de vaccination de la prochaine décennie, et à la disponibilité attendue prochainement de nouveaux vaccins ou de nouvelles combinaisons vaccinales, permettent d'envisager l'avenir du calendrier vaccinal.

Le calendrier vaccinal de l'enfant de demain pourrait comprendre :

- Un vaccin hexavalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio-Hib-hépatite B. La composante coqueluche pourrait être introduite sous la forme d'un vaccin acellulaire, à condition que les incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la durée de protection conférées par ces vaccins, ainsi que sur l'interférence entre les composantes coqueluche acellulaire et Hib, soient levées dans un sens favorable. À l'horizon 2010, la composante polio pourrait être retirée, si l'objectif d'éradication est atteint selon le calendrier prévu.
- Éventuellement un vaccin anti-rotavirus si les ratios coût-efficacité et coût-avantage apparaissent favorables.
- Un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à condition qu'une couverture vaccinale très élevée puisse être obtenue et que de nouvelles données sur la durée de protection conférée par une vaccination antivarielle de routine des enfants et sur son impact sur l'incidence du zona soient disponibles.
- Un vaccin combiné, conjugué, contre la méningite associant les valences méningocoque et pneumocoque.

En ce qui concerne l'adolescent et l'adulte, peu de modifications sont à prévoir, si ce n'est :

- D'éventuels rappels additionnels contre la coqueluche avec les vaccins acellulaires.
- La vaccination antivarielle de tous les adolescents et adultes réceptifs ou au moins de ceux appartenant à certains groupes à risque pour eux-mêmes ou leur entourage.
- Une éventuelle extension des indications de la vaccination antipneumococcique, soit avec le vaccin actuel, soit avec de nouveaux vaccins conjugués.
- La poursuite du rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B chez les préadolescents, accompagné de la suppression des rappels.
- Un élargissement des groupes ou situations à risque indiquant la vaccination contre l'hépatite A.
- Un rattrapage chez les adolescents de la vaccination antiméningococcique avec les nouveaux vaccins conjugués A + C, lorsqu'ils seront commercialisés.
- Le renforcement du rattrapage de la vaccination rubéole, probablement associée à la vaccination rougeoleuse.
- Le maintien en état de la vaccination contre la grippe.

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. La campaña de vacunación frente al meningococo C : resultados y primera evaluación. *Bol Epidemiol Semanal* 1996, **4** : 393-397
- BALTAGI J, SENETERRE E. La vaccination des élèves de sixième des collèges contre l'hépatite B. *Actualité et Dossier en Santé Publique* 1997, **20** : 7-10
- BARON S, BEGUE P, DESENCLOS JC, DRUCKER J. Évaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France en 1993-1994. *Bull Épidémiol Hebd* 1995, **19** : 83-85
- BARON S, HAEGHEBAERT S. Épidémiologie de la coqueluche en France : 30 ans après la généralisation de la vaccination. *Médecine Thérapeutique/Pédiatrie* 1999, hors série janvier : 5-11
- BARON S, NJAMKEPO E, GRIMPEL E, BEGUE P, DESENCLOS JC et coll. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994 : thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1998, **17** : 412-418
- BÉGUE P, GRIMPEL E, ROURE C, GUISON N. La coqueluche en France : nécessité de la mise en place d'une surveillance. *Bull Épidémiol Hebd* 1992, **48**
- BOOY R, HEATH PT, SLACK MPE, BEGG N, MOXON ER. Vaccine failures after primary immunisation with *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine without booster. *Lancet* 1997, **349** : 1197-1202
- BRANGER B, VAILLANT JM, JEHAN P, BROUHARD J, DAGORNE M et coll. Infections nosocomiales à rotavirus en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1993, **50** : 831-834
- BUISSON Y. Faut-il vacciner contre l'hépatite A ? *La Lettre de l'Infectiologue* 1993, **8**
- BUTLER JC, BREIMAN RE, JOHN F. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. *JAMA* 1993, **270** : 1826-1831
- CDC (Centers for Disease Control). Prevention of varicella : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996a : **45** (RR11) : 1-36
- CDC (Centers for Disease Control). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996b, **45** (RR15) : 1-30
- CDC (Centers for Disease Control). Measles eradication : recommendations from a meeting Cosponsored by the World Health organization, the Pan American Health Organization, and CDC. *MMWR* 1997a, **46** (RR11) : 1-20
- CDC (Centers for Disease Control). Prevention of pneumococcal disease : recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices. *MMWR* 1997b, **46** (RR8) : 1-24
- CDC (Centers for Disease Control). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book, 4^e Edition, September 1997c
- CHAUVIN P, VALLERON AJ. Dix années de surveillance de la rougeole en France à travers un réseau de médecins sentinelles. *Cahiers Santé* 1994, **4** : 191-194
- CLEMENS JD, CHUONG JH, FEINSTEIN AR. The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983, **249** : 2362-2369

- CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). Vaccination anti-grippale. Campagne d'information 1997 : dossier de presse
- COLDITZ GA, BERKEY CS, MOSTFELLER F, BREWER TF, WILSON ME et coll. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborn and infants in the prevention of tuberculosis : meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995, **96** : 29-35
- COLE ST, BROSCHE R, PARKHILL J, GARNIER T, CHURCHER C et coll. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998, **393** : 537-544
- DE QUADROS CA, OLIVE JM, HERSH BS, STRASSBURG MA, HENDERSON DA et coll. Measles elimination in the Americas : evolving strategies. *JAMA* 1996, **275** : 224-229
- DESENCLOS JC, REBIERE I, LETRILLARD L, FLAHAULT A, HUBERT B. Diarrhoea-related morbidity and rotavirus infection in France. *Acta Paediatr Suppl* 1999, **88** : 42-47
- DE WALS P, DIONNE M, DOUVILLE-FRADET M, BOULIANNE N, DRAPEAU J, DE SERRES G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bull World Health Organ* 1996, **74** : 407-411
- DGS (Direction Générale de la Santé). Prophylaxie des infections à meningocoque. Circulaire DGS/PGE/1C du 5 février 1990. *Bull Épidémiol Hebd* 1990, **7**
- DGS (Direction Générale de la Santé). Calendrier vaccinal 1995. *Bull Épidémiol Hebd* 1995, **2** : 5-6
- DGS (Direction Générale de la Santé). Calendrier vaccinal 1996-1997. *Bull Épidémiol Hebd* 1996a, **35** : 151-152
- DGS (Direction Générale de la Santé). Décret n° 96-775 du 5 septembre 1996 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant le code de la Santé publique. J.O. du 5 septembre 1996. *Bull Épidémiol Hebd* 1996b, **41**
- DGS (Direction Générale de la Santé). Calendrier vaccinal 1998. *Bull Épidémiol Hebd* 1998a, **15** : 61-62
- DGS (Direction Générale de la Santé). Avis du Comité Technique des Vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B - Séances des 17 et 23 juin 1998. *Bull Épidémiol Hebd* 1998b, **31** : 133-134
- DGS (Direction Générale de la Santé). Conférence de presse du Secrétaire d'État à la Santé du 01/10/1998. Dossier de Presse, 1998c
- EONO P, BUISSON Y, CARTON M, DESFONTAINE M, GRIFFET P, LAROCHE R. Épidémie de rubéole dans les armées françaises. *Bull Épidémiol Hebd* 1995, **4** : 16-17
- ESKOLA J, OLANDER RM, HOVI T, LITMANEN L, PELTOLA S, KAYTHY H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996, **348** : 1688-1692
- EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Méningites bactériennes, stratégies de traitement et de prévention. 1996
- EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997

FEDSON D. Pneumococcal vaccination in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996. *Clin Infect Dis* 1998, **26** : 1117-1123

FERGUSON NM, ANDERSON RM, GARNET GP. Mass vaccination to control chickenpox : the influence of zoster. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 7231-7235

FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA, MEFFE F, SANKEY et coll. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994, **154** : 2666-2667

GLEZEN WP. Structured guidelines for the use of influenza vaccine among children. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 840-841

GROSHEIDE P, VAN DAMME P. Prevention and control of hepatitis B in the community. Communicable Disease Series n° 1, Jacqmain Ltd Editions, Edegem, Belgique, 1996

GUERIN N, LEVY-BRUHL D. Actualisation des connaissances sur le BCG. Indications en Europe et dans les pays en développement. *Méd Trop* 1996, **56** : 173-176

GUERIN N, LEQUELLEC-NATHAN M, REBIERE I, DUBROUS, AYMARD M. Surveillance de la poliomyélite et des poliovirus en France. *Bull Épidémiol Hebd* 1997, **12**

HALLORAN ME, COCHI SL, LIEUTA, WHARTON M, FERHS L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 81-104

HEBERT JP, CAILLET R. Étiologie des gastro-entérites aiguës infantiles en pratique hospitalière courante. *Méd Mal Infect* 1984, **6** : 342-346

HOLMES SJ. Review of recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention, on varicella vaccine. *J Infect Dis* 1996, **174** : S342-S344

JACOBS GG, JOHNSON JL, BOOM WH, WALLIS RS, WHALEN CC, GINSBERG AM. Tuberculosis vaccines : how close to human testing ? *Tuberc Lung Dis* 1997, **78** : 159-169

JESTIN C. Obligatoires ou recommandées, les vaccinations sont-elles bien pratiquées en France ? *Solidarité Santé. Etudes statistiques* 1990, n° 3-4

JOENSUU J, KOSKENNIEMI E, PANG XL, VESIKARI T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997, **350** : 1025-1029

JOHNSON CE, KUMAR ML, WHITWELL JK, STAEHLE BO, ROME LP et coll. Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs eleven to thirteen years. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 687-692

JOUSSEMET M, BOURIN P, BUISSON Y et coll. Diminution du taux de prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes militaires de 20 ans. *Bull Épidémiol Hebd* 1991, **28** : 115-116

KEEFFE EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases ? *Am J Gastroenterol* 1995, **90** : 201-205

LÉVY-BRUHL D, DE CHAMPEAUX A, MACCARIO J, ESCOFIER G, GARCIA A, GUERIN N. Evaluation épidémiologique et économique de la vaccination BCG en France. *Bull Épidémiol Hebd* 1996, **41** : 179-181

- LÉVY-BRUHL D, MACCARIO J, RICHARDSON S, GUERIN N. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole. *Bull Épidémiol Hebd* 1997, **29** : 133-135
- LÉVY-BRUHL D, REBIERE I, DESENCLOS JC, DRUCKER J. Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. *Bull Épidémiol Hebd* 1999, **9** : 33
- LIEU T, COCHI SL, BLACK SB, HALLORAN ME, SHINEFIELD HR et coll. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994, **271** : 375-381
- LINNEMANN CC JR, RAMUNDO N, PERISTEIN PH, MINTON SD. Use of pertussis vaccine in an epidemic involving hospital staff. *Lancet* 1975, **2** : 540-543
- MILLER E, ESKOLA J. Issues about pertussis vaccines. *Lancet* 1998, **351** : 677-678
- N'DAKORTAMANDA N, GAY B, SEGONDY M. Etiologies virales et bactériennes des diarrhées aiguës chez le nourrisson et le jeune enfant. *Feuillets de Biologie* 1990, **31**
- OLIVE JM, AYLWARD RB, MELGAARD B. Disease eradication as a public health strategy : is measles next ? *World Health Statist Quart.* Rapport Trimestriel de Statistiques Sanitaires Mondiales 1997, **50** : 185-187
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). 45^e World Health Assembly – Expanded Programme on Immunization and Vaccine Quality. Progress Report by the Director General A45/8, 9 April 1992, WHO, Geneva
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Global tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Weekly Epidemiol Rec* 1995, **70** : 229-231
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). European advisory group on the expanded programme on immunization, Report on the 12th meeting, Copenhagen, 21 November 1996a.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Operational targets for EPI diseases, EUR/ICP/CMDS 01 01 14 rev. 1, 1996b
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). EPI Information System, WHO/EPI/CEIS/96.04. 1996c
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). European advisory group on the expanded programme on immunization. Report on the 13th meeting, Paris, 10-12 March 1997a
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). WHO regional office for Europe, CD News No. 18, 1998a
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Vaccins & vaccination dans le monde, GPV/VIN/98.02. 1998b
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). New vaccines : varicella. 14th meeting of the European advisory group on the expanded programme on immunization, CMDS 01 01 02/18, 1998c
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Health21 – the Health for all policy framework for the WHO European Region – 21 targets for the 21st century, EUR/RC48/100, 1998d

ORTQVIST A, HEDLUND J, BURMAN LA, ELBEL E, HOFER M et coll. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998, **351** : 399-403

PELTOLA H, KELPI T, ANTILLA M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992, **340** : 592-594

PELTOLA H, HEINONEN OP, VALLE M, PAUNIO M, VIRTANEN M et coll. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med* 1994, **331** : 1397-1402

PLOTKIN SA, CADDOZ M. The acellular pertussis vaccine trials : an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 508-517

POLAND GA, JACOBSON RM, THAMPY AM, COLBOURNE SA, WOLLAN PC et coll. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997, **277** : 1156-1158

RAMSAY M, GAY N, MILLER E. The epidemiology of measles in England and Wales : rationale for the 1994 national vaccination campaign. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1994, **4** : R141-R146

RNSP (Réseau National de Santé Publique). Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1996 et tendances évolutives récentes. *Bulletin Epidémiologique Annuel* 1997

ROBAIN M, REBIERE I et les biologistes du réseau RENARUB. Infections rubéoleuses confirmées au laboratoire chez la femme enceinte et le nouveau-né - France, année 1993. *Bull Épidémiol Hebd* 1995, **4** : 13-15

RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis : a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 1154-1158

ROMANUS V. La situation en Suède, 15 ans après la cessation de la vaccination BCG à la naissance. *Bulletin de l'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires* 1990, **65** : 34-38

ROURE C. Résurgence de la diphtérie en Europe centrale et orientale. *La Lettre de l'Infectiologue* 1997, **12** : 307-308

SALMASO S, MASTRANTONIO P, WASSILAK SGF, GIULIANO M, ANEMONA A et coll. Persistence of protection through 33 months of age provided by immunization in infancy with two three-component acellular pertussis vaccines. *Vaccine* 1998, **13** : 1270-1275

SCHWOEBEL V, HUBERT B, GROSSET J. Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990. *Lancet* 1992, **340** : 611

SHAPIRO ED, BERG A, AUSTRIAN R, SCHROEDER D, PARCELLS V et coll. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991, **352** : 1453-1458

SIMONDON F, PREZIOSI MP, YAM A. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997, **15** : 1606-1612

SISK JE, MOSKOWITZ AJ, WHANG W, LIN JD, FEDSON DS et coll. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997, **278** : 1333

SKB (Laboratoire SmithKline Beecham)/SOFRES. In : Observatoire de la vaccination contre l'hépatite B, le bilan au 31/12/97. SKB Eds, 1998

SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française). Conférence de consensus : prise en charge des infections à VZV. *Méd Mal Infect* 1998, **28**

TALA-HEIKKILÄ MM, TUOMINEN JE, TALA EO. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 1324-1327

TEARE EL, FAIRLEY CK, WHITE J, BEGG NT. Efficacy of Hib vaccine. *Lancet* 1994, **344** : 828-829

UICTMR/IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease). Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the IUATLD. *Tuberc Lung Dis* 1994, **75** : 79-80

VENTO S, GAROFANO T, RENZINI C, CAINELLI F, CASALI F et coll. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998, **338** : 286-290

VESIKARI T. Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease. *Lancet* 1997, **350** : 1538-1541

VINCENT-BALLEREAU F, SCHRIVE I, FISCH A, LAURICHESSE H, ROMASKO C et coll. Immunité antidiphthérique de la population française adulte d'après une enquête sérologique multicentrique. *Bull Épidémiol Hebd* 1995, **15** : 65-66

WATSON BA, STARR SE. Varicella vaccine for healthy children. *Lancet* 1994, **343** : 928-929

WEST DJ, CALANDRA GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen : implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996, **14** : 1019-1027

WHARTON M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clinics N America* 1996, **10** : 571-581

WIRSING VON KONIG CH, POSTEL-MULTANI S, BOCK HK, SCHMIT HJ. Pertussis in adults : frequency of transmission after household exposure. *Lancet* 1995, **346** : 1326-1329

5

Données sociologiques

La littérature sociologique dans le domaine des vaccinations est relativement pauvre ou, plus exactement, limitée. Ses limites sont doubles en ce qui concerne notre propos. D'une part, au niveau de la problématique suivie, les études menées s'attachent pour l'essentiel à rechercher des déterminants (« facteurs ») pesant sur les différents acteurs impliqués dans les pratiques vaccinales. Il n'existe pas, à quelques rares exceptions près, d'analyses sociologiques des dispositifs institutionnels, des intérêts et des enjeux spécifiques au domaine de la vaccination, pas plus qu'il n'existe d'analyses sociologiques des conséquences sociales des pratiques vaccinales. Ces dimensions, lorsqu'elles sont abordées, le sont par des professionnels de santé publique ou des cliniciens, portés à donner sur la question traitée un point de vue « engagé ». D'autre part, et cette seconde limite doit être soulignée avant de passer à l'analyse des études, la quasi-totalité des travaux recensés ici concerne les pays anglo-saxons et les données, comme les résultats et les conclusions proposés, ne valent que pour eux. Ces études peuvent donc nous suggérer des hypothèses, mais pas plus, car il serait hasardeux (et scientifiquement incorrect) d'extrapoler à la situation française les résultats d'une étude menée dans un autre pays, dont le système de santé, les pratiques vaccinales et les représentations sont inscrits dans une histoire différente.

Un problème domine la grande majorité des études, celui de la couverture vaccinale. Sans être trop schématique, on peut dire que les préoccupations qui sous-tendent les recherches ont comme visée l'amélioration de cette couverture, d'où les questions relatives aux facteurs susceptibles d'y faire obstacle et celles touchant aux populations qui ont tendance à échapper aux stratégies de vaccination, parce que marginales (au moins par rapport au système de santé). Il importe d'autant plus de saisir que, en plus d'être « à risque » de non-vaccination, ces populations connaissent des conditions sociales d'existence faisant d'elles des cibles par excellence des maladies infectieuses. En outre, ces populations doublement à risque représentent un foyer possible de persistance, donc de dissémination de telle ou telle maladie, même jusque là apparemment contrôlée. On retrouve donc ici la thématique « classique » en médecine sociale des populations en danger et dangereuses. Le compte rendu de ces études sur la couverture vaccinale sera complété par l'analyse d'une recherche (doublement rare car sociologique et française) sur le mouvement

français de résistance aux vaccinations. Un thème secondaire sera ensuite brièvement abordé, l'articulation de la définition des populations à risque avec la logique économique des études sur les rapports coût-efficacité et coût-bénéfice des stratégies vaccinales.

Facteurs limitant la couverture vaccinale

Les différents facteurs s'opposant à l'obtention d'une couverture vaccinale efficace peuvent être abordés à partir de quelques « grands problèmes » communs à toutes les vaccinations, mais qui peuvent s'exprimer dans des termes différents selon la classe d'âge de la population. Pour la clarté de l'exposé, on abordera ces différents problèmes tels qu'ils se posent à propos de la couverture vaccinale des enfants puis on traitera des aspects plus spécifiques à chacune des autres classes d'âge.

Problèmes relatifs aux « usagers »

Différentes études tendent à minorer l'importance de facteurs comme les connaissances et les croyances relatives aux vaccins et aux maladies évitables par vaccination, tenues il y a quelques années comme largement responsables des défauts de couverture vaccinale. Ainsi, le savoir des parents sur les vaccins et le pourquoi précis de telle ou telle vaccination ne semblent pas jouer un grand rôle dans la compliance des familles (Taylor et coll., 1997 ; Zimmerman et coll., 1996). Une enquête menée en Australie sur les familles venant faire vacciner leur(s) enfant(s) au dispensaire met en lumière le caractère extrêmement limité des connaissances et la compréhension de ces familles, pourtant parfaitement compliantes (Blair et coll., 1997). Aussi n'est-il pas étonnant que les différentes façons de présenter l'information sur une vaccination – en mettant l'accent sur les bénéfices attendus ou au contraire sur les risques encourus – n'ait pas d'influence sur la décision des patients de se faire vacciner (O'Connor et coll., 1996). A noter en revanche, le rôle négatif que semblent jouer pour Zimmerman et coll. les « désordres » familiaux ainsi que le bas niveau des revenus, ces deux facteurs étant corrélés avec un âge plus tardif de vaccination. Le coût financier des vaccinations pour les familles n'intervient toutefois pas directement sur le taux d'immunisation des familles étudiées par Taylor et coll., puisque la gratuité des vaccins ne modifie pas la couverture vaccinale. Ceci laisserait entendre que dans la population des centres urbains nord-américains, la pauvreté, en deçà d'un certain niveau de revenus, est un obstacle à la vaccination des enfants que ne réduit pas la gratuité du produit.

Problèmes relatifs aux agents de la vaccination

Dans quelle mesure les insuffisances de la couverture vaccinale peuvent-elles être imputées aux « vaccineurs » ? La question est posée avec insistance

dans un bon nombre de publications, qui explorent différents facteurs. Pour Meyers et Steinle (1997), aux Etats-Unis dans l'état du Kansas, les médecins praticiens ont une connaissance tout à fait satisfaisante des recommandations faites en matière vaccinale et, si la couverture est imparfaite, d'autres facteurs doivent être recherchés. Ce point est important car, si l'on en croit le modèle élaboré et testé par Pathman et coll. (1996), les médecins (en l'occurrence les pédiatres) qui se plient aux directives en matière de vaccinations obéiraient en majorité (près de 9 sur 10) à la logique cognitivo-comportementale suivante : ils prennent connaissance de ces directives, les approuvent intellectuellement, décident de les adopter puis, régulièrement et en temps voulu, ils les mettent en pratique. Taylor et coll. (1997), Peltola (1997), McDonald et coll. (1997) s'accordent pour donner un rôle essentiel à la motivation des vaccinateurs quels qu'ils soient, même si une mention spéciale est accordée aux généralistes, les meilleurs piliers des campagnes de vaccination en Angleterre, selon McDonald et coll. Il ressort en effet des enquêtes que le taux d'immunisation dépend beaucoup plus de ce paramètre « motivation » que des caractéristiques socio-culturelles et des connaissances des parents. Toutefois, la motivation des agents n'est pas un facteur suffisant pour assurer une couverture vaccinale optimale.

Problèmes liés aux « occasions manquées »

Il apparaît que les praticiens, même motivés, laissent souvent échapper les occasions qui s'offrent à eux au moment des consultations, de vacciner des enfants qui pourtant ne sont pas à jour. Plusieurs facteurs semblent favoriser ces « occasions manquées ». L'un a été particulièrement étudié, qui met en cause le savoir des médecins de première ligne. Une enquête nationale nord-américaine met en évidence que la mauvaise connaissance des contre-indications est une des causes du retard à vacciner les enfants par le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole. Ainsi, l'idée que se font les médecins de l'effet des états fébriles sur la survenue de réactions indésirables à la vaccination. Que les médecins croient (à tort) à l'incidence négative d'une fièvre et ils ne vaccineront pas dans ces conditions. De même, la grande majorité de ceux qui sont convaincus de l'efficacité de ces vaccins hésiteront à vacciner un enfant qu'ils voient pour un trouble des voies respiratoires supérieures. D'où la conclusion qu'il convient d'assurer la formation « vaccinale » des praticiens (England et coll., 1997 ; Zimmerman et coll., 1997a et b). Mais d'autres facteurs d'occasions manquées sont également évoqués, comme l'idée de circonscrire la vaccination dans le cadre de visites médicales *ad hoc*, ou la non-observance des standards en matière de stratégie vaccinale, ou encore la nécessité d'obtenir le consentement des parents pour vacciner. L'incidence de ces facteurs est évaluée à l'occasion d'« études interventions » dont l'objectif est d'éprouver la pertinence de mesures supposées réduire ces « occasions manquées ». Ce qui conduit parfois à reconsidérer les hypothèses de départ.

Ainsi, l'idée que l'on pourrait améliorer le taux d'immunisation en se dégageant de l'obligation du consentement parental se trouve contredite par les résultats de la recherche de Szilagyi et coll. (1996). Dans ce même travail, la tentative d'extension des pratiques vaccinales aux opportunités offertes par la pédiatrie de ville, objet d'une campagne de mobilisation locale des praticiens, si elle permet d'améliorer un peu la couverture vaccinale, s'avère malgré tout décevante. En fait, les deux expériences réalisées par Szilagyi et coll. se heurtent à la même difficulté : si le médecin se trouve prêt à concrétiser l'acte de vacciner à l'occasion d'une consultation quelconque, dans la plupart des cas les parents n'ont pas avec eux les données sur l'état vaccinal de l'enfant et le pédiatre ne peut rien faire. Le travail de Pierce et coll. (1996) revendique une bonne efficacité pour la mise en œuvre d'interventions appliquant les standards définis pour les pratiques pédiatriques. Toutefois, cette efficacité trouve comme limite un taux d'immunisation de 80 %, c'est-à-dire inférieur de 10 à 15 points à la couverture optimale : les fractions de la population les plus défavorisées échappent à la vaccination. Il convient toutefois de ne pas extrapoler des résultats valables pour une situation donnée dans un pays donné. Si les résultats obtenus par Pierce et coll. situent les centres-villes des grandes cités nord-américaines au niveau de la couverture vaccinale mondiale (80 % des enfants de moins de 1 an sont vaccinés pour au moins trois vaccins selon Miller (1996)), la situation semble plus satisfaisante au Canada, où une étude sur un panel représentatif de la population de 20 000 familles montre des taux d'immunisation approchant les 100 % (Duclos, 1997).

Problème de la vaccination des populations défavorisées

Les questions abordées dans ce corpus concernent les pays industrialisés, donc des situations où les populations défavorisées sont minoritaires et le plus souvent dans une position de marginalité sociale relative. La mise au point de stratégies de maximisation du taux d'immunisation par des techniques de relance (courrier ou appel téléphonique rappelant que les vaccins de l'enfant ne sont pas à jour) est prônée, plusieurs enquêtes ayant montré leur efficacité. Ces techniques de relance doivent pouvoir s'appuyer sur l'existence de registres de vaccinations, car ceux-ci offrent des opportunités pour cibler l'éducation et la mise en œuvre de programmes de vaccinations destinés aux groupes socialement défavorisés (Fornili et coll., 1997). Toutefois, la constitution de ces registres bute à toutes les étapes sur la nécessité d'obtenir le consentement des parents qui, pour Fornili et coll., est un frein important à la vaccination. En outre, on peut supposer que les familles les plus marginales (immigrants clandestins, familles sans domicile fixe ou vivant à l'hôtel ou en « bidonvilles ») ne seront que très difficilement inscrites sur ces registres et touchées par ces relances.

Quelques problèmes de couverture vaccinale en relation avec la classe d'âge

La question des populations défavorisées se pose aussi dans le cadre des stratégies de vaccination des adolescents. L'adolescence est un âge important pour les stratégies vaccinales, à la fois parce que c'est l'occasion de pratiquer un certain nombre de rappels (rougeole-oreillons-rubéole, tétanos, diphtérie) et de vacciner contre l'hépatite B ceux qui ne l'ont pas été jusque-là. Or, dans tous les cas, ce sont les populations défavorisées qui sont les plus exposées au risque de contracter les maladies infectieuses « classiques » et c'est parmi elles que l'on va trouver les groupes d'usagers de drogues par voie intraveineuse, candidats par leurs pratiques à la contamination par le virus de l'hépatite B (Halsey et coll., 1997 ; Rappuoli, 1997). D'où l'importance des campagnes de vaccination contre l'hépatite B en milieu scolaire (Woodruff et coll., 1996). Mais, selon Rappuoli, celles-ci sont moins efficaces que la vaccination à un âge plus précoce, l'enfant de famille défavorisée restant plus facilement vaccinable que l'adolescent.

En Europe, la couverture vaccinale des personnes âgées contre la grippe varie, pour une part, en fonction de ce que les politiques ont défini comme population cible (soit toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, soit seulement les personnes âgées à haut risque de complications). Mais selon les données connues, le taux de vaccination reste bas dans beaucoup de pays, nettement inférieur à ce qu'il devrait être. Les raisons invoquées mettent en avant les représentations d'un vaccin à l'efficacité douteuse et susceptible d'effets indésirables importants (Nicholson, 1996). De telles réserves ne semblent pas de mise aux Pays-Bas, où le taux de compliance à la vaccination parmi les différents groupes à haut risque approche les 90 % (Van Essen et coll., 1997).

Résistances contemporaines à la vaccination

Une des rares études sociologiques françaises sur le thème des vaccinations porte sur l'histoire du mouvement contre les vaccinations obligatoires dans notre pays (Skomska-Godefroy, 1996). Les principales caractéristiques de la résistance aux vaccinations sont en France les suivantes :

- il s'agit d'un phénomène laïque et non (ou très marginalement) religieux ;
- il trouve ses origines dans les accidents de la vaccination, ses organisateurs et principaux militants étant des proches de victimes ou des médecins ayant vécu une expérience négative.

Le mouvement coalesce autour de ces proches et à travers la « Ligue nationale pour la liberté des vaccinations », des groupes appartenant à la mouvance libertaire, à l'écologie politique, ainsi que des personnalités du monde médico-scientifique en marge des courants dominants (en particulier des homéopathes). Il connaît son heure de gloire dans les lendemains de « Mai 68 », relayée par des médias comme Charlie Hebdo ou La Gueule Ouverte, il

acquiert alors une audience importante, en développant une thématique centrée sur le refus non pas des vaccins, mais de l'atteinte aux libertés que constitue leur obligation. Un lent déclin commence à partir des années quatre-vingt, consécutif à la tendance au désinvestissement militant qui marque la période mais aussi en rapport avec l'apparition de nouveaux types de vaccins provoquant beaucoup moins, sinon plus du tout, d'effets secondaires, et vis-à-vis desquels la Ligue aura du mal à adapter son discours. A ce déclin est associé un phénomène de replis sectaires pour certaines composantes de l'association, débouchant sur des scissions, un affaiblissement consécutif du mouvement et une inflexion de ses thématiques (prenant un tour plus « parano », avec l'idée d'un empoisonnement planifié du peuple).

Aujourd'hui ce mouvement a une incidence faible sur la couverture vaccinale, mais qui n'est pas négligeable pour autant. C'est du moins ce qui ressort des études sur le problème de la vaccination rougeole-oreillons-rubéole, menées par le Comité français d'éducation pour la santé (CFES) dans le cadre de ses enquêtes « Baromètre santé adultes », pour le versant parents et « Baromètre santé médecins généralistes », pour le versant vaccinoteurs (Baudier et Janvrin, 1997). Parmi les généralistes qui se déclarent peu favorables à cette vaccination (6,3 %), un tiers s'affirment comme des opposants de principe à la pratique vaccinale (il s'agit en particulier de généralistes homéopathes). De leur côté, environ 6 % des parents refusent de soumettre leurs enfants à ce vaccin. Un complément qualitatif de l'étude portant sur les mères non vaccinantes met en évidence l'existence d'un sous-groupe systématiquement opposé à la vaccination ; chez les autres, le refus de faire vacciner étant lié au vaccin lui-même, eu égard à la dangerosité supposée mineure des maladies concernées. On peut faire l'hypothèse que, même si les individus hostiles à la vaccination sont extrêmement minoritaires dans le pays, leurs arguments peuvent influencer partiellement d'autres parents lorsqu'il s'agit de vaccinations contre des maladies perçues comme peu dangereuses, n'apportant donc que des bénéfices médiocres. Et rien n'interdit de penser que cette influence puisse s'amplifier en s'appuyant, après le « sang contaminé » et les « vaches folles », sur la méfiance croissante d'une partie de la population vis-à-vis des institutions officielles, comme l'affaire récente de la vaccination contre l'hépatite B semblerait le montrer.

Délimitation des populations à risque, analyse des rapports coût-efficacité et vaccination contre la grippe

Un débat oppose aujourd'hui, au niveau international, ceux qui proposent la vaccination systématique contre la grippe des personnes âgées de plus de 65 ans à ceux qui entendent se limiter aux individus de plus de 65 ans les plus à risque, soit pour des raisons institutionnelles, soit pour des raisons médicales.

98 Si aux Etats-Unis l'opinion dominante est en faveur de la vaccination de

toute personne âgée de 65 ans et plus (Bentley, 1996), en Europe les avis sont partagés. La politique suivie en Grande-Bretagne, restreignant les recommandations auprès des praticiens à la vaccination des seuls plus de 65 ans à haut risque de complications médicales, suscite de vives contestations. Les critiques développent une argumentation qui s'appuie sur les résultats d'évaluation économique de type coût-efficacité pour prôner la vaccination de l'ensemble des plus de 65 ans (Bradley et coll., 1997). Mais, tandis que les tenants des deux points de vue invoquent des légitimations d'ordre économique, un article, présentant la diversité des politiques européennes en la matière, met en évidence la nécessité de procéder pour chaque pays, cas par cas, à des analyses coût-efficacité reposant sur des données fiables, recueillies dans des études randomisées en double aveugle (Nicholson, 1996)). En effet, rien n'autorise d'extrapoler les résultats d'études socio-économiques d'un pays à l'autre, car ni les coûts financiers, ni les dépenses évitées ne sont transposables d'un système de santé à l'autre. Autrement dit, la définition de ce qu'est une population à risque à prendre en compte au niveau d'une politique de santé est médicale et socio-économique et, de ce fait, susceptible de varier d'un pays à l'autre.

En conclusion, Certains résultats discutés ici ne peuvent être transposés à la situation de notre pays ; ils peuvent seulement aider à formuler des hypothèses pour des études qu'il reste à réaliser. Les enquêtes dans le domaine du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole semblent indiquer qu'en France également le taux d'immunisation dépend de la motivation des vaccinateurs. Il serait intéressant de mieux apprécier si la question des « occasions manquées » se présente dans des termes identiques à ceux analysés dans la littérature, et si les problèmes posés par les groupes marginaux et marginalisés et les solutions proposées présentent ou non une spécificité « hexagonale ».

D'une manière générale, il paraît manquer une approche proprement sociologique analysant le fonctionnement du système institutionnel assurant les vaccinations, dans ses diverses composantes. Il conviendrait certainement de traiter des problèmes d'articulations entre les différentes structures (cultures scientifiques différentes, conceptions différentes de la médecine de santé publique, pratiques de médecins salariés ou libéraux...). Un des points à analyser pourrait porter sur la façon dont la dynamique de fonctionnement du système contribue, en fonction de la nature des intérêts en jeu, à la définition des groupes à risque devant faire l'objet de recommandations particulières.

BIBLIOGRAPHIE

BAUDIER F, JANVRIN MP. Les enquêtes populationnelles. In : Vaccination et communication – Un cadre pour les actions nationales 1997-1999. Editions du CFES 1997 : 34-48

- BENTLEY DW. Immunizations in older adults. *Infect Dis Clin Pract* 1996, **5** : 490-497
- BLAIR A, DAVIES E, NEBAUER M, PIROZZO S, SABA S, TURNER C. Why immunise. Care giver understanding of childhood immunisation. *Collegian* 1997, **4** : 10-17
- BRADLEY MD, SHELDON TA, WATT IS. Influenza vaccine and older people. An evidence-based policy. *Br Gen Pract* 1997, **47** : 271-272
- DUCLOS P. Vaccination coverage of 2-year-old children and immunization practices - Canada 1994. *Vaccine* 1997, **15** : 20-24
- ENGLAND L, SHELTON R, SCHUBERT CJ. Immunizing preschool children. Beliefs and practices of pediatric residents. *Clin Pediatr* 1997, **36** : 129-134
- FORNILI KS, THALHEIMER JC, HALPERIN PB, KANE DJ. The interdependence of immunization registries and community outreach programs. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 90-96
- HALSEY NA, ABRAMSON JS, CHESNEY PJ, FISHER MC, GERBER MA et coll. Immunization of adolescents. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *Pediatrics* 1997, **99** : 479-488
- MCDONALD P, FRIEDMAN EHI, BANKS A, ANDERSON R, CARMAN V. Pneumococcal vaccine campaign based in general practice. *Br Med J* 1997, **314** : 1094-1098
- MEYERS DG, STEINLE BT. Awareness of consensus preventive medicine practice guidelines among primary care physicians. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 45-50
- MILLER E. Immunisation policies. Successes, failures and the future. *J Clin Pathol* 1996, **49** : 620-622
- NICHOLSON KG. Socioeconomics of influenza, and influenza vaccination in Europe. *Pharmacoeconomics* 1996, **9** : 75-78
- OCONNOR AM, PENNIE RA, DALES RE. Framing effects on expectations, decisions, and side effects experienced – The case of influenza immunization. *J Clin Epidemiol* 1996, **49** : 1271-1276
- PATHMAN DE, KONRAD TR, FREED GL, FREEMAN VA, KOCH GG. The awareness-to-adherence model of the steps to clinical guideline compliance. The case of pediatric vaccine recommendations. *Med Care* 1996, **34** : 873-889
- PELTOLA H. Good performance of vaccination by education. *Biologicals* 1997, **25** : 237-239
- PIERCE C, GOLDSTEIN M, SUOZZI K, GALLAHER M, DIETZ V, STEVENSON J. The impact of the standards for pediatric immunization practices on vaccination coverage levels. *JAMA* 1996, **276** : 626-630
- RAPPUOLI R. Current developments in new vaccines for adolescents. *Biologicals* 1997, **25** : 159-163
- SKOMSKA-GODEFROY J. La résistance contemporaine à la vaccination. In : L'aventure de la vaccination, MOULIN AM Ed. Editions Fayard, 1996 : 423-434
- SZILAGYI PG, RODEWALD LE, HUMISTON SG, POLLARD L et coll. Reducing missed opportunities for immunizations – Easier said than done. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, **150** : 1193-1200

TAYLOR JA, DARDEN PM, SLORA E, HASEMEIER CM, ASMUSSEN L, WASSERMAN R. The influence of provider behavior, parental characteristics, and a public policy initiative on the immunization status of children followed by private pediatricians. A study from pediatric research in office settings. *Pediatrics* 1997, **99** : 209-215

VAN ESSEN GA, KUYVENHOVEN MM, DEMELKER RA. Compliance with influenza vaccination. Its relation with epidemiologic and sociopsychological factors. *Arch Fam Med* 1997, **6** : 157-162

WOODRUFF BA, UNTI L, COYLE K, BOYER-CHUANROONG L. Parents attitudes toward school-based hepatitis B vaccination of their children. *Pediatrics* 1996, **98** : 410-413

ZIMMERMAN RK, AHWESH ER, MIECZKOWSKI TA, BLOCK B, JANOSKY JE, BARKER DW. Influence of family functioning and income on vaccination in inner-city health centers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, **150** : 1054-1061

ZIMMERMAN RK, BRADFORD BJ, JANOSKY JE, MIECZKOWSKI TA, DESENSI E, GRUFFERMAN S. Barriers to measles and pertussis immunization. The knowledge and attitudes of Pennsylvania primary care physicians. *Am J Prev Med* 1997a, **13** : 89-97

ZIMMERMAN RK, SCHLESSELMAN JJ, BAIRD AL, MIECZKOWSKI TA. A national survey to understand why physicians defer childhood immunizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997b, **151** : 657-664

6

Analyse économique

La vaccination est souvent citée comme un outil de prévention doté d'un excellent rapport coût-efficacité (Willems et Sanders, 1981 ; World Bank, 1993). Ce point de vue pourrait rapidement évoluer du fait des innovations technologiques, des progrès constants de la génétique et des techniques d'ingénierie qui vont accélérer le développement des vaccins (Brown, 1996), mais également induire une augmentation de leur coût. L'ampleur du marché mondial du vaccin, estimé à 6 milliards d'ECU, dont 50 % aux mains de sociétés nord-américaines et 28 % de sociétés européennes (Schwanig et coll., 1996), constitue un aspect important de l'enjeu économique lié à la vaccination.

L'évaluation médico-économique doit faire partie des éléments décisionnels conduisant à l'adoption de nouveaux vaccins dans le calendrier vaccinal au même titre que le contexte épidémiologique, l'organisation du dispositif de soins et la vaccinovigilance (Creese, 1986). Elle permet d'explicitier les différentes composantes, d'identifier clairement les données manquantes, et en pratique de justifier et d'orienter un programme de vaccination (Koplan, 1985). L'émergence de nouvelles maladies liées à l'évolution de notre environnement et de nos conditions de vie, la volonté de réduire les effets secondaires des vaccins, l'arrivée de nouveaux vaccins contre des maladies à faible incidence dans nos pays, la montée en force des dispositifs de surveillance et de contrôle de qualité, la qualité et la sophistication des campagnes de promotion pour convaincre des consommateurs exigeant une sécurité maximale sont autant de facteurs susceptibles de rendre l'évaluation économique indispensable (Demicheli et Jefferson, 1996 ; Van Damme et Beutels, 1996 ; Wooddruff et coll., 1996 ; Zimmerman et coll., 1996). Dans la mesure où certains vaccins en développement concernent des maladies moins graves du point de vue du pronostic vital, les aspects de qualité de vie ou de pertes de production seront pris en compte et ne manqueront pas d'entraîner des questions techniques et éthiques (Moatti et coll., 1995). Les vaccins qui concerneront des maladies chroniques, ayant des effets potentiellement bénéfiques à long terme, soulèveront des problèmes particuliers concernant l'évaluation économique.

Certains professionnels de santé manifestent quelques réticences l'égard de l'introduction de l'analyse économique dans la préparation de toute politique

de santé publique en arguant de l'incompatibilité de cette approche avec l'éthique hippocratique ; cette attitude résulte d'une association erronée entre économie de la santé et restriction des moyens de soins. Si l'évaluation économique ne peut – et ne doit pas être le seul élément décisionnel, elle doit éclairer le débat sur la politique de santé publique. En France la croissance de la part des dépenses de santé, passée de 6,2 % du produit intérieur brut en 1970 à 10,2 % en 1995, soit 781,7 milliards de francs (HCSP, 1996), oblige à une rationalisation des moyens qui passe nécessairement par l'analyse médico-économique.

Nous ne disposons pas à ce jour en France de bilan économique de la vaccination. L'éclatement des structures de décision et de financement (Ministère chargé de la santé, Assurance maladie, Conseils généraux, Services communaux d'hygiène et de santé...) ainsi que des opérateurs (médecins libéraux, dispensaires, services de santé scolaire, de protection maternelle et infantile, et de médecine du travail...) rend ce bilan extrêmement complexe. Lorsqu'on cumule le nombre d'enfants et d'adultes qui, selon le calendrier vaccinal français actuel, devraient recevoir chaque année une ou plusieurs vaccinations, on arrive au total très approximatif de 20 millions de personnes concernées et à une dépense pour la Sécurité sociale voisine de 3,5 à 4 milliards de francs. Ces estimations, qui prennent seulement en compte le coût des vaccins et des consultations médicales associées, mais non les vaccinations recommandées à certains groupes à risque, permettent de situer l'ampleur de ce moyen de prévention.

Considérations générales et critiques

Au cours des deux dernières décennies, six évaluations médico-économiques réalisées dans notre pays ont été publiées (Levy, 1981 ; Liwartowski, 1988 ; Levy et Levy, 1992 ; Kerleau et coll., 1995 ; Levy-Bruhl et coll., 1996 ; Liwartowski et coll., 1996). Même si d'autres travaux non publiés ont pu échapper à notre analyse, ce nombre restreint témoigne du faible intérêt porté jusqu'à aujourd'hui à l'évaluation économique de la vaccination. Si on élargit cette recherche à la littérature internationale parue entre 1994 et 1997, on dénombre alors 28 publications indexées dans la base de données Medline® dont la majorité traite du rapport coût-efficacité dans les pays industrialisés. Certaines vaccinations étant inscrites au calendrier vaccinal depuis longtemps, peu de travaux récents les concernent, et il nous a semblé intéressant d'examiner quelques publications plus anciennes, notamment dans le cas du BCG, de la coqueluche ou du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole. Ne pouvant dans le contexte de cette expertise collective, analyser de manière critique toutes les évaluations économiques publiées pour chaque vaccination, nous avons choisi de présenter quelques considérations générales et

critiques à leur égard, puis d'analyser quelques données publiées sur les vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal le plus récent ou qui pourraient être incluses dans les futurs calendriers vaccinaux.

Objectifs pratiques de l'évaluation médico-économique

Il existe quatre grandes catégories d'évaluation médico-économique (Drummond et coll., 1987) :

- Les études de minimisation des coûts tentent de déterminer parmi plusieurs stratégies ayant une efficacité clinique comparable, celle qui optimise les coûts. Peut-être parce qu'il est relativement rare que des stratégies vaccinales aient des effets cliniques tout à fait comparables (inconfort pour le patient, impact sur la qualité de vie, sérologie vaccinale...), la littérature est très pauvre sur ce sujet.
- Les études qui traitent du rapport coût-efficacité essaient de répondre à des interrogations sur le « comment d'une politique ». Elles déterminent la stratégie permettant d'atteindre un objectif d'efficacité médicale donné au moindre coût ou, ce qui revient au même, ayant l'efficacité maximale à contrainte budgétaire fixée *a priori* (coût par année de vie gagnée, par complication évitée...). Ces études permettent de trancher lorsqu'une des stratégies domine clairement les autres, à la fois sur la dimension du coût et sur celle de l'efficacité. Ce sont les études les plus fréquemment rencontrées dans la littérature consacrée à la vaccination.
- Les analyses dites « coût-utilité » s'efforcent de dépasser certaines limites des approches « coût-efficacité ». Elles utilisent des indicateurs de type QALY (année de vie gagnée ajustée sur la qualité) et s'efforcent de pondérer explicitement l'indicateur d'efficacité médicale (gain en survie) par une appréciation subjective quantifiée de la qualité de cette survie. Cette approche suscite de multiples débats quant aux méthodes de révélation des préférences utilisées et surtout des problèmes éthiques et politiques. Certaines firmes pharmaceutiques ont utilisé les indicateurs QALY pour promouvoir des molécules nouvelles n'entraînant pas de gains thérapeutiques majeurs en comparaison de l'arsenal existant mais améliorant la « qualité du service médical rendu » (Hillman et coll., 1991). Cependant, malgré les débats que soulèvent ces analyses, dès lors que l'évaluation porte sur la comparaison de stratégies diagnostiques et thérapeutiques concernant un groupe relativement homogène de patients et d'indications, elle peut apporter des éléments décisionnels importants en termes de politique de santé publique (Moatti et coll., 1995).
- Les études de type « coût-bénéfice » comparent les coûts de stratégies médicales avec leurs bénéfices sanitaires mesurés en quantités monétaires. Cette approche est la seule méthodologie économique qui puisse contribuer à la fixation des seuils d'allocation des ressources. Si toute tentative de monétarisation d'un résultat médical ou sanitaire peut paraître choquante *a priori*, sa nécessité découle du fait que toute comparaison de coûts et de bénéfices implique une échelle de mesure commune. Ainsi, on associe des valeurs à des

« améliorations de la santé et gains en vies humaines » pour pouvoir comprendre le bien-fondé des ressources consacrées à obtenir de tels résultats. Cette approche peut entretenir des inégalités selon l'âge, le sexe ou la catégorie socio-professionnelle. On a par exemple décidé de fixer à 38 ans l'âge seuil de l'accès gratuit pour les femmes enceintes au diagnostic prénatal par amniocentèse des aberrations chromosomiques ; ce qui revient à considérer qu'il n'est pas rentable de consacrer des ressources à la réalisation de cet examen chez des femmes plus jeunes (Moatti et coll., 1990). Cependant, s'y refuser explicitement au nom de considérations comme « la vie humaine n'a pas de prix » revient en fait simplement à dissimuler des choix implicites, déjà effectués dans notre société. Ce type d'étude peut s'avérer très intéressant dans le cadre de vaccinations dont les objectifs économiques peuvent paraître aussi importants, voire plus, que les objectifs sanitaires (par exemple vaccination universelle des enfants contre la varicelle).

Evaluation médico-économique de la vaccination

L'analyse économique de la vaccination soulève les questions communes à tous les champs de la médecine, en particulier celui de la prévention, mais également des questions tout à fait spécifiques que nous tenterons d'identifier (Cutting, 1980).

Parmi les questions non spécifiques, on peut noter celles des journées de travail perdues et économisées, des hospitalisations ou des handicaps évités. Bien que non spécifiques, elles peuvent prendre un poids considérable du fait de la taille de la population concernée par la vaccination. Comme nous l'avons signalé plus haut, nous ne disposons en France que de peu d'évaluations économiques. Il est donc nécessaire de se tourner vers des publications étrangères, notamment nord-américaines. Ceci pose le problème de la comparabilité des données, tant épidémiologiques qu'économiques, utilisées dans les modèles mathématiques. L'évaluation du prix d'une journée de travail peut varier de manière considérable d'un pays à l'autre, alors que le prix du vaccin peut demeurer assez proche ; le prix d'une journée d'hospitalisation par exemple est plus élevé aux Etats-Unis que dans la plupart des pays européens (Clements et coll., 1993). Il est par conséquent essentiel d'analyser les résultats des études publiées en regard de leur contexte national et de comparer minutieusement les données utilisées avec celles de la France. Quelquefois, il sera utile de reproduire ces modèles en actualisant les données sur l'incidence des infections concernées et sur les coûts.

Une difficulté fréquemment rencontrée est l'évaluation du prix des outils de diagnostic. Il a été montré que le prix des analyses biomédicales peut varier considérablement à l'intérieur d'un même pays. Ainsi, qu'un test sérologique soit comptabilisé selon le barème de remboursement de l'assurance maladie ou qu'il soit réalisé dans une structure spécialisée, on obtient des résultats fort différents. Il en est de même pour une vaccination selon qu'elle est réalisée dans un dispositif institutionnel (dispensaire, santé scolaire, médecine du

travail...) ou en pratique de ville. Or ces aspects sont rarement pris en compte dans les évaluations publiées. Le plus souvent, des barèmes nationaux sont utilisés, sans tenir compte des pratiques médicales et de l'organisation des soins dont la complexité a été maintes fois soulignée en France.

Une question qui se pose plus particulièrement dans le cas de la vaccination est celle de l'évaluation des coûts liés aux effets secondaires et aux éventuelles indemnités par rapport à des effets graves. Si pendant longtemps la décision de rendre obligatoire une vaccination ayant un impact positif sur la santé publique n'a pas été très problématique, aujourd'hui elle l'est beaucoup plus. En faisant abstraction des problèmes sanitaires et éthiques posés, la décision de rendre obligatoire ou de recommander un vaccin à large échelle posera la question de l'indemnité face à des effets secondaires non attendus, compte tenu de l'évolution de la demande sociale dans ce domaine. Les demandes d'indemnisation des contaminations par le virus de l'hépatite C lors de transfusions sanguines pratiquées à une période où les dons n'étaient pas sélectionnés de manière stricte, du fait d'un déficit de connaissance, en sont un exemple. Cet aspect n'est pas aujourd'hui pris en compte dans les travaux publiés ; cependant, on note un intérêt très marqué actuellement pour mettre en place des dispositifs performants afin de comptabiliser et d'analyser les effets secondaires de la vaccination (Chen et coll., 1997). L'évaluation économique des vaccinations concernant des maladies le plus souvent bénignes (la varicelle par exemple) devra tout particulièrement s'attacher à mieux connaître ces effets.

Un aspect exceptionnellement pris en compte dans les analyses publiées est le coût des programmes de promotion et de réalisation de la vaccination. Il est extrêmement difficile à évaluer dans notre pays du fait de la multiplicité des intervenants dans ce domaine mais on peut estimer qu'il peut représenter une part non négligeable. Or, il est apparu qu'après une première phase durant laquelle les campagnes de vaccination ont permis d'améliorer la couverture vaccinale contre certaines maladies, en particulier rougeole-oreillons-rubéole, l'objectif de parvenir à un seuil permettant d'envisager le contrôle et l'éradication nécessitait des moyens plus importants. D'une part, il est nécessaire d'envisager une deuxième vaccination, ce qui multipliera les coûts par deux, et d'autre part de renforcer les campagnes de sensibilisation pour atteindre un public et des professionnels de santé plus réfractaires (Janvrin et coll., 1996 ; Rotily et coll., 1996). Les futures analyses économiques devront envisager des scénarios comparables pour les futures vaccinations et compter sur des observances réalistes de la population à la vaccination.

D'autres aspects tout à fait spécifiques de la vaccination relèvent de la transmissibilité de la maladie qu'elle est capable de prévenir. Vacciner un sujet contre une maladie permet de le protéger individuellement, mais permet également de protéger les autres personnes qu'il aurait pu contaminer en l'étant lui-même, c'est le phénomène qu'on qualifie d'externalité ou encore d'immunité de groupe (Fox et coll., 1971 ; Fine, 1993). La prise en compte de

cet élément dans l'analyse économique nécessitera de recourir à des modèles mathématiques complexes. Les résultats avancés par Becker et Bahrampour (1997) indiquent que dans certains cas les maladies infectieuses évitables par la vaccination pourraient être contrôlées par des taux de couverture vaccinale inférieurs à ceux estimés actuellement.

Dans l'analyse médico-économique des vaccinations, le délai moyen d'apparition de la maladie après la contamination introduit une différenciation nécessaire. Pour certaines maladies, rougeole ou grippe par exemple, les gains sont mesurables rapidement, les délais entre contamination et apparition de la maladie avec ses conséquences étant relativement brefs. Pour d'autres, l'hépatite B par exemple, le délai entre la contamination et les complications graves éventuelles (cirrhose, hépatocarcinome) peut être de plusieurs années. Dans ce cas, des analyses économiques et des décisions prises aujourd'hui peuvent s'avérer obsolètes si des traitements efficaces apparaissent. La prise en compte de ces facteurs est extrêmement difficile mais pourrait être facilitée par une actualisation fréquente des connaissances. Il faut ici souligner l'importance de la poursuite des recherches, de la surveillance épidémiologique de maladies « anciennes » et du réajustement régulier des évaluations économiques face à ces contextes épidémiologiques et thérapeutiques très évolutifs.

Une autre difficulté de l'évaluation économique de la vaccination provient des hypothèses faites sur les taux d'actualisation monétaires. Sur la base d'un taux d'actualisation annuel de 5 %, un franc d'aujourd'hui équivaldra à seulement 0,61 franc dans 10 ans ; si on évalue ce taux à 10 %, ce même franc équivaldra à 0,39 franc. Face à des vaccins protégeant contre des maladies d'apparition lente, le choix de ces taux s'avère primordial. Bien qu'en pratique il soit assez aisé de dépasser ces difficultés en appliquant différents taux d'actualisation (souvent entre 0 % et 12 %) et de vérifier si la modification de ce taux change les résultats de l'évaluation, ou si la stratégie considérée comme optimale l'est de toute façon quelles que soient les hypothèses faites sur le taux d'actualisation, certaines études n'en ont pas tenu compte (Liwartowski, 1988).

Dans la perspective d'une évolution du calendrier vaccinal, il faut compter d'une part sur la mise au point de nouveaux vaccins ou l'évolution d'anciens vaccins réduisant les effets secondaires, et d'autre part sur l'ajout de valences dans des vaccins déjà présents sur le marché (ajout de la valence hépatite B dans le vaccin pentavalent diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche-*Haemophilus influenzae* type b). La conception, la recherche clinique, le contrôle de qualité des produits prennent de nombreuses années et ont donc un coût important. En outre, des normes de sécurité toujours plus draconiennes sont exigées tant par les consommateurs de soins que par les décideurs.

Ces éléments rendront plus nécessaires encore les analyses socio-économiques. On peut souligner au vu de la littérature que l'analyse économique est trop peu souvent utilisée pour comparer différentes stratégies thérapeutiques, ou pour tenter de déterminer les âges ou les groupes à risque sur lesquels il serait possible de cibler les campagnes de vaccination.

Vaccination par le BCG

Dans ce domaine, les évaluations économiques sont rares et anciennes, elles n'ont pas bénéficié des dernières avancées méthodologiques et méritent d'être considérées avec circonspection ; leurs résultats sont contradictoires, soit en faveur de la vaccination des nourrissons et des enfants (Ambrosch et coll., 1979), soit en défaveur (Stilwell, 1976). Bien que la politique française de vaccination BCG soit l'une des plus lourdes en termes de coût (751 millions de francs en 1996), notamment en raison de la pratique systématique de la revaccination des sujets tuberculino-négatifs jusqu'à l'âge adulte, elle a peu fait l'objet d'évaluations économiques. Une étude française récente tend à montrer que la pratique d'une seconde revaccination chez les personnes tuberculino-négatives – *a fortiori* plusieurs – présente un rapport coût-efficacité défavorable et plaide pour l'abandon de cette stratégie (Lévy-Bruhl et coll., 1996). L'analyse fait apparaître que, si le rapport coût-bénéfice des différentes alternatives est plutôt en faveur de l'arrêt de la vaccination, cette décision n'est pas acceptable sur des critères épidémiologiques. Cependant, cette analyse ne prend pas en compte le fait que la très grande majorité des médecins (80 % dans les Alpes-Maritimes, ORS PACA, 1997) n'utilise pas l'intradermo-réaction mais plutôt la vaccination BCG par multipuncture dont l'efficacité est moindre. Il est donc possible que le maintien d'une vaccination BCG ne soit pas aussi coût-efficace que le modèle théorique le prédit. Il est donc important d'une part de mieux connaître les pratiques de vaccination BCG, et d'autre part de disposer d'estimations plus fiables du pouvoir protecteur du BCG en fonction de l'âge.

Une travail réalisé en Amérique du Nord étudie le problème de la vaccination BCG pour les médecins (Nettleman et coll., 1997) et montre qu'un programme annuel de dépistage cutané dans ce public permettrait d'éviter un nombre élevé de cas de tuberculose. Le rapport coût-efficacité d'un tel programme semble tout à fait comparables à ceux acceptés pour d'autres maladies. Il n'existe pas de données françaises sur cette question qui mériterait réflexion.

Sur la base d'une analyse économique, une étude nord-américaine tend à montrer que la proposition de la vaccination BCG aux personnes sans domicile fixe et fréquentant les abris communautaires est une démarche dont le rapport coût-efficacité est favorable, même avec des hypothèses d'efficacité vaccinale très conservatrices, de l'ordre de 40 % (Nettleman, 1993). En

France, aucune recommandation particulière n'existe en ce qui concerne ces personnes dont l'effectif a dramatiquement augmenté ces dernières années, et la question mérite d'être posée aussi bien en termes épidémiologiques qu'économiques.

Vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b

Les formes graves d'infection à *H. influenzae* de type b (Hib) sont pour une part les épiglottites mais surtout les méningites qui, dans 15 % à 20 % des cas, laissent des séquelles neurologiques graves et dont le taux de létalité est de 5 % (Harris et coll., 1994). Une étude réalisée en Afrique du Sud où l'incidence est estimée à 966 pour 100 000 a montré que les rapports coût-bénéfice de la vaccination des nourrissons contre le Hib étaient très favorables (Hussey et coll., 1995). Et ceci d'autant plus que les coûts étaient très probablement sous-estimés du fait de la non-prise en compte d'une part des pertes de production liées à l'absentéisme des parents, et d'autre part de la diffusion de la maladie à d'autres enfants. En outre, s'agissant des effets secondaires, les auteurs avaient considéré qu'un nourrisson présentant une réaction anaphylactique – à une fréquence estimée à 1/58 000 – recevait dans le modèle les trois injections. Puisque dans la réalité il est peu probable que chez un enfant présentant des effets secondaires de cet ordre le schéma vaccinal soit poursuivi, cette hypothèse tend à faire sous-estimer le ratio coût-bénéfice. Une étude de type coût-efficacité (années de vie sauvées) et de type coût-utilité (QALY) menée en Australie avec le vaccin PRP-OMP soutient également l'intérêt de la vaccination contre le Hib (Harris et coll., 1994). Une étude de type coût-bénéfice réalisée aux Etats-Unis a montré que si on parvenait à vacciner 60 % des enfants à l'âge de 18 mois avec deux doses, l'économie réalisée serait de 88 dollars par enfant vacciné (Hay et Daum, 1990). Cette étude envisageait une vaccination tardive et une consultation spécifique, ce qui n'est plus le cas actuellement ; ceci laisse supposer que, si cette évaluation était transposée à la situation française, les bénéfices seraient encore majorés. Dans d'autres pays industrialisés (Australie, Finlande, Israël, Suisse et Royaume-Uni), il a été montré que, du fait d'une plus faible incidence de l'infection et des coûts d'hospitalisation inférieurs à ceux observés en Amérique du Nord, les rapports coût-bénéfice étaient plus favorables (Clements et coll., 1993). En France, une étude de type coût-efficacité a permis d'estimer le coût d'un programme de vaccination par le vaccin pentavalent sur 5 ans à 1 milliard de francs pour l'assurance maladie et 920 millions de francs pour les familles, l'année de vie gagnée à 54 084 francs et celle ajustée sur la qualité de vie à 34 050 francs (Livartowski et coll., 1996). Cette étude, qui par ailleurs ne prend pas en compte les coûts indirects liés aux séquelles des infections à Hib, conclut à l'intérêt d'un programme de vaccination contre le Hib à large échelle.

Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

Le contrôle de la rougeole a permis de réaliser aux Etats-Unis un bénéfice important (Witte et Axnick, 1975 ; White et coll., 1985). En Finlande, les bénéfices cumulés entraînés par la vaccination à la troisième année du programme dépassaient les coûts liés à la vaccination elle-même (Ekblom et coll., 1978). Toutefois ces études sont plus des bilans économiques que de véritables évaluations définissant des ratios coût-efficacité ou coût-bénéfice de différentes stratégies alternatives, et reposent sur l'hypothèse d'une vaccination isolée contre la rougeole. En ce qui concerne la vaccination contre les oreillons, une étude nord-américaine bien construite a conclu que, associée à la vaccination contre la rougeole et la rubéole, celle contre les oreillons était hautement profitable sur un strict plan économique (Koplan et Preblud, 1982). Nous ne disposons que d'une seule évaluation économique de type coût-bénéfice en France. Cette étude publiée en 1988 (Livartowski, 1988) conclut au bénéfice à long terme de la vaccination rougeole-oreillons-rubéole ; cependant, l'auteur se base sur un taux de couverture vaccinale de 95 % – ce qui n'est toujours pas le cas actuellement –, ne tient pas compte de la baisse de la létalité liée aux progrès médicaux, ne prend pas en compte le coût du rattrapage, et aussi fait l'hypothèse d'un taux d'actualisation nul.

Compte tenu des difficultés que rencontrent certains départements français pour parvenir à une couverture vaccinale suffisante afin de contrôler ces maladies, on peut suggérer que des évaluations soient associées aux actions de promotion du vaccin afin de déterminer celles ayant les meilleurs ratios coût-efficacité. Une importante question posée aujourd'hui est celle du contrôle ou de l'éradication de la rougeole ; dans cette problématique il serait nécessaire de comparer les ratios coût-bénéfice des programmes visant à éradiquer la rougeole à ceux visant à la contrôler (Cutts et Steinglass, 1998). Certains estiment que les programmes de vaccination devraient être poursuivis après une éventuelle éradication (Aaby et coll., 1995).

Vaccination contre la coqueluche

Alors que cette vaccination a fait l'objet de nombreux débats quant à son efficacité et surtout ses effets secondaires, très peu d'auteurs se sont intéressés à l'évaluation économique du vaccin contre la coqueluche ou l'impact économique de la maladie (Pichichero et Treanor, 1997). Une étude réalisée en 1979 aux Etats-Unis, recourant à un modèle d'analyse de décision, a pu estimer que la vaccination contre la coqueluche pourrait entraîner une réduction de 61 % des coûts médicaux, soit un rapport coût-bénéfice de 2,6 : 1 (Koplan et coll., 1979). Dans cette étude, les auteurs avaient estimé l'incidence de la maladie à 10,9/100 000 chez les enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés et que le vaccin était efficace chez 70 % des enfants. Cependant, il

est probable que, au moins au regard de la situation française, les auteurs aient sous-estimé l'impact des effets secondaires : ils avaient estimé que seulement 2 % des enfants présentant des effets secondaires faisaient l'objet d'une visite médicale et que seulement la moitié des parents d'enfants ayant des convulsions appelaient un médecin. Cette étude soulignait la nécessité de disposer de données épidémiologiques plus précises, en particulier sur les effets secondaires de la vaccination ; elle a été reproduite quelques années plus tard, avec des données épidémiologiques similaires mais en réajustant les coûts de la vaccination, et l'impact économique positif de cette vaccination a été confirmé (Hinman et Koplan, 1984). A l'heure où des vaccins acellulaires, dont les prix sont supérieurs, arrivent sur le marché, il serait intéressant d'évaluer l'impact économique de ces stratégies.

Vaccination contre la poliomyélite

Aucune étude n'a été publiée en France sur les aspects économiques de la vaccination antipoliomyélite. Aux Etats-Unis où le Comité des vaccinations s'est prononcé en 1996 pour l'adoption d'un schéma vaccinal composé de 2 doses de vaccin inactivé et de deux doses de vaccin atténué, une évaluation économique a été réalisée (Miller et coll., 1996). Elle conclut que le recours au vaccin inactivé qui n'est pas associé au vaccin DTCoq-Hib comme c'est le cas en France, entraînerait un coût marginal net de l'ordre de plusieurs millions de dollars. Cependant, deux éléments importants ne sont pas pris en compte dans l'analyse. Tout d'abord, il est fort probable que dans le contexte actuel où la population est très sensible aux effets secondaires des vaccins, la survenue même rare de cas de poliomyélite paralytique avec le vaccin atténué entraînerait une désaffection non seulement vis-à-vis du vaccin contre la poliomyélite mais également vis-à-vis d'autres vaccins. D'autre part, l'analyse ne prend pas en compte l'argument avancé par les personnes favorables à la vaccination par voie orale et qui est la possibilité de prévenir les cas dus à des virus sauvages importés. Cette analyse qui a permis de justifier financièrement et de reconforter le public avec la décision d'introduire le vaccin inactivé pour protéger (partiellement) contre la poliomyélite associée au vaccin atténué n'apporte pas d'arguments visant à modifier la politique adoptée par la France ; elle pose cependant le problème mondial de l'éradication qui pourrait être analysé sous l'angle de l'évaluation économique.

Vaccination contre les infections à rotavirus

Aux Etats-Unis, le fardeau économique lié aux infections à rotavirus a été estimé comparable à celui lié globalement à la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle avant que les programmes de vaccination contre ces

maladies aient été mis en place (Orenstein et coll., 1996). Avant que le vaccin ne soit mis sur le marché, plusieurs équipes nord-américaines se sont intéressées aux aspects économiques de la vaccination et ont conclu positivement (Smith et coll., 1995 ; Griffiths et coll., 1995). Une de ces études a comparé les coûts et les bénéfices liés à la vaccination contre le rotavirus et a conclu qu'un tel programme serait bénéficiaire si le coût par enfant se situait entre 15 et 20 dollars US (Griffiths et coll., 1995). Une autre équipe a réalisé une évaluation plus complète en faisant l'hypothèse d'une efficacité vaccinale de 50 % sur l'incidence des diarrhées à rotavirus et de 75 % sur l'incidence des formes sévères (Smith et coll., 1995). Sous cette hypothèse un programme de vaccination reposant sur l'administration de trois doses par voie orale à 4 millions d'enfants âgés de 2, 4 et 6 mois pourrait prévenir aux Etats-Unis plus d'un million de cas de diarrhée, 58 000 hospitalisations et 87 décès. L'économie substantielle réalisée pour chaque cas évité serait de 459 dollars (dollars US en 1993) du point de vue de la société, et de 78 dollars pour le système de santé. Dans cette étude la couverture vaccinale atteinte par le programme était de 67 % et le prix du vaccin fixé à 30 dollars, mais les résultats restaient stables jusqu'à 40 dollars. Compte tenu de l'importance des effets secondaires actuels, dont l'impact est probablement lié aux habitudes culturelles déterminant le niveau de recours au système de soins, l'introduction du vaccin contre le rotavirus dans le calendrier français devrait être précédée d'une analyse économique.

Vaccination contre la varicelle

La varicelle est le plus souvent une maladie tout à fait bénigne chez l'enfant immunocompétent mais qui peut avoir de graves conséquences en cas d'immunodépression. Un vaccin efficace est commercialisé aux Etats-Unis depuis 1995 et recommandé chez les enfants en bonne santé vers l'âge de 12 mois et chez les adolescents non vaccinés ou sans antécédent confirmé de varicelle à l'âge de 11-12 ans (Expertise collective INSERM, 1997). La question de son intégration dans le calendrier vaccinal français est désormais posée.

Cette vaccination, dont l'enjeu a une part économique importante, a suscité bon nombre d'évaluations, en particulier aux Etats-Unis. Déjà en 1985, une analyse de type coût-bénéfice avait suggéré qu'une vaccination conférant une immunité pour la vie entière économiserait 7 dollars à la société pour chaque dollar investi dans la vaccination (Preblud et coll., 1985). En 1994, une étude de type coût-efficacité a confirmé qu'un programme en routine chez les enfants en bonne santé entraînerait des économies tant pour la société que pour l'assurance maladie, et que, comparée à d'autres programmes de prévention, elle est relativement coût-efficace (Lieu et coll., 1994). Une autre étude coût-bénéfice a pu montrer que la vaccination des enfants âgés de 15 mois, en parallèle à celle contre la rougeole-oreillons-rubéole, était coût-bénéfice

(66,5 dollars économisés par enfant vacciné) (Huse et coll., 1994). Une étude plus récente conclut que le bénéfice lié à la vaccination était quasi nul pour les prestataires de l'assurance maladie mais pouvait être positif pour la société ; ceci étant lié aux journées de travail perdues par les parents des enfants atteints (Strassels et Sullivan, 1997). Toutefois, une étude allemande, comparant plusieurs stratégies vaccinales à la non-vaccination, a montré que la vaccination des adolescents était optimale et la seule à procurer un réel bénéfice sur le plan économique ; cependant les auteurs insistaient sur sa faible faisabilité (Beutels et coll., 1996). Une question qui n'est cependant pas abordée dans les études publiées est celle de son acceptabilité par les familles et les éventuels effets pervers qu'elle pourrait avoir sur les vaccinations de l'enfant. Cet élément pourrait avoir un impact sur le profil épidémiologique de la maladie, notamment en reculant l'âge au moment de la varicelle et en accentuant la gravité, et sur le plan économique en demandant une promotion très importante auprès des familles pour obtenir une couverture vaccinale satisfaisante.

La question du risque lié à la varicelle chez la femme enceinte reste controversée. Certains ont proposé la vaccination chez les femmes réceptives. Une évaluation économique montre clairement la nécessité de réaliser un contrôle sérologique avant toute stratégie préventive et que le ratio coût-efficacité de la vaccination est très peu favorable ; cette étude plaide pour l'abstention ou l'immunisation par des immunoglobulines (Rouse et coll., 1996). Plusieurs études de types coût-efficacité et coût-bénéfice ont conclu positivement à la vaccination des professionnels de santé, notamment après un contrôle sérologique préalable. De tels programmes pourraient avoir des effets positifs – non mesurés sur le plan économique – sur la santé des patients (Gray et coll., 1997 ; Nettleman et Schmid, 1997 ; Tennenberg et coll., 1997).

Vaccination contre la grippe

La question de la vaccination contre la grippe, notamment sous l'angle économique a déjà été examinée au cours d'une expertise collective antérieure (Expertise collective INSERM, 1994). Les différentes études analysées alors suggéraient que les bénéfices médicaux et économiques de la vaccination étaient supérieurs à l'ensemble des coûts de la vaccination pour les personnes à risque, notamment les personnes âgées. La question pendante est celle de l'âge à partir duquel la vaccination contre la grippe peut être proposée. Les Etats-Unis ont opté pour l'âge de 65 ans ; plusieurs publications font état de l'intérêt de ce choix (Riddiough et coll., 1983 ; NHS, 1996 ; USPSTF, 1996 ; CTFPHE, 1994 ; Diguseppi, 1996). Le contexte économique nord-américain ne permet pas une transposition directe à notre pays, en particulier à cause des coûts d'hospitalisation et des pratiques médicales (recours au médecin, taux d'hospitalisation...) (Nicholson, 1996), et le coût du vaccin intervient de

manière très sensible dans les résultats publiés. Par conséquent, avant de statuer sur l'âge à partir duquel il faudrait recommander la vaccination anti-grippale, il serait souhaitable de réaliser une évaluation économique nationale qui tiendrait compte des particularités de notre système de santé (Jefferson et Demicheli, 1996), et de l'éventuelle association à un vaccin contre le pneumocoque et/ou le tétanos susceptible de réduire les coûts du programme de vaccination.

La vaccination contre la grippe des personnes en bonne santé ayant une activité professionnelle a fait l'objet de plusieurs évaluations économiques abordées lors de l'expertise collective INSERM (1994). Les résultats de l'évaluation publiée par Lévy et Lévy (1992) lui étaient plutôt favorables. Il ressortait cependant de cette expertise que les conclusions quant au bénéfice escompté de la vaccination étaient extrêmement sensibles aux hypothèses sur les coûts de production, et que la question de la vaccination des actifs semblait, en l'état actuel des connaissances, devoir être laissée à l'appréciation individuelle.

Vaccination contre les infections à pneumocoque

La mortalité par pneumonie à pneumocoques en milieu hospitalier est estimée à environ 16,5 % chez les sujets de plus de 55 ans (Baltussen et coll., 1997). Depuis 1988, l'OMS recommande la vaccination contre le pneumocoque pour les personnes âgées (Fedson et coll., 1989) ; une revue récente de la littérature économique confirme le bien fondé de cette attitude (Gable et coll., 1997).

La vaccination contre le pneumocoque s'est avérée d'un bon rapport coût-efficacité avec des coûts par année de vie sauvée relativement comparables à ceux d'autres stratégies de prévention (Willems et coll., 1980 ; Sisk et coll., 1986 ; Plans Rubio et coll., 1995 ; Jimenez et coll., 1996). Une étude hollandaise récente (Baltussen et coll., 1997), utilisant dans son modèle d'analyse une efficacité vaccinale de 60 % pendant cinq ans, a conclu que la vaccination des personnes âgées de plus de 65 ans (par le vaccin 23-valent), notamment les sujets diabétiques, était comparable en termes de coût-efficacité à de nombreuses autres stratégies de prévention (9 750 francs par année de vie gagnée) et permettait de réaliser des économies en ce qui concerne les personnes au delà de 85 ans. Cette analyse, par ailleurs très sensible aux coûts de prise en charge hospitalière et au taux d'admission à l'hôpital des pneumonies à pneumocoques, conclut également à un impact économique positif chez les personnes âgées de plus de 55 ans souffrant de maladies pulmonaires ou cardiaques chroniques. Une seule étude réalisée sur la question en France (Lévy, 1981) concluait à l'intérêt économique de la vaccination contre le pneumocoque (par le vaccin à 14 valences) uniquement parmi les personnes à haut risque de plus de 45 ans. Cette étude, déjà ancienne ne faisait pas appel

aux modèles d'analyse de décision et ne correspond plus aux standards actuels de l'évaluation économique. Elle mériterait d'être reconduite à la lumière de la proposition gratuite du vaccin contre la grippe chez les personnes âgées à partir de 70 ans, avec une efficacité du vaccin actualisée.

Vaccination contre le tétanos

Peu d'études se sont intéressées aux aspects économiques de la vaccination antitétanique chez l'enfant comme chez les personnes âgées (Bentley, 1996). Il a été montré au Canada que les efforts pour augmenter la protection vaccinale par des programmes de vaccination de masse chez les personnes âgées étaient d'un intérêt économique limité et qu'il était préférable de cibler les personnes les plus exposées, et de bien prévenir les risques au moment des blessures (Hutchison et Stoddart, 1988). En revanche, il serait peut-être coût-efficace de proposer un rappel à l'âge de 65 ans chez toutes les personnes ayant bénéficié d'une vaccination initiale (Balestra et Littenberg, 1993). Cette perspective mérite d'être étudiée, en parallèle avec la proposition de l'adjonction du pneumocoque, dans le contexte français où la vaccination contre la grippe est proposée gratuitement aux personnes d'au moins 70 ans.

Vaccinations contre les hépatites A et B

Une expertise collective publiée en 1997 faisait le point sur les aspects économiques de ces vaccinations. Aucun élément nouveau n'ayant été publié depuis un an, nous rappellerons seulement les conclusions de cette expertise et renverrons le lecteur à ce document pour plus de détails (Expertise collective INSERM, 1997). En ce qui concerne les aspects socio-économiques, les experts concluaient que la politique de vaccination contre l'hépatite A devrait rester liée à des indications précises comme notamment des séjours fréquents ou de longue durée dans des pays de forte endémicité, ou en cas d'épidémie ; ceci pourrait être le cas dans certaines zones rurales françaises où les risques sont présents (CAREPS, 1989). Deux articles récents soulignent l'intérêt de connaître la distribution par âge de la séroprévalence des anticorps contre le virus de l'hépatite A dans la population à qui est proposée le vaccin, afin de déterminer les tranches d'âge et les groupes de population dans lesquels il est coût-efficace de proposer un dépistage des anticorps avant de pratiquer la vaccination (Buckley et coll., 1996 ; Plans Rubio, 1997).

En ce qui concerne l'hépatite B, les auteurs concluaient au caractère raisonnable d'une politique de vaccination de masse, dépassant les seuls groupes à risque. Aucun élément nouveau n'est venu contrarier cette recommandation en termes d'analyse économique. Les derniers développements scientifiques et

médiatiques sur la responsabilité du vaccin dans certaines atteintes neurologiques sont en train de remanier les aspects médico-économiques de la vaccination contre l'hépatite B. Si, dans l'état actuel des connaissances, la responsabilité du vaccin n'est pas démontrée, elle ne peut cependant être exclue et l'image négative que pourrait avoir le public risque fortement de contrarier les efforts d'une telle politique de vaccination de masse, notamment auprès des nourrissons. En tout état de cause, l'insuffisance de la couverture vaccinale de certains groupes à risque (professionnels de santé, usagers de drogues par voie intraveineuse) ne doit pas être perdue de vue (Rotily et coll., 1996 ; Rotily et coll., 1997).

Perspectives

Les prochaines évaluations devront surtout s'intéresser aux problèmes de l'éradication ou du contrôle, et à l'évaluation des stratégies des programmes de vaccination : modèles d'action (Alemy et coll., 1996 ; Pierce et coll., 1996 ; Birmingham et coll., 1997 ; Christy et coll., 1997), nombre et calendrier des doses, sites d'injection (Fabrizi et coll., 1997). Elles nécessiteront de parfaire nos connaissances épidémiologiques : couverture vaccinale (Cordero et Orenstein, 1997 ; Fornili et coll., 1997 ; Root et Popovich, 1997), incidence des maladies (Plans Rubio, 1997) et des effets secondaires des vaccins (Chen et coll., 1997 ; Duclos et coll., 1997). En outre, ces études devront être réalisées selon des standards méthodologiques valides et comparables (Russell et coll., 1996 ; Weinstein et coll., 1996).

Des stratégies nouvelles pour étendre la couverture vaccinale des enfants font appel aux réseaux informatiques, tels Internet et Intranet ; bien que déjà opérationnelles elles n'ont encore été évaluées ni sur le plan de la couverture vaccinale ni sur le plan économique (Arzt et Salkowitz, 1997). D'autres méthodes ont été imaginées, notamment des procédés informatiques permettant de rappeler ou d'adresser une lettre aux parents des enfants pour lesquels le certificat de vaccination n'était pas retourné avant l'âge de 2 ans (Alemi et coll., 1996 ; Lieu et coll., 1997). Bien que de telles méthodes se soient montrées efficaces pour augmenter la couverture vaccinale, les rapports coût-efficacité, par ailleurs très médiocres, étaient très dépendants de la couverture initiale et de l'efficacité du procédé d'envoi des lettres de rappel (Lieu et coll., 1997). De telles stratégies mériteraient d'être testées et évaluées dans certains départements français où les couvertures vaccinales restent faibles.

En conclusion, la plupart des évaluations économiques réalisées sont très en faveur des programmes de vaccination. L'évaluation médico-économique des programmes de vaccination ne peut et ne doit pas être le seul élément dans la prise de décision de lancer ou non un programme. En revanche, elle fournit un cadre de réflexion structuré qui peut mettre en lumière les points critiques

d'une politique et indiquer les pistes de recherche à suivre pour améliorer la prise de décision. Comme pour d'autres problèmes de santé publique, les données épidémiologiques ou la connaissance de l'histoire naturelle de certaines maladies transmissibles sont parfois insuffisantes pour permettre à l'évaluation médico-économique d'élaborer des modèles fiables à long terme. Le développement de systèmes de surveillance épidémiologique et de vaccinovigilance est une base et un relais indispensables à la qualité des analyses médico-économiques des programmes vaccinaux.

BIBLIOGRAPHIE

- AABY P, SAMB B, SIMONDON F, SECK AMC, KNUDSEN K, WHITTLE. Non-specific beneficial effect of measles immunisation : analysis of mortality studies from developing countries. *Br Med J* 1995, **311** : 481-485
- ALEMI F, ALEMAGNO SA, GOLDHAGEN J, ASH L, FINKELSTEIN B et coll. Computer reminders improve on-time immunization rates. *Med Care* 1996, **34** : OS45-OS51
- AMBROSCH F, KLIMA H, WIEDERMANN G. Cost-benefit analysis of BCG-vaccination in Austria. *Dev Biol Stand* 1979, **43** : 121-126
- ANONYMOUS. Status report on the childhood immunization initiative : reported cases of selected vaccine-preventable diseases-United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997, **46** : 665-671
- ARZT NH, SALKOWITZ SM. Technology strategies for a state immunization information system. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 51-57
- BALESTRA DJ, LITTENBERG B. Should adult tetanus vaccination be given as a single vaccination at age 65 ? A cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 1993, **8** : 405-412
- BALTUSSEN RMPM, AMENT AJHA, LEIDL RM, VAN FURTH R. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in the Netherlands. *Eur J Public Health* 1997, **7** : 153-161
- BECKER NG, BAHRAMPOUR A. Preventing epidemics with age-specific vaccination schedules. *Math Biosci* 1997, **142** : 63-77
- BENTLEY DW. Immunizations in older adults. *Infect Dis Clin Pract* 1996, **5** : 490-497
- BEUTELS P, CLARA R, TORMANS G, VAN DOORSLAER E, VAN DAMME P. Costs and benefits of routine varicella vaccination. *J Infect Dis* 1996, **174** : S335-S341
- BIRMINGHAM ME, AYLWARD RB, COCHI SL, HULL HF. National immunization days - State of the art. *J Infect Dis* 1997, **175** : S183-S188
- BROWN KS. Looking back at Jenner vaccine developers prepare for 21st century. *Scientist* 1996, **10** : 5
- BUCKLEY D, FAHEY T, BEVAN G. The prevalence and direct costs of pre-immunization testing for hepatitis A in general practice. *Br J Gen Pract* 1996, **46** : 541-542
- CAREPS (Centre Alpin de Recherche Epidémiologique et de Prévention Sanitaire). Investigation d'un foyer d'hépatites virales a en Savoie. Rapport de consultation n° 6, CAREPS, Grenoble 1989 : 8

CHEN RT, GLASSER JW, RHODES PH, DAVIS RL, BARLOW WE et coll. Vaccine safety datalink project. A new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997, **99** : 765-773

CHRISTY C, MCCONNOCHIE KM, ZERNIK N, BRZOZA S. Impact of an algorithm-guided nurse intervention on the use of immunization opportunities. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, **151** : 384-391

CLEMENTS DA, BOOY R, DAGAN R, GILBERT GL, MOXON R et coll. Comparison of the epidemiology and cost of *Haemophilus influenzae* type b disease in five Western countries. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12** : 362-367

CORDERO JF, ORENSTEIN WA. The future of immunization registries. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 122-124

CREESE AL. Cost-effectiveness of potential immunization interventions against diarrhoeal disease. *Soc Sci Med* 1986, **23** : 231-240

CTFPHE (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination). Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa : *Canada Communication Groupe*, 1994 : 744-751

CUTTING WAM. Cost-benefit evaluations of vaccination programmes. *Lancet* 1980, **20** : 634-635

CUTTS FT, STEINGLASS R. Should measles be eradicated ? *Br Med J* 1998, **316** : 765-766

DEMICHELI V, JEFFERSON T. Economic aspects of vaccination. *Vaccine* 1996, **14** : 941-943

DIGUISEPPI C. Why everyone over 65 deserves influenza vaccine. Government recommendations should reflect the evidence. *Br Med J* 1996, **313** : 1162

DRUMMOND M, STODDART G, TORRANCE G. Methods for economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, Oxford, England, 1987

DUCLOS P, HOCKIN J, PLESS R, LAWLOR B. Reporting vaccine-associated adverse events. *Can Fam Physician* 1997, **43** : 1151-1156

EKBLOM M, ELO O, LAURINKARI J, NIEMELA P. Costs and benefits of measles vaccination in Finland. *Scand J Soc Med* 1978, **6** : 111-115

EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. La grippe. Stratégies de vaccination. 1994

EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997

FABRIZI F, ANDRULLI S, BACCHINI G, CORTI M, LOCATELLI F. Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients. A prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 1204-1211

FEDSON D, HENRICHSEN J, MAKELA PH, AUSTRIAN R. WHO Recommendations on pneumococcal vaccination of elderly people with polyvalent pneumococcal vaccine. *Infection* 1989, **17** : 437-441

FINE PEM. Herd immunity : history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 265-302

- FINE PEM, CLARKSON JA. Individual versus public priorities in the determination of optimal vaccination policies. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 1012-1020
- FORNILI KS, THALHEIMER JC, HALPERIN PB, KANE DJ. The interdependence of immunization registries and community outreach programs. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 90-96
- FOX JP, ELVEBACK L, SCOTT W, GATEWOOD L, ACKERMAN E. Herd immunity : basic concept and relevance to public health immunisation practice. *Am J Epidemiol* 1971, **34** : 179-189
- GABLE CB, BOTTEMAN M, SAVAGE G, JOY K. The cost effectiveness of pneumococcal vaccination strategies. *Pharmacoeconomics* 1997, **12** : 161-174
- GRAY AM, FENN P, WEINBERG J, MILLER E, MCGUIRE A. An economic analysis of varicella vaccination for health care workers. *Epidemiol Infect* 1997, **119** : 209-220
- GRIFFITHS RI, ANDERSON GF, POWE NR, OLIVERAS E, HERBERT RJ et coll. Economic impact of immunization against rotavirus gastroenteritis. Evidence from a clinical trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, **149** : 407-414
- HARRIS A, HENDRIE D, BOWER C, PAYNE J, DE KLERK N, STANLEY F. The burden of *Haemophilus influenzae* type b disease in Australia and an economic appraisal of the vaccine PRP-OMP. *Med J Aust* 1994, **160** : 483-488
- HAY JW, DAUM RS. Cost-benefit analysis of *Haemophilus influenzae* type b prevention conjugate vaccination at eighteen months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1990, **9** : 246-252
- HCSP (Haut Commissariat de Santé Publique). La santé en France. Ministère du Travail et des Affaires Sociales, La Documentation Française Ed. 1996
- HILLMAN AL, EISENBERG JM, PAULY MV. Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *N Engl J Med* 1991, **324** : 1362-1365
- HINMAN AR, KOPLAN JP. Pertussis and pertussis vaccine. Reanalysis of benefits, risks and costs *JAMA* 1984, **251** : 3109-3113
- HUSE DM, MEISSNER HC, LACEY MJ, OSTER G. Childhood vaccination against chickenpox : an analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994, **124** : 869-874
- HUSSEY GD, LASSER ML, REEKIE WD. The costs and benefits of a vaccination programme for *Haemophilus influenzae* type b disease. *S Afr Med J* 1995, **85** : 20-25
- HUTCHISON BG, STODDART GL. Cost-effectiveness of primary tetanus vaccination among elderly Canadians. *Can Med Assoc J* 1988, **139** : 1143-1151
- JANVRIN MP, BEAUDIER F, ROTILY M, MOATTI JP. Opinions and practices of family physicians regarding measles-mumps-rubella vaccination. *Arch Pediatr* 1996, **3** : 602-607
- JEFFERSON T, DEMICHELI V. Economic evaluation of influenza vaccination and economic modelling. Can results be pooled. *Pharmacoeconomics* 1996, **9** : 67-72
- JIMENEZ FJ, GUALLAR P, RUBIO C et coll. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in the elderly spanish population. *Br J Med Econ* 1996, **10** : 193-202
- KERLEAU M, FLORI YA, NALPAS B, LANOË JL, BERTHELOT P, FARDEAU-GAUTIER M. Cost-benefit analysis of vaccinal prevention of hepatitis B policy. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1995, **43** : 48-60

- KOPLAN JP, SCHOENBAUM SC, WEINSTEIN MC, FRASER DW. Pertussis vaccine. An analysis of benefits, risks and costs. *N Engl J Med* 1979, **301** : 906-911
- KOPLAN JP, PREBLUD SR. A benefit-cost analysis of mumps vaccine. *Am J Dis Child* 1982, **136** : 362-364
- KOPLAN JP. Benefits, risks and costs of immunization programmes. *Ciba Found Symp* 1985, **110** : 55-68
- LEVY E. Evaluation socio-économique d'un vaccin contre l'infection pneumococcique. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1981, **29** : 133-153
- LEVY E, LEVY P. La vaccination contre la grippe des personnes d'âge actif (25-64 ans) : une étude coût-bénéfice. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1992, **40** : 285-295
- LEVY-BRUHL D, DECHAMPEAUX A, MACCARIO J, ESCOFIER G, GARCIA A, GUERIN N. Evaluation épidémiologique et économique de la vaccination BCG en France. *Bull Épidémiol Hebd* 1996, **41** : 179-181
- LIEU, TA, COCHI SL, BLACK SB, HALLORAN E, SHINEFIELD HR et coll. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994, **271** : 375-381
- LIEU TA, BLACK SB, SCHWALBE JA, LEWIS EM et coll. Computer-generated recall letters for under immunized children : how cost-effective ? *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 28-33
- LIVARTOWSKI A. Analyse coût-avantage du vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole. *Bull Épidémiol Hebd* 1988, **25** : 97-98
- LIVARTOWSKI A, BOUCHER J, DETOURNAY B, REINERT P. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine* 1996, **14** : 495-500
- MILLER MA, SUTTER RW, STREBEL PM, HADLER SC. Cost-effectiveness of incorporating inactivated poliovirus vaccine into the routine childhood immunization schedule. *JAMA* 1996, **276** : 967-971
- MOATTI JP, LE GALES, JULIAN C, LANCE JL, AYME S. Analyse coût-bénéfice du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques par amniocentèse. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1990, **38** : 309-321
- MOATTI JP, AUQUIER P, LE COROLLER AG, MACQUART-MOULIN G. Qalys or not qalys : that is the question. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1995, **43** : 573-583
- NETTLEMAN MD. Use of BCG vaccine in shelters for the homeless. A decision analysis. *Chest* 1993, **103** : 1087-1090
- NETTLEMAN MD, GEERDES H, ROY MC. The cost-effectiveness of preventing tuberculosis in physicians using tuberculin skin testing or a hypothetical vaccine. *Arch Intern Med* 1997, **157** : 1121-1127
- NETTLEMAN MD, SCHMID M. Controlling varicella in the healthcare setting : the cost-effectiveness of using varicella vaccine in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997, **18** : 504-508
- NHS (National Health System, Center for Review and Dissemination). Influenza vaccination and older people. *Effectiveness Matters* 1996, **2**

- NICHOLSON KG. Socioeconomics of influenza, and influenza vaccination in Europe. *Pharmacoeconomics* 1996, **9** : 75-78
- ODDONE EZ, COWPER PA, HAMILTON JD, FEUSSNER JR. A cost-effectiveness analysis of hepatitis B vaccine in predialysis patients. *Health Services Research* 1993, **28** : 97-121
- ORENSTEIN WA, HADLER S, KURITSKY JN, BERNIER RH. Rotavirus vaccines from licensure to disease reduction. *J Infect Dis* 1996, **174** : S118-S124
- ORS, PACA (Observatoire régional de la santé, Provence-Côte-d'Azur). Opinions et pratiques de la vaccination BCG chez les médecins généralistes et les pédiatres des Alpes-Maritimes. Rapport. 1997
- PICHICHERO ME, TREATOR J. Economic impact of pertussis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, **151** : 35-40
- PIERCE C, GOLDSTEIN M, SUOZZI K, GALLAHER M, DIETZ V, STEVENSON J. The impact of the standards for pediatric immunization practices on vaccination coverage levels. *JAMA* 1996, **276** : 626-630
- PLANS RUBIO P, GARRIDO MORALES P, SALLERAS SANMARTI L. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in Catalonia. *Rev Esp Salud Publica* 1995, **69** : 409-417
- PLANS RUBIO P. Critical value of prevalence for vaccination programmes. The case of hepatitis A vaccination in Spain. *Vaccine* 1997, **15** : 1445-1450
- PRELUD SR, ORENSTEIN WA, KOPLAN JP, BART KJ, HINMAN AR. A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme. *Postgrad Med* 1985, **61** : 17-22
- RIDDIOUGH MA, SISK JE, BELL JC. Influenza vaccination : cost-effectiveness and public policy. *JAMA* 1983, **249** : 3189-3195
- ROOT R, POPOVICH ML. Developing links between private provider billing systems and immunization registries. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 82-85
- ROTILY M, MOATTI JP, JANVRIN MP, BAUDIER F, GRILLO B, RAOULT B. Opinions et pratiques des médecins généralistes français face à la vaccination contre l'hépatite B. *Méd Mal Infect* 1996, **26** : 496-503
- ROTILY M, VERNAY-VAISSE C, BOURLIERE M, GALINIER-PUJOL A, ROUSSEAU S, OBADIA Y. HBV and HIV screening, and hepatitis B immunization programme in the prison of Marseille, France. *Int J STD AIDS* 1997, **8** : 753-759
- ROUSE DJ, GARDNER M, ALLEN SJ, GOLDENBERG RL. Management of the presumed susceptible varicella-exposed gravida : a cost-effectiveness/cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol* 1996, **87** : 932-936
- RUSSEL LB, GOLD MR, SIEGEL JE, DANIELS N, WEINSTEIN MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA* 1996, **276** : 1172-1177
- SCHWANIG M, ESTEBAN M, GHISLAIN C, GRANDJEAN Y, JEPSEN S, ROUMIANTZEFF M. European Commission COST/STD Initiative. Report of the expert panel I. Models for scientific and economic interaction in vaccines R & D. *Vaccine* 1996, **14** : 582-610
- SISK JE, RIEGELMAN RK. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. An update. *Ann Intern Med* 1986, **104** : 79-86
- SMITH JC, HADDIX AC, TEURSCH SM, GLASS RI. Cost-effectiveness of a rotavirus immunization program for the United States. *Pediatrics* 1995, **94** : 609-615

- STILWELL JA. Benefits and costs of the school's BCG vaccination programme. *Br Med J* 1976, **1** : 1002-1004
- STRASSELS SA, SULLIVAN SD. Clinical and economic considerations of vaccination against varicella. *Pharmacotherapy* 1997, **17** : 133-139
- TENNENBERG AM, BRASSARD JE, VANLIEU J, DRUSIN LM. Varicella vaccination for healthcare workers at a university hospital – An analysis of costs and benefits. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997, **18** : 405-411
- USPSTF (United States Preventive Services Task Force). Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore. 1996 : 791-814
- VAN DAMME P, BEUTELS P. Economic evaluation of vaccination. *Pharmacoeconomics* 1996, **9** : 8-15
- WEINSTEIN MC, SIEGEL JE, GOLD MR, KAMLET MS, RUSSEL LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996, **276** : 1258-1268
- WHITE CC, KOPLAN JP, ORENSTEIN WA. Benefits, risks and costs of immunisation for measles, mumps and rubella. *Am J Public Health* 1985, **75** : 739-744
- WILLEMS JS, SANDERS CR, RIDDIOUGH MA, BELL JC. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 1980, **303** : 553-559
- WILLEMS JS, SANDERS CR. Cost-effectiveness and cost-benefit analyses of vaccines. *J Infect Dis* 1981, **144** : 486-493
- WITTE JJ, AXNICK NW. The benefits from 10 years of measles immunization in the United States. *Public Health Rep* 1975, **90** : 205-207
- WOODRUFF BA, UNTI L, COYLE K, BOYER-CHUANROONG L. Parents attitudes toward school-based hepatitis B vaccination of their children. *Pediatrics* 1996, **98** : 410-413
- WORLD BANK. World development report 1993 : investing in health. Oxford University Press, New York, NY. 1993 : 72-107
- ZIMMERMAN RK, AHWESH ER, MIECZKOWSKI TA, BLOCK B, JANOSKY JE, BARKER DW. Influence of family functioning and income on vaccination in inner-city health centers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, **150** : 1054-1061

7

Point de vue du généraliste

La mise à disposition des vaccins constitue une des innovations scientifiques du XX^e siècle. Les objectifs vaccinaux sont passés de la protection de l'individu à celle de la société, allant même jusqu'à envisager l'éradication de certaines pathologies. La disparition de la variole et l'arrêt de la vaccination avaient conforté les médecins dans ce sens. Les possibilités de vaccination se sont multipliées. Les nouveaux vaccins sont proposés au public, par voie de campagnes de promotion, parfois avant que les médecins eux-mêmes en soient informés. Les consultations de médecine générale sont pourtant l'occasion de veiller au statut vaccinal des patients. Une réflexion doit être menée et des mesures institutionnelles prises pour obtenir une réhabilitation du geste vaccinal auprès des médecins et des patients.

Circonstances d'une vaccination

La vaccination est un acte souvent pratiqué par les médecins. Sur 1 000 séances chez un médecin généraliste, 22 donnent lieu à une vaccination (Aguzzoli et coll., 1994). Elle peut être un motif de consultation en soi : suivi vaccinal de nourrissons et d'enfants, vaccination contre la grippe, vaccination avant un voyage, vaccinations obligatoires avant l'inscription en crèche, à l'école primaire, ou dans une école professionnelle. Mais la question de la vaccination peut être abordée au cours d'une consultation ayant un autre motif : consultations pédiatriques « aiguës », accidents qui exigent d'aborder la prévention du tétanos, examens périodiques à visées préventives, examens pré-nuptiaux, établissement de certificats demandés par la médecine scolaire ou la médecine du travail.

Un audit sur la pratique vaccinale pédiatrique dans une *Health Maintenance Organization* (HMO) aux Etats-Unis (Anonymous, 1996) montre que 97 % des enfants sont vaccinés à l'occasion d'une visite de suivi : parmi eux, 85 % sont vaccinés à l'occasion d'une consultation « aiguë » et 15 % adressés uniquement pour vaccination. Ce même audit repère les occasions manquées : les enfants n'ont pas été vaccinés car ils étaient malades ou parce que le projet de vacciner n'a pas été réalisé sur le moment. Parmi ces enfants âgés

de 42 jours à 24 mois identifiés par le HMO, 44 % seulement sont à jour des vaccinations à 24 mois. Dans 23 % des cas, l'opportunité de faire plus d'un vaccin est manquée.

Une étude réalisée à l'hôpital de Rochester (Mc Connochie, 1992) a montré sur un échantillon de 515 enfants issus de milieux défavorisés, d'âge moyen 4 ans et 4 mois, qu'au moins une injection des vaccins recommandés manquait pour 27 % des enfants. Or chaque enfant avait été vu en moyenne 15 fois au cours des 3 premières années, dont 6 fois pour des examens systématiques.

Le médecin répond souvent à la demande mais n'a pas toujours l'« initiative ». Les patients sont incités à se faire vacciner par les campagnes de promotion auprès du grand public, comme ce fut le cas avec la campagne contre l'hépatite B et la campagne pour le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole. Le médecin doit alors informer sans avoir lui-même été informé ou formé. Il doit aussi s'adapter aux demandes des institutions, en particulier pour les inscriptions en crèche, à l'école ou dans certaines écoles professionnelles. Parallèlement, il ne s'enquiert pas systématiquement du statut vaccinal de ses patients, ce qui pourrait pourtant le conduire à leur proposer les mises à jour adaptées.

Il y a souvent plusieurs intervenants concernés par les vaccinations d'une même personne : le médecin généraliste, le pédiatre, le médecin de PMI, le médecin scolaire, le médecin du travail ou l'infirmière. L'absence d'une réelle coordination entraîne souvent une déresponsabilisation des différents intervenants. De plus, certains patients acceptent la vaccination en fonction de la relation de confiance qui s'établit avec le médecin ou le centre qui propose ou qui vaccine. Cela confirme l'importance d'un médecin référent pour le patient, qui conseille et pratique la vaccination. L'augmentation considérable de la couverture vaccinale contre la grippe chez les personnes âgées de plus de 70 ans n'a été possible qu'en intégrant les médecins généralistes à la prescription et à l'administration du vaccin.

La pratique du geste vaccinal permet parfois de dépister d'autres problèmes de santé (comme la découverte d'un mélanome) et justifie qu'elle reste un acte médical. Cette démarche globale ne doit pas pour autant empêcher de déléguer, en partie, le geste vaccinal après en avoir posé l'indication.

Le conseil doit rester médicalisé : les centres de vaccination ne permettent pas un suivi dans le temps et, dans le cas de la vaccination du voyage, les agences ne fournissent pas toujours les conseils adaptés (Fisch et coll., 1991).

Couverture vaccinale

Il n'existe pas en France de bases de données à l'image de celles exploitées par les HMO aux Etats-Unis (Anonymous, 1996). Les données françaises de

couverture vaccinale sont fondées sur l'exploitation de routine des certificats de santé pour les enfants de 2 ans (renvoyés de façon très aléatoire par les médecins) et par une enquête périodique dans les écoles auprès des enfants de 6 ans. En 1993 la couverture vaccinale nationale à 6 ans est de 81 % pour la rougeole, 79 % pour la rubéole, et 70 % pour les oreillons (DGS, 1995). Chez les enfants la couverture vaccinale pour le DTCP atteint 80 % à 24 mois. Certaines études montrent que 70 % des sujets âgés sont vaccinés contre la grippe, 70 % des sujets âgés de plus de 65 ans ne sont pas vaccinés contre le tétanos (Anonymous, 1998). Des renseignements sur la couverture vaccinale sont également recueillis à l'occasion des vaccinations du voyage (Prazuck et coll., 1998).

En dépit du peu de données dont nous disposons sur la couverture vaccinale des Français, les inégalités sont notoires et certains facteurs sont bien repérés :

- entre les jeunes et les personnes âgées (Grabenstein, 1997) ;
- entre les enfants selon qu'ils ont reçu ou non certains vaccins (rougeole-oreillons-rubéole, hépatite B, Hib) (Anonymous, 1996 ; Mc Connochie, 1992) ;
- selon les ethnies (Grabenstein, 1997) ;
- parmi les immigrés adultes des deux sexes vivant en France, qui n'ont souvent pas reçu les vaccinations essentielles contre le tétanos et la poliomyélite (Wanner et coll., 1995) ;
- selon les niveaux socio-économiques (Merkel et Caputo, 1994 ; Zimmerman et coll. 1997b).

Ces inégalités justifient une attention particulière auprès des personnes repérées comme moins bien vaccinées. Elles justifient également de cibler des périodes, des âges ou des populations pour faire systématiquement le point sur le statut vaccinal et rattraper les lacunes. Les Etats-Unis ont choisi de cibler les visites systématiques à 11/12 ans, à 50 ans, aux personnes âgées, aux malades hospitalisés ou vivant en institutions.

Statut vaccinal individuel

Les médecins de soins primaires, praticiens généralistes et pédiatres de ville sont les mieux placés pour évaluer le statut vaccinal de leurs patients. Toutefois, les vaccinations ne peuvent être identifiées que par une trace. Les patients possèdent de façon très inégale des documents : carnet de santé, carnet de vaccinations à jour et lisible. Certaines situations familiales compliquent le suivi, par exemple dans les cas de parents séparés et d'un carnet de santé unique pour l'enfant. La perspective d'un dossier médical informatisé, voire d'une carte de vaccination à puce (Bitan, 1998) va dans le sens d'une amélioration de la connaissance du statut vaccinal et de la programmation des rappels.

La vente libre de vaccins favorise la pratique de certaines vaccinations par des infirmières, voire par l'entourage, ce qui ne permet pas d'attester et d'authentifier la vaccination (Averhoff et coll., 1997). La délivrance des nouveaux

vaccins en développement, à administration orale ou nasale, devra faire l'objet de modifications de la réglementation et demandera de veiller aux problèmes d'observance.

Il existe des résistances individuelles à la vaccination, certains médecins y sont eux-mêmes défavorables. Les facteurs conditionnant cette attitude sont, par ordre décroissant : pratiquer la médecine alternative de manière exclusive, ne pas être vacciné personnellement contre l'hépatite B, exercer en secteur non conventionné, avoir une expérience des complications vaccinales, faire peu de visites à domicile, avoir peu de personnes dans sa clientèle bénéficiant de l'aide médicale gratuite et avoir une opinion défavorable sur la vaccination en général (Baudier et coll., 1998).

Contre-indications et effets secondaires des vaccinations

Les contre-indications et les effets secondaires des vaccinations sont encore mal connus des médecins. Plusieurs enquêtes montrent que les médecins signalent parfois des contre-indications non validées.

Des études anglaises et américaines montrent qu'une meilleure connaissance des contre-indications vaccinales par les médecins entraîne un taux de vaccination plus important dans leur pratique (Zimmerman et coll., 1997a).

Une étude sur l'attitude des médecins confrontés à la vaccination d'enfants en situation clinique particulière a été réalisée auprès de praticiens de soins primaires sur tout le territoire des Etats-Unis (Zimmerman et coll., 1997c) : 1 769 médecins voyant au moins 5 patients de moins de 6 ans par semaine ont été contactés, et 70 % d'entre eux ont répondu au questionnaire. Parmi les médecins qui pensent que le risque d'effets secondaires des vaccinations est augmenté en cas d'infection des voies respiratoires supérieures, 4 % restent en faveur de la vaccination, contre 55 % parmi ceux qui pensent qu'une infection des voies respiratoires n'a pas d'incidence. Parmi les médecins qui pensent que l'efficacité du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole n'est pas affectée par les infections respiratoires, 83 % vaccinent, contre 8 % pour ceux qui pensent que l'efficacité est diminuée. Onze pour cent des médecins interrogés n'injectent jamais 3 vaccins pendant la même séance, par crainte d'effets secondaires, de doute sur l'efficacité vaccinale, ou en raison d'objections des parents. L'attitude des médecins dépend aussi de l'objet de la consultation : 47 % des médecins préfèrent ne pas vacciner un enfant qui présente une infection respiratoire s'il est amené « en urgence », mais restent favorable si l'enfant est « en bon état général ».

Fièvre

Les recommandations par rapport à la fièvre sont parfois contradictoires (Baron et coll., 1998). Un message précis sur l'absence de contre-indication en cas de fièvre permettrait au médecin de décider si le tableau clinique justifie le report du vaccin, en prenant en compte le risque d'occasion perdue,

lui-même appréciable selon la famille. Ce qui est redouté n'est pas tant l'effet conjugué du vaccin et de la fièvre, mais l'interférence de la réaction vaccinale dans le diagnostic si le tableau clinique est imprécis, ce qui est le cas très souvent avec les nourrissons. Les données du HMO établissent que 61 % des médecins déclarent ne pas administrer le vaccin DTCoq® en cas de bronchite ou de température supérieure à 39 °C (Anonymous, 1996).

Immunodépression

La vaccination des sujets immunodéprimés ne relève pas de l'activité quotidienne des médecins généralistes, sauf pour la vaccination contre la grippe chez les patients séropositifs pour le VIH. Cela nécessite donc de mettre à disposition des praticiens un document spécifique précisant les indications et contre-indications dans ce cas particulier (Bouchaud, 1997).

Grossesse

Les contre-indications des vaccins vivants chez les femmes enceintes entraînent une crainte vis-à-vis de toutes les vaccinations. Il faut aussi, dans ce cas, préciser clairement les indications vaccinales, en particulier pour les nouveaux vaccins.

Polyvaccinations

La multiplication des possibilités vaccinales permet de proposer plusieurs vaccinations à l'occasion d'une même séance. Il pourra s'agir d'un même vaccin possédant plusieurs valences, voire de plusieurs vaccinations simultanées en des sites d'injection différents. Les médecins et les patients craignent parfois un risque augmenté d'effets secondaires dans ces circonstances.

L'étude de Falvo et Horowitz (1994), dans le cadre d'une consultation pour voyageurs à New York où les consultants recevaient de 1 à 6 vaccins (2 en moyenne) en une seule séance, fait apparaître que les effets indésirables immédiats liés aux injections vaccinales multiples sont plus fréquents, mais restent anodins en règle générale. Parmi les 753 personnes interrogées, 70 % ont signalé une réaction locale au point d'injection, survenant pour la moitié d'entre elles dans les 4 heures suivant la vaccination ; dans 64 % des cas, les symptômes ont persisté plus de 24 heures. Tous les types de vaccins injectables, sauf celui contre la fièvre jaune, ont été associés à ce type de réactions. Plus le nombre d'injections réalisées au même site était important, plus la fréquence des réactions locales a été élevée, passant de 45 % pour une seule injection à 78 % pour 3 injections au moins, sans différence de réactions selon l'âge ou le sexe. Des manifestations générales ont été mentionnées par 39,5 % des consultants (asthénie, douleurs générales et céphalées). Seulement 0,5 % d'entre eux ont eu une réaction limitant leurs activités habituelles. La gravité des réactions générales n'était pas corrélée au nombre de vaccins réalisés lors de la même séance.

Vaccinations recommandées et obligatoires

En France, la notion de vaccins recommandés s'apparente plus au conseil qu'à une recommandation faisant l'objet de consensus. Le calendrier vaccinal reste flou sur certaines indications.

A la différence des Etats-Unis où des recommandations claires (Adkins, 1997), avec des précisions pour les enfants (Woodruff et coll., 1996 ; Duclos et coll., 1997 ; Patel et Kinsinger, 1997), les adolescents (Anonymus, 1997b ; Averhoff, 1997 ; Just, 1997), les adultes (Grabenstein, 1997 ; Long et Kyllonen, 1997 ; McDonald et coll. 1997) (tableau 7.1) ou les personnes âgées (Bentley, 1996 ; Grilli et coll. 1997) sont établies, il n'existe pas en France de « collèges professionnels » reconnus, qui élaborent des recommandations et les diffusent. Toutefois, établir des recommandations ne suffit pas, comme le montre une étude du Département médecine de famille de Caroline du Nord

Tableau 7.1 : Indications des vaccinations pour les adolescents (d'après Averhoff et coll., 1997) et les adultes (d'après Grabenstein, 1997).

Pathologies ciblées	Adolescents 11-12 ans	Adultes
Hépatite A	Sujets à risque accru d'infection ou de complications	Voyageurs internationaux Groupes ethniques ou géographiques à risque d'épidémies cycliques Homosexuels Utilisateurs de drogues injectables Soignants en milieu psychiatrique Personnels des garderies et des crèches Certains personnels de laboratoires Personnes exposées au VHA
Hépatite B	Sujets non encore vaccinés	
Grippe	Sujets à risque accru de complications ou au contact de personnes à risque accru de ces complications	Personnes âgées d'au moins 65 ans Voyageurs internationaux Personnels de santé Personnes atteintes d'affections cardio-vasculaires, pulmonaires, rénales ou métaboliques chroniques Personnes atteintes d'anémie sévère Personnes infectées par le VIH
Rougeole, oreillons, rubéole	Sujets non encore vaccinés	
Infections à pneumocoque	Sujets à risque accru d'infection ou de complications de l'infection	Personnes âgées d'au moins 65 ans Personnes atteintes d'affections cardio-vasculaires, pulmonaires, rénales ou métaboliques chroniques Personnes atteintes d'anémie sévère Personnes infectées par le VIH
Diphthérie-Tétanos	Sujets non vaccinés au cours des 5 années précédentes	Tout le monde
Varicelle	Adolescents non encore vaccinés et sans antécédent de varicelle	Tous les adultes sans antécédent de varicelle ou de zona

(Pathman et coll., 1996) : les médecins doivent les connaître, les approuver, en accepter l'esprit, décider de les adopter et enfin les mettre en pratique dans les situations adaptées.

Les vaccinations obligatoires sont plus facilement observées. Toutefois, le caractère éthique de la vaccination volontaire peut être défendu, comme il est fait dans une publication finlandaise (Peltola, 1997) qui indique qu'un taux de 90 % de couverture peut être atteint sans obligation vaccinale, s'il existe un système de soins primaires organisé.

L'adhésion des patients à certains vaccins est fonction du risque encouru par la maladie ou de son vécu, ou du vécu de la vaccination. Par exemple, la vaccination anti-Hib n'a pas rencontré de forte résistance compte tenu du vécu de la méningite. En revanche, la vaccination par le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole a eu des débuts difficiles, confrontés aux représentations des maladies reconnues comme bénignes chez l'enfant. La vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons est un autre exemple, en ce qu'elle nécessite une démarche de santé publique pas toujours facile à faire comprendre ou accepter.

Problèmes pratiques de la vaccination

Le calendrier vaccinal précise que lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations imposant des injections répétées ; il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge. Cette recommandation n'est pas assez précise pour la pratique ; elle nécessite de mieux définir les espaces acceptables entre deux vaccinations.

Le prix du vaccin ou sa gratuité ont un impact sur la couverture vaccinale (Merkel et Caputo, 1994 ; Zimmerman et coll. 1997b). Les actes de prévention ne sont pas reconnus par l'Assurance maladie. En France, certains vaccins ne sont pas remboursés (hépatite A, TYPHIM®) ou viennent de l'être pour certaines catégories de malades (Pneumo 23®) ; certains autres voient leur prix nettement majoré (le DT bis® remplacé par le DIFTAVAX® avec une forte augmentation de prix). Le mode de paiement du médecin à l'acte n'est pas adapté à la vaccination et ne permet pas de convoquer les patients une nouvelle fois. A ce sujet, l'audit du HMO de Californie conseille des plans de relance des personnes à vacciner (Anonymous, 1996).

Politique de santé publique

Il faut différencier les vaccinations qui protègent les individus à risque de celles qui ont un intérêt collectif de santé publique. Cela pose à la fois le problème de l'information du public et de son aptitude à s'inscrire dans une démarche collective par rapport à la santé et non plus seulement individuelle,

et le problème de la formation des médecins, préparés à faire des soins mais pas à être des acteurs de santé publique responsables du capital santé des patients qui s'adressent à eux.

Une étude faite au Kansas (Meyers et Steinle, 1997) montre que la faible pratique de la médecine de prévention est liée à d'autres raisons que des lacunes dans les connaissances ou l'absence de recommandations. Les causes citées par les auteurs sont l'absence de formation à la pratique de prévention, le mode « paiement de la prévention », le système de rappel des examens à faire, la nature de la prise en charge par les professions paramédicales.

Vaccinations en pratique de ville

Les recommandations du calendrier vaccinal ne répondent pas à toutes les situations rencontrées en pratique. Il conviendrait de mieux préciser l'état des connaissances, les consensus et les interrogations pour chaque vaccin. Les médecins pourraient ainsi mieux répondre aux interrogations et aux doutes des patients en proposant les solutions les mieux adaptées à leur situation. Ces précisions doivent être constamment actualisées auprès des médecins.

Pour certaines vaccinations, il convient de renforcer certains messages ou de répondre à certaines interrogations :

- BCG : le calendrier vaccinal indique qu'après deux injections réalisées par voie intradermique, les sujets qui ont une intradermoréaction négative à la tuberculine sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales. Préciser le rythme des contrôles tuberculoniques conforterait les médecins et favoriserait leurs relations avec la médecine scolaire et les administrations.
- Vaccin diphtérique : il est conseillé de pratiquer 3 doses en primovaccinations + 4 rappels + 1 rappel si voyage en zone d'endémie. Le rappel suffit-il quel que soit le temps écoulé depuis la dernière vaccination ? Quel vaccin faut-il utiliser pour le rappel ?
- Vaccin coquelucheux : le rappel à 11-13 ans par le vaccin acellulaire devrait être systématique. Faut-il le conseiller pour le rappel de 18 mois ? Faut-il le déconseiller pour la primovaccination ? Peut-il être toutefois utilisé en primovaccination en cas de forte réaction au premier vaccin entier contre la coqueluche ?
- Vaccin polio : le vaccin oral vivant doit-il encore être utilisé et dans quelles circonstances ?
- Vaccin rougeole-oreillons-rubéole : une seconde dose est désormais conseillée avant 6 ans. Ne serait-il pas judicieux de conseiller de la coupler au rappel DTPolio® (occasions manquées) des 6-7 ans et chez les plus grands à celui de 11-13 ans ?
- Vaccin hépatite B : il faut continuer à informer sur l'intérêt et l'absence de risques à vacciner les nourrissons. Le fait que le vaccin contre l'hépatite B ne

soit pas combiné au vaccin pentavalent (DTCoq-Polio-Hib) oblige à pratiquer deux injections. De plus, le vaccin contre l'hépatite B peut être douloureux, ce qui est parfois la cause d'une moins bonne observance.

- Vaccins hépatite A, grippal, pneumococcique : pour ces vaccins non obligatoires, ne faudrait-il pas en élargir les indications en fonction des facteurs de risque ? Pour certains groupes, ne faut-il pas recommander de coupler la vaccination contre le pneumocoque à celle de la grippe (Anonymous, 1997a) ?
- Vaccin contre la méningo-encéphalite à tiques (TICOVAC®) : en cas de séjour dans une zone à risque, il faut faire connaître ce vaccin qui n'est disponible que dans les centres anti-amarile.

En conclusion, les médecins de soins primaires, praticiens généralistes et pédiatres de ville, sont les principaux acteurs pour promouvoir la vaccination, administrer les vaccins et assurer le suivi à long terme de la couverture vaccinale. Ils sont également les mieux placés pour identifier et cibler les groupes à risques et les groupes les « moins bien vaccinés ». Médecins de l'individu, ils sont les plus à même de proposer à chaque patient les vaccinations utiles et adaptées, tout en prenant également en considération une démarche de santé publique. Néanmoins, il existe un certain nombre de facteurs, souvent intriqués, freinant la vaccination.

La réhabilitation du geste vaccinal dans la pratique quotidienne des médecins généralistes exige un certain nombre de dispositions institutionnelles :

- faire des recommandations de bonnes pratiques vaccinales les plus précises possibles ;
- diffuser un guide de contre-indications ;
- former et informer les médecins en amont des campagnes de vaccination ;
- former les étudiants en médecine aux situations concrètes de vaccinations, et à la santé communautaire ;
- prévoir une incitation financière pour les activités de prévention ;
- informer les patients des enjeux de santé publique que représentent les vaccinations ;
- avoir une approche pluridisciplinaire (médico-économique, psychosociale) des problématiques de vaccination.

BIBLIOGRAPHIE

ADKINS SB 3RD. Immunizations : current recommendations. *Am Fam Physician* 1997, 56 : 865-874

AGUZZOLI F, LE FUR P, SERMET C. Clientèle et motifs de recours en médecine libérale, France 1992. CREDES 1994 : 187

ANONYMOUS. Use of a data-based approach by a health maintenance organization to identify and address physician barriers to pediatric vaccination - California, 1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996, 45 : 188-193

- ANONYMOUS. New pneumococcal-vaccine recommendations include strategies for increasing vaccine use. *Am J Health Syst Pharm* 1997a, **54** : 1688
- ANONYMOUS. Immunization of adolescents - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *JAMA* 1997b, **277** : 202-207
- AVERHOFF FM, WILLIAMS WW, HADLER SC. Immunization of adolescents. *Am Fam Physician* 1997, **55** : 159-167
- BARON S, LEVY-BRUHL D, DRUCKER J. Vaccination : bases immunologiques et microbiologiques, indications, contre-indications, accidents, efficacité. Réseau National de Santé Publique, Saint Maurice, France. *Rev Prat* 1998, **48** : 539 - 544
- BAUDIER F, JANVRIN MP, ROTILY M. Vaccinations et généralistes. *Le Concours Médical* 1998, **13** : 986-990
- BENTLEY DW. Immunizations in older adults. *Infect Dis Clin Pract* 1996, **5** : 490-497
- BITAN G. Mieux vacciner. *Impact Hebdo* 1998, **401** : 6-11
- BOUCHAUD O. Immunization in immunosuppressed patients. *Ann Med Interne* 1997, **148** : 272-279
- CHERIE-CHALLINE L, CHENU M. Estimation de la couverture vaccinale des enfants en dernière année d'école primaire publique parisienne en 1990-1991. *Rev Epidémiol Santé Publique* 1993, **41** : 187-189
- DGS (Direction Générale de la Santé). Guide des vaccinations 1995
- DUCLOS P, HOCKIN J, PLESS R, LAWLOR B. Reporting vaccine-associated adverse events. *Can Fam Physician* 1997, **43** : 1551-1556
- FALVO C, HOROWITZ H. Adverse reactions associated with simultaneous administration of multiple vaccines to travelers. *J Gen Intern Med* 1994, **9** : 255-260
- FISCH A, COLY F, PRAZUCK T, LAFAIX C. Evaluation des conseils de vaccination anti-marielle fournis par les producteurs et les agents de voyages. *Bull Epidémiol Hebd* 1991, **11** : 43
- GRABENSTEIN JD. Status and future of vaccines for adults. *Am J Health Syst Pharm* 1997, **54** : 379-387
- GRILLI G, FUIANO L, BIASIO LR, PREGLIASCO F, PLEBANI A et coll. Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur J Epidemiol* 1997, **13** : 287-291
- GROVES MJ. BCG : the past, present and future of a tuberculosis vaccine. *J Pharm Pharmacol* 1997, **49** : 7-15
- JUST M. Recommendations for immunizations at adolescence in Europe. *Biologicals* 1997, **25** : 151-153
- LONG J, KYLLONEN K. Adult vaccinations – A short review. *Cleve Clin J Med* 1997, **64** : 311-317
- MC CONNOCHIE. Immunization opportunities missed among urban poor children. *Pediatrics* 1992, **89** : 1019-1026

- MCDONALD P, FRIEDMAN EHI, BANKS A, ANDERSON R, CARMAN V. Pneumococcal vaccine campaign based in general practice. *Br Med J* 1997, **314** : 1094-1098
- MERKEL PA, CAPUTO GC. Evaluation of a simple office-based strategy for increasing influenza vaccine administration and the effect of differing reimbursement plans on the patient acceptance rate. *J Gen Intern Med* 1994, **9** : 679-683
- MEYERS DG, STEINLE BT. Awareness of consensus preventive medicine practice guidelines among primary care physicians. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 45-50
- PATEL R, KINSINGER L. Childhood immunizations – American college of preventive medicine practice policy. *Am J Prev Med* 1997, **13** : 74-77
- PATHMAN DE, KONRAD TR, FREED GL, FREEMAN VA, KOCH GG. The awareness-to-adherence model of the steps to clinical guideline compliance : the case of pediatric vaccine recommendations. *Med Care* 1996, **34** : 873-889
- PELTOLA H. Good performance of vaccination by education. *Biologicals* 1997, **25** : 237-239
- PRAZUCK T, SEMAILLE C, DEFAYOLLE M, BARGAIN P, CLEREL M et coll. Statut vaccinal des voyageurs français et européens : étude de 9 156 sujets au départ de Paris vers 12 destinations tropicales. *Rev Epidém Santé Publique* 1998, **46** : 64-72
- WANNER P, KHLAT M, BOUCHARDY C. Habitudes de vie et comportements en matière de santé des immigrés de l'Europe du Sud et du Maghreb en France. *Rev Epidémiol Santé Publique* 1995, **43** : 548-559
- WOODRUFF BA, UNTI L, COYLE K, BOYERCHUANROONG L. Parents attitudes toward school-based hepatitis B vaccination of their children. *Pediatrics* 1996, **98** : 410-413
- ZIMMERMAN RK, BARKER WH, STRIKAS RA, AHWESH ER, MIECZKOWSKI TA et coll. Developing curricula to promote preventive medicine skills – The Teaching Immunization for Medical Education (TIME) project. *JAMA* 1997a, **278** : 705-711
- ZIMMERMAN RK, MEDSGER AR, RICCI EM, RAYMUND M, MIECZKOWSKI TA, GRUFFERMAN S. Impact of free vaccine and insurance status on physician referral of children to public vaccine clinics. *JAMA* 1997b, **278** : 996-1000
- ZIMMERMAN RK, SCHLESSELMAN JJ, BAIRD AL, MIECZKOWSKI TA. A national survey to understand why physicians defer childhood immunizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997c, **151** : 657-664

II

Avenir des vaccins

Introduction

Deux cents ans après la découverte du premier vaccin contre la variole, des progrès scientifiques majeurs ont transformé l'image des soins préventifs pour les populations du globe. Depuis 1980, quatorze vaccins nouveaux ou améliorés sont apparus, complétant la panoplie des premiers vaccins utilisés extensivement au XX^e siècle. Il s'agit en particulier des vaccins contre les hépatites A et B ou contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) et de nouvelles combinaisons vaccinales telles que celle associant le vaccin Hib aux vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite. Les vaccins ont permis de réduire considérablement la morbidité et la mortalité infantiles causées par la poliomyélite, la rougeole, la rubéole, les méningites à Hib. Aujourd'hui les recherches s'orientent vers tout un éventail de vaccins potentiels contre des maladies variées d'origine virale, bactérienne ou parasitaire : méningites, diarrhées, fièvres hémorragiques. Le développement de vaccins anticancers à visée préventive et/ou curative apparaît comme une réalité possible et non plus une utopie.

Les progrès extrêmement rapides intervenus ces dernières années dans le domaine des vaccins accroissent encore leur potentiel déjà immense pour l'amélioration de la santé à l'échelle mondiale. Parallèlement, l'utilisation des dernières avancées technologiques a rendu nécessaire et urgente la mise au point de procédés capables de garantir la qualité des vaccins et des produits biologiques en général. En effet, les « Bonnes pratiques de fabrication » applicables à la production des vaccins sont issues des dispositions générales prévues pour les médicaments chimiques. Mais les vaccins diffèrent des autres médicaments par de nombreux aspects : leurs sources et leurs modes d'obtention, leur utilisation en prophylaxie, leur dosage en microgrammes au lieu de milligrammes ou grammes, leurs faibles volumes et fréquences d'injection en comparaison avec certains traitements médicamenteux dont certains sont permanents. Il a donc fallu adapter les méthodes de fabrication et de contrôle à ces caractéristiques et, de ce point de vue, les méthodes de biologie moléculaire appliquées au contrôle de qualité et de sécurité des vaccins devraient, dans un proche avenir, être utilisées en routine par les fabricants mais aussi par les autorités de contrôle.

Les vaccins viraux conventionnels sont constitués de suspensions de virus, soit vivants atténués (oreillons, rougeole, rubéole, poliomyélite, varicelle, fièvre jaune), soit inactivés par le formol ou la β -propiolactone (grippe, rage, poliomyélite, hépatite A, encéphalite japonaise, encéphalite à tiques, dengue). Plus récemment, des vaccins viraux ont été obtenus par recombinaison génétique. Cette méthode permet de faire fabriquer la fraction vaccinante

d'un virus (généralement une protéine de sa surface) par un autre micro-organisme comme une levure, ou par une lignée cellulaire appropriée. L'ADN codant pour la protéine immunogène est introduit dans le micro-organisme ou dans les cellules de la lignée au moyen d'un vecteur. Les protéines synthétisées par la cellule hôte sont ensuite extraites et purifiées pour obtenir la préparation vaccinale. Ce procédé a été appliqué pour la première fois aux vaccins de deuxième génération contre l'hépatite B qui ont remplacé définitivement les vaccins d'origine plasmatique. Les techniques de modifications génétiques ciblées permettent également d'atténuer les agents pathogènes. De nouvelles souches vaccinales vivantes ainsi construites, sont actuellement l'objet de recherches. De telles souches pourraient, à leur tour, être utilisées comme vecteurs pour exprimer des antigènes protecteurs dont les gènes ont été clonés à partir d'autres agents pathogènes. Récemment, des plantes transgéniques ont été utilisées pour la production d'antigènes recombinants.

Depuis quelques années, des combinaisons vaccinales multivalentes sont apparues. Il s'agit par exemple des combinaisons vaccinales associant les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin « germes entiers » ou acellulaire), la poliomyélite et les infections à Hib. Ces combinaisons sont largement utilisées en France pour la primovaccination ou le rappel des nourrissons. Récemment a été développé un vaccin associé contre les hépatites A et B. L'avantage de telles préparations dont certaines deviendront dans le futur hexa- ou heptavalentes, est de réduire le nombre des injections vaccinales, d'assurer une meilleure couverture des populations en limitant les échecs dus au non-suivi des vaccinés et de réduire les coûts.

Le renouveau d'intérêt que connaît la mise au point de nouveaux vaccins a conduit à s'interroger sur le vaccin idéal, c'est-à-dire celui qui permettrait la réalisation à l'échelle mondiale de la couverture vaccinale la plus large et la plus efficace. Cette réalisation implique la satisfaction d'exigences de plusieurs ordres : scientifiques (efficacité sans effets secondaires), technologiques (stabilité), sociologiques (facilité d'administration) et économiques (faible coût du vaccin et de la vaccination). L'idéal serait une préparation vaccinale stable conférant, à vie, une immunité protectrice universelle (totivalente) après une seule administration par voie non invasive. Il est hautement vraisemblable que la satisfaction de cet idéal se heurtera à des obstacles théoriques et pratiques, dont certains seront insurmontables. Néanmoins, cette définition a le mérite de donner aux chercheurs l'impulsion nécessaire pour aborder ce défi, dont l'accomplissement requiert la mise en jeu des technologies les plus innovantes. C'est ainsi que beaucoup d'efforts sont consacrés à obtenir des structures chimiques plus performantes comme antigènes vaccinaux, des vecteurs plus efficaces dans la production de vaccins multivalents, et aussi des moyens de présentation antigénique convenant à la voie muqueuse et permettant l'administration par voie orale ou nasale.

8

Nouveaux immunogènes coquelucheux

Les premières descriptions de la coqueluche datent du début du XVI^e siècle. En 1900, Bordet et Gengou découvrent l'agent causal, la bactérie *Bordetella pertussis* qu'ils réussissent à isoler en 1906 (Bordet et Gengou, 1906). Très rapidement, des vaccins ont été mis au point pour lutter contre cette maladie très contagieuse et gravissime chez les nourrissons. Les premiers vaccins étaient constitués par des suspensions bactériennes inactivées. Les premières études sont très difficiles à interpréter en raison des différences dans les conditions de fabrication des vaccins et entre les lots eux-mêmes. L'utilisation de modèles animaux permet de standardiser ces conditions. Les vaccins « germes entiers » ont été utilisés en routine à partir des années cinquante.

Parallèlement à ce développement des vaccins coquelucheux « germes entiers », des toxines bactériennes furent identifiées comme responsables des symptômes observés au cours d'autres maladies, tels le tétanos ou la diphtérie. Il fut rapidement démontré que la vaccination avec ces toxines inactivées conférait une protection. De ce fait, des recherches furent entreprises pour mettre en évidence une toxine exprimée par *B. pertussis* qui pourrait être responsable des symptômes observés lors de la coqueluche. Ces recherches furent stimulées par le fait que l'efficacité de certains vaccins coquelucheux « germes entiers » fut mise en cause (Fine et Clarkson, 1987 ; Romanus et coll., 1987) et que ces vaccins induisaient des effets secondaires (Cody et coll., 1981).

Un très grand nombre de recherches sur la bactérie furent alors entreprises pour remplacer le vaccin « germes entiers » par des vaccins composés de protéines purifiées au moins aussi efficaces et n'induisant pas d'effets secondaires. Des modèles animaux et des modèles cellulaires ont été mis au point, des mutants de la bactérie ont été construits. Ainsi, des protéines impliquées dans la pathogénicité de la bactérie ont pu être caractérisées, purifiées, leurs gènes de structure séquencés et leurs propriétés étudiées. Le résultat de ces recherches a permis de mettre au point différents vaccins dits « acellulaires » composés d'une à cinq protéines purifiées.

L'objectif de ce chapitre est de décrire *B. pertussis* et les protéines impliquées dans la pathogénicité de cette bactérie, les modèles animaux qui ont conduit

au choix des protéines bactériennes qui composent les vaccins acellulaires, ainsi que les problèmes qui restent à résoudre.

Isolement, identification et culture de *Bordetella pertussis*

B. pertussis est un coccobacille Gram négatif difficile à isoler et à cultiver. Deux milieux de culture sont couramment utilisés dans le monde avec une sensibilité comparable : le milieu de Bordet-Gengou préparé à partir d'infusion de pommes de terre, et le milieu de Reagan-Lowe contenant du charbon. Sur le milieu de Bordet-Gengou, les colonies bactériennes sont lisses, brillantes et hémolytiques. Ces caractéristiques sont celles de bactéries appelées phase I. Elles sont observées quand les isolats sont obtenus à partir de prélèvements frais provenant de malades atteints de coqueluche en phase précoce. Dans des conditions moins favorables (température, milieu différent...), après de nombreux repiquages ou lorsque le prélèvement est effectué longtemps après le début des symptômes, les bactéries ont un phénotype différent. Les colonies sont alors soit toujours brillantes et lisses mais non hémolytiques (phase II), soit plus larges, plates, blanchâtres et non hémolytiques (phase III ou phase IV). On sait maintenant que ces différentes phases sont dues à une expression différentielle de certaines protéines, en particulier des toxines et des adhésines.

Malgré une connaissance beaucoup plus grande de cette bactérie, elle est toujours très difficile à cultiver et, pour résumer, on peut citer la phrase de Parker : « *Different lots of vaccine, made in the same way, from the same strains, sometimes show different properties. Vaccine strains and laboratory passaged strains have different properties than fresh isolates and may be referred as intermediate strains. One man Bordet Gengou is NOT that of another man.* » (Parker, 1980). En 1988, Stainer mentionnait toujours le fait qu'on ne savait pas quelles étaient les souches et les conditions de culture nécessaires pour la production d'un vaccin efficace (Stainer, 1988). Les conditions d'isolement et d'identification de *B. pertussis* ont été remises au point lors de récents essais cliniques qui ont eu lieu entre 1989 et 1995. Elles ont été résumées lors du congrès de Rome en 1995 (Guiso, 1997).

Polymorphisme des isolats de *Bordetella pertussis*

Indépendamment des problèmes de culture de la bactérie et de l'expression différentielle des protéines de la membrane externe en fonction de l'environnement *in vivo* ou *in vitro*, l'hétérogénéité des isolats de *B. pertussis* a été signalée dès l'isolement de cette bactérie (Brown, 1959 ; Cameron, 1967 ; Goldman et coll., 1984 ; Fine et Clarkson, 1987).

Musser et coll. (1986), analysant le polymorphisme avec la technique de *Multilocus enzyme electrophoresis* (analyse de la migration électrophorétique d'une quinzaine d'enzymes), ne trouvaient qu'une variation très limitée. Arico et coll. (1987) montraient que la toxine de pertussis, synthétisée par la souche de référence OMS (souche 18 323), était antigéniquement différente de celle synthétisée par des isolats circulants. Par l'analyse du chromosome de différents isolats par la technique d'électrophorèse en champ pulsé, Khattak et coll. montrèrent que des isolats anglais étaient différents entre eux ainsi que de la souche 18 323 (Khattak et coll., 1992 ; Khattak et Matthews, 1993a et b). En 1995, l'équipe de Guiso montrait, avec la même technique de typage, que la souche 18 323 et la souche japonaise Tohama étaient différentes des isolats circulant en France et que, parmi les hypothèses qui pouvaient être émises concernant la mauvaise efficacité du vaccin « germes entiers » Connaught, il y avait soit un problème de conditions de fabrication, soit une différence antigénique entre les souches vaccinales et les isolats circulants (Guiso, 1997). De nombreuses autres analyses ont montré que les souches ne sont pas toutes identiques. En particulier, les souches circulant actuellement aux Pays-Bas synthétisent une pertactine différente de celle exprimée par les souches vaccinales (Van der Zee et coll., 1996). Des isolats semblables ont été collectés en France (Boursaux-Eude et coll., 1999). D'autres analyses sont en cours pour savoir si ces différences sont responsables de la mauvaise efficacité de certains vaccins.

Modèles animaux d'infection à *Bordetella pertussis*

La coqueluche est une maladie strictement humaine, donc aucun modèle animal ne peut réellement reproduire la maladie. Cependant, dès la découverte de la bactérie, beaucoup d'efforts ont été faits pour mettre au point des modèles utilisant le singe, le lapin, le rat ou la souris (Sato, 1988). Les jeunes singes sont capables de développer une toux paroxystique et une lymphocytose après infection (deux caractéristiques de la maladie humaine) et de développer une immunité humorale semblable à celle observée chez des patients atteints de coqueluche. Pour des raisons évidentes, ce sont plutôt lapins, rats et souris qui ont été utilisés en routine. Les lapins infectés développent peu de symptômes, mais cela est vraisemblablement dû au fait qu'ils sont souvent infectés par la bordetelle animale, *B. bronchiseptica*. Les rats peuvent être infectés et la toux a pu être reproduite chez ces animaux après injection intratrachéale d'une suspension de *B. pertussis* dans de l'agar (Woods et coll., 1989). Mais, en raison de sa difficulté, ce modèle ne peut être utilisé en routine.

Les modèles d'infection chez la souris ont donc été principalement utilisés. Les premiers modèles ont été mis au point pour standardiser la production de vaccins « germes entiers » et essayer de déterminer leur efficacité vaccinale.

Les souris peuvent être infectées par voie intracérébrale (IC), par voie intrapéritonéale (IP), par aérosols (AE) ou par voie intranasale (IN). Une corrélation entre les résultats d'efficacité obtenus avec le modèle murin IC de Kendrick (Kendrick et coll., 1947) et ceux obtenus lors d'essais cliniques (Standfast, 1958) ayant été observée, ce modèle IC a été choisi par l'OMS pour mesurer l'efficacité des vaccins coquelucheux et continue à être utilisé. Cependant, les modèles IN et AE ont été reconsidérés pour plusieurs raisons :

- Le modèle IC ne reproduit pas les symptômes cliniques observés lors de la maladie humaine et est très difficile à réaliser.
- Il a été montré lors des récents essais cliniques, que les vaccins « germes entiers » ont une efficacité variable (Greco et coll., 1996 ; Gustafsson et coll., 1996 ; Schmitt et coll., 1996 ; Olin et coll., 1997 ; Simondon et coll., 1997) , or ils avaient tous été considérés comme efficaces avec le modèle IC de référence.
- L'isolat de *B. pertussis* utilisé dans le modèle IC est le plus virulent que Kendrick et coll. avaient à leur disposition. Cet isolat est devenu la souche de référence 18 323, dont on sait maintenant qu'elle est antigéniquement très différente des isolats circulant à l'époque et maintenant (Arico et coll., 1987 ; Grimprel et coll., 1996 ; Boursaux-Eude et coll., 1999).

Il s'avère que les modèles IN et AE reproduisent une grande partie des symptômes observés lors de la maladie humaine. En effet, on observe une sensibilité à la maladie en fonction de l'âge de l'animal, une lymphocytose, une destruction des cellules ciliées de l'appareil respiratoire, une infection limitée à l'appareil respiratoire et le développement d'une immunité humorale et cellulaire. Cependant, ni la transmission ni la toux ne peuvent être reproduites dans ces modèles.

Toutefois, il faut souligner que la reproductibilité d'un modèle animal dépend beaucoup de la reproductibilité des conditions de croissance de la souche 18 323, ou de l'isolat choisi pour réaliser l'épreuve létale ou sublétale. En effet, l'équipe de Guiso a montré en 1990 que l'expression de la toxine de pertussis et de l'adényl cyclase-hémolysine est plus importante si la souche de référence 18 323 est isolée directement à partir d'un poumon de souris infectée, que si elle est cultivée *in vitro*, et qu'elle persiste plus longtemps chez l'animal (Guiso et coll., 1989 ; Gueirard et coll., 1998).

Jusqu'à présent, les résultats obtenus avec le modèle IN n'avaient jamais été corrélés avec ceux obtenus lors d'essais cliniques. C'est maintenant chose faite : la différence d'efficacité observée entre les vaccins acellulaires lors des derniers essais cliniques italiens et suédois a été reproduite dans le modèle IN (Guiso et coll., 1999).

Déterminants de la virulence de *Bordetella pertussis*

La coqueluche peut être très schématiquement définie comme l'association d'un syndrome infectieux et d'un syndrome toxinique. Le syndrome infectieux reste limité à l'épithélium bronchique et comporte une colonisation facilitée par l'adhésion des bactéries aux cellules épithéliales, suivie d'une multiplication bactérienne locale. Le rôle des adhésines est ici prépondérant. Le syndrome toxinique est secondaire à l'implantation bactérienne et comporte des manifestations locales à type de destruction et élimination des cellules ciliées, accumulation de mucus par paralysie du système d'épuration ciliaire et réaction inflammatoire. Les effets systémiques sont limités à l'hyperlymphocytose.

De très nombreux travaux ont été effectués afin de caractériser les toxines et les adhésines impliquées dans les syndromes infectieux et toxiques. Dans les années soixante-soixante-dix, des recherches ont été réalisées sur les protéines ayant une activité hémagglutinante. C'est en 1976 qu'une distinction fut faite entre les deux protéines ayant une activité hémagglutinante, l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la toxine de pertussis (PT) (Arai et Sato, 1976). C'est en 1978, lors du *Third international symposium on pertussis*, qu'il fut suggéré que la PT était la toxine responsable des effets biologiques observés lors de la coqueluche (Pittman, 1979). Depuis cette époque, la majorité des recherches a porté sur la FHA et la PT, tenant un peu à l'écart les autres protéines de membrane externe, dont on s'aperçoit maintenant qu'elles pourraient jouer un rôle important au cours de la maladie.

Adhésines

Quatre adhésines de *B. pertussis* sont maintenant utilisées seules ou en association comme antigènes vaccinaux.

Fimbriae (FIM)

Le sérotypage des isolats de *B. pertussis* était basé sur un certain nombre de protéines situées à la surface de la bactérie, appelées agglutinogènes car elles induisent la synthèse d'agglutinines (anticorps agglutinant les bactéries au cours de la maladie). Parmi ces agglutinogènes, deux fimbriae (2 et 3) ont été caractérisés : ils sont chacun composés de sous-unités identiques codées par les gènes *fim 2* et *fim 3*. Ces protéines ne joueraient pas un rôle majeur dans l'adhésion des bactéries sur les cellules de l'hôte, mais participeraient à cette étape au cours de l'infection. Ces protéines induisent la synthèse d'anticorps au cours de l'infection et après vaccination (Thomas et coll., 1989a et b ; Grimprel et coll., 1996). D'après Willems et coll. (1998), la vaccination avec ces FIM conférerait une certaine protection dans un modèle murin IN.

Hémagglutinine filamenteuse (FHA)

La FHA a été découverte par Arai et Sato (Arai et Sato, 1976 ; Sato et coll., 1983). C'est une protéine sécrétée par la bactérie, dont le gène de structure code pour une protéine de 360 kDa, mais seul un fragment de 220 kDa est sécrété et purifié. Cette protéine, outre un motif « RGD » commun aux protéines d'adhésion eucaryotes, possède plusieurs sites de fixation sur les cellules eucaryotes (Locht et coll., 1993). Il a longtemps été suggéré que cette protéine était l'adhésine majeure de *B. pertussis*. Son rôle est cependant redondant avec celui d'autres protéines sécrétées, tels les FIM, la pertactine et la toxine de pertussis. En effet, dans un modèle murin d'infection respiratoire, les mutants de *B. pertussis* déficients dans la synthèse de FHA ne sont pas éliminés plus rapidement que les souches parentales (Roberts et coll., 1991 ; Khelef et coll., 1994).

La FHA induit la synthèse d'anticorps après infection ou vaccination (Thomas et coll., 1989a et b). Les épitopes immunodominants de cette protéine ont été localisés (Leininger et coll., 1997). La vaccination avec cette protéine confère une immunité protectrice dans des modèles murins IE ou IN, mais pas IC (Sato, 1988 ; Khelef et coll., 1993a). En raison de ces résultats, de son absence de toxicité et de sa purification aisée à partir de surnageants de culture de *B. pertussis*, la FHA a été rapidement incluse dans les vaccins acellulaires.

Un problème très peu abordé jusqu'à présent est celui des réactions croisées entre les protéines bactériennes et les protéines de l'hôte. En effet, il a été montré que des vaccins contenant de la FHA induisent la synthèse d'anticorps qui reconnaissent les cellules endothéliales humaines et le fragment du complément C3bi (Prasad et coll., 1993). On ne sait pas, à l'heure actuelle, si cette observation a une importance biologique ou non.

Pertactine (PRN) ou P69

La pertactine, comme la FHA et les FIM, est une protéine sécrétée à la surface de la bactérie. C'est une protéine de 94 kDa, mais seule une protéine de 60,5 kDa, migrant anormalement sur gel comme une protéine de 69 kDa, est purifiée. Cette protéine, appelée P69, a été découverte par Novotny alors qu'il essayait de mettre au point un vaccin contre les infections à *Bordetella bronchiseptica* chez le porc, le chien et le chat (Novotny et coll., 1985a et b). Cette protéine a d'abord été purifiée à partir de suspensions bactériennes de *B. pertussis* traitées par l'acide et fut confondue avec l'adényl cyclase, en raison de sa taille sur gel et de son activité adényl cyclase. Quand les gènes de structure de cette protéine et de l'adényl cyclase ont été clonés, il a été montré qu'il s'agissait de deux protéines différentes (Glaser et coll., 1988 ; Charles et coll., 1989). Cette protéine, appelée maintenant pertactine, possède un motif « RGD » et joue un rôle important dans l'adhésion de la bactérie aux cellules eucaryotes (Leininger et coll., 1991, 1992). De plus, il a été montré que des

bactéries mutantes déficientes en PRN et en FHA sont éliminées plus rapidement que la souche parentale (Roberts et coll., 1991 ; Khelef et coll., 1994).

La pertactine induit la synthèse d'agglutinines après infection ou vaccination (Thomas et coll., 1989a et b ; Grimprel et coll., 1996). Les épitopes immunodominants ont été localisés sur la protéine (Charles et coll., 1991). C'est un antigène conférant une immunité protectrice dans les modèles murins IN (Novotny et coll., 1985a et 1985b ; Khelef et coll., 1993a). En raison de son rôle dans l'adhésion bactérienne, de son absence de toxicité et de sa purification aisée, elle fait maintenant partie de certains vaccins acellulaires.

Toxine de pertussis (PT)

Cette protéine fait partie de la famille des toxines de type A-B. Elle est aussi sécrétée par la bactérie et, outre sa capacité à induire un certain nombre des effets biologiques observés au cours de la maladie chez l'homme, elle a un rôle d'adhésine pour *B. pertussis*. La partie A est composée d'une sous-unité, S1, et la partie B, composée de cinq sous-unités (S2, S3, 2xS4 et S5), se fixe spécifiquement sur les cellules eucaryotes et permet ainsi l'entrée de la partie A (Rappuoli et Pizza, 1991). Les sous-unités S2 et S3 de la partie B possèdent des motifs ayant des homologies avec les sélectines eucaryotes, ce qui permettrait la fixation de la PT sur les cellules de l'hôte (Saukkonen et coll., 1992).

Toxines

Trois toxines sécrétées par *B. pertussis* sont maintenant bien caractérisées.

Toxine cytotrachéale (TCT)

Cette toxine est constitutivement sécrétée par la bactérie. Il s'agit d'un fragment du peptidoglycane de la bactérie, un muramyl peptide identique à celui qui est sécrété par *Neisseria*. Il agit sur l'épithélium respiratoire en détruisant le mécanisme de clairance ciliaire et en empêchant de façon durable sa réparation (Luker et coll., 1993, 1995). La TCT induirait la synthèse d'IL-1 qui activerait elle-même la synthèse de monoxyde d'azote (NO), composé particulièrement toxique pour les cellules (Heiss et coll., 1994).

Toxine de pertussis (PT)

La sous-unité S1 de la PT possède une activité ADP-ribosyl transférase (Rappuoli et Pizza, 1991). Après pénétration dans la cellule eucaryote, cette protéine inactive les protéines G impliquées dans les mécanismes de régulation cellulaire. Comment cette modification enzymatique induit-elle les effets biologiques, comme la sensibilité à l'histamine ou l'activation de la sécrétion d'insuline ? La réponse à cette question n'est pas encore connue. On sait toutefois que des mutants déficients dans l'expression de cette toxine sont incapables d'induire une infection létale chez la souris dans les modèles AE et

IN (Weiss et coll., 1983 ; Khelef et coll., 1992), ce qui a conduit à considérer la PT comme la toxine majeure synthétisée par *B. pertussis* et à l'inclure dans les vaccins acellulaires.

La PT induit la synthèse d'anticorps après infection et vaccination (Thomas et coll., 1989a et b ; Grimprel et coll., 1996). Les épitopes immunodominants ont été localisés sur les différentes sous-unités de la protéine (De Magistris et coll., 1989). C'est un antigène conférant une immunité protectrice dans des modèles murins IC, AE et IN (Sato, 1988 ; Pizza et coll., 1989 ; Khelef et coll., 1993a).

Adényl cyclase-hémolysine (AC-Hly)

Cette enzyme fait partie de la famille des toxines RTX (*Repeats in toxins*). Ces protéines sont sécrétées par la bactérie grâce à la présence de trois autres protéines. Son gène de structure fait partie d'un opéron qui comprend également ceux de ces trois protéines. Après synthèse, les toxines RTX subissent une modification post-traductionnelle (addition d'un acide gras) nécessaire à leur activation (Coote, 1992). La toxine RTX de *B. pertussis* possède, outre une activité hémolytique et invasive calcium-dépendante, une activité adényl cyclase activable par la calmoduline (Wolff et coll., 1980 ; Glaser et coll., 1988). Après fixation par son domaine hémolysine, cette protéine est capable d'entrer dans les cellules eucaryotes, d'être activée par la calmoduline et d'augmenter ainsi la concentration d'AMPc, ce qui conduit à perturber les fonctions cellulaires. Cette toxine est responsable de la mort par apoptose des macrophages alvéolaires mis en contact avec *B. pertussis* (Khelef et coll., 1993b). Ce phénomène a été mis en évidence *in vivo* grâce au modèle murin IN et dans certaines conditions de culture des bactéries (Gueirard et coll., 1998). Des mutants de *B. pertussis*, déficients dans l'expression de cette toxine, sont incapables d'induire la létalité et sont incapables de se multiplier chez l'animal (Weiss et coll., 1983 ; Khelef et coll., 1992). Les trois activités de l'AC-Hly sont nécessaires à son rôle *in vivo* (Khelef et coll., 1992).

L'AC-Hly induit la synthèse d'anticorps au cours de l'infection ou après vaccination (Arciniega et coll., 1991 ; Grimprel et coll., 1996). C'est aussi un antigène induisant une immunité protectrice dans les modèles murins IC et IN, les épitopes immunodominants et protecteurs ont été localisés (Betsou et coll., 1993, 1995).

Cette enzyme n'a jamais été incluse dans un vaccin acellulaire en raison de sa faible expression par *B. pertussis* et de la difficulté à la purifier.

Autres adhésines et toxines

D'autres protéines de membrane externe sont en cours de caractérisation. Une nouvelle famille de protéines synthétisées par *B. pertussis* a été récemment mise en évidence. Ces protéines possèdent un domaine carboxy-terminal hautement conservé et impliqué dans la sécrétion de ces protéines.

Trois protéines possédant ce domaine sont exprimées par *B. pertussis* : la PRN, le « *Bordetella resistance serum factor* » (Brk) et le « *Tracheal colonization factor* » (Tcf) (Fernandez et Weiss, 1994 ; Finn et Stevens, 1995 ; Weiss et coll., 1997). Le facteur Brk est une protéine de 103 kDa protéolysée en 73 kDa, sécrétée et possédant deux motifs « RGD ». Le facteur Tcf est une protéine sécrétée de 68 kDa, protéolysée en 64 kDa, qui migre anormalement sur gel comme une protéine de 90 kDa a bactérie sur les cellules trachéales.

La toxine dermonécrotique (TDN), toxine thermolabile déjà décrite par Bordet et Gengou en 1909, n'est pas sécrétée par la bactérie. Elle est létale quand elle est injectée par voie intraveineuse et induit des nécroses si elle est injectée de façon sous-cutanée. Il a été montré qu'elle interfère avec la différenciation cellulaire (Horiguchi et coll., 1995). Des mutants déficients dans l'expression de cette protéine se comportent comme la souche parentale dans un modèle murin (Walker et Weiss, 1994) et son rôle dans la pathogénicité de la bactérie n'est pas très clair.

En résumé, *B. pertussis* est une bactérie pathogène respiratoire qui synthétise plusieurs adhésines (FHA, PRN, FIM, PT) et toxines (TCT, PT, AC-Hly), ce qui illustre bien la complexité des mécanismes d'adhésion et de pathogénicité bactérienne. L'analyse de toutes les protéines sécrétées par *B. pertussis* et de leur rôle au cours de l'infection a permis de mettre en évidence la coopération entre ces adhésines et ces toxines :

- la partie B de la PT, qui a une homologie avec les sélectines eucaryotes et qui se lie aux leucocytes, active l'intégrine CR3 sur qui se fixe la FHA (Saukkonen et coll., 1992) ;
- la FHA ne pourrait pas être une adhésine efficace sans interagir avec la PRN (Arico et coll., 1993) ;
- la PT agit en synergie avec l'AC-Hly pour déclencher la réaction inflammatoire pendant que la TCT détruit les cellules trachéales (Gueirard et coll., 1998).

Vaccins coquelucheux acellulaires

Différentes toxines et adhésines de *B. pertussis* constituent la base antigénique des vaccins acellulaires mis au point depuis 1970 (tableau 8.I). Il est difficile de comparer ces vaccins entre eux car les conditions de culture des bactéries, les protocoles de purification, de stockage et de détoxification des antigènes sont différents, de même que les quantités respectives des antigènes entrant dans la formulation. Cependant, l'ensemble de ces vaccins sont efficaces et induisent très peu d'effets secondaires chez le nourrisson, ce qui était un des buts recherchés.

Tableau 8.1 : Vaccins coquelucheux acellulaires mis au point depuis 1970.

Vaccin	Valence	Composantes de <i>Bordetella pertussis</i>			
		FIM	FHA	PRN	PT
Takeda (T) ¹	5	+	+++	+	+
Biken (B)	2		+		+
Amvax	1				+ ²
Pasteur-Mérieux	2		+ ³		+
SmithKline Beecham	2		+		+
	3		+	+	+
Chiron Biocine ⁴	3		+	+	+ ⁵
Connaught	5	+ ⁶	+	+	+

¹ Premiers vaccins acellulaires à être utilisés (Japon, 1980); maintenant Lederle Praxis/Takeda. ² PT détoxifiée par l'eau oxygénée et non par formaldéhyde ou glutaraldéhyde. ³ FHA native. ⁴ Doses d'antigènes très inférieures à celles contenues dans les autres vaccins acellulaires. ⁵ PT modifiée génétiquement. ⁶ FIM2 et FIM3.

Immunité après infection ou vaccination

B. pertussis a toujours été considérée comme une bactérie extracellulaire sécrétant des toxines. Seule l'immunité à médiation humorale induite après infection a été étudiée. Comme nous l'avons vu précédemment, toutes les toxines et adhésines incluses dans les vaccins acellulaires sont très immunogènes, et l'injection d'anticorps spécifiques de ces toxines et adhésines à un hôte infecté confère une protection (Brezin et coll., 1987; Sato, 1988; Granstrom et coll., 1991).

Cependant, il est connu depuis Cheers et Gray (1969) que *B. pertussis* peut persister intracellulairement chez la souris infectée. Récemment, des bactéries ont été détectées à l'intérieur de macrophages alvéolaires d'enfants immunodéprimés et atteints de coqueluche (Bromberg et coll., 1991). Par ailleurs, il a pu être montré qu'*in vitro*, *B. pertussis* peut aussi persister à l'intérieur de macrophages (De Magistris et coll., 1988; Ewanowich et coll., 1989; Friedman et coll., 1992). Enfin, Mills et coll. (1993) ont pu montrer que des souris *nude* développent des infections chroniques à *B. pertussis* et que l'inoculation à ces souris de lymphocytes T CD4⁺ provenant d'animaux convalescents permet l'élimination de la bactérie du poumon des souris infectées. Ces observations ont conduit les chercheurs à prendre en considération l'immunité à médiation cellulaire.

Deux études ont déjà été réalisées à la suite des derniers essais cliniques. Zepp et coll. (1996) ont étudié la réponse à médiation cellulaire chez des enfants immunisés par le vaccin trivalent SmithKline (FHA, PRN, PT) en primovaccination et après un rappel entre 15 et 24 mois : la réponse cellulaire spécifique induite est stable, au contraire du titre en anticorps, jusqu'à la période de

rappel. Ausiello et coll. (1997), en Italie, ont aussi mis en évidence une réponse cellulaire chez des enfants immunisés avec soit le vaccin acellulaire trivalent Chiron Biocine, soit le vaccin « germes entiers » Connaught. Cependant, la comparaison des deux vaccins signifie peu, le vaccin « germes entiers » utilisé n'étant pas efficace. Une troisième étude comparant la réponse cellulaire d'enfants immunisés par des vaccins « germes entiers » ou acellulaires vient d'être publiée (Ryan et coll., 1998). D'après les auteurs, l'immunité naturelle, comme l'immunisation par des vaccins « germes entiers », est de type TH1, tandis que l'immunité induite par les vaccins acellulaires serait plus hétérogène, impliquant des lymphocytes T sécrétant à la fois des cytokines de type 1 et des cytokines de type 2.

Questions sur les vaccins coquelucheux acellulaires

Deux problèmes principaux se sont posés concernant les vaccins acellulaires : qu'en est-il de leur efficacité clinique, et existe-t-il une interférence des vaccins acellulaires sur la réponse anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib) en cas d'immunisation combinée ?

L'analyse de l'ensemble de la littérature semble globalement montrer qu'en termes d'efficacité clinique, les vaccins acellulaires sont efficaces mais ont une efficacité toujours un peu inférieure à celle des vaccins « germes entiers » efficaces (Plotkin, 1997 ; Plotkin et Cadoz, 1997 ; Olin, 1997 ; Cherry, 1997 ; Lopez et Blumberg, 1997 ; Simondon et coll., 1997 ; Taranger et coll., 1997) : l'efficacité clinique des vaccins acellulaires varie de 59 % à 93 % suivant le type de vaccin utilisé, le nombre de composantes (maximum 5) et la population testée ; celle du vaccin « germes entiers » est de 95 % comme c'est le cas en France, mais peut être inférieure à 40 % comme dans le cas du vaccin Connaught.

Lors des derniers essais cliniques réalisés, il a été confirmé qu'il n'y avait pas de corrélation entre taux d'anticorps et protection induite par un vaccin (Greco et coll., 1996 ; Gustaffson et coll., 1996) alors que les anticorps jouent un rôle important. Une des hypothèses pouvant expliquer ce résultat est que les anticorps totaux mesurés par la technique ELISA ne reflètent pas les anticorps protecteurs. Comment estimer l'efficacité d'un vaccin coquelucheux ? Le modèle d'infection murin par voie intracérébrale, choisi par l'OMS pour mesurer l'efficacité des vaccins coquelucheux, a montré ses limites : les résultats obtenus avec le modèle murin d'infection respiratoire sublétales par voie intranasale (IN) semblent corrélés aux résultats obtenus lors des essais cliniques. Peut-on se servir du modèle murin IN pour tester l'efficacité des vaccins acellulaires ?

Le remplacement des suspensions bactériennes inactivées de *B. pertussis* par des protéines purifiées dans les vaccins combinés pourrait éventuellement nuire à l'immunogénicité des autres vaccins contenus dans ces combinaisons.

Il a en effet été montré que l'administration de vaccin anti-Hib avec des vaccins acellulaires affectait la réponse anti-Hib (Eskola et coll., 1996 ; Bell et coll., 1998). Cette question reste débattue dans la littérature, et si quelques auteurs retrouvent effectivement une diminution de la production d'anticorps anti-Hib, l'immunité conférée restant toutefois protectrice (Pichichero et coll., 1997 ; Lagos et coll., 1998 ; Schmitt et coll., 1998), d'autres auteurs notent des résultats globalement plus favorables à l'utilisation des vaccins acellulaires (Dagan et coll., 1997 ; Mills et coll., 1998).

D'autres questions se posent :

L'immunité induite par les vaccins « germes entiers », comme l'immunité induite par l'infection, est différente de celle induite par les vaccins acellulaires. Que signifie cette différence en termes de protection ?

Il vient d'être montré que des isolats de *B. pertussis* circulant actuellement aux Pays-Bas, où l'on a assisté récemment à une épidémie (Mooi et coll., 1998) expriment une pertactine différente de celle des isolats collectés avant l'introduction de la vaccination, ou différente de celles contenues dans les vaccins acellulaires. Ce même type d'isolats a été collecté en France où aucune épidémie n'a été observée. Une des hypothèses émises est que ces isolats ont émergé en raison de la vaccination généralisée depuis trente ans, et que les différences d'efficacité observées entre les vaccins « germes entiers » seraient dues à ces variations antigéniques. L'efficacité des vaccins acellulaires trivalents dans le modèle murin d'infection respiratoire IN contre une infection due à certains de ces isolats a été étudiée pour savoir si les vaccins acellulaires sont capables d'induire une protection contre les infections dues à tous les isolats de *B. Pertussis* (Bourseaux-Eude et coll., 1999).

Le nombre de cas de coqueluche dus à *Bordetella parapertussis* varie beaucoup d'un pays à l'autre. Il est très faible en France (2 %) mais peut être supérieur dans certains pays, comme la Finlande. Or, dans le modèle murin d'infection respiratoire IN, des protéines purifiées de *B. pertussis* protégeant contre une infection due à *B. pertussis* ne protègent pas contre une infection due à *B. parapertussis* (Khelef et coll., 1993a). Les vaccins acellulaires protégeront-ils contre les infections dues à *B. parapertussis* ?

En conclusion, les vaccins acellulaires mis au point grâce à la caractérisation des différents facteurs de virulence de *B. pertussis* sont efficaces et, à la différence du vaccin « germes entiers », induisent très peu d'effets secondaires chez le nourrisson. Etant donné la recrudescence de cas de coqueluche chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, un rappel tardif est recommandé entre 11 et 13 ans : le choix s'est porté sur un vaccin acellulaire compte tenu des effets secondaires du vaccin « germes entiers » éventuellement potentialisés chez le grand enfant.

Mais, avant toute adoption dans le calendrier vaccinal français des vaccins acellulaires en primovaccination, certaines questions restent posées :

- Ces vaccins seront-ils toujours bien tolérés après plusieurs rappels ?
- La durée de l'immunité conférée par le vaccin « germes entiers » utilisé en France, dans le cadre d'un calendrier vaccinal 2-3-4 mois et rappel à 18 mois, est de 6 à 8 ans : quelle sera la durée de l'immunité avec les vaccins acellulaires ?
- Quel est le meilleur calendrier vaccinal : 2-3-4 mois, rappel à 18 mois ou 3-5-12 mois ?
- Plusieurs vaccins acellulaires vont être à notre disposition : quelle valence choisir ?
- Faut-il rajouter un autre composant, telle l'adényl cyclase-hémolysine ?
- Les vaccins acellulaires coûtent plus cher que les vaccins « germes entiers » : l'introduction des vaccins acellulaires dans le schéma vaccinal anticoquelucheux est-elle susceptible de diminuer la couverture vaccinale ?

BIBLIOGRAPHIE

ARAI H, SATO Y. Separation and characterization of two distinct hemagglutinins contained in purified leukocytosis-promoting factor from *Bordetella pertussis*. *Biochem Biophys Acta* 1976, **444** : 765-782

ARCINIEGA JL, HEWLETT EL, JONHSON FD, DEFOREST A, WASSILAK S et coll. Human serologic responses to envelope-associated proteins and adenylate cyclase toxin of *Bordetella pertussis*. *J Infect Dis* 1991, **163** : 135-142

ARICO B, GROSS R, SMIDA J, RAPPUOLI R. Evolutionary relationship in the genus *Bordetella*. *Mol Microbiol* 1987, **1** : 301-308

ARICO B, NUTI S, SCARLATO V, RAPPUOLI R. Adhesion of *Bordetella pertussis* to eukaryotic cells requires a time-dependent export and maturation of filamentous hemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 9204-9208

AUSIELLO CM, URBANI F, LASALA A, LANDE R, CASSONE A. Vaccine- and antigen-dependent type 1 and type 2 cytokine induction after primary vaccination of infants with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Infect Immun* 1997, **65** : 2168-2174

BELL F, HEATH P, SHACKLEY F, MACLENNAN J, SHEARSTONE N et coll. Effect of combination with an acellular pertussis, diphtheria, tetanus vaccine on antibody response to Hib vaccine (PRP-T). *Vaccine* 1998, **16** : 637-642

BETSOU F, SEBO P, GUIISO N. Cya C mediated activation is important not only for toxic but also for protective activities of *Bordetella pertussis* adenylate cyclase-hemolysin. *Infect Immun* 1993, **63** : 3583-3589

BETSOU F, SEBO P, GUIISO N. The C-terminal domain is essential for protective activity of *Bordetella pertussis* adenylate cyclase-hemolysin. *Infect Immun* 1995, **63** : 3309-3515

BORDET J, GENGOU O. L'endotoxine coquelucheuse. *Annales de l'Institut Pasteur* 1909, **23** : 415-419

BORDET J, GENGOU O. Le microbe de la coqueluche. *Annales de l'Institut Pasteur* 1906, **20** : 731-741

- BOURSAUX-EUDE C, THIBERGE S, CARLETTI G, GUISO N. Intranasal murine model of *Bordetella pertussis* infection. II. Sequence variation and protection induced by a tricomponent acellular vaccine. *Vaccine* 1999, sous presse
- BREZIN C, GUISO N, LADANT D, DJAVADI-OHANIANCE L, MEGRET F, ALONSO JM. Protective effects of anti-*Bordetella pertussis* adenylate cyclase antibodies against lethal respiratory infection in the mouse. *FEMS Lett* 1987, **42** : 75-80
- BROMBERG K, TANNIS G, STEINER P. Detection of *Bordetella pertussis* associated with the alveolar macrophages of children with immunodeficiency virus infection. *Infect Immun* 1991, **59** : 4715-4719
- BROWN AM. Growth idiosyncrasies of some *Bordetella pertussis* strains, and the intracerebral virulence of these strains in mice. *J Gen Microbiol* 1959, **20** : 532-539
- CAMERON J. Variation in *Bordetella pertussis*. *J Pathol Bacteriol* 1967, **94** : 367-374
- CHARLES IG, DOUGAN G, PICKARD D, CHATFIEL S, SMITH M et coll. Molecular cloning and characterization of protective outer membrane protein P.60 from *Bordetella pertussis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, **86** : 3554-3558
- CHARLES IG, ROBERY M, BEESLEY K, ROMANOS M, PICKARD DJ et coll. Identification and characterization of a protective immunodominant B cell epitope of pertactin (P.69) from *Bordetella pertussis*. *Eur J Immunol* 1991, **21** : 1147-1153
- CHEERS C, GRAY DF. Macrophage behaviour during complaisant phase of murine pertussis. *Immunology* 1969, **17** : 875-887
- CHERRY JD. Update on pertussis and diphtheria-tetanus toxoids pertussis vaccination. New strategies for clinicians. Introduction. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : S76-S77
- CODY CL, BARAFF LJ, CHERRY JD, MARCY SM, MANCLARK CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981, **68** : 650-660
- COOTE J. Structural and functional relationships among the RTX toxins determinants of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 1992, **8** : 137-161
- DAGAN R, IGBARIA K, PIGLANSKY L, MELAMED R, WILLEMS P et coll. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 1113-1121
- DE MAGISTRIS MT, ROMANO TM, NUTI S, RAPPUOLI R, TAGLIABUE A. Dissecting human T-cell responses against *Bordetella* species. *J Exp Med* 1988, **168** : 1358-1362
- DE MAGISTRIS MT, ROMANO M, BARTOLONI A, RAPPUOLI R, TAGLIABUE A. Human T cell clones define S1 subunit as the most immunogenic moiety of pertussis toxin and determine its epitope map. *J Exp Med* 1989, **169** : 1519-1532
- ESKOLA J, OLANDER RM, HOVI T, LITMANEN L, PELTOLA S, KAYHTY H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus Influenzae* type b conjugate. *Lancet* 1996, **348** : 1688-1692
- EWANOWICH CA, MELTON AR, WEISS AA, SHERBURNE RK, PEPPLER MS. Invasion of HeLa 229 cells by virulent *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1989, **57** : 2698-2704

- FERNANDEZ RC, WEISS AA. Cloning and sequencing of a *Bordetella pertussis* serum resistance locus. *Infect Immun* 1994, **62** : 4727-4738
- FINE PEM, CLARKSON JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis* 1987, **9** : 866-883
- FINN TM, STEVENS LA. Tracheal colonization factor : a *Bordetella pertussis* secreted virulence determinant. *Mol Microbiol* 1995, **16** : 625-634
- FRIEDMAN R, NORDENSSON K, WILSON L, APKORAIYE ET, YOCUM DE. Uptake of intracellular survival of *Bordetella pertussis* in human macrophages. *Infect Immun* 1992, **60** : 4578-4585
- GLASER P, LADANT D, SEZER O, PICHOT F, ULLMANN A, DANCHIN A. The calmodulin-sensitive adenylate cyclase of *Bordetella pertussis* : cloning and expression in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 1988, **1** : 19-30
- GOLDMAN S, HANSKI E, FISH F. Spontaneous phase variation in *Bordetella pertussis* is a multistep random process. *EMBO J* 1984, **3** : 1353-1356
- GRANSTROM M, OLINDER-NIELSEN AM, HOLMBLAD P, MARK A, HANNGREN K. Specific immunoglobulin for treatment of whooping cough. *Lancet* 1991, **338** : 1230-1233
- GRECO D, SALMASO S, MASTANTRONIO P, GIULIANO M, TOZZI A et coll. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccines against pertussis. *N Eng J Med* 1996, **334** : 341-348
- GRIMPREL E, BEGUE P, ANJAK I, NJAMKEPO E, FRANCOIS P, GUISON N. Long-term human serum antibody responses after immunization with whole-cell pertussis in France. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996, **3** : 93-97
- GUEIRARD P, DRUILHE A, PRETOLANI M, GUISON N. Role of adenylate cyclase-hemolysin in alveolar macrophage apoptosis during *Bordetella pertussis* infection *in vivo*. *Infect Immun* 1998, **66** : 1718-1725
- GUISON N, CAPIAU C, CARLETTI G, POOLMAN J, HAUSERP P. Intranasal murine model of *Bordetella pertussis* infection. I. Prediction of protection in human infants by acellular vaccines. *Vaccine* 1999, sous presse
- GUISON N, ROCANCOURT M, SZATANIK M, ALONSO JM. *Bordetella* adenylate cyclase is a virulence associated factor and an immunoprotective antigen. *Microb Pathog* 1989, **7** : 373-380
- GUISON N. Isolation, Identification and characterization of *Bordetella pertussis*. *Dev Biol Stand* 1997, **89** : 379-389
- GUSTAFSSON L, HALLANDER HO, OLIN P, REIZENSTEIN E, STORSAETER J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Eng J Med* 1996, **334** : 349-355
- HEISS LD, LANCASTER JR, CORBETT JA, GOLDMAN WE. Epithelial autotoxicity of nitric oxide : Role in the respiratory cytopathology of pertussis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **90** : 267-270
- HORIGUCHI Y, SENDA T, SIGIMOTO N, KATAHIRA J, MATSUDA M. *Bordetella bronchiseptica* dermonecrotizing toxin stimulates assembly of actin stress fibers and focal adhesions by modifying the small GTP-binding protein rho. *J Cell Sci* 1995, **108** : 3243-3251

KHATTAK MN, MATTHEWS RC, BURNIE JP. Is *Bordetella pertussis* clonal ? *Br Med J* 1992, **304** : 813-815

KHATTAK MN, MATTHEWS RC. Genetic relatedness of *Bordetella* species as determined by macrorestriction digests resolved by pulsed field gel electrophoresis. *Int J Syst Bacteriol* 1993a, **43** : 659-664

KHATTAK MN, MATTHEWS RC. A comparison of the DNA fragment patterns of the mouse-virulent challenge strains and clinical isolates of *Bordetella pertussis*. *J Infect* 1993a, **27** : 119-24

KENDRICK PL, ELDERIN G, DIXON MK, MISNER J. Mouse protection tests in the study of pertussis vaccine : a comparative series using intracerebral route for challenge. *Am J Public Health* 1947, **37** : 803-810

KHELEF N, SAKAMOTO H, GUISON N. Both adenylate cyclase and hemolytic activities are required for *Bordetella pertussis* to initiate infection. *Microb Pathogen* 1992, **12** : 227-235

KHELEF N, DANVE B, QUENTIN-MILLET MJ, GUISON N. *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* : two immunologically distinct species. *Infect Immun* 1993a, **1** : 486-490

KHELEF N, ZYCHLINSKI A, GUISON N. *Bordetella pertussis* induces apoptosis in macrophages : role of adenylate cyclase-hemolysin. *Infect Immun* 1993b, **61** : 4064-4071

KHELEF N, BACHELET CM, VARGAFTIG BB, GUISON N. Characterization of murine lung inflammation after infection with parental *Bordetella pertussis* and mutants deficient in toxins and adhesins. *Infect Immun* 1994, **62** : 2893-2900

LAGOS R, KOTLOFF K, HOFFENBACH A, SAN MARTIN O, ABREGO P et coll. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998, **17** : 294-304

LEININGER E, ROBERTS M, KENIMER JG, CHARLES IG, FAIRWEATHER N et coll. Pertactin, an Arg-Gly-Asp containing *Bordetella pertussis* surface protein that promotes adherence to mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88** : 345-349

LEININGER E, EWANOVICH CA, BARGHAVA A, PEPPLER MS, KENIMER JG, BRENNAN MJ. Comparative roles of the Arg-Gly-Asp sequence present in the *Bordetella pertussis* adhesins pertactin and filamentous hemagglutinin. *Infect Immun* 1992, **60** : 2380-2385

LEININGER E, BOWEN S, RENAULD-MONGENIE G, ROUSE JH, MENOZZI FD et coll. Immunodominant domains present on the *Bordetella pertussis* vaccine component filamentous hemagglutinin. *J Infect Dis* 1997, **175** : 1423-1431

LOCHT C, BERTIN P, MENOZZI FD, RENAULD G. The filamentous hemagglutinin, a multifaceted adhesin produced by virulent *Bordetella* spp. *Mol Microbiol* 1993, **9** : 653-660

LOPEZ AL, BLUMBERG DA. An overview of the status of acellular pertussis vaccines in practice. *Drugs* 1997, **54** : 189-196

LUKER KE, COLLIER JL, KOLODLIEJ EW, MARSHAL GR, GOLDMAN WE. *Bordetella pertussis* tracheal cytotoxin and other muramyl peptides : distinct structure-activity relationships for respiratory epithelial cytopathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 2365-2369

LUKER KE, TYLER AN, MARSHALL GR, GOLDMAN WE. Tracheal cytotoxin structural requirements for respiratory epithelial damage in pertussis. *Mol Microb* 1995, **16** : 733-743

MADSEN T. Vaccination against whooping cough. *JAMA* 1933, **101** : 187-188

MILLS KH, BARNARD A, WATKINS J, REDHEAD K. Cell-mediated immunity to *Bordetella pertussis* : role of Th1 cells in bacterial clearance in a murine respiratory infection model. *Infect Immun* 1993, **61** : 399-410

MILLS E, GOLD R, THIPPHAWONG J, BARRETO L, GUASPARINI R et coll. Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-*Haemophilus b* conjugate vaccine administered to infants at two, four and six months of age. *Vaccine* 1998, **16** : 576-585

MOOI F, VAN OIRSCHOT H, HEUVELMAN K, VAN DER HEIDE HGJ, GAASTRA W, WILLEMS RJL. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands : temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun* 1998, **66** : 670-675

MUSSER JM, HEWLETT EL, PEPPLER MS, SELANDER RV. Genetic diversity and relationships in *Bordetella* species. *J Bacteriol* 1986, **30** : 230-237

NOVOTNY P, KOBISH M, COWNLEY K, CHUBB AP, MONTARAZ JA. Evaluation of *Bordetella bronchiseptica* vaccines in specific-pathogen-free piglets with bacterial cell surface antigens in enzyme-linked immunosorbent assay. *Infect Immun* 1985a, **50** : 190-198

NOVOTNY P, CHUBB AP, COWNLEY K, MONTARAZ JA. Adenylate cyclase activity of a 68,000-molecular-weight protein isolated from the outer membrane of *Bordetella bronchiseptica*. *Infect Immun* 1985b, **50** : 199-206

OLIN P, RASMUSSEN F, GUSTAFSSON L, HALLANDER HO, HEIJBEL H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1997, **350** : 1569-1577

OLIN P. Commentary : the best acellular pertussis vaccines are multicomponent. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 517-519

PARKER CD. The genetics and physiology of *Bordetella pertussis*. In : Third International Symposium of Pertussis 1980 : 65-69

PICHICHERO ME, LATIOLAIS T, BERNSTEIN DI, HOSBACH P, CHRISTIAN E et coll. Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid vaccine in two-, four- and six-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 863-870

PITTMAN M. Pertussis toxin : the cause of the harmful effects and prolonged immunity of whooping cough. A hypothesis. *Rev Infect Dis* 1979, **1** : 401-412

PIZZA M, COVACCI A, BARTOLONI A, PERUGINI M, NENCIONI L et coll. Mutants of pertussis toxin suitable for vaccine development. *Science* 1989, **246** : 497-500

PLOTKIN SA, CADOZ M. The acellular pertussis vaccine trials : an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 508-17

PLOTKIN SA. The effectiveness of whole-cell pertussis vaccines. *Dev Biol Stand* 1997, **89** : 171-174

PRASAD SM, YIN Y, RODZINSKI E, TUOMANEN EI, MASURE HR. Identification of a carbohydrate recognition domain in filamentous hemagglutinin from *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1993, **61** : 2780-2785

RAPPUOLI R, PIZZA M. Structure and evolutionary aspects of ADP-ribosylating toxins. *In* ; Source book of bacterial proteins toxins. ALOUF J, Eds Acad Press 1991, 1-20

ROBERTS M, FAIRWEATHER NF, LEININGER E, PICKARD D, HEWLETT EL et coll. Construction and characterization of *Bordetella pertussis* lacking the *vir*-regulated P.69 outer membrane protein. *Mol Microbiol* 1991, **5** : 1393-1404

ROMANUS V, JONSELL R, BERQUEST SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987, **6** : 364-371

RYAN M, MURPHY G, RYAN E, NILSSON L, SHACKLEY F et coll. Distinct T-cell subtypes induced with whole cell and acellular pertussis vaccines in children. *Immunology* 1998, **93** : 1-10

SATO Y, COWELL JL, SATO H. Separation and purification of the haemagglutinins from *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1983, **41** : 313-320

SATO Y. Animals models of pertussis. *In* : Pathogenesis and immunity in pertussis, WARDLAW AC and PARTON R Eds. John WILEY and sons Inc., 1988 : 309-325

SAUKKONEN K, BURNETTE WN, MAR VL, MASURE HR, TUOMANEN EI. Pertussis toxin has eucaryotic-like carbohydrate recognition domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 118-122

SCHMITT HJ, VON KONIG CH, NEISS A, BOGAERTS H, BOCK HL et coll. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996, **275** : 37-41

SCHMITT HJ, ZEPP F, MUSCHENBORN S, SUMENICHT G, SCHUIND A et coll. Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. *Eur J Pediatr* 1998, **157** : 208-214

SIMONDON F, PREZIOSO MP, YAM A, TOURE KAKE C, CHABIRAND L et coll. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997, **15** : 1606-1612

STAINER DW. Growth of *Bordetella pertussis*. *In* : Pathogenesis and Immunity in Pertussis, WARDLAW AC and PARTON R Eds. John WILEY and sons Inc., 1988 : 19-37

STANDFAST AFB. The comparison between field trials and mouse protection tests against intranasal and intracerebral challenges with *Bordetella pertussis*. *Immunology* 1958, **2** : 135-143

TARANGER J, TROLLFORS B, LAGERGARD T, LIND L, SUNDH V et coll. Unchanged efficacy of a pertussis toxoid vaccine throughout the two years after the third vaccination of infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 180-184

THOMAS MGK, REDHEAD K, LAMBERT HP. Human serum antibody responses to *Bordetella pertussis* infection and pertussis vaccination. *J Infect Dis* 1989a, **159** : 211-218

THOMAS MGK, ASHWORTH, MILLER E, LAMBERT HP. Serum IgG, IgA and IgM responses to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin and agglutinogens 2 and 3 after infection with *Bordetella pertussis* and immunization with whole-cell pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1989b, **159** : 838-845

VAN DER ZEE A, VERNOOIJ S, PEESTERS M, VAN EMBDEN J, MOOI F. Dynamics of the population structure of *Bordetella pertussis* as measured by IS 1002-associated RFLP : comparison of pre- and post-vaccination strains and global distribution. *Microbiology* 1996, **142** : 3479-3475

WALKER KE, WEISS AA. Characterization of the dermonecrotic toxin in the members of the genus *Bordetella*. *Infect Immun* 1994, **62** : 3817-3826

WEBER C, BOURSOUX-EUDE C, NJAMKEPO E, GUISON N. En préparation

WEISS AA, HEWLETT E, MYERS GA, FALKOW S. Tn5-induced mutations affecting virulence factors of *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1983, **42** : 33-41

WEISS AA, FERNANDEZ RC, MINK CM. Bactericidal activity of human serum against *Bordetella pertussis*. In : 97th General Meeting of the American Society for Microbiology, 1997, Abst B-317

WILLEMS RJL, KAMERBEEK J, GEUIJEN CAW, TOP J, GIELEN H et coll. The efficacy of a whole-cell pertussis vaccine and fimbriae against *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* infections in a respiratory mouse model. *Vaccine* 1998, **16** : 410-416

WOLFF J, COOK GH, GOLDHAMMER AR, BERKOWITZ SA. Calmodulin activates prokaryotic adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980, **77** : 3841-3844

WOODS DE, FRANKLIN R, CRYZ SJ, GANSS M, PEPPLER M, EWAVI WICH C. Development of a rat model for respiratory infection with *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1989, **57** : 1018-1024

ZEPP F, KNUF M, HABERMEHL P, SCHMITT HJ, REBSCH C et coll. Pertussis-specific cell-mediated immunity in infants after vaccination with a tricomponent acellular pertussis vaccine. *Infect Immun* 1996, **64** : 4078-4084

9

Système immunitaire muqueux et vaccination

La plupart des agents pathogènes bactériens et viraux infectent leurs hôtes respectifs au travers de la barrière muqueuse. Ceci vaut plus particulièrement pour les pathogènes des systèmes respiratoire, intestinal et génital. Ainsi, une forte immunité exprimée à la porte d'entrée même de l'agent infectieux semble être la plus appropriée pour prévenir une infection. Les réponses immunitaires systémique et muqueuse étant par ailleurs induites et contrôlées par des mécanismes partiellement indépendants, la (ou les) stratégie(s) permettant d'induire une réponse immunitaire protectrice au niveau muqueux est un aspect critique du développement de nouveaux vaccins. Alors que la voie parentérale induit principalement une forte immunité cellulaire et humorale, et ceci au niveau systémique seulement, il apparaît de plus en plus que la voie muqueuse est plus apte à stimuler une immunité muqueuse efficace, et même accompagnée d'une forte immunité systémique dans certains cas. Finalement, en évitant l'injection, la voie muqueuse est une méthode non invasive de choix pour la vaccination, particulièrement chez l'enfant.

Le système immunitaire muqueux (SIM) et la problématique de la vaccination par voie muqueuse ont fait l'objet de nombreuses revues de littérature (McGhee et Kiyono, 1993 ; Walker, 1994 ; James, 1997 ; Mestecky et coll., 1997 ; Mowat et Viney, 1997 ; Wu et Russel, 1997). La complexité apparente du SIM a longtemps défié le développement et l'évaluation rationnels de vaccins par voie muqueuse. Il recouvre une très large surface (environ 400 m² chez l'homme adulte), comprend la plus forte population de cellules B, T et plasmiques de l'organisme, de même que des cellules capables de traiter et présenter des antigènes, le tout en étroite interaction avec l'épithélium muqueux. Il est d'autre part organisé en sites fonctionnels distincts. Dans les premiers, ou sites inducteurs, le contact est établi avec l'antigène vaccinal qui est alors traité et présenté au système immunitaire en un processus conduisant à la différenciation partielle et la prolifération de lymphocytes B et T. Ces derniers sont alors transportés par voie lymphatique jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux où ils subissent une deuxième phase de différenciation avant d'entrer dans la circulation systémique. Grâce à l'expression de protéines lymphocytaires membranaires (*homing receptors*) spécifiques de ligands

(*mucosal addressins*) exprimés par les cellules endothéliales présentes dans les tissus muqueux et glandulaires, ils vont alors s'établir dans les sites effecteurs du SIM où se produit leur différenciation finale en cellules plasmiques, principalement productrices d'immunoglobulines d'isotype IgA sécrétoires (sIgA). La sécrétion des IgA dimériques au travers des muqueuses et dans les sécrétions glandulaires est la caractéristique majeure de l'immunité muqueuse. Ces anticorps interfèrent avec l'adhérence des agents pathogènes et de leur toxines à la muqueuse et forment des complexes immuns facilitant leur élimination. Le rôle et les mécanismes de l'immunité cellulaire dans la défense immunitaire muqueuse sont aussi partiellement caractérisés (James, 1997).

L'observation du trajet circulaire de différenciation et dissémination des lymphocytes B et T depuis les sites inducteurs jusqu'aux sites effecteurs du SIM a conduit au modèle du système immunitaire muqueux commun (SIMC). Initialement établie chez la souris (McDermott et Bienenstock, 1979), l'existence d'un SIMC a été ultérieurement confirmée chez l'homme (Czerkinsky et coll., 1987). En théorie, le SIMC pourrait permettre de stimuler une immunité protectrice dans des sites effecteurs distants des sites inducteurs impliqués dans l'initiation de la réponse immunitaire. Il apparaît toutefois que le SIMC est compartimentalisé de sorte que la stimulation de sites inducteurs induit une réponse distribuée de façon inégale entre les différents sites effecteurs. En général, la réponse est plus marquée aux sites effecteurs voisins du site inducteur stimulé ou à ceux qui lui sont directement associés en termes de drainage lymphatique (McGhee et Kiyono, 1993 ; Wu et Russell, 1997).

Avant d'aborder la partie analyse de ce chapitre, deux remarques s'imposent. Premièrement, les modèles complexes décrivant les mécanismes d'induction et de régulation de la réponse immunitaire muqueuse aux agents infectieux et après immunisation ont presque exclusivement été développés sur la base d'études effectuées sur des souches de souris consanguines, parfois dans des conditions axéniques. Ces conditions expérimentales, indispensables pour une approche scientifique rigoureuse, n'ont qu'une valeur prédictive pour l'homme. Certains résultats ont en partie été confirmés en essais cliniques indiquant que, dans les grandes lignes, les modèles développés sont applicables. Des différences notables sont cependant constatées. Deuxièmement, la très vaste majorité des essais de vaccins expérimentaux, notamment les tests d'efficacité, font intervenir des systèmes animaux qui, au mieux, ne sont qu'une approximation des conditions rencontrées chez l'homme. Ainsi, même les vaccins candidats les plus prometteurs en phase de développement préclinique peuvent s'avérer inefficaces en essais cliniques. Cette constatation vaut pour les vaccins en général ; sur la base d'une étude récente portant sur 266 projets de vaccinologie menés entre 1983 et 1994, il est remarquable de constater que près de 80 % d'entre eux sont abandonnés dès les premiers essais cliniques en phase I (Struck, 1996).

Au vu de l'ampleur du thème abordé dans ce chapitre et des remarques exprimées ci-dessus, l'analyse qui suit est principalement centrée sur une sélection de publications, le plus souvent récentes, concernant des vaccins testés cliniquement ou déjà commercialisés. Dans un premier sous-chapitre, nous abordons le domaine des vaccins contre les maladies entériques. Le deuxième sous-chapitre tente de faire le point sur l'approche de l'immunisation par voie muqueuse dans un contexte plus large.

Vaccins pour la prévention des maladies entériques

Les infections diarrhéiques bactériennes et virales sont un problème majeur de santé publique dans le monde entier. Dans les pays en développement, la diarrhée chronique est une cause importante de malnutrition chez les enfants alors que les épisodes diarrhéiques aigus sont associés à des taux de mortalité élevés (Black, 1993). L'approvisionnement insuffisant en eau potable et les conditions sanitaires déplorablement sont les facteurs de risque principaux dans le tiers monde, une situation qui ne va vraisemblablement pas s'améliorer de façon significative dans un proche avenir. Ainsi, la vaccination demeure le moyen le plus réaliste et le plus efficace, aussi bien en termes de santé que de coûts, pour combattre les agents pathogènes entériques dans les régions endémiques du tiers monde. Cependant, même dans les pays industrialisés, les coûts médicaux et sociaux liés aux infections diarrhéiques sont considérables (Black, 1993).

Des vaccins efficaces sont disponibles contre la fièvre typhoïde et, plus récemment, le choléra. Toutefois, aucun vaccin efficace et sûr n'est encore sur le marché contre les agents pathogènes intestinaux les plus fréquents, à savoir les rotavirus, les *Escherichia coli* entérotoxigéniques (ETEC) et les *Shigella* spp. C'est pourquoi l'OMS a donné une haute priorité au développement de tels vaccins (OMS, 1991). L'agent infectieux à l'origine de la majorité des ulcères duodénaux et de nombreux cas de cancer gastrique *Helicobacter pylori* semble aussi être une cible privilégiée pour la vaccination. Nous essayerons ici de faire le point sur l'état du développement de vaccins contre ces infections.

Comme déjà mentionné plus haut, une immunité locale (muqueuse) est la mieux à même de prévenir l'infection dès les premiers contacts d'un agent pathogène avec les voies digestives. Bien que, dans certains cas, un vaccin administré par voie parentérale puisse s'avérer efficace, seule la voie orale est susceptible d'induire une bonne immunité muqueuse au niveau de l'intestin. Deux approches peuvent être envisagées : l'application orale d'un vaccin non vivant (cellules ou virus entiers inactivés, antigène purifié) et un vaccin vivant basé sur une souche atténuée de l'agent infectieux lui-même, ou sur une souche bactérienne ou virale atténuée ou naturellement non pathogène (souche commensale), exprimant un ou plusieurs antigènes protecteurs du même agent. La première approche requiert de grandes quantités d'antigènes

et le problème central réside dans la nécessité de développer des systèmes de présentation d'antigènes appropriés pour assurer la stabilité et la présentation optimale des antigènes vaccinaux, de même que des adjuvants visant à renforcer et/ou à moduler la réponse immunitaire induite (adjuvant muqueux). En ce qui concerne la deuxième approche, la souche vaccinale, obtenue par exemple par atténuation génétique d'une souche virulente, est susceptible de se propager dans l'intestin de la personne vaccinée et conduire ainsi à une infection avortée bénigne mais suffisante pour induire une immunité locale du même type que celle stimulée par l'infection naturelle. Dans ces conditions, la dose à administrer est beaucoup plus faible et le vaccin ne requiert en principe pas d'adjuvant. La difficulté ici consiste à trouver un équilibre entre le degré d'atténuation (innocuité) de la souche vaccinale et sa capacité de coloniser la muqueuse de l'hôte (immunogénicité).

Fièvre typhoïde

La fièvre typhoïde, infection systémique par *Salmonella typhi*, est devenue extrêmement rare dans les pays industrialisés grâce à l'amélioration constante des conditions d'hygiène et d'approvisionnement en eau potable. La situation est toute autre dans les pays en développement où cette affection est endémique et près de 600 000 personnes en décèdent chaque année (OMS-UNICEF, 1996). De plus, l'incidence des souches de *S. typhi* plurirésistantes aux antibiotiques augmente rapidement depuis 1990 en particulier dans le sous-continent indien et en Asie du Sud-Est.

Le vaccin typhoïdique parentéral à cellules entières tuées a montré un bon niveau de protection en essais de champ. Il présente cependant un fort taux de réactions locales et systémiques qui limite fortement son acceptation. Par ailleurs, deux vaccins bien tolérés et efficaces sont actuellement sur le marché. Un vaccin vivant oral basé sur la souche atténuée de *S. typhi* Ty21a (3 doses) et un vaccin parentéral basé sur l'antigène capsulaire polysaccharidique Vi (1 dose). Les deux vaccins ont démontré un bon niveau de protection, de l'ordre de 60 % à 80 %, pendant 7 ans pour Ty21a (Levine et coll., 1997) et au moins 17-21 mois (plus long intervalle testé) pour Vi (Acharya et coll., 1987 ; Klugman et coll., 1987), dans des essais de champ en régions endémiques. Avec plus de 200 millions de doses administrées dans le monde et un taux extrêmement faible d'effets secondaires, Ty21a est désormais un standard de référence pour le développement de vaccins vivants oraux. Récemment, des essais cliniques ont montré que la souche Ty21a pouvait être associée avec succès avec une souche recombinante vivante atténuée de *Vibrio cholerae* pour l'immunisation combinée par voie orale contre la fièvre typhoïde et le choléra (Cryz et coll., 1995 ; Kollaritsch et coll., 1996, 1997).

Le développement de nouveaux vaccins typhoïdiques vise à produire de nouvelles souches atténuées qui portent des mutations définies affectant certaines voies métaboliques, la synthèse de protéines de stress, des systèmes

globaux de régulation métabolique ou impliqués dans le contrôle de la virulence, et/ou des caractères spécifiques de virulence (pour une revue voir Levine et coll., 1997). De telles recherches pourraient dans le cas idéal aboutir à un vaccin vivant oral à dose unique conférant un haut taux de protection à long terme, par exemple pendant l'enfance et l'adolescence (pic d'incidence 5 à 19 ans) pour des enfants immunisés à l'entrée à l'école. Cependant, la difficulté majeure réside dans la marge étroite observée en essais cliniques entre l'innocuité de la souche vaccinale et son immunogénicité. La souche sauvage virulente utilisée pour dériver une souche vaccinale candidate apparaît comme un facteur critique et le modèle animal classique (*Salmonella typhimurium*/souris) s'est malheureusement révélé peu prédictif. Dans l'état actuel des essais cliniques, deux souches semblent ressortir du lot : CVD908-*htrA* (*aroC*, *aroD*, *htrA*) (Tacket et coll., 1997a) et Ty800 (*phoP/phoQ*) (Hohmann et coll., 1996). Des essais sur un plus grand nombre de volontaires seront nécessaires pour confirmer l'innocuité et l'immunogénicité observées dans les essais en phase I. L'évaluation de l'efficacité de nouvelles souches vaccinales typhoïdiques est par ailleurs rendue difficile par l'absence, en partie pour des raisons éthiques, d'un modèle d'infection expérimentale (challenge) chez l'homme.

Choléra

L'infection intestinale par le *Vibrio cholerae* est responsable d'environ 120 000 décès par an, essentiellement parmi les enfants de moins de 5 ans dans les pays en développement. Contrairement à la fièvre typhoïde caractérisée par une infection systémique de l'organisme par l'agent pathogène, l'infection par *V. cholerae* se déroule sans invasion active de la muqueuse intestinale. Les vibrions prolifèrent dans l'intestin grêle, accèdent à la surface de la muqueuse et sécrètent une toxine puissante, la toxine cholérique (CT) dont l'action sur les cellules épithéliales a pour conséquence la perte massive en liquide et électrolytes caractéristique des formes graves du choléra. Ainsi, *V. cholerae* est le type même de l'agent pathogène contre lequel une forte immunité locale, notamment sécrétrice, devrait s'avérer optimale. Depuis les années vingt et pendant près de soixante-dix ans, seuls des vaccins inactivés parentéraux réactogènes et peu immunogènes étaient disponibles. Récemment, deux vaccins oraux efficaces ont été développés et sont sur le marché dans certains pays.

Le premier vaccin, désigné par les appellations B-WC ou WC/rBS suivant les publications, est administré en 2 ou 3 doses. Il comprend 10^{11} vibrions tués et 1 mg de rCTB (sous-unité B non toxique de la toxine cholérique recombinante) par dose (Holmgren et coll., 1997). Dans un essai de champ à grande échelle au Bangladesh, ce vaccin administré en 3 doses a pu induire un taux de protection de l'ordre de 85 % pendant 6 mois et de 50 % pendant 3 ans. Chez les jeunes enfants (2 à 5 ans), un taux de protection significatif a été observé pendant 2 ans contre les vibrions de biotype classique, la protection

contre le biotype El Tor se révélant de très courte durée. Dans le groupe d'âge supérieur à 5 ans, une protection significative a été observée jusqu'à 3 ans contre les deux biotypes, avec un taux supérieur pour le biotype classique (Van Loon et coll., 1996). Un essai au Pérou avec une série de 2 doses du vaccin B-WC a révélé un taux de protection de 85 % durant 6 mois (Sanchez et coll., 1994). Un vaccin du même type produit au Viêt-nam a montré une efficacité de 66 % dans un essai de terrain effectué dans ce pays (Trach et coll., 1997). Un vaccin combiné O1/O139 basé sur le même principe a récemment été testé en phase I (Jertborn et coll., 1996).

Le second vaccin est basé sur une souche recombinante de *V. cholerae*, CVD 103-HgR (biotype classique, O-sérotype Inaba) (Levine et coll., 1988), et administré en une seule dose orale d'environ 5×10^8 organismes vivants. La souche a été atténuée par une délétion spécifique des deux copies chromosomiques du gène codant pour la sous-unité A (CtxA) de la toxine cholérique, tout en maintenant l'expression de la sous-unité B (CtxB) immunogène. L'introduction d'un gène marqueur de résistance au mercure permet l'identification de la souche vaccinale (Favre et coll., 1996a). Ce vaccin a été largement testé en essais cliniques, y compris dans des essais d'infection expérimentale (challenge) avec des souches sauvages de biotypes et/ou sérotypes homologues et hétérologues. Ce vaccin est très bien toléré et très immunogène ; un taux de protection de 80-100 % a été observé contre toute diarrhée induite par le biotype classique homologue (protection acquise en moins de 8 jours et conférée pour au moins 6 mois, le plus long intervalle testé avant l'épreuve de « challenge ») et de l'ordre de 60 % contre le biotype El Tor. Dans tous les cas, un taux de protection de 100 % a été observé contre les formes sévères du choléra (*cholera gravis*) (Levine et Kaper, 1993 ; Kaper et coll., 1997). Le vaccin basé sur la souche CVD 103-HgR est déjà en vente dans un certain nombre de pays et en cours d'enregistrement centralisé en Europe ; il est principalement destiné aux voyageurs vers les régions endémiques. La souche vaccinale CVD103-HgR peut être administrée en combinaison avec le vaccin vivant oral antityphoïdique. D'autres souches candidates, construites selon le même principe, sont en cours d'évaluation et visent à augmenter le taux de protection contre le biotype El Tor et à immuniser contre le *V. cholerae* à sérotype O139 (Favre et coll., 1996b ; Sack et coll., 1997a et b ; Tacket et coll., 1997 ; Taylor et coll., 1997b).

***Escherichia coli* entéro-toxigéniques (ETEC)**

Les différentes souches d'*Escherichia coli* entéro-toxigéniques (ETEC) sont la première cause de diarrhée dans les pays en développement, principalement chez les enfants de moins de 5 ans (Black, 1993). En termes de mortalité due aux maladies diarrhéiques, les ETEC occupent la 4^e place (380 000 décès par an) après les rotavirus (870 000), la fièvre typhoïde (600 000) et la shigellose (600 000) alors que le choléra vient en 5^e position (120 000) (OMS-UNICEF, 1996). Les ETEC sont également à l'origine de 30 % à 50 % des

infections diarrhéiques contractées par près de la moitié des voyageurs des pays industrialisés lors de leur déplacement en Afrique, en Asie et en Amérique latine (Black, 1993). Un vaccin ETEC efficace à large spectre aurait ainsi un impact important, tant dans les régions endémiques que pour la médecine du voyage.

Comme pour le choléra, la pathogénèse des diarrhées à ETEC résulte de la colonisation de l'intestin grêle et de la sécrétion d'une ou deux toxines principales, la toxine thermo-labile (LT) qui est immunogénique et/ou la toxine thermo-stable (ST) qui, en raison de sa petite taille (18-19 acides aminés) n'est pas immunogénique (Levine et coll., 1983 ; Nataro et Kaper, 1998). La toxine LT est produite par environ deux tiers des ETEC et présente 80 % d'identité avec la toxine cholérique (CT), raison probable pour laquelle le vaccin oral contre le choléra B-WC a induit une immunité croisée à court terme contre les ETEC sécrétrices de LT dans des essais en phase III (Clemens et coll., 1988 ; Peltola et coll., 1991). Cependant, le développement d'un vaccin ETEC efficace doit également prendre en compte le fait qu'une immunité à long terme devrait être induite contre les principaux facteurs de colonisation (CF) bactériens, notamment les pili – ou *fimbriae* – et autres appendices protéiniques exprimés à la surface des ETEC, leur permettant d'adhérer à l'épithélium intestinal (Svennerholm et coll., 1997). Des études chez l'animal ont en effet montré qu'une immunité CF-spécifique protège contre une infection subséquente par une souche virulente exprimant le CF homologue. Une immunité contre l'antigène somatique O, soit la partie du lipopolysaccharide (LPS) qui détermine la spécificité O du pathogène, et, dans une moindre mesure, contre l'antigène flagellaire (antigène H) pourrait également jouer un rôle.

Malheureusement, au contraire de *S. typhi* et *V. cholerae*, les ETEC présentent une grande variabilité antigénique de surface de sorte qu'un vaccin basé sur un antigène ou une souche unique ne peut être envisagé. Sur la base de données épidémiologiques, un vaccin efficace basé sur un nombre limité de souches exprimant les types des CF les plus fréquents pourrait cependant permettre de protéger contre 70-80 % des infections à ETEC (Wolf, 1997).

Au vu du mode d'infection, très proche de celui du choléra, un vaccin oral devrait être le plus approprié pour l'immunisation contre les infections à ETEC. Différents candidats vaccins oraux ont été développés, basés sur :

- des toxoïdes LT/ST purifiés (Tacket et Levine, 1997) ;
- des CF purifiés administrés seuls ou enveloppés dans des microsphères (Evans et coll., 1984 ; Tacket et coll., 1994 ; Tacket et Levine, 1997) ;
- des cellules d'ETEC entières tuées (Evans et coll., 1988 ; Wenneras et coll., 1992 ; Svennerholm et coll., 1997) ;
- des souche ETEC atténuées vivantes (Tacket et Levine, 1997) ;
- des souches recombinantes vivantes atténuées de *Salmonella* et *Shigella* exprimant des CF de ETEC (Giron et coll., 1995 ; Noriega et coll., 1996a).

Certains de ces vaccins ont été testés en essais cliniques de phase I. Récemment même, des pommes de terre transgéniques exprimant la sous-unité B de la toxine LT (LTB) se sont révélées immunogènes après application par voie orale à des volontaires (Tacket et coll., 1998).

Le vaccin le plus avancé, quant à la couverture potentielle des infections par les ETEC et quant aux essais déjà effectués chez l'homme, utilise la même stratégie que le vaccin oral B-WC contre le choléra (Wenneras et coll., 1992 ; Ahren et coll., 1993). Dans sa formulation actuelle, le vaccin est une combinaison de 5 souches ETEC (10^{11} cellules inactivées totales et 1 mg de rCTB par dose) exprimant les 7 CF les plus fréquents. Le schéma complet de vaccination comprend 2 ou 3 doses administrées à 2 semaines d'intervalle. Le vaccin a fait preuve d'une bonne immunogénicité en essais cliniques de phase I et II en Suède, en Egypte et au Bangladesh (Svennerholm et coll., 1997 ; Jertborn et coll., 1998 ; Savarino et coll., 1998). Différents essais en phase III sont prévus.

Compte tenu du temps nécessaire à la conduite et à l'analyse des essais à grande échelle, puis à l'enregistrement du vaccin auprès des autorités compétentes, il est improbable qu'un vaccin ETEC soit sur le marché avant 4 à 5 ans.

Shigellose

La shigellose est une infection causée par les bactéries du genre *Shigella* qui est endémique dans le monde entier et à l'origine d'environ 600 000 décès par année, principalement parmi les enfants entre 1 et 4 ans dans les pays en développement (OMS, 1997). Les *Shigella* spp. sont des agents pathogènes intracellulaires facultatifs et la pathogenèse de l'infection est caractérisée par l'invasion et la dissémination de l'agent pathogène de cellule à cellule au niveau de la muqueuse du côlon. En général, l'infection est limitée à cet endroit. Cependant, des complications extra-intestinales telles que la septicémie ne sont pas rares chez les jeunes enfants souffrant de malnutrition (Lindberg et Pål, 1993).

Des études épidémiologiques et expérimentales (épreuves de « challenge ») ont montré que l'infection induit chez l'homme une immunité protectrice contre une infection subséquente par une souche de *Shigella* du sérotype O homologue (Dupont et coll., 1972 ; Cohen et coll., 1988 ; Herrington et coll., 1990). Compte tenu de la situation épidémiologique dans les pays en développement, un bon niveau de couverture vaccinale pourrait être assuré par un vaccin combinant les principaux sérotypes de *Shigella* spp., à savoir *S. flexneri* 2a et 2b, *S. dysenteriae* type 1 et *S. sonnei*. Un vaccin contre *S. sonnei*, le sérotype prédominant dans les pays industrialisés serait également souhaitable. Aux Etats-Unis, les populations cibles pour la vaccination sont les pensionnaires et personnels des garderies d'enfants et des institutions de soin, les populations carcérales, les travailleurs immigrants, les Indiens des réserves

fédérales, les militaires et les voyageurs. La mise au point de vaccins est cependant compliquée par le fait qu'aucun modèle animal adéquat n'est disponible.

En dépit de nombreuses recherches menées depuis plus de trente ans, aucun vaccin contre la shigellose n'est actuellement disponible sur le marché. Quatre approches principales ont été tentées pour développer des vaccins contre la shigellose (OMS, 1997) :

- des souches-vecteurs vivantes exprimant des antigènes protecteurs de *Shigella* spp. ;
- des souches de *Shigella* spp. atténuées par diverses mutations ;
- des lipopolysaccharides (LPS) purifiés de *Shigella* spp. associés à des protéosomes ;
- des vaccins basés sur l'antigène polysaccharidique O (antigène O) de *Shigella* spp. conjugué à des protéines « carriers ».

Les trois premiers types de vaccins sont administrés par voie orale, le dernier par voie parentérale.

Dans l'approche « vecteurs vivants », les souches candidates évaluées en essais cliniques exprimaient l'antigène O de différents sérotypes de *Shigella*, parfois avec co-expression de déterminants de virulence (pour une revue voir Hale et Venkatesan, 1997). Il s'agissait par exemple de la souche de vaccin typhoïdique *S. typhi* Ty21a contenant le plasmide de virulence de *S. sonnei*, d'une souche commensale non invasive d'*E. coli* portant les gènes responsables de la synthèse de l'antigène O de *S. flexneri* 2a intégrés dans le chromosome, ou de souches hybrides *E. coli* K-12/*S. flexneri* 2a atténuées par différentes mutations et contenant le plasmide de virulence de *S. flexneri* 5 et les gènes de synthèse de l'antigène O de *S. flexneri* 2a. D'autres souches candidates sont basées sur une souche atténuée de *S. flexneri* Y exprimant l'antigène O de *S. dysenteriae* type 1 avec ou sans expression conjointe de la sous-unité B de la toxine Shiga (Fält et coll., 1995 ; Tzschaschel et coll., 1996 ; Klee et coll., 1997). Finalement, des souches recombinantes basées sur la souche vaccinale *V. cholerae* CVD 103-HgR exprimant le sérotype O de *S. sonnei* ont également été construites (Favre et coll., 1996c ; Viret et coll., 1996). Parmi les souches testées en essais cliniques, aucune n'a pour l'instant fourni des résultats permettant d'envisager le développement d'un vaccin sûr et efficace.

La construction rationnelle de souches atténuées de *Shigella* spp. a largement bénéficié des connaissances récentes sur la génétique moléculaire des mécanismes de virulence chez ces organismes. Comme pour *S. typhi*, l'atténuation par des mutations dans les gènes responsables de la biosynthèse des composés aromatiques (gènes *aro*) s'est révélée insuffisante pour assurer un niveau d'innocuité de la souche vaccinale comparable aux standards de référence en la matière (*S. typhi* Ty21a et *V. cholerae* CVD 103-HgR) (Li et coll., 1992 ; Kärnell et coll., 1995 ; pour une revue voir Noriega et coll., 1997). La combinaison du même type de mutations, ou de mutations affectant la synthèse des bases puriques, avec d'autres mutations situées dans les gènes de

virulence a abouti à quelques souches candidates (Kotloff et coll., 1996 ; Noriega et coll., 1996a). La totale innocuité et l'immunogénicité de ces souches chez l'homme restent encore à démontrer. Finalement, des souches basées uniquement sur des mutations atténuantes dans les gènes de virulence ont été développées (Sansonnetti et Arondel, 1989 ; Sansonnetti et coll., 1991 ; Bâzru et coll., 1996, 1998).

En tant que déterminant majeur du sérotype O des bactéries pathogènes Gram négatives, l'antigène O est un bon candidat pour un vaccin sous-unité contre la shigellose. De par sa nature polysaccharidique et son faible poids moléculaire, l'antigène purifié n'est cependant pas immunogène. Sous forme conjuguée à des protéines immunogènes telles que l'anatoxine tétanique ou l'exotoxine A recombinante de *Pseudomonas aeruginosa*, cet antigène est toutefois très immunogène après application par voie intramusculaire. Des vaccins conjugués basés sur les antigènes O purifiés à partir des sérotypes majeurs de *Shigella* ont été développés (Taylor et coll., 1993). Un vaccin conjugué contre *S. sonnei* a récemment conféré un taux de protection significatif dans un essai de terrain (Cohen et coll., 1996, 1997). Des vaccins similaires contre d'autres sérotypes sont en cours de préparation. Le taux de protection conféré par de tels vaccins à des volontaires immunologiquement naïfs reste à évaluer.

Des particules appelées protéosomes basées sur un complexe de protéines de la membrane externe (OMP) de *Neisseria meningitidis* peuvent être utilisées comme vecteur pour la présentation d'antigènes. Ce type de présentation a été largement testé dans des vaccins candidats contre les infections à méningocoques. Un des vaccins commercialisés contre *Haemophilus influenzae* de type b est également basé sur des préparations protéiniques similaires. Des molécules amphotères telles que les LPS conviennent particulièrement bien à la présentation par les protéosomes ; leur partie hydrophobe (lipide A) assure l'ancrage dans le protéosome et leur région antigénique (antigène O) est présentée de façon optimale à la surface. Des essais précliniques d'un vaccin candidat LPS-protéosomique contre *S. sonnei* a montré que ce vaccin administré par la voie intranasale est plus immunogène que par la voie orale. Ces résultats ont été confirmés dans un essai clinique en phase I. D'autres essais d'innocuité et d'immunogénicité sur un plus grand nombre de volontaires sont prévus (Lowell, 1997).

En conclusion, de nombreuses approches sont en cours d'évaluation pour le développement de vaccins anti-*Shigella* spp. Compte tenu toutefois de toutes les questions qui subsistent, notamment quant à l'innocuité et l'efficacité réelle des vaccins candidats chez l'homme, la mise sur le marché d'un vaccin contre la shigellose est improbable avant 5 ans.

Rotavirus

Responsables annuellement d'environ 125 millions de cas de diarrhée et de près de 900 000 décès, les rotavirus sont la principale cause des diarrhées infantiles aiguës dans le monde, particulièrement dans les pays en développement. Indépendamment de leur pays de naissance, pratiquement tous les enfants subissent au moins une infection à rotavirus au cours des 5 premières années de leur vie, de sorte que 1 enfant sur 40 aux Etats-Unis et en moyenne 1 sur 30 dans les pays en développement doit être hospitalisé. Aux Etats-Unis, où plus de 3 millions de cas de diarrhée à rotavirus surviennent chaque année, les coûts médicaux directs sont de l'ordre de 500 millions de dollars par an (Glass et coll., 1994, 1996 ; Nakagomi et Nakagomi, 1996). En France, environ 700 000 nourrissons auraient été touchés lors du pic épidémique hivernal 1995-1996 (Desenclos, 1997).

Le rotavirus est un virus non enveloppé appartenant à la famille des réoviridés et dont le génome segmenté comprend 11 molécules d'ARN bicaténares (Estes, 1996). De par la configuration segmentée du génome, comme pour le virus de la grippe, des échanges de segments d'ARN peuvent intervenir entre souches de rotavirus au cours d'une infection virale mixte et aboutir à des souches dites réassortantes. Quatre sérotypes viraux G1-G4, déterminés antigéniquement au niveau de la glycoprotéine VP7 (ou protéine G) de la capsid virale, sont globalement responsables de la majorité des infections, mais d'autres sérotypes peuvent prévaloir dans certains pays (Gentsch et coll., 1996). Les protéines VP7 et VP4 (ou P protéine), une autre protéine de la capsid externe, et dans une certaine mesure VP6, une protéine de la capsid interne, sont les déterminants principaux d'une immunité protectrice. L'infection naturelle confère une immunité sérotype-spécifique et dans une moindre mesure une immunité croisée protectrice. Une réaction immunologique croisée a parfois été observée entre souches animales et humaines et certaines isolats humains se sont révélés être des souches réassortantes hybrides animales : humaines (Midthun et Kapikian, 1996 ; Offit, 1996).

Le développement de vaccins contre les infections à rotavirus est en partie basé sur cette dernière observation. En effet, différentes souches virales réassortantes (bovine : humaine, simienne : humaine) sont à l'origine de vaccins largement testés en essai clinique et sur le terrain. D'autres vaccins candidats sont basés sur des souches humaines atténuées (Kapikian et coll., 1996a ; Midthun et Kapikian, 1996 ; Offit et coll., 1997 ; Berstein et coll., 1998).

Deux vaccins réassortants tétravalents sont à l'heure actuelle les plus avancés (Clark et coll., 1996 ; Kapikian et coll., 1996a et b ; Glass et coll., 1997). L'un de ceux-ci, RRV-TV, vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et est en cours d'enregistrement en Europe. Il comprend une souche virale simienne (rhésus) de sérotype G3, et trois souches réassortantes rhésus : humaines de sérotypes G1, G2 et G4. Le vaccin est administré en 3 doses orales à intervalle de 2 mois, chaque dose contenant 10^5 virus vivants

de chacune des souches. L'interférence due aux anticorps maternels et l'augmentation de l'incidence des effets secondaires (fièvre de 38-39 °C, surtout après la première dose de vaccin) après une vaccination tardive font que l'application du vaccin doit commencer dans une fenêtre temporelle réduite, par exemple entre 2 et 6 mois. Dans sa formulation définitive, le vaccin a été testé à grande échelle sur des nourrissons aux Etats-Unis (Dennehy et coll., 1996 ; Kapikian et coll., 1996b ; Santosham et coll., 1997) et en Finlande (Vesikari et Joensuu, 1996 ; Joensuu et coll., 1997) et s'est révélé très efficace avec des taux de protection de 100 % contre les symptômes diarrhéiques les plus graves (déshydratation), de 80 % à 90 % contre les diarrhées cliniques et d'environ 50 % contre toute diarrhée. Dans un essai récent au Vénézuéla, les taux de protection étaient de 88 % contre les diarrhées sévères et 48 % contre toute diarrhée alors qu'une réduction de 70 % des cas d'hospitalisation a également été observée ; ces données indiquent qu'un tel vaccin pourrait également s'avérer efficace dans certains pays en voie de développement (Perez-Schael et coll., 1997). Un bon niveau de protection a également été obtenu au Brésil (Linhares et coll., 1996). Le taux de protection était cependant très inférieur, voire nul contre toute diarrhée, dans un essai au Pérou (Lanata et coll., 1996). Le vaccin n'a encore été testé ni en Afrique ni en Asie, régions où l'incidence de l'infection est telle que la vaccination devra le cas échéant s'effectuer dès la naissance. Selon des études menées aux Etats-Unis, la vaccination systématique des nourrissons (3 doses entre 2 et 6 mois administrées à des dates compatibles avec le calendrier vaccinal) présenterait un rapport coût-bénéfice favorable (Smith et coll., 1995). De telles données font actuellement défaut en France.

Des approches alternatives aux souches réassortantes sont également en cours d'évaluation (Conner et coll., 1996a et b ; Offit et coll., 1997).

Helicobacter pylori

En 1983, la publication de la découverte d'*Helicobacter pylori*, bactérie hélicoïdale productrice d'uréase, par deux chercheurs australiens et sa culture à partir de la muqueuse gastrique de patients atteints de gastrite et d'ulcères fut une véritable révolution pour le monde de la gastroentérologie (Marshall, 1983 ; Warren, 1983). L'idée même qu'un agent bactérien puisse proliférer dans cet environnement hostile et causer ces deux types d'affections suscita passablement de scepticisme pendant près de dix ans jusqu'à la démonstration du fait que l'éradication de l'agent pathogène par un traitement médicamenteux conduisait à la guérison (Valle et coll., 1991 ; Hentschel et coll., 1993). En 1994, l'Institut américain de la santé (NIH) recommandait la thérapie antimicrobienne pour tous les patients atteints d'ulcères avec diagnostic confirmé pour *H. pylori* (Yamada et coll. in Anonymous, 1994).

La prévalence de cet organisme dans la population mondiale est en moyenne de 50 % et varie, entre pays et à l'intérieur d'un pays, en fonction du statut socio-économique. Elle est ainsi de 20 % à 30 % dans les pays industrialisés

(France : environ 30 %, mais 45 % dans un échantillon de consultants pour symptomatologie digestive) et de 70 % à 90 % dans les pays en développement. L'infection intervient surtout durant l'enfance avec une probabilité d'autant plus forte que la taille de la famille et la promiscuité sont plus grandes (Anonymous, 1996).

L'habitat naturel d'*H. pylori* est la muqueuse gastrique humaine ; des bactéries apparentées ont été identifiées dans d'autres espèces animales. Après ingestion de la bactérie, celle-ci résiste à l'acidité gastrique grâce à son aptitude à produire une uréase, traverse le mucus qui recouvre l'épithélium, puis prolifère et colonise la surface épithéliale. L'infection induit une réponse immunitaire humorale (anticorps sériques) qui est cependant inefficace pour éradiquer l'agent pathogène ; elle provoque aussi une forte réponse inflammatoire locale conduisant à une gastrite chronique avec un risque potentiel d'induction d'une réponse de type auto-immun (Ferrero, 1997). La présence d'*H. pylori* est fortement liée (90 %) au diagnostic de gastrite chronique et à la symptomatologie ulcéreuse gastroduodénale. L'infection serait responsable d'environ 95 % des ulcères duodénaux et de 70 % à 80 % des ulcères gastriques. En France, le risque cumulé de développer une maladie ulcéreuse duodénale au cours de la vie est d'environ 10 %, l'incidence annuelle étant de 0,2 % chez l'adulte, soit 60 à 80 000 nouveaux cas ; la mortalité annuelle associée est estimée à 800 cas (Anonymous, 1996). De plus, le rôle de l'agent pathogène en tant qu'agent causal, avec d'autres facteurs d'ordre nutritionnel ou liés à l'hôte, des adénocarcinomes et lymphomes non hodgkinien gastriques est débattu de sorte qu'en 1994 l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer de l'OMS a classifié *H. pylori* comme un agent carcinogène de classe 1 (IARC, 1994). Depuis la révolution industrielle, les changements drastiques du niveau de vie, les progrès de l'hygiène et l'augmentation de l'espérance de vie ont totalement changé l'épidémiologie de ce micro-organisme et indirectement l'incidence relative des différentes manifestations symptomatologiques associées (Parsonnet, 1996).

En dépit de la réaction inflammatoire induite par l'infection, des cas d'éradication spontanée ont rarement été documentés. Le traitement par des antimicrobiens est généralement prescrit pour les cas diagnostiqués d'ulcère gastrique ou duodéal. Actuellement, le traitement de choix consiste en une trithérapie combinant un antisécrétoire et deux antibiotiques à raison de 2 doses journalières pendant une à deux semaines. Des taux d'éradication de l'ordre de 90 % peuvent ainsi être obtenus. Le taux de récurrence infectieuse est de l'ordre de 5 % la première année et de 0,3 % à 0,5 % les autres années (probablement suite à une réinfection, ce taux étant équivalent à l'incidence annuelle de l'infection chez l'adulte). En dépit de bons taux de réussite, les traitements médicamenteux sont difficilement applicables à grande échelle en raison notamment de leur coût élevé. De plus, l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques pourrait à l'avenir limiter l'efficacité des thérapies de

sorte que le développement de stratégies immunothérapeutiques passives ou actives est très souhaitable (Yamada et coll. *in* Anonymous 1994 ; De Korwin et Lozniewski, 1996).

De nombreux projets de recherche visant au développement de vaccins sont en cours (Ferrero et Labigne, 1996 ; Lee, 1996 ; Telford et Ghiara, 1996 ; Haas et Meyer, 1997 ; Lee et Doidge, 1997). Les plus avancés (uréase recombinante purifiée administrée par voie orale avec ou sans adjuvant muqueux LT) ont atteint le stade des premiers essais cliniques sur un petit nombre de volontaires. Pour l'instant les résultats sont mitigés. L'application orale de doses massives (60 mg, 1 fois par semaine pendant 4 semaines) d'antigène seul chez des volontaires infectés n'a pas produit d'effet secondaire notable ; aucun volontaire n'a cependant montré des signes d'éradication du pathogène (Kreiss et coll., 1996). Par ailleurs, l'application conjointe d'uréase et de 10 µg d'holotoxine LT a engendré un taux de toxicité trop élevé au niveau intestinal dans un autre groupe de volontaires de sorte que la dose de LT a dû être réduite à 5 µg pour la fin de l'essai. Au cours de cet essai, le taux de séroconversion contre l'uréase fut faible et bien qu'une réduction transitoire de la charge bactérienne ait été observée chez certains volontaires, l'agent pathogène n'a été éradiqué chez aucun d'entre eux (Michetti et coll., 1997 ; Corthésy-Theulaz et coll., 1998).

L'approche vecteur vivant fait aussi l'objet de nombreuses études chez l'animal. Récemment, l'immunisation intranasale de souris par une souche atténuée de *S. typhimurium*, exprimant les deux sous-unités de l'uréase, UreA et UreB, a conféré une immunité protectrice contre une souche de *H. pylori* adaptée à cet animal (Corthésy-Theulaz et coll., 1998). Cette approche pourrait également être envisagée chez l'homme lorsqu'une souche-vecteur équivalente prouvée sûre et efficace sera disponible.

Au vu des données épidémiologiques et des questions encore ouvertes concernant les risques potentiels d'induction d'une réponse immunitaire non appropriée (Lee, 1996), une vaccination prophylactique à grande échelle de la population à risque est 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. Le développement d'un tel vaccin est d'une grande complexité car, en plus de l'identification du ou des antigène(s) protecteur(s), il exige la mise au point et l'évaluation concomitante de nouveaux véhicules et adjuvants. Ainsi, au vu du caractère encore très expérimental de la recherche dans ce domaine et des résultats des premiers essais cliniques, la mise sur le marché d'un vaccin contre *H. pylori* est improbable avant 7 à 10 ans.

Vaccins actifs par voie muqueuse

Les tissus muqueux de l'organisme, de par leur surface considérable et leur structure histologique, constituent la porte d'entrée privilégiée pour la plupart des agents pathogènes. Pour pallier ce danger, la muqueuse, particulièrement au niveau des systèmes respiratoire et digestif, dispose d'un système immunitaire propre capable d'une réponse plus ou moins ciblée dans la région muqueuse proche du site de contact avec l'agent pathogène.

En plus de cette réponse locale, on a pu montrer chez l'animal, principalement la souris mais aussi le singe (Russel et coll., 1996), et dans une certaine mesure chez l'homme également (Quiding-Järbrink et coll., 1995 ; Nardelli-Haeffliger et coll., 1996 ; Bergquist et coll., 1997a ; Kozlowski et coll., 1997), que la mobilisation des sites inducteurs du système immunitaire muqueux dans une région donnée, par exemple le rhinopharynx ou l'intestin, peut le cas échéant également induire une réponse au niveau de sites effecteurs distants ; cette réponse est généralement plus faible que la réponse locale correspondante. De telles observations ont conduit à la notion de système immunitaire muqueux commun (SIMC) (McGhee et Kiyono, 1993 ; Wu et Russel, 1997).

Une telle stratégie de défense a cependant pour corollaire le fait que le système immunitaire muqueux n'est que peu ou pas du tout mobilisé par une vaccination parentérale. Ainsi, en dépit de travaux de recherche visant, par le biais d'adjuvants, à induire une immunité muqueuse au moyen d'une vaccination parentérale (Chin et coll., 1996 ; Daynes et coll., 1996), l'opinion prévaut qu'une vaccination par voie muqueuse est la plus appropriée. De plus, certaines approches d'immunisation par voie muqueuse présentent l'avantage d'induire une immunité muqueuse aussi bien que systémique (Mestecky et coll., 1997). Pour ces différentes raisons, la vaccination par voie muqueuse fait l'objet d'une intense recherche multidisciplinaire faisant intervenir des domaines tels que la génétique moléculaire des agents pathogènes considérés (dissection des mécanismes de pathogénicité, construction de souches atténuées), la biologie cellulaire (interaction pathogène-hôte) et l'immunologie (réponses inflammatoire et spécifique, cellulaire et humorale). Les techniques biochimiques de purification d'antigènes, de même que le développement de nouveaux systèmes pour l'application optimale et contrôlée des antigènes vaccinaux au niveau des muqueuses, sont également indispensables (Shalaby, 1995 ; Mestecky et coll., 1997 ; Sabbaj et coll., 1997).

Deux catégories d'approches peuvent être distinguées :

- les vaccins non vivants (bactéries et virus inactivés, vaccins sous-unités) ;
- les vaccins vivants, soit des souches bactériennes ou virales vivantes atténuées dérivées de l'agent pathogène concerné. De telles souches peuvent également être modifiées génétiquement de sorte qu'elles expriment un ou plusieurs antigènes protecteurs provenant d'un autre agent pathogène (vecteurs vivants).

Vaccins non vivants et adjuvants muqueux

Bactéries ou virus entiers inactivés peuvent être administrés par voie muqueuse. L'application simultanée d'un adjuvant visant à renforcer et/ou à moduler la réponse immunitaire induite peut cependant s'avérer nécessaire. En ce qui concerne l'immunisation par des antigènes purifiés, outre la forte dose antigénique requise, le problème central réside dans la nécessité de développer des systèmes appropriés de présentation d'antigènes permettant d'assurer la stabilité et l'application optimale de l'antigène vaccinal à l'endroit désiré. Cet aspect est surtout important en cas d'application orale en raison de l'environnement particulièrement agressif rencontré au niveau du système digestif. Il s'agit donc d'éviter la dégradation de l'antigène avant qu'il soit délivré au niveau des sites inducteurs du SIM.

Certains vecteurs non vivants en cours d'évaluation, tels que (i) liposomes et virosomes, (ii) microsphères à base de polymères, notamment les poly (lactide-co-glycolides) (PLG) et (iii) structures membranaires de type hélicoïdal (cochléates), sont brièvement décrits et commentés dans Mestecky et coll. (1997). Ces diverses approches font également l'objet de revues plus spécifiques (Alving, 1997 ; Glück et Wegmann, 1997 ; Mannino et Gould-Fogerite, 1997 ; O'Hagan, 1997). Une approche alternative basée sur des structures appelées protéosomes (Lowell, 1997 ; Lowell et coll., 1997) a déjà été mentionnée dans le paragraphe consacré aux vaccins anti-*Shigella* spp. Les développements dans le domaine des nouveaux adjuvants vaccinaux en général sont analysés dans une revue récente par Edelman (1997). Il faut cependant remarquer que peu d'essais de ces adjuvants de la nouvelle génération sont pour l'instant documentés chez l'homme.

En ce qui concerne les adjuvants muqueux, le risque potentiel de stimuler une immunité non souhaitée de type allergique contre des antigènes naturels présents au site d'immunisation (« *by-pass antigens* »), notamment des protéines alimentaires (intestin) ou des substances allergènes (voies respiratoires), doit être soigneusement examiné pour chaque adjuvant (Stewart-Tull et Jones, 1992).

CT et LT en tant que protéines immunogènes et adjuvants muqueux

Les travaux de recherche sur l'immunisation par voie muqueuse au moyen de vaccins non-vivants sont difficilement dissociables des nombreuses études sur les adjuvants muqueux les plus étudiés, à savoir les holotoxines homologues CT (*V. cholerae*) et LT (ETEC), leur sous-unités immunogéniques non toxiques CTB et LTB, ou des variants d'holotoxines détoxifiées génétiquement par mutagenèse dirigée.

Des études chez la souris suggèrent que des traces (de l'ordre de 2 ng pour la voie intranasale) d'holotoxine sont nécessaires pour observer un effet adjuvant de la part de CTB ou LTB (Tamura et coll., 1994a), ou en tout cas pour augmenter cet effet (Wu et Russell, 1998). Le fait que de faibles quantités

d'holotoxine résiduelle soient présentes dans la plupart des préparations commerciales de CTB ou LTB a conduit à une controverse dans la littérature, quant au caractère indispensable de l'holotoxine pour l'effet immunogène ou adjuvant.

Une préparation de LTB recombinante (rLTB 2 µg), donc sans traces de LT, administrée par voie intranasale chez la souris induit une réponse anti-CT humorale systémique modérée et une faible réponse muqueuse au niveau local seulement ; l'adjonction de 50 ng d'holotoxine LT a permis d'obtenir une forte réponse systémique, comparable à celle obtenue avec 2,9 µg de LT seule, de même qu'une forte réponse muqueuse en IgA sécrétoires dans des tissus muqueux distants tels que les poumons, l'intestin et le système urogénital (de Haan et coll., 1996a). Des résultats plus nuancés ont été obtenus chez le macaque rhésus par Russel et coll. (1996). Selon ces auteurs, les grandes différences observées entre différents organismes (souris, singe, homme) en ce qui concerne la sensibilité à l'holotoxine CT et les doses minimales immunogènes rendent l'extrapolation des résultats extrêmement aléatoire.

Les expériences d'immunisation par voie orale effectuées par Takahashi et coll. (1996) indiquent par ailleurs que des souches de souris d'haplotypes différents ne réagissent pas de façon identique à l'application par voie orale de la toxine LT. Ce dernier travail révèle de plus que les réponses immunitaires induites chez la souris par LT ou CT peuvent différer qualitativement, en ce sens que CT, contrairement à LT, a tendance à favoriser une réponse de type Th2 conduisant à la production d'anticorps IgE antitoxine. En raison de cette dernière observation et de résultats similaires obtenus par d'autres (Snider et coll., 1994 ; Tamura et coll., 1994b), la recherche dans ce domaine s'oriente désormais plutôt vers la toxine LT ou ses dérivés.

En ce qui concerne les essais chez l'homme, le vaccin oral contre le choléra WC/rBS, développé en Suède, contient 10^{11} *V. cholerae* tués et 1 mg de sous-unité CTB recombinante (rCTB) par dose (paragraphe ci-dessus). Deux ou trois doses de ce vaccin ont déjà été administrées à de nombreux volontaires, y compris dans des essais de champ en régions endémiques. La forte concentration de rCTB incorporée dans le vaccin vise à induire une immunité antitoxique. Un vaccin similaire est en développement contre les ETEC.

Une étude de Hashigucci et coll. (1996) fait état d'un certain effet adjuvant d'une préparation de rLTB contenant 0,5 % de LT coadministrée par voie intranasale avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé. Une réactogénicité non négligeable, attribuée à la présence de LT, a été observée chez certains volontaires.

La possibilité d'induire une immunité muqueuse au niveau du tractus génital a été évaluée dans deux études utilisant le vaccin cholérique WC/rBS. Dans la première (Wassen et coll., 1996), des femmes ont été immunisées à 3 reprises, à intervalle de 2 semaines, soit par la voie orale soit par la voie vaginale. Cette dernière s'est révélée très supérieure à la voie orale pour induire une réponse

muqueuse locale au niveau du tractus génital. Dans une autre étude (Kozlowski et coll., 1997), l'application à trois reprises, par différentes voies, du vaccin WC/rBS a montré que les voies orales, rectales ou vaginales permettaient d'induire des réponses spécifiques en IgG sériques et en IgA sécrétoires salivaires. La voie rectale s'est révélée la plus favorable pour induire des taux élevés en IgA et IgG dans les sécrétions rectales ; elle était cependant inefficace pour induire une réponse dans le tractus génital féminin. Seule la voie vaginale a permis d'induire une réponse spécifique significative au niveau des voies génitales. Ces résultats démontrent les limitations du modèle du SIMC chez l'homme ; seule l'application par voie muqueuse d'un vaccin à proximité de l'endroit même où la réponse immunitaire est souhaitée pourrait s'avérer efficace.

En revanche (Berguist et coll., 1997a), l'application intranasale de doses croissantes (de 10, 100 et 1 000 µg) de la sous-unité CTB à 45 volontaires a permis d'induire des réponses anti-CTB significatives aux niveaux systémique (IgA et IgG sériques) et muqueux (IgA et IgG dans les sécrétions nasales et vaginales) pour les deux plus fortes doses administrées, aucune réponse significative n'étant observée pour la dose de 10 µg. Un niveau inacceptable de réactogénicité au niveau local a cependant été observé pour la dose la plus forte. Ces résultats montrent que la vaccination intranasale avec CTB est susceptible d'induire de fortes réponses systémique et muqueuse chez l'homme et suggèrent que la sous-unité CTB, conjuguée à un antigène vaccinal, pourrait éventuellement être utilisée en tant que vecteur protéinique pour induire une immunité protectrice contre des infections systémiques, respiratoires ou génitales.

Une publication récente de Haneberg et coll. (1998) présente des résultats prometteurs d'immunisation par voie intranasale au moyen de vésicules préparées à partir de la membrane externe de *Neisseria meningitidis*. L'immunisation primaire de 12 volontaires par 4 doses appliquées à intervalles d'une semaine suivie d'un rappel à 5 mois a induit une réponse spécifique sécrétoire dans les sécrétions nasales de tous les volontaires, 8 d'entre eux présentant de plus une réponse salivaire persistant pendant au moins 5 mois.

L'immunisation intravaginale pourrait également être une approche prophylactique contre les infections urinaires. Dans un essai en double aveugle de phase II, Uehling et coll. (1997) ont tenté de vacciner un groupe de femmes contre une dizaine de souches bactériennes uropathogènes d'un vaccin multivalent incorporé dans un suppositoire vaginal. Le vaccin a montré une faible efficacité sous la forme d'une réinfection urinaire retardée dans le groupe traité par rapport au groupe témoin ; l'emploi d'un adjuvant vaccinal aurait éventuellement pu améliorer la performance du vaccin.

Finalement, parmi les développements récents dans ce domaine, il convient de signaler l'approche visant à obtenir, par mutagenèse dirigée, des variants détoxifiés génétiquement des holotoxines CT et LT présentant si possible les mêmes propriétés d'immunogénicité et d'adjuvance que les toxines natives.

Certaines de ces protéines mutantes se sont révélées prometteuses dans des essais chez l'animal (Di Tommaso et coll., 1996 ; de Haan et coll., 1996b, 1998 ; Douce et coll., 1997 ; Tsuji et coll., 1997 ; Chong et coll., 1998 ; Komase et coll., 1998). La toxine LTK63 (Di Tommaso et coll., 1996) est actuellement l'un des adjuvants de choix dans le développement de vaccins sous-unités oraux contre *H. pylori* (Telford et Ghiara, 1996). Elle a aussi été testée chez l'animal pour l'immunisation intranasale en combinaison avec des peptides synthétiques homologues à certains épitopes du virus de la rougeole (Partidos et coll., 1996).

Une autre approche intéressante consiste à exprimer un antigène sous forme de fusion génétique avec la partie carboxy-terminale de CtxA (CtxA2) ; la protéine ainsi exprimée est naturellement présentée en association avec la sous-unité CtxB pentamérique et l'application orale chez la souris peut conduire à une immunité à long terme (Hajishengallis et coll., 1995, 1996). Inversement, l'application intranasale de fusions de différents immunogènes à la partie amino-terminale de CtxA (CtxA1) s'est révélée immunogène chez la souris ; de telles fusions étaient non toxiques dans des tests *in vitro* et *in vivo* (Agren et coll., 1997).

L'innocuité, c'est-à-dire l'absence d'effet toxique direct et d'induction d'une réaction immunitaire inappropriée, de même que l'efficacité de telles toxines mutantes ou fusions restent cependant à démontrer chez l'homme.

Vaccins vivants et vecteurs vivants dérivés

L'approche « vaccins vivants » pour l'immunisation par voie muqueuse est basée sur le développement de souches atténuées bactériennes (*Salmonella*, *Shigella*, *Listeria*, *Mycobacteria*...) et virales (poliovirus, adénovirus, virus de la vaccine et virus apparentés, virus de l'influenza...).

En ce qui concerne les maladies virales, les vaccins vivants ont largement contribué au succès de la vaccination, notamment au cours des grandes campagnes de vaccination contre la variole, la poliomyélite, la rougeole, la rubéole et les oreillons.

Pour les infections bactériennes, trois vaccins vivants sont actuellement sur le marché :

- le vaccin parentéral contre la tuberculose basé sur la souche BCG de *Mycobacterium bovis*, développée au début du siècle déjà, et qui a largement contribué à la diminution de l'incidence de cette affection dans le monde ;
- la souche de vaccin typhoïdique oral *S. typhi* Ty21a développée dans les années soixante-dix ;
- la souche de *V. cholerae* CVD 103-HgR développée dans les années quatre-vingt grâce au génie génétique.

En dépit d'efforts de recherche intenses dans de nombreux laboratoires, le vaccin polio selon Sabin, les souches Ty21a et CVD 103-HgR, et très récemment un vaccin réassortant vivant contre les diarrhées à rotavirus sont à

l'heure actuelle les seuls vaccins vivants pour l'immunisation par voie orale ayant reçu une autorisation de mise sur le marché.

En plus de leur potentiel vaccinal contre les agents pathogènes respectifs, de telles souches peuvent être modifiées génétiquement de sorte qu'elles expriment un ou plusieurs antigènes protecteurs d'un agent pathogène hétérologue qu'elles vont alors délivrer directement au niveau muqueux. L'approche « vecteurs vivants » est analysée de façon plus approfondie dans un autre chapitre.

De nombreuses souches-vecteurs exprimant une grande variété de déterminants antigéniques ont déjà été testées avec des succès variables chez l'animal. Les rares essais réalisés chez l'homme n'ont montré que peu ou pas du tout d'immunogénicité de la part de l'antigène hétérologue exprimé, en dépit parfois d'une bonne immunogénicité de la souche-vecteur. Cette observation vaut pour des souches atténuées de *S. typhi* exprimant une protéine antigénique de la forme circumsporozoïte de *Plasmodium falciparum* (Sztein et coll., 1994) ou l'antigène HBc du virus de l'hépatite B (Nardelli-Haefliger et coll., 1996 ; Tacket et coll. 1997a). Les résultats négatifs obtenus par Nardelli-Haefliger et coll. (1996) sont particulièrement décevants compte tenu du fait que le même antigène viral exprimé dans une souche atténuée de *S. typhimurium* a induit de bons taux de séroconversion chez la souris (Hopkins et coll., 1995). Ces observations sont en soi une bonne illustration des surprises rencontrées lors du passage des essais précliniques aux essais en phase I.

Finalement, une difficulté potentielle à relever concernant l'emploi de vaccins par voie muqueuse basés sur des systèmes de vecteurs vivants ou non vivants concerne les effets éventuels de l'immunité induite par le vecteur lui-même. En effet, une forte immunité induite contre le vecteur d'immunisation pourrait interférer avec l'utilisation ultérieure du même vecteur pour administrer un nouvel antigène. Un tel effet a été observé chez la souris aussi bien après immunisation par voie orale au moyen de souches vecteurs vivantes de *Salmonella* spp. exprimant des immunogènes (pili) d'*E. coli* (Attridge et coll., 1997), qu'après l'application intranasale d'un vaccin expérimental consistant en une fusion de dextrane (immunogène) à la sous-unité CTB de la toxine cholérique (Berquist et coll., 1997b). Dans les deux cas, une forte immunité préexistante contre le vecteur a fortement inhibé l'induction d'une réponse immunitaire contre l'immunogène. Ces résultats indiquent qu'une approche globale d'immunisation par voie muqueuse pourrait exiger le développement d'une palette de vecteurs alternatifs ne présentant pas d'antigénicité croisée. Considérant le travail considérable que représente la construction et la caractérisation exhaustive d'un nouveau vecteur d'immunisation, la généralisation de ce type de vaccins n'est pas à prévoir pour les 10 prochaines années.

Immunsation « génétique » par la voie muqueuse

L'immunsation « génétique » par application d'ADN plasmidique exprimant un antigène sous le contrôle d'un promoteur eucaryotique est une approche révolutionnaire testée par de nombreux laboratoires (Donnelly et coll., 1997 ; Manickan et coll., 1997 ; Robinson, 1997 et la série d'article sur les vaccins ADN dans le même cahier du journal *Vaccine*).

L'application directe par voie muqueuse d'ADN plasmidique a aussi été tentée chez la souris par différentes voies et en utilisant différents modèles ; comme pour l'application d'antigènes purifiés, l'emploi d'adjuvants muqueux et/ou de systèmes vecteurs tels que des microparticules pourrait parfois s'avérer indispensable (Fynan et coll., 1993 ; Etchart et coll., 1997 ; Jones et coll., 1997 ; Klavinskis et coll., 1997). Une publication récente rapporte des résultats intéressants d'immunsation de rats femelles par de l'ADN plasmidique administré par voie mucosale vaginale au moyen d'un canon à gènes (*gene-gun*) (Livingston et coll., 1998).

La capacité de certains agents pathogènes tels que *Shigella* spp., *Salmonella* et *Listeria* de pénétrer dans les cellules épithéliales et immunitaires, telles que les cellules dendritiques et les macrophages, a incité différents groupes de recherche à étudier la possibilité d'utiliser des souches vecteurs atténuées basées sur de tels agents pathogènes pour délivrer de l'ADN plasmidique et exprimer un antigène protecteur de façon ciblée au niveau muqueux (Courvalin et coll., 1995 ; Sizemore et coll., 1995 ; Darji et coll., 1997 ; Dietrich et coll., 1998). Parmi ces travaux, celui de Darji et coll. (1997) est le seul montrant que l'immunsation de souris par voie orale au moyen d'une souche de *S. typhimurium* exprimant un antigène protecteur de *Listeria* pouvait permettre d'induire une immunité protectrice cellulaire et humorale contre cet agent. Ces auteurs démontrent que l'expression de l'antigène se fait au niveau du noyau de la cellule-hôte après relargage intracellulaire de l'ADN plasmidique. Ainsi l'immunsation génétique ciblée au niveau muqueux semble possible. Cependant, l'observation par Dietrich et coll. (1998) que l'ADN plasmidique introduit dans les macrophages par un vecteur *Listeria* s'intègre dans le génome de la cellule hôte à une fréquence de l'ordre de 10^{-7} pose la question de l'innocuité d'une telle approche. Cette note de prudence vaut également pour les autres approches d'immunsation génétique (Doerfler et coll., 1997 ; Schubert et coll., 1997).

Immunsation par la voie muqueuse respiratoire

Quelques publications récentes font état d'essais d'immunsation par la voie muqueuse respiratoire chez l'homme.

Diphthérie et tétanos

Aggerbeck et coll. (1997) ont examiné la réponse immunitaire à une vaccination de rappel contre la diphthérie et le tétanos chez des volontaires auxquels

les toxoïdes diphtérique et tétanique ont été administrés par voie intranasale (spray) en combinaison avec deux surfactants (adjuvants). Des taux de séroconversion significatifs, mais inférieurs à ceux obtenus après vaccination parentérale, ont été observés. En dépit d'une certaine réactogénicité, la majorité des personnes vaccinées ont dit préférer la vaccination intranasale. Les auteurs de l'article attribuent le faible taux de séroconversion au fait que probablement seule une faible proportion de l'antigène passe la barrière muqueuse. La dose antigénique effective administrée au cours d'une immunisation par voie muqueuse est en effet souvent un paramètre difficilement maîtrisable. En plus de nouvelles données expérimentales, l'article d'Aggerbeck et coll. (1997) fournit une liste intéressante de publications, remontant à 1927, sur le thème de la vaccination antidiphtérique et antitétanique par voie muqueuse.

Grippe

Contrairement au vaccin parentéral inactivé traditionnel, l'infection grippale semble conférer un certain niveau de protection croisée contre des souches virales de sérotype hétérologue en induisant la production d'anticorps sécrétoires au niveau du tractus respiratoire. Ainsi, compte tenu de la pathogenèse infectieuse du virus de l'influenza, la voie intranasale paraît optimale pour l'immunisation contre la grippe.

Des essais chez la souris ont montré que l'immunogénicité d'un vaccin antigrippal à virus inactivés administré par voie intranasale est augmentée par l'application simultanée d'une préparation de CTB ou LTB pour autant que celle-ci contienne des traces de toxine cholérique CT active (Tamura et coll., 1994a). Hashigucci et coll. (1996) ont cherché à confirmer cette observation chez l'homme en immunisant de façon similaire des volontaires avec un vaccin antigrippal trivalent en présence ou en absence de 100 µg de LTB recombinante et 0,5 µg de LT. Une réponse significative (anticorps salivaires IgA et anticorps sériques inhibiteurs dans le test d'hémagglutination), bien que relativement faible, a été observée avec un certain effet positif de la part de l'adjuvant muqueux. Très peu de volontaires ont cependant montré une réponse contre chacun des trois sérotypes viraux inclus dans le vaccin. Les effets secondaires locaux et systémiques ont été plus fréquents dans le groupe traité avec l'adjuvant muqueux. Les auteurs prévoient un essai avec une dose antigénique plus forte.

L'application dans les voies respiratoires d'un vaccin vivant basé sur une souche virale d'influenza atténuée est également possible (Clements et Stephens, 1997). En ce qui concerne l'atténuation de la souche vaccinale, deux approches ont récemment été testées.

La construction de souches contenant plusieurs mutations de thermosensibilité (*ts*) dans le gène de la transcriptase virale PB2D a été réalisée. De telles souches se sont révélées instables en essais précliniques, de sorte que leur utilisation chez l'homme ne peut être envisagée. Afin de limiter les risques de

réversion à un virus pathogène, une possibilité consisterait à introduire d'autres mutations d'atténuation dans au moins un autre gène viral comme c'est le cas pour d'autres vaccins et vaccins candidats (Murphy et coll., 1997 et références citées).

Un deuxième type de souche atténuée a déjà été extensivement testé en essais cliniques ; il s'agit de souches « *cold adapted* » (*ca*) incapables de se propager à la température des voies respiratoires profondes mais pouvant coloniser la muqueuse nasale. Dans une étude récente à grande échelle sur 1 126 enfants de 2 à 36 mois (Gruber et coll., 1997), une dose unique d'un vaccin vivant bivalent de ce type s'est montrée sûre et immunogène chez les enfants de 6 à 36 mois ; la dose optimale devrait encore être optimisée pour les enfants plus âgés (influence possible d'une immunité préexistante limitant la colonisation par la souche vaccinale). Une éventuelle interférence des anticorps maternels avec la multiplication de la souche vaccinale pourrait expliquer le taux inférieur de séroconversion chez les enfants de moins de 6 mois.

Dans un autre essai (Clements et coll., 1996), 2 doses intranasales d'un vaccin de type *ca* monovalent administrées à 2 mois d'intervalle chez des enfants de 2 à 6 mois ont permis d'induire des taux d'anticorps protecteurs chez presque tous les vaccinés, aucune interférence n'étant observée avec les vaccinations de routine effectuées en parallèle. Ainsi, l'application par voie muqueuse de 2 doses d'une souche atténuée vivante d'influenza pourrait permettre de pallier la faible immunogénicité des vaccins parentéraux observée pour cette classe d'âge.

Au vu de la très grande variabilité antigénique du virus de la grippe, il faut relever le fait que, quelle que soit l'approche envisagée pour l'atténuation, un vaccin vivant devra être annuellement ajusté en fonction des données épidémiologiques fournies par l'OMS. Ceci implique la constitution d'un lot de semence (*master seed lot*) de la souche atténuée et la construction sur mesure de souches réassortantes exprimant le sérotype approprié. Le développement chaque année d'une ou plusieurs souches vaccinales atténuées conformes aux recommandations de l'OMS et satisfaisant aux critères d'enregistrement (sécurité, reproductibilité de lot à lot) dans un laps de temps extrêmement court pourrait s'avérer difficile.

Rougeole

Le virus de la rougeole étant principalement transmis de personne à personne par la voie aérienne, la vaccination directe au niveau des voies respiratoires supérieures pourrait présenter des avantages importants par rapport à la vaccination conventionnelle, notamment dans les pays en développement (facilité d'application, personnel médical non requis, pas de risque de contamination lié à l'injection par une seringue non stérile). Une meilleure immunité muqueuse pourrait également limiter la circulation du virus de la rougeole dans la

communauté cible pour la vaccination (effet de troupeau ou immunité gré-gaire). Dans une revue récente, Cutts et coll. (1997) font une analyse exhaustive et critique des différentes voies possibles d'immunisation contre la rougeole. Parmi les méthodes alternatives à la voie classique percutanée, la plus étudiée est l'application de la souche vaccinale par aérosol, testée dès les années soixante. Cette méthode semble la plus efficace en terme d'immunogénicité, plus efficace notamment que la voie intranasale. Pour différentes raisons, elle est cependant difficile à standardiser de sorte que son utilisation à grande échelle n'est pour l'instant pas envisageable.

Dans un récent article, Simasathien et coll. (1997) ont comparé les réponses induites par la souche vaccinale vivante Edmonston-Zagreb du virus de la rougeole administrée par voies intranasale ou sous-cutanée chez des enfants thaïlandais âgés de 6 mois. L'application intranasale s'est révélée significativement moins immunogène ; par ailleurs, la réponse induite par cette voie est en général davantage affectée par la forte incidence des infections du système respiratoire pendant la période de suivi. Le faible taux de séroconversion observé par rapport à certains travaux antécédents est attribué au fait qu'une dose vaccinale réduite a été administrée, conformément aux nouvelles recommandations de l'OMS.

En conclusion, malgré d'intenses efforts de recherche, l'immunisation par voie muqueuse doit encore être considérée comme une technologie d'avenir. Seuls cinq vaccins, contre la poliomyélite (vaccin vivant), la fièvre typhoïde (vaccin vivant), le choléra (2 vaccins, l'un vivant et l'autre inactivé) et les diarrhées à rotavirus ont en effet obtenu une autorisation de mise sur le marché dans certains pays. La lenteur apparente des développements dans ce domaine tient en grande partie à la difficulté d'acheminer l'antigène vaccinal de façon contrôlée et sûre jusqu'au niveau des tissus immunitaires muqueux, d'où la nécessité de développer de nouveaux systèmes vecteurs (vivants et non vivants).

En ce qui concerne les vaccins non vivants, il semble également que l'application, avec l'antigène vaccinal, d'un adjuvant approprié (adjuvant muqueux) soit dans la plupart des cas indispensable pour assurer une bonne immunogénicité. Actuellement, ce domaine de recherche connaît des développements prometteurs. Les données disponibles sur la vaccination par voie intranasale indiquent que cette stratégie est la plus efficace pour stimuler une forte immunité locale dans le rhinopharynx et les voies respiratoires. Sur la base des rares résultats d'essais cliniques, cette approche pourrait également permettre d'induire une certaine réponse dans des compartiments muqueux éloignés tels que l'intestin et le système génital. L'application orale est toutefois la plus efficace pour induire une immunité protectrice au niveau de l'intestin.

De nombreux essais cliniques seront encore nécessaires pour s'assurer du caractère sûr et efficace de l'application par voie muqueuse de vaccins adjuvantés au moyen de la toxine LT et de ses dérivés, et pour assurer un haut niveau de standardisation de l'application, notamment la reproductibilité de la dose vaccinale. Pour les nouveaux vaccins vivants, un certain nombre de souches candidates sont en cours d'évaluation, la plupart étant encore au stade des essais précliniques. Un nombre limité d'entre elles se sont montrées prometteuses en essais cliniques de phase I ; des essais en phase II et III permettront de confirmer leur innocuité et leur immunogénicité sur un plus grand nombre de volontaires.

Enfin, la problématique de l'immunité induite contre le vecteur pourrait bien être un facteur limitant pour l'immunisation répétée au moyen d'un même vecteur vivant ou non vivant portant différents antigènes hétérologues. Une série de vecteurs vaccinaux devra donc être disponible avant que l'immunisation par voie muqueuse se généralise.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARYA IL, LOWE CU, THAPA R, GURUBACHARYA VL et coll. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*. *N Engl J Med* 1987, **317** : 1101-1104

AGGERBECK H, GIZURARSON S, WANTZIN J, HERON I. Intranasal booster vaccination against diphtheria and tetanus in man. *Vaccine* 1997, **15** : 307-316

AGREN LC, EKMAN L, LOWENADLER B, LYCKE NY. Genetically engineered nontoxic vaccine adjuvant that combines B cell targeting with immunomodulation by cholera toxin A1 subunit. *J Immunol* 1997, **158** : 3936-3946

AHREN C, WENNERAS C, HOLMGREN J, SVENNERHOLM AM. Intestinal antibody response after oral immunization with a prototype cholera B subunit-colonization factor antigen enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine. *Vaccine* 1993, **11** : 929-934

ALVING CR. Liposomes as adjuvants for vaccines. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 207-213

ANONYMOUS. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994, **272** : 65-69

ANONYMOUS. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d'*Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : S155-S162

ATTRIDGE SR, DAVIES R, LABROOY JT. Oral delivery of foreign antigens by attenuated *Salmonella* : consequences of prior exposure to the vector strain. *Vaccine* 1997, **15** : 155-162

BARZU S, FONTAINE A, SANSONETTI P, PHALIPON A. Induction of a local anti-IpaC antibody response in mice by use of a *Shigella flexneri* 2a vaccine candidate : implications for use of IpaC as a protein carrier. *Infect Immun* 1996, **64** : 1190-1196

BARZU S, ARONDEL J, GUILLOT S, SANSONETTI PJ, PHALIPON A. Immunogenicity of IpaC-hybrid proteins expressed in the *Shigella flexneri* 2a vaccine candidate SC602. *Infect Immun* 1998, **66** : 77-82

BERGQUIST C, JOHANSSON E-L, LAGERGARD T, HOLMGREN J, RUDIN A. Intranasal vaccination of humans with recombinant cholera toxin B subunit induces systemic and local antibody responses in the upper respiratory tract and the vagina. *Infect Immun* 1997a, **65** : 2676-2684

BERGQUIST C, LAGERGARD T, HOLMGREN J. AnticARRIER immunity suppresses the antibody response to polysaccharide antigens after intranasal immunization with the polysaccharide-protein conjugate. *Infect Immun* 1997b, **65** : 1579-1583

BERNSTEIN DI, SMITH VE, SHERWOOD JR, SCHIFF GM, SANDER DS et coll. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998, **16** : 381-387

BLACK RE. Epidemiology of diarrhoeal disease : implications for control by vaccines. *Vaccine* 1993, **11** : 100-106

CHIN J, SAN GIL F, EAMENS G, DJORDJEVIC S, SIMECKA J, DUNCAN J, MULLBACHER A. Manipulating systemic and mucosal immune responses with skin-deliverable adjuvants. *J Biotech* 1996, **44** : 13-19

CHONG C, FRIBERG M, CLEMENTS JD. LT(R192G), a non-toxic mutant of the heat-labile enterotoxin of *Escherichia coli*, elicits enhanced humoral and cellular immune responses associated with protection against lethal oral challenge with *Salmonella* spp. *Vaccine* 1998, **16** : 732-740

CLARK HF, OFFIT PA, ELLIS RW, EIDEN JJ, KRAH D et coll. The development of multivalent bovine rotavirus (strain wc3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis* 1996, **174** : S73-S80

CLEMENS JD, SACK DA, HARRIS JR, CHAKRABORTY J, NEOGY PK et coll. Cross-protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhoea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli* : results of a large-scale field trial. *J Infect Dis* 1988, **158** : 372-377

CLEMENTS ML, STEPHENS I. New and improved vaccines against influenza. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 545-570

CLEMENTS ML, MAKHENE MK, KARRON RA, MURPHY BR, STEINHOFF MC et coll. Protective immunization with live attenuated influenza A virus can be achieved in early infancy. *J Infect Dis* 1996, **173** : 44-51

COHEN D, GREEN MS, BLOCK C, ROUACH T, OFEK I. Serum antibodies to lipopolysaccharide and natural immunity to shigellosis in an Israeli military population. *J Infect Dis* 1988, **157** : 1068-1071

COHEN D, ASHKENAZI S, GREEN M, LERMAN Y, SLEPON R et coll. Safety and immunogenicity of investigational *Shigella* conjugate vaccines in Israeli volunteers. *Infect Immun* 1996, **64** : 4074-4077

COHEN D, ASHKENAZI S, GREEN MS, GDALEVICH M, ROBIN G et coll. Double-blind vaccine-controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults. *Lancet* 1997, **349** : 155-159

CONNER ME, CRAWFORD SE, BARONE C, ONEAL C, ZHOU YJ et coll. Rotavirus subunit vaccines. *Arch Virol* 1996a, **12** : 199-206

CONNER ME, ZARLEY CD, HU B, PARSONS S, DRABINSKI D et coll. Virus-like particles as a rotavirus subunit vaccine. *J Infect Dis* 1996b, **174** : S88-S92

CORTHESEY-THEULAZ IE, HOPKINS S, BACHMANN D, SALDINGER PE, PORTA N et coll. Mice are protected from *Helicobacter pylori* infection by nasal immunization with attenuated *Salmonella typhimurium phoP^c* expressing urease A and B subunits. *Infect Immun* 1998, **66** : 581-586

COURVALIN P, GOUSSARD S, GRILLOT-COURVALIN C. Gene transfer from bacteria to mammalian cells. *Life Sci* 1995, **318** : 1207-1212

CRYZ SJ JR, QUE JU, LEVINE MM, WIEDERMANN G, KOLLARITSCH H. Safety and immunogenicity of a live oral bivalent typhoid fever (*Salmonella typhi* Ty21a)-cholera (*Vibrio cholerae* CVD 103-HgR) vaccine in healthy adults. *Infect Immun* 1995, **63** : 1336-1339

CUTTS FT, CLEMENTS CJ, BENNETT JV. Alternative routes of measles immunization : a review. *Biologicals* 1997, **25** : 323-338

CZERKINSKY C, PRINCE SJ, MICHALEK SM, JACKSON S, RUSSELL MW et coll. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion : evidence for a common mucosal immune system in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, **84** : 2449-2453

DARJI A, GUZMAN CA, GERSTEL B, WACHHOLZ P, TIMMIS KN et coll. Oral somatic transgene vaccination using attenuated *S. typhimurium*. *Cell* 1997, **91** : 765-775

DAYNES RA, ENIOUTINA EY, BUTLER S, MU H-H, MCGHEE ZA, ARANEO BA. Induction of common mucosal immunity by hormonally immunomodulated peripheral immunization. *Infect Immun* 1996, **64** : 1100-1109

DE HAAN L, HOLTROP M, VERWIJ WR, AGSTERIBBE E, WILSCHUT J. Mucosal immunogenicity of the *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin : role of the A subunit. *Vaccine* 1996a, **14** : 260-266

DE HAAN L, VERWEIJ WR, FEIL IK, LIJNEMA TH, HOL WGJ et coll. Mutants of the *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin with reduced ADP-ribosylation activity or no activity retain the immunogenic properties of the native holotoxin. *Infect Immun* 1996b, **64** : 5413-5416

DE HAAN L, FEIL IK, VERWEIJ WR, HOLTROP M, HOL WG et coll. Mutational analysis of the role of ADP-ribosylation activity and GM1-binding activity in the adjuvant properties of the *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin towards intranasally administered keyhole limpet hemocyanin. *Eur J Immunol* 1998, **28** : 1243-1250

DE KORWIN JD, LOZNIEWSKI A. Le traitement de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Presse Méd* 1996, **25** : 1917-1922

DENNEHY PH, RODGERS GC, WARD RL, MARKWICK AJ, MACK M, ZITO ET. Comparative evaluation of reactogenicity and immunogenicity of two dosages of oral tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 1012-1018

DESENCLOS JC. Epidemiology of enteric infections. *Méd Mal Infect* 1997, **27** : 521-522 187

DIETRICH G, BUBERT A, GENTSCHEV I, SOKOLOVIC Z, SIMM A et coll. Delivery of antigen-encoding plasmid DNA into the cytosol of macrophages by attenuated suicide *Listeria monocytogenes*. *Nature Biotech* 1998, **16** : 181-185

DI TOMMASO A, SALETTI G, PIZZA M, RAPPUOLI R, DOUGAN G et coll. Induction of antigen-specific antibodies in vaginal secretions by using a nontoxic mutant of heat-labile enterotoxin as a mucosal adjuvant. *Infect Immun* 1996, **64** : 974-979

DOERFLER W, SCHUBBERT R, HELLER H, KAMMER C, HILGER-EVERSHEIM K et coll. Integration of foreign DNA and its consequences in mammalian systems. *Trends Biotechnol* 1997, **15** : 297-301

DONNELLY JJ, ULMER JB, LIU MA. Vaccination against influenza with plasmid DNA : cross-strain and homologous protection. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 287-295

DOUCE G, FONTANA M, PIZZA M, RAPPUOLI R, DOUGAN G. Intranasal immunogenicity and adjuvanticity of site-directed mutant derivatives of cholera toxin. *Infect Immun* 1997, **65** : 2821-2828

DUPONT HL, HORNICK RB, SNYDER MJ, LIBONATI JP, FORMAL SB, GANGAROSA EJ. Immunity in shigellosis. I. Response of man to attenuated strains of *Shigella*. *J Infect Dis* 1972, **125** : 5-11

EDELMAN R. Adjuvants for the future. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 173-192

ESTES MK. Advances in molecular biology : impact on rotavirus vaccine development. *J Infect Dis* 1996, **174** : S37-S46

ETCHART N, BUCKLAND R, LIU MA, WILD TF, KAISERLIAN D. Class I-restricted CTL induction by mucosal immunization with naked DNA encoding measles virus haemagglutinin. *J Gen Virol* 1997, **78** : 1577-1580

EVANS DG, GRAHAM DY, EVANS DJ JR, OPEKUN A. Administration of purified colonization factor antigens (CFA/I, CFA/II) of enterotoxigenic *Escherichia coli* to volunteers. *Gastroenterology* 1984, **87** : 934-940

EVANS DG, EVANS DJ JR, OPEKUN AR, GRAHAM DY. Non-replicating oral whole cell vaccine protective against *Escherichia coli* (ETEC) diarrhea : stimulation of anti-CFA (CFA/I) and anti-enterotoxin (anti-LT) intestinal IgA and protection against challenge with ETEC belonging to heterologous serotypes. *FEMS Microbiol Immunol* 1988, **47** : 117-126

FALT IC, SCHWEDA EKH, KLEE S, SINGH M, FLODERUS E et coll. Expression of *Shigella dysenteriae* serotype 1 O-antigenic polysaccharide by *Shigella flexneri aroD* vaccine candidates and different *S. flexneri* serotypes. *J Bacteriol* 1995, **177** : 5310-5315

FAVRE D, STRUCK MM, CRYZ SJ JR, VIRET JF. Further molecular characterization and stability of the live oral attenuated cholera vaccine strain CVD103-HgR. *Vaccine* 1996a, **14** : 526-531

FAVRE D, CRYZ SJ JR, VIRET JF. Construction and characterization of a potential live oral carrier-based vaccine against *Vibrio cholerae* O139. *Infect Immun* 1996b, **64** : 3565-3570

FAVRE D, CRYZ SJ JR, VIRET JF. Development of *Shigella sonnei* live oral vaccines based on defined *rfb*_{Inaba} deletion mutants of *Vibrio cholerae* expressing the *Shigella* serotype D O polysaccharide. *Infect Immun* 1996c, **64** : 576-584

FERRERO RL, LABIGNE A. Strategies for an oral vaccine against *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 1996, **12** : 564-568

FERRERO RL. Immune responses to mucosal infection : the *Helicobacter pylori* paradigm. *Res Immunol* 1997, **148** : 91-107

FYNAN EF, WEBSTER RG, FULLER DH, HAYNES JR, SANTORO JC, ROBINSON HL. DNA vaccines : protective immunizations by parenteral, mucosal, and gene-gun inoculations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 11478-11482

GENTSCH JR, WOODS PA, RAMACHANDRAN M, DAS BK, LEITE JP et coll. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains : implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996, **174** : S30-S36

GIRON JA, XU JG, GONZALEZ CR, HONE D, KAPER JB, LEVINE MM. Simultaneous expression of CFA/I and CS3 colonization factor antigens of enterotoxigenic *Escherichia coli* by Δ aroC, Δ aroD *Salmonella typhi* vaccine strain CVD908. *Vaccine* 1995, **13** : 939-946

GLASS RI, GENTSCH J, SMITH JC. Rotavirus vaccines : success by reassortment ? *Science* 1994, **265** : 1389-1391

GLASS RI, KILGORE PE, HOLMAN RC, JIN SX, SMITH JC et coll. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States : surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996, **174** : S5-S11

GLASS RI, BRESEE JS, PARASHAR U, MILLER M, GENTSCH JR. Rotavirus vaccines at the threshold. *Nature Med* 1997, **3** : 1324-1325

GLUCK R, WEGMANN A. Virosomes, a new liposome-like vaccine delivery system. In : Antigen delivery systems : immunological and technological issues, GANDER B, MERCKLE HP and CORRADIN G Eds. Harwood Academic Publishers, Australia, 1997 : 101-122

GRUBER WC, DARDEN PM, STILL JG, LOHR J, REED G, WRIGHT PF. Evaluation of bivalent live attenuated influenza A vaccines in children 2 months to 3 years of age : safety, immunogenicity and dose-response. *Vaccine* 1997, **15** : 1379-1384

HAAS R, MEYER TF. Vaccine development against *Helicobacter pylori* infections. *Biologicals* 1997, **25** : 175-177

HAJISHENGALLIS G, HOLLINGSHEAD SK, KOGA T, RUSSELL MW. Mucosal immunization with a bacterial protein antigen genetically coupled to cholera toxin A2/B subunits. *J Immunol* 1995, **154** : 4322-4332

HAJISHENGALLIS G, MICHALEK SM, RUSSELL MW. Persistence of serum and salivary antibody responses after oral immunization with a bacterial protein antigen genetically linked to the A2/B subunits of cholera toxin. *Infect Immun* 1996, **64** : 665-667

HALE TL, VENKATESAN MM. Vaccines against *Shigella* infections : Part I : *Escherichia coli*-or *Salmonella typhi* expressing *Shigella* antigens. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 843-852

HANEBERG B, DALSEG R, WEDEGE E, HOIBY EA, HAUGEN IL et coll. Intranasal administration of a meningococcal outer membrane vesicle vaccine induces persistent local mucosal antibodies and serum antibodies with strong bactericidal activity in humans. *Infect Immun* 1998, **66** : 1334-1341

HASHIGUCCI K, OGAWA H, ISHIDATE T, YAMASHITA R, KAMIYA H et coll. Antibody responses in volunteers induced by nasal influenza vaccine combined with *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin B subunit containing a trace amount of the holotoxin. *Vaccine* 1996, **14** : 113-119

HENTSCHEL E, BRANDSTATTER G, DRAGOSICS B, HIRSCHL AM, NEMEC H et coll. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993, **328** : 308-312

HERRINGTON DA, VAN DE VERG L, FORMAL SB, HALE TL, TALL BD et coll. Studies in volunteers to evaluate candidate *Shigella* vaccines : further experience with a bivalent *Salmonella typhi*-*Shigella sonnei* vaccine and protection conferred by previous *Shigella sonnei* disease. *Vaccine* 1990, **8** : 353-357

HOHMANN EL, OLETTA CA, KILLEEN KP, MILLER SI. *PhoP/phoQ*-deleted *Salmonella typhi* (Ty800) is a safe and immunogenic single-dose typhoid fever vaccine in volunteers. *J Infect Dis* 1996, **173** : 1408-1414

HOLMGREN J, JERTBORN M, SVENNERHOLM AM. New and improved vaccines against cholera. Part II : oral B subunit killed whole-cell cholera vaccine. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 459-468

HOPKINS S, KRAEHNBUHL JP, SCHODEL F, POTTS A, PETERSON D et coll. A recombinant *Salmonella typhimurium* vaccine induces local immunity by four different routes of immunization. *Infect Immun* 1995, **63** : 3279-3286

IARC (International Agency for Research on Cancer). Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pilori*. IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic risks to Humans. Lyon, 7-14 june 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Humans* 1994, **61** : 1-241

JAMES SP. The gastrointestinal mucosal immune system. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 151-171

JERTBORN M, SVENNERHOLM AM, HOLMGREN J. Intestinal and systemic immune responses in humans after oral immunization with a bivalent B subunit-o1/o139 whole cell cholera vaccine. *Vaccine* 1996, **14** : 1459-1465

JERTBORN M, AHREN C, HOLMGREN J, SVENNERHOLM AM. Safety and immunogenicity of an oral inactivated enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine. *Vaccine* 1998, **16** : 255-260

JOENSUU J, KOSKENNIEMI E, PANG XL, VESIKARI T. Randomized placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997, **350** : 1205-1209

JONES DH, CORRIS S, MCDONALD S, CLEGG JC, FARRAR GH. Poly(DL-lactide-co-glycolide)-encapsulated plasmid DNA elicits systemic and mucosal antibody responses to encoded protein after oral administration. *Vaccine* 1997, **15** : 814-817

KAPER JB, TACKET CO, LEVINE MM. New and improved vaccines against cholera. Part I : attenuated *Vibrio cholerae* O1 and O139 strains as live oral cholera vaccines. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 447-457

KAPIKIAN AZ, HOSHINO Y, CHANOCK RM, PEREZSCHAEL I. Jennerian and modified jennerian approach to vaccination against rotavirus diarrhea using a quadrivalent rhesus rotavirus (rrv) and human-rrv reassortant vaccine. *Arch Virol* 1996a, 12 : 163-175

KAPIKIAN AZ, HOSHINO Y, CHANOCK RM, PEREZSCHAEL I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhoea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996b, 174 : S65-S72

KARNELL A, LI A, ZHAO CR, KARLSSON K, MINH NB, LINDBERG AA. Safety and immunogenicity study of the auxotrophic *Shigella flexneri* 2a vaccine SFL1070 with a deleted *aroD* gene in adult Swedish volunteers. *Vaccine* 1995, 13 : 88-99

KLAVINSKIS LS, GAO L, BARNFIELD C, LEHNER T, PARKER S. Mucosal immunization with DNA-liposome complexes. *Vaccine* 1997, 15 : 818-820

KLEE SR, TZSCHASCHEL BD, SINGH M, FALT I, LINDBERG AA et coll. Construction and characterization of genetically-marked bivalent anti-*Shigella dysenteriae* 1 and anti-*Shigella flexneri* Y live vaccine candidates. *Microb Pathog* 1997, 22 : 363-376

KLUGMAN KP, GILBERTSON IT, KOORNHOF HJ, ROBBINS JB, SCHNEERSON R et coll. Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet* 1987, 2 : 1165-1169

KOLLARITSCH H, FURER E, HERZOG C, WIEDERMANN G, QUE JU, CRYZ SJ. Randomized, double-blind placebo-controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of combined *Salmonella typhi* Ty21a and *Vibrio cholerae* CVD 103-HgR live oral vaccines. *Infect Immun* 1996, 64 : 1454-1457

KOLLARITSCH H, QUE JU, KUNZ C, WIEDERMANN G, HERZOG C, CRYZ SJ. Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine. *J Infect Dis* 1997, 175 : 871-875

KOMASE K, TAMURA SI, MATSUO K, WATANABE K, HATTORI N et coll. Mutants of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin as an adjuvant for nasal influenza vaccine. *Vaccine* 1998, 16 : 248-254

KOTLOFF KL, NORIEGA F, LOSONSKY GA, SZTEIN MB, WASSERMAN SS et coll. Safety, immunogenicity, and transmissibility in humans of CVD 1203, a live oral *Shigella flexneri* 2a vaccine candidate attenuated by deletions in *aroA* and *virG*. *Infect Immun* 1996, 64 : 4542-4548

KOZLOWSKI PA, CU-UVIN S, NEUTRA M, FLANIGAN TP. Comparison of the oral, rectal and vaginal immunization routes for induction of antibodies in rectal and genital tract secretions of women. *Infect Immun* 1997, 65 : 1387-1394

KREISS C, BUCLIN T, COSMA M, CORTHESEY-THEULAZ I, MICHETTI P. Safety of oral immunisation with recombinant urease in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1996, 347 : 1630-1631

- LANATA CE, MIDTHUN K, BLACK RE, BUTRON B, HUAPAYA A et coll. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of one and three doses of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine in infants in Lima, Peru. *J Infect Dis* 1996, **174** : 268-275
- LEE A. Vaccination against *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1996, **31** : 69-74
- LEE A, DOIDGE C. Vaccines against *Helicobacter pylori*. In : *New Generation Vaccines*, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 963-977
- LEVINE MM, KAPER JB, BLACK RE, CLEMENTS ML. New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. *Microbiol Rev* 1983, **47** : 510-550
- LEVINE MM, KAPER JB, HERRINGTON D, KETLEY J, LOSONSKY G et coll. Safety, immunogenicity, and efficacy of recombinant live oral cholera vaccines, CVD 103 and CVD 103-HgR. *Lancet* 1988, **2** : 467-470
- LEVINE MM, KAPER JB. Live oral vaccines against cholera : an update. *Vaccine* 1993, **11** : 207-212
- LEVINE MM, TACKET CO, GALEN JE, BARRY EM, NORIEGA F et coll. Progress in development of new attenuated strains of *Salmonella typhi* as live oral vaccines against typhoid fever. In : *New generation vaccines*, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 437-446
- LI A, PAL T, FORSUM U, LINDBERG AA. Safety and immunogenicity of the live oral auxotrophic *Shigella flexneri* SFL124 in volunteers. *Vaccine* 1992, **10** : 395-404
- LINDBERG AA, PAL T. Strategies for development of potential candidate *Shigella* vaccines. *Vaccine* 1993, **11** : 168-179
- LINHARES AC, GABBAY YB, MASCARENHAS JDP, DEFREITAS RB, OLIVEIRA CS et coll. Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belem, Brazil. *Bull World Health Organ* 1996, **74** : 491-500
- LIVINGSTON JB, LU S, ROBINSON H, ANDERSON DJ. Immunization of the female genital tract with a DNA-based vaccine. *Infect Immun* 1998, **66** : 322-329
- LOWELL GH. Proteosomes for improved nasal, oral, or injectable vaccines. In : *New generation vaccines*, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 193-206
- LOWELL GH, KAMINSKI RW, VANCOTT TC, SLIKE B, KERSEY K et coll. Proteosomes, emulsomes, and cholera toxin B improve nasal immunogenicity of human immunodeficiency virus gp160 in mice : induction of serum, intestinal, vaginal, and lung IgA and IgG. *J Infect Dis* 1997, **175** : 292-301
- MANICKAN E, KAREM KL, ROUSE BT. DNA vaccines. A modern gimmick or a boon to vaccinology ? *Critic Rev Immunol* 1997, **17** : 139-154
- MANNINO RJ, GOULD-FOGERITE S. Antigen cochleate preparations for oral and systemic vaccination. In : *New generation vaccines*, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 229-237
- MARSHALL BJ. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983, **1** : 1273-1275

MCDERMOTT MR, BIENENSTOCK J. Evidence for a common mucosal immunologic system. I. Migration of B immunoblasts into intestinal, respiratory, and genital tissues. *J Immunol* 1979, **122** : 1892-1898

MCGHEE JR, KIYONO H. New perspectives in vaccine development : mucosal immunity to infections. *Infect Agents Dis* 1993, **2** : 55-73

MESTECKY J, MOLDOVEANU Z, MICHALEK SM, MORROW CD, COMPANS RW et coll. Current options for vaccine delivery systems by mucosal routes. *J Controlled Release* 1997, **48** : 243-257

MICHETTI P, KREISS C, KOTLOFF K, PORTA N, BLANCO JL et coll. Oral immunization of *H. pylori* infected adults with recombinant urease and LT adjuvant. *Gastroenterology* 1997, **112** : A1042

MIDTHUN K, KAPIKIAN AZ. Rotavirus vaccines : an overview. *Clin Microbiol Rev* 1996, **9** : 423-434

MOWAT AM, VINEY JL. The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunol Rev* 1997, **156** : 145-166

MURPHY BR, PARK EJ, GOTTLIEB P, SUBBARAO K. An influenza A live attenuated reassortant virus possessing three temperature-sensitive mutations in the PB2 polymerase gene rapidly loses temperature sensitivity following replication in hamsters. *Vaccine* 1997, **15** : 1372-1378

NAKAGOMI O, NAKAGOMI T. Rotavirus vaccines : a perspective. *Microbiol Immunol* 1996, **40** : 701-709

NARDELLI-HAEFLIGER D, KRAEHENBUHL JP, CURTISS III R, SCHODEL F, POTTS A et coll. Oral and rectal immunization of adult female volunteers with a recombinant attenuated *Salmonella typhi* vaccine strain. *Infect Immun* 1996, **64** : 5219-5224

NATARO JP, KAPER JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998, **11** : 142-201

NORIEGA FR, LOSONSKY G, WANG JY, FORMAL SB, LEVINE MM. Further characterization of *AroA AvirG Shigella flexneri* 2a strain CVD 1203 as a mucosal *Shigella* vaccine and as a live-vector vaccine for delivering antigens of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1996a, **64** : 23-27

NORIEGA FR, LOSONSKY G, LAUDERBAUGH C, LIAO FM, WANG JY, LEVINE MM. Engineered *AquaB-A AvirG Shigella flexneri* 2a strain CVD 1205 : construction, safety, immunogenicity, and potential efficacy as a mucosal vaccine. *Infect Immun* 1996b, **64** : 3055-3061

NORIEGA F, FORMAL SB, KOTLOFF KL, LINDBERG AA. Vaccines against *Shigella* infections. Part II : engineered attenuated mutants of *Shigella* as live oral vaccines. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 853-863

OFFIT PA. Host factors associated with protection against rotavirus disease : the skies are clearing. *J Infect Dis* 1996, **174** : S59-S64

OFFIT PA, CLARK HF, KAPIKIAN AZ. Vaccines against rotavirus. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 659-671

- O'HAGAN DT. Prospects for the development of new and improved vaccines through the use of microencapsulation technology. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 215-228
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Research priorities for diarrhoeal disease vaccines : memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1991, **69** : 667-676
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Shigella vaccine research and development. *WHO Weekly Epidemiol Rec* 1997, **72** : 73-79
- OMS-UNICEF. In : State of the world's vaccines and immunization. World Health Organization, United Nations Children's Fund, Geneva, Switzerland, 1996
- PARSONNET J. *Helicobacter pylori* in the stomach. A paradox unmasked. *N Engl J Med* 1996, **335** : 278-280
- PARTIDOS CD, PIZZA M, RAPPUOLI R, STEWARD MW. The adjuvant effect of a non-toxic mutant of heat-labile enterotoxin of *Escherichia coli* for the induction of measles virus-specific CTL responses after intranasal co-immunization with a synthetic peptide. *Immunology* 1996, **89** : 483-487
- PELTOLA H, SIITONEN A, KYRONSEPPA H, SIMULA I, MATTILA L et coll. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991, **338** : 1285-1289
- PEREZ-SCHAEFEL I, GUNTINAS MJ, PAGONE V, ROJAS AM, GONZALEZ R et coll. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997, **337** : 1181-1187
- QUIDING-JARBRINK M, GRANSTROM G, NORDSTROM I, HOLMGREN J, CZERKINSKY C. Induction of compartmentalized B-cell responses in human tonsils. *Infect Immun* 1995, **63** : 853-857
- ROBINSON HL. Nucleic acid vaccines : an overview. *Vaccine* 1997, **15** : 785-787
- RUSSELL MW, MOLDOVEANU Z, WHITE PL, SIBERT GJ, MESTECKY J, MICHALEK SM. Salivary, nasal, genital, and systemic antibody responses in monkeys immunized intranasally with a bacterial protein antigen and the cholera toxin B subunit. *Infect Immun* 1996, **64** : 1272-1283
- SABBAJ S, KIYONO H, MCGHEE JR. Mucosal immunisation for enteric diseases : current practice and future prospects. *Biodrugs* 1997, **7** : 134-157
- SACK DA, SACK RB, SHIMKO J, GOMES G, OSULLIVAN D, METCALFE K, SPRIGGS D. Evaluation of Peru-15, a new live oral vaccine for cholera, in volunteers. *J Infect Dis* 1997a, **176** : 201-205
- SACK DA, SHIMKO J, SACK RB, GOMES JG, MACLEOD K, OSULLIVAN D, SPRIGGS D. Comparison of alternative buffers for use with a new live oral cholera vaccine, Peru-15, in outpatient volunteers. *Infect Immun* 1997b, **65** : 2107-2111
- SANCHEZ JL, VASQUEZ B, BEGUE RE, MEZA R, CASTELLARES G et coll. Protective efficacy of oral whole cells/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994, **344** : 1273-1276

SANSONETTI PJ, ARONDEL J. Construction and evaluation of a double mutant of *Shigella flexneri* as a candidate for oral vaccination against shigellosis. *Vaccine* 1989, **7** : 443-450

SANSONETTI PJ, ARONDEL J, FONTAINE A, D'HAUTEVILLE H, BERNARDINI ML. *OmpB* (osmo-regulation) and *icsA* (cell-to-cell spread) mutants of *Shigella flexneri* : vaccine candidates and probes to study the pathogenesis of shigellosis. *Vaccine* 1991, **9** : 416-422

SANTOSHAM M, MOULTON LH, REID R, CROLL J, WEATHERHOLT R et coll. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in native American populations. *J Pediatr* 1997, **131** : 632-638

SAVARINO SJ, BROWN FM, HALL E, BASSILY S, YOUSSEF F et coll. Safety and immunogenicity of an oral, killed enterotoxigenic *Escherichia coli*-cholera toxin B subunit vaccine in Egyptian adults. *J Infect Dis* 1998, **177** : 796-799

SCHUBBERT R, RENZ D, SCHMITZ B, DOERFLER W. Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen, and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 961-966

SHALABY WSW. Development of oral vaccines to stimulate mucosal and systemic immunity : barriers and novel strategies. *Clin Immunol Immunopath* 1995, **74** : 127-134

SIMASATHIEN S, MIGASENA S, BELLINI W, SAMAKOSES R, PITISUTTITHAM P et coll. Measles vaccination of Thai infants by intranasal and subcutaneous routes : possible interference from respiratory infections. *Vaccine* 1997, **15** : 329-334

SIZEMORE DR, BRANSTROM AA, SADOFF JC. Attenuated *Shigella* as a DNA delivery vehicle for DNA-mediated immunization. *Science* 1995, **270** : 299-302

SMITH J, HADDIX A, TEUTSCH S, GLASS RI. Cost effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *Pediatrics* 1995, **96** : 609-615

SNIDER DP, MARSHALL JS, PERDUE MH, LIANG H. Production of IgE antibody and allergic sensitization of intestinal and peripheral tissues after oral immunization with protein Ag and cholera toxin. *J Immunol* 1994, **153** : 647-657

STEWART-TULL DES, JONES AC. Adjuvanted oral vaccines should not induce allergic responses to dietary antigens. *FEMS Microbiol Letters* 1992, **100** : 489-496

STRUCK MM. Vaccine R&D success rates and development times. *Nature Biotech* 1996, **14** : 591-593

SVENNERHOLM AM, AHREN C, JERTBORN M. Vaccines against enterotoxigenic *Escherichia coli* infections. Part I : oral inactivated vaccines against enterotoxigenic *Escherichia coli*. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 865-873

SZTEIN MB, WASSERMAN SS, TACKET CO, EDELMAN R, HONE D et coll. Cytokine production patterns and lymphoproliferative responses in volunteers orally immunized with attenuated vaccine strains of *Salmonella typhi*. *J Infect Dis* 1994, **170** : 1508-1517

TACKET CO, REID RH, BOEDEKER EC, LOSONSKY G, NATARO JP et coll. Enteral immunization and challenge of volunteers given enterotoxigenic *E. coli* CFA/II encapsulated in biodegradable microspheres. *Vaccine* 1994, **12** : 1270-1274

TACKET CO, LEVINE MM. Vaccines against enterotoxigenic *Escherichia coli* infections. Part II : live oral vaccines and subunit (purified fimbriae and toxin subunit) vaccines. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 875-883

TACKET CO, KELLY SM, SCHODEL F, LOSONSKY G, NATARO JP et coll. Safety and immunogenicity in humans of an attenuated *Salmonella typhi* vaccine vector strain expressing plasmid-encoded hepatitis B antigens stabilized by the Asd-balanced lethal vector system. *Infect Immun* 1997a, **65** : 3381-3385

TACKET CO, KOTLOFF KL, LOSONSKY G, NATARO JP, MICHALSKI J et coll. Volunteer studies investigating the safety and efficacy of live oral El Tor *Vibrio cholerae* O1 vaccine strain CVD 111. *Am J Trop Med Hyg* 1997b, **56** : 533-537

TACKET CO, SZTEIN MB, LOSONSKY GA, WASSERMAN SS, NATARO JP et coll. Safety of live oral *Salmonella typhi* vaccine strains with deletions in *htrA* and *aroC aroD* and immune response in humans. *Infect Immun* 1997c, **65** : 452-456

TACKET CO, MASON HS, LOSONSKY G, CLEMENS JD, LEVINE MM, ARNTZEN CJ. Immunogenicity in humans of a recombinant bacterial antigen delivered in a transgenic potato. *Nature Med* 1998, **4** : 607-609

TAKAHASHI I, MARINARO M, KIYONO H, JACKSON RJ, NAKAGAWA I et coll. Mechanisms for mucosal immunogenicity and adjuvancy of *Escherichia coli* labile enterotoxin. *J Infec Dis* 1996, **173** : 627-635

TAMURA SI, YAMANAKA A, SHIMOHARA M, TOMITA T, KOMASE K et coll. Synergistic action of cholera toxin B subunit (and *Escherichia coli* heat-labile toxin B subunit) and a trace amount of cholera toxin as an adjuvant for nasal influenza vaccine. *Vaccine* 1994a, **12** : 419-426

TAMURA SI, SHOJI Y, HASIGUCHI K, AIZAWA C, KURATA T. Effects of cholera toxin adjuvant on IgE antibody response to orally or nasally administered ovalbumin. *Vaccine* 1994b, **12** : 1238-1240

TAYLOR DN, TROFA AC, SADOFF J, CHU C, BRYLA D et coll. Synthesis, characterization, and clinical evaluation of conjugate vaccines composed of the O-specific polysaccharides of *Shigella dysenteriae* type 1, *Shigella flexneri* type 2a, and *Shigella sonnei* (*Plesiomonas shigelloides*) bound to bacterial toxoids. *Infect Immun* 1993, **61** : 3678-3687

TAYLOR DN, TACKET CO, LOSONSKY G, CASTRO O, GUTIERREZ J et coll. Evaluation of a bivalent (CVD 103-HgR/CVD 111) live oral cholera vaccine in adult volunteers from the United States and Peru. *Infect Immun* 1997, **65** : 3852-3856

TELFORD JL, GHIARA P. Prospects for the development of a vaccine against *Helicobacter pylori*. *Drugs* 1996, **52** : 799-804

TRACH DD, CLEMENS JD, KE NT, THUY HT, SON ND et coll. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam. *Lancet* 1997, **349** : 231-235

TSUJI T, YOKOCHI T, KAMIYA H, KAWAMOTO Y, MIYAMA A, ASANO Y. Relationship between a low toxicity of the mutant A subunit of enterotoxigenic *Escherichia coli* enterotoxin and its strong adjuvant action. *Immunology* 1997, **90** : 176-182

TZSCHASCHEL BD, KLEE SR, DELORENZO V, TIMMIS KN, GUZMAN CA. Towards a vaccine candidate against *Shigella dysenteriae* 1 : expression of the Shiga toxin B-subunit in an attenuated *Shigella flexneri aroD* carrier strain. *Microb Pathog* 1996, **21** : 277-288

- UEHLING DT, HOPKINS WJ, BALISH E, XING YN, HEISEY DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection : phase II clinical trial. *J Urol* 1997, **157** : 2049-2052
- VALLE J, SEPPALA K, SIPPONEN P, KOSUNEN T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1991, **26** : 1057-1065
- VAN LOON FP, CLEMENS JD, CHAKRABORTY J, RAO MR, KAY BA et coll. Field trial of inactivated oral cholera vaccines in Bangladesh : results from 5 years of follow-up. *Vaccine* 1996, **14** : 162-166
- VESIKARI T, JOENSUU J. Review of rotavirus vaccine trials in Finland. *J Infect Dis* 1996, **174** : S81-S87
- VIRET JE, CRYZ SJ JR, FAVRE D. Expression of *Shigella sonnei* lipopolysaccharide in *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol* 1996, **19** : 949-963
- WALKER RI. New strategies for using mucosal vaccination to achieve more effective immunization. *Vaccine* 1994, **12** : 387-400
- WARREN JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983, **1** : 1273
- WASSEN L, SCHON K, HOLMGREN J, JERTBORN M, LYCKE N. Local intravaginal vaccination of the female genital tract. *Scand J Immunol* 1996, **44** : 408-414
- WENNERAS C, SVENNERHOLM AM, AHREN C, CZERKINSKY C. Antibody-secreting cells in human peripheral blood after oral immunization with an inactivated enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine. *Infect Immun* 1992, **60** : 2605-2611
- WOLF MK. Occurrence, distribution, and associations of O and H serogroups, colonization factor antigens, and toxins of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1997, **10** : 569-584
- WU HY, RUSSEL MW. Nasal lymphoid tissue, intranasal immunization, and compartmentalization of the common mucosal immune system. *Immunol Res* 1997, **16** : 187-201
- WU HY, RUSSELL MW. Induction of mucosal and systemic immune responses by intranasal immunization using recombinant cholera toxin B subunit as an adjuvant. *Vaccine* 1998, **16** : 286-292

10

Vaccins recombinants vivants multivalents et vaccins ADN

La recherche en vaccinologie moderne fait appel à un ensemble de technologies nouvelles en immunologie, biochimie, biologie moléculaire et microbiologie, et vise à répondre à une série de questions qui sont fondamentales pour le développement de nouveaux vaccins et l'amélioration de ceux déjà existants. Ces questions peuvent concerner la diminution du nombre de doses nécessaires à une protection, l'administration non invasive par la voie muqueuse, ou simplement la diminution des coûts. Les domaines d'investigation sont donc l'identification des mécanismes de la réponse immunitaire protectrice après vaccination ou infection, et les approches biotechnologiques nécessaires pour induire cette réponse protectrice, même dans le cas où l'infection naturelle ne le ferait pas.

Parmi ces nouvelles technologies en vaccinologie, le développement de vaccins recombinants vivants et multivalents et celui de la vaccination par ADN occupent des places très importantes dans les recherches par les laboratoires académiques et industriels, comme en témoigne le nombre impressionnant de publications scientifiques qui paraissent chaque semaine sur le sujet.

Vaccins recombinants vivants multivalents

De nombreux vaccins recombinants vivants multivalents sont fondés sur l'atténuation de pathogènes. Les avantages de ces vaccins sont liés à leur capacité d'imiter une infection naturelle. Dans beaucoup de cas, mais pas toujours, une infection naturelle entraîne une réponse immunitaire forte et de longue durée. La possibilité de faire produire des antigènes hétérologues par ces pathogènes atténués permet, en outre, d'induire une immunité contre plusieurs agents infectieux simultanément. Cependant, une des difficultés majeures est d'aboutir à une atténuation suffisante sans perte d'immunogénicité et sans risque de réversion.

Deux types de vecteurs atténués peuvent être distingués : les vecteurs bactériens et les vecteurs viraux. Chaque type comporte des avantages et des inconvénients. Les virus sont capables de produire des antigènes modifiés ou

de les exprimer dans le cytoplasme de la cellule hôte, tandis que les bactéries ne peuvent généralement pas modifier les antigènes et les présentent de manière extra-cytoplasmique dans la plupart des cas. D'autre part, le nombre d'antigènes qui peuvent être produits par une bactérie est, en principe, plus élevé que ceux qui peuvent être produits par des virus. Enfin, une bactérie peut être éliminée par un traitement aux antibiotiques, en cas de problème, ce qui est plus difficile pour un virus.

Vecteurs viraux

Plusieurs virus ont été modifiés génétiquement afin de pouvoir les utiliser comme vecteurs de vaccination.

Virus de la vaccine

Le vecteur viral le plus utilisé est, sans doute, le virus de la vaccine (Paoletti, 1996). Il s'agit d'un poxvirus à enveloppe, à ADN bicaténaire de grande taille (environ 190 kb) et à réplication cytoplasmique. Le virus de la vaccine a été le premier vaccin utilisé dans la prévention de maladies infectieuses, en l'occurrence de la variole. Connu par les Chinois déjà dans l'Antiquité et rendu célèbre par Jenner à la fin du XVIII^e siècle, il a été extensivement utilisé dans le programme de vaccination massive lancé par l'OMS en 1967 et a permis d'éradiquer la variole depuis 1980. Les premiers virus de la vaccine recombinants ont été décrits en 1982 et certains résultats spectaculaires ont été obtenus, notamment dans la lutte contre la rage par un virus de la vaccine produisant la glycoprotéine G du virus de la rage. Ce virus recombinant a été utilisé avec succès comme vaccin oral sur le terrain pour éliminer la rage du renard à l'échelle d'une région en Belgique. D'autres utilisations du virus de la vaccine peuvent être citées : l'expression de 7 antigènes différents de *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme, l'expression des antigènes de carcinome colorectal, de l'hémagglutinine-neuraminidase du virus de la maladie de Newcastle. Les avantages du virus de la vaccine, par rapport à d'autres vecteurs viraux, incluent la grande taille de son génome qui tolère l'introduction de gros fragments d'ADN étranger (jusqu'à 25 kb), la stabilité des recombinants et sa capacité de se répliquer dans beaucoup de types cellulaires différents. Cependant, la réactogénicité de ce virus est trop importante, ce qui a conduit à développer des virus apparentés qui sont soit déficients dans leur réplication (NYVAC) ou dont la réplication est restreinte à des espèces animales non humaines (Avipox). D'autres inconvénients sont liés à la difficulté d'utiliser ces virus chez des sujets vaccinés contre la variole. D'autre part ce vecteur ne pourra, en principe, être utilisé qu'une seule fois en raison de l'immunité qu'il induit contre lui-même.

Virus de la poliomyélite

Le virus de la poliomyélite, un picornavirus à ARN de petite taille (7,5 kb), sans enveloppe, a également été développé comme vecteur vaccinal (Andino

et coll., 1994). Ces vecteurs sont basés sur le virus atténué, largement utilisé comme vaccin contre la poliomyélite, et permettent de présenter des épitopes à la surface du virion, car la structure tridimensionnelle du virus est connue. Son administration orale est non-invasive, et permet d'induire une réponse immunitaire mucosale. Le vaccin peut être donné peu de temps après la naissance. Cependant, il persiste un faible risque d'induction de polio par la vaccination. D'autre part, son utilité est limitée par le fait que son génome ne tolère que des insertions de relativement petite taille et que les antigènes chimériques souffrent, souvent, d'instabilité génétique.

Adénovirus

Les adénovirus sont actuellement considérés comme vecteurs de vaccination, car ils sont utilisés en thérapie génique. Par ailleurs, certains sérotypes (4 et 7) de ce virus à ADN bicaténaire linéaire (30-40 kb), et à réplication nucléaire sans intégration, sont utilisés depuis 1969 comme vaccin oral contre des affections respiratoires, surtout chez les militaires. Ce virus est facile à cultiver et les recombinants induisent une bonne réponse immunitaire chez les rongeurs. Malheureusement, ils sont moins immunogènes chez les primates. Le virus est capable d'empaqueter jusqu'à 1,2 kb d'ADN étranger ; les constructions de plus grande taille sont souvent instables. Cependant, la délétion de certains gènes viraux permet d'augmenter la capacité d'empaquetage. Ces virus requièrent alors des virus « *helper* » auxiliaires pour leur réplication, ce qui pose souvent le problème de la purification des virus défectifs, sans contamination par les virus auxiliaires.

Rétrovirus

D'autres vecteurs viraux sont des rétrovirus. Un virus dérivé du virus du sarcome de Roux et exprimant l'hémagglutinine du virus de la grippe s'est montré efficace contre la grippe aviaire chez le poulet. Ces virus présentent une instabilité génétique en raison de l'infidélité notoire de la transcription inverse. Des constructions génétiques ont également conduit à l'utilisation du virus de la grippe comme vecteur de présentation d'épitopes T et B. Cependant, ce virus pose des problèmes d'atténuation. Le phénotype thermosensible, actuellement le plus utilisé, est sujet à réversion ou suppression. D'autres mutations sont donc nécessaires, comme des mutations ponctuelles multiples ou des mutations dans des régions codant des protéines aux fonctions essentielles, telles que l'ARN polymérase.

Le virus de l'Herpès simplex de type I (HSV) a aussi été étudié comme vecteur vaccinal. Sa taille génomique est relativement grande (125-229 kb) et tolère jusqu'à 9 kb d'ADN supplémentaire. Par ailleurs, une partie de son génome (30 kb) code des protéines non essentielles et peut donc être remplacée. Les différentes approches d'atténuation décrites concernent le gène de la thymidine kinase, celui d'un activateur « *immediate-early* », un gène impliqué dans la neurovirulence (RL1) ou dans la réplication du virus. Certaines de ces atténuations rendent le virus dépendant d'un virus auxiliaire, ce qui pose

encore le problème de sa purification. Par ailleurs, plus de 70 % de la population humaine est infectée par l'HSV, ce qui rend une recombinaison entre le virus sauvage et un virus atténué possible chez un sujet vacciné.

Vecteurs bactériens

L'utilisation de vecteurs bactériens est possible grâce, d'une part à l'atténuation génétique de bactéries pathogènes, et d'autre part à l'expression d'antigènes chez des bactéries commensales, non pathogènes.

Salmonella typhi

La souche *Salmonella typhi* Ty21a est la seule souche actuellement licenciée et utilisable, comme vaccin vivant contre la fièvre typhoïde chez l'homme. Elle est administrable oralement et induit une immunité mucosale et systémique. Cependant, la mutation responsable de l'atténuation n'est pas clairement identifiée et l'immunogénicité d'antigènes recombinants exprimés chez ce micro-organisme est relativement faible. Par la suite d'autres souches ont été développées en ciblant de manière dirigée des gènes à muter pour conduire à une atténuation (Hormaeche et Kahn, 1996). Certains de ces gènes candidats interviennent dans la biosynthèse d'acides aminés aromatiques (les gènes *aroA*, *aroC*) ou dans la régulation par l'AMPc (les gènes *cya* et *crp*, codant respectivement l'adénylate cyclase et le récepteur de l'AMPc). D'autres atténuations visent plus les mécanismes directement impliqués dans la virulence, tel le gène *cdt* (pour « *deep-tissue colonization* ») ou les gènes *phoP/Q*, codant un système de régulation de la virulence chez *Salmonella*. Pour toutes ces approches, la difficulté majeure est de trouver un équilibre acceptable entre la virulence résiduelle et l'immunogénicité.

L'exemple de *Salmonella* illustre aussi très bien les problèmes généraux rencontrés lors de l'utilisation de bactéries comme vecteurs de vaccination hétérologue. Ces problèmes concernent les difficultés à prédire le niveau d'expression d'un gène étranger, la stabilité et l'immunogénicité de son produit ; le niveau d'expression n'étant pas nécessairement corrélé au niveau d'immunogénicité. La stabilité génétique chez les salmonelles recombinantes peut aussi poser des problèmes, car des plasmides recombinants peuvent être perdus facilement, surtout si le transgène est exprimé à un niveau élevé. Un certain nombre de nouvelles stratégies tentent de remédier à ces inconvénients par l'introduction des transgènes dans le chromosome bactérien ou par l'imposition d'une pression sélective *in vivo* chez le sujet vacciné afin de maintenir le plasmide recombinant.

BCG

Le bacille de Calmette et Guérin (BCG), souche atténuée de *Mycobacterium bovis* après plus de dix années de passages, a été utilisé depuis de nombreuses années comme vaccin contre la tuberculose. Il s'agit peut-être du vaccin le

plus utilisé dans le monde, avec une incidence d'effets secondaires graves remarquablement faible. Les bases moléculaires de l'atténuation ne sont pas connues. Le vaccin peut être administré dès la naissance. Sa production est facile. Il porte une adjuvantité incorporée par la composition de la paroi mycobactérienne. Il induit une réponse cellulaire et humorale et peut être administré par voie sous-cutanée, orale ou intranasale (Lagranderie et coll., 1997). Depuis une dizaine d'années, plusieurs laboratoires ont développé des outils moléculaires permettant de produire des antigènes hétérologues chez le BCG (Stover et coll., 1992). Certains résultats d'immunogénicité et de protection chez l'animal sont très encourageants, mais l'immunogénicité chez l'homme n'a pas encore été établie. L'utilisation du BCG recombinant est compliquée par l'existence de différentes sous-souches qui ont été générées au départ de la souche originale. Par ailleurs, l'utilisation du BCG entrave l'utilisation de la tuberculine pour le diagnostic de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*, une stratégie qui est utilisée dans plusieurs pays pour le contrôle de la tuberculose. Finalement, le BCG est de croissance très lente et la biologie moléculaire des mycobactéries n'est qu'à ses débuts.

Autres bactéries

Parmi les autres pathogènes atténués testés pour l'instant dans des modèles animaux, on peut citer *Listeria monocytogenes*, bactérie capable de pénétrer dans le cytoplasme (Ikonomidis et coll., 1997). De ce fait, certains antigènes produits par cette bactérie peuvent induire une bonne réponse cellulaire de type TH1 et de type cytotoxique (CTL pour *Cytotoxic T Lymphocytes*). La manipulation du germe est relativement aisée et l'administration peut être orale. Cependant, l'atténuation génétique de ce micro-organisme n'a pas encore été beaucoup étudiée et aucun essai chez l'homme n'a été rapporté.

L'agent de la coqueluche, *Bordetella pertussis*, a récemment été proposé comme vecteur recombinant vivant. D'administration nasale facile, ce vecteur est un bon inducteur de réponses mucosales, humorales et cellulaires. Les antigènes étrangers peuvent être exposés à la surface ou sécrétés par la bactérie et l'atténuation est possible grâce à l'avancement des connaissances au niveau moléculaire des facteurs principaux de virulence (Mielcarek et coll., 1998). Cependant, même si ce vecteur s'est avéré prometteur chez la souris, aucun essai chez l'homme n'a encore été réalisé.

La bactérie *Shigella* a également fait l'objet de nombreuses tentatives d'atténuation et plus de 15 souches sont actuellement testées, dont certaines chez l'homme. Des vaccins trivalents ont été développés en exprimant des gènes de *Shigella sonnei* et *Shigella dysenteriae* chez *Shigella flexneri* 2a T32. Un certain nombre de systèmes génétiques développés pour *Salmonella*, tels que le « *Asd-balanced lethal vector system* » (Tacket et coll., 1997) ont été adaptés pour *Shigella* afin d'augmenter la stabilité des transgènes.

Bactéries commensales

Les bactéries commensales, ne nécessitant pas d'atténuation, constituent une alternative aux pathogènes atténués potentiellement intéressante (Medaglini et coll., 1997). Certaines de ces bactéries, comme les bactéries lactiques, sont d'ailleurs utilisées depuis longtemps dans l'industrie agro-alimentaire et considérées comme « GRAS » (pour *generally regarded as safe*). Cependant, l'immunogénicité des antigènes étrangers produits par ces bactéries n'a pas encore été beaucoup étudiée et les outils moléculaires restent encore à développer pour beaucoup d'entre eux. Une question importante à résoudre est celle de la nécessité éventuelle d'une colonisation par ces bactéries pour induire une réponse immune. Certains systèmes génétiques ont récemment été développés pour les bactéries telles que *Streptococcus gordonii*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus carnosus* et, dans certains cas, une bonne réponse immune a pu être obtenue contre un antigène modèle chez la souris (Robinson et coll., 1997).

Vaccins ADN

Déjà, dans les années cinquante, il a été observé que l'injection de chromatine isolée de tumeurs pouvait induire des tumeurs chez les rongeurs. Ensuite, il fut établi que le principe actif de cette chromatine était l'ADN. Une dizaine d'années plus tard, il fut montré que l'injection d'ADN du *Polyoma virus* induisait à la fois des tumeurs et la production d'anticorps contre ce virus. Mais c'est dans les années quatre-vingt-dix que « l'immunisation génétique » a pris son véritable essor (Chattergoon et coll., 1997 ; Donnelly et coll., 1997 ; Manickan et coll., 1997 ; Molling, 1997). L'injection dans la peau ou dans le muscle d'ADN plasmidique (quelques nanogrammes à 100 µg) peut aboutir à l'induction d'une réponse immune cellulaire et humorale contre l'antigène codé par le plasmide, voire même à la protection contre une infection. Plusieurs types d'infections ont été testés chez la souris, tels que celles par le virus de la grippe, le virus de l'hépatite B, *Plasmodium yoelii*, *M. tuberculosis*, cas pour lesquels une protection significative a pu être obtenue.

Avantages des vaccins ADN

Les vaccins à ADN présentent certains avantages. Les vecteurs sont relativement faciles à construire et à produire en grandes quantités. Ils sont stables à température ambiante et ne nécessitent pas une chaîne du froid. Ils permettent même de vacciner avec des antigènes « rares » ou instables. Généralement, quelques dizaines de microgrammes suffisent pour induire une réponse cellulaire et/ou humorale. Il est possible de construire des vecteurs multiples, comprenant différents gènes codant de multiples antigènes. Comme pour les vecteurs viraux, les vaccins à ADN permettent une modification post-traductionnelle fidèle du ou des antigène(s) produit(s). Il est possible de

moduler à façon la réponse immune par la coexpression de cytokines ou d'autres molécules immunomodulatrices. Certaines séquences plasmidiques, appelées « *immunostimulatory sequences* » (ISS), sont immunostimulatrices par elles-mêmes. La présence de ces séquences augmente les réponses humorales et cellulaires après injection intradermique ; chez la souris, le profil isotypique des anticorps peut même être changé après coadministration intramusculaire avec un antigène.

Chez la souris, les réponses immunitaires sont généralement de longue durée. Elles semblent être moins persistantes chez les primates. La production d'IgA sécrétoire ou de réponse mucosale n'est généralement observée ni chez la souris ni chez les primates. Chez la souris, l'isotype dominant est, souvent, l'IgG2a et la production d'IgE est souvent inhibée. Ces profils sont compatibles avec une prédominance de cytokines de type TH1. Non seulement le type de réponse immune peut être modulé, d'une part par les ISS ou la coexpression de molécules immunomodulatrices, mais aussi par le mode d'administration. Ainsi, une injection intramusculaire induit plutôt la production de cytokines de type TH1, tandis que l'injection par « *gene gun* » induit plutôt une réponse de type TH2 (Feltquate et coll., 1997) ; l'injection par « *gene gun* » ne nécessite souvent que quelques nanogrammes, tandis que plusieurs dizaines de µg sont nécessaires par injection intramusculaire ; l'expression des antigènes ne dure que 2 à 3 jours après injection par « *gene gun* », mais peut durer plusieurs mois après injection intramusculaire.

De nombreuses recherches sont encore nécessaires pour améliorer la compréhension des mécanismes de présentation d'antigènes par des vaccins à ADN. L'expression des transgènes dans les cellules musculaires peut conduire à une présentation dans le contexte du complexe majeur d'histocompatibilité, mais les molécules costimulatrices, nécessaires à une bonne induction du système immunitaire, font défaut au niveau de ces cellules. Il est donc possible qu'il y ait d'abord expression dans les cellules somatiques et ensuite transfert de l'antigène aux cellules présentatrices d'antigènes.

Une nouvelle voie particulièrement intéressante est la combinaison des vaccins à ADN et des vecteurs bactériens. En effet, plusieurs systèmes bactériens, tels que *Shigella*, *Escherichia coli* et *Salmonella*, sont maintenant en voie de développement pour délivrer l'ADN nu par application mucosale (Darji et coll., 1997 ; chapitre 9 du présent ouvrage).

Inconvénients potentiels des vaccins ADN

Un certain nombre de questions concernant l'innocuité doivent être abordées avant de pouvoir proposer un vaccin à ADN. Ainsi, il existe une possibilité théorique que l'ADN étranger puisse s'intégrer dans un des chromosomes du sujet vacciné. Les plasmides utilisés actuellement sont circulaires, et restent sous forme d'épisomes sans répllication chez l'hôte. Il convient également d'éviter toute région homologue avec l'ADN de l'hôte, afin de prévenir une

recombinaison homologue. Généralement l'ADN pénètre dans des cellules qui ne se divisent pas (cellules musculaires, cellules dendritiques). Des tests chez la souris ont montré que la fréquence d'intégration devait être inférieure à 1 000 fois le taux de mutations somatiques. Un autre aspect important à considérer est la possibilité éventuelle d'induction de tolérance ou d'auto-immunité. Il a été observé depuis longtemps que l'injection répétée de petites quantités d'antigène peut induire une tolérance. Cependant, ce phénomène n'a jamais été observé chez les souris adultes immunisées avec l'ADN ; au contraire, certaines expériences ont montré que la vaccination par ADN pouvait lever une tolérance (Davis et coll., 1997). En revanche, chez la souris nouveau-né l'ADN peut induire une tolérance, alors que l'antigène protéique correspondant ne le fait pas (Donnelly et coll., 1997). L'étude de l'induction éventuelle de la production d'anticorps anti-ADN est particulièrement importante, dans la mesure où les anticorps anti-ADN sont rencontrés pour certaines maladies auto-immunes telles que *Lupus erythematosus*.

En conclusion, les nouvelles approches pour le développement de vecteurs vivants recombinants et pour la vaccination par ADN sont très prometteuses. Une première génération de vecteurs a permis de montrer la faisabilité des concepts, mais reste d'utilisation assez limitée avec parfois des résultats décevants chez l'homme en regard des résultats préliminaires encourageants obtenus chez les rongeurs. Cependant, une nouvelle génération de vecteurs se développe dans plusieurs laboratoires et il est permis d'espérer qu'avec les progrès de nos connaissances en immunologie humaine et en biotechnologie, ils pourront aboutir à une, voire plusieurs, stratégies vaccinales efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

ANDINO R, SILVERA D, SUGGETT SD, ACHACOSO PL, MILLER CJ et coll. Engineering poliovirus as a vaccine vector for the expression of diverse antigens. *Science* 1994, **265** : 1448-1451

CHATTERGOON M, BOYER J, WEINER DB. Genetic immunization. A new era in vaccines and immune therapeutics. *Faseb J* 1997, **11** : 753-763

DARJI A, GUZMAN CA, GERSTEL B, WACHHOLZ P, TIMMIS KN et coll. Oral somatic transgene vaccination using attenuated *S. typhimurium*. *Cell* 1997, **91** : 765-775

DAVIS HL, MILLAN CLB, MANCINI M, MCCLUSKIE MJ, HADCHOUEL M et coll. DNA based immunization against hepatitis B surface antigen (HBsAg) in normal and HBsAg-transgenic mice. *Vaccine* 1997, **15** : 849-852

DONNELLY JJ, ULMER JB, SHIVER JW, LIU MA. DNA vaccines. *Annu Rev Immunol* 1997, **15** : 617-648

FELTQUATE DM, HEANEY S, WEBSTER RG, ROBINSON HL. Different T helper cell types and antibody isotypes generated by saline and gene gun DNA immunization. *J Immunol* 1997, **158** : 2278-2284

HORMAECHE C, KAHN CMA. Recombinant bacteria as vaccine carriers for heterologous antigens. In : Concepts in Vaccine Development, KAUFMANN SHE Ed. Walter de Gruyter, Berlin, 1996 : 327-359

KONOMIDIS G, PORTNOY DA, GERHARD W, PATERSON Y. Influenza-specific immunity induced by recombinant *Listeria monocytogenes* vaccines. *Vaccine* 1997, **15** : 433-440

LAGRANDERIE M, BALAZUC AM, GICQUEL B, GHEORGHIU M. Oral immunization with recombinant *Mycobacterium bovis* BCG simian immunodeficiency virus nef induces local and systemic cytotoxic T-lymphocyte responses in mice. *J Virol* 1997, **71** : 2303-2309

MANICKAN E, KAREM KL, ROUSE BT. DNA vaccines. A modern gimmick or a boon to vaccinology. *Crit Rev Immunol* 1997, **17** : 139-154

MEDAGLINI D, RUSH CM, SESTINI P, POZZI G. Commensal bacteria as vectors for mucosal vaccines against sexually transmitted diseases : vaginal colonization with recombinant streptococci induces local and systemic antibodies in mice. *Vaccine* 1997, **15** : 1330-1337

MIELCAREK N, RIVEAU G, REMOUE F, ANTOINE R, CAPRON A, LOCHT C. Homologous and heterologous protection after single intranasal administration of live attenuated recombinant *Bordetella pertussis*. *Nat Biotechnol* 1998, **16** : 454-457

MOLLING K. Naked DNA for vaccine or therapy. *J Mol Med* 1997, **75** : 242-246

PAOLETTI E. Applications of pox virus vectors to vaccination : an update. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 11349-11353

ROBINSON K, CHAMBERLAIN LM, SCHOFIELD, KM, WELLS, LM, LE PAGE, RWF. Oral vaccination of mice against tetanus with recombinant *Lactococcus lactis*. *Nat Biotechnol* 1997, **15** : 653-657

STOVER CK, DE LA CRUZ VF, BANSAL GP, HANSON MS, FUERST TR et coll. Use of recombinant BCG as a vaccine delivery vehicle. *Adv Exp Med Biol* 1992, **327** : 175-182

TACKET CO, KELLY SM, SCHODEL F, LOSONSKY G, NATARO JP et coll. Safety and immunogenicity in humans of an attenuated *Salmonella typhi* vaccine vector strain expressing plasmid-encoded hepatitis B antigens stabilized by the ASD-balanced lethal vector system. *Infect Immun* 1997, **65** : 3381-3385

11

Vaccins activateurs de l'immunité cellulaire

La vaccination induit l'expansion d'un ensemble d'effecteurs spécifiques du système immunitaire au niveau humoral et cellulaire et permet ainsi d'assurer la destruction ou l'élimination accélérée de l'agent infectieux pathogène correspondant (Bloom et Zinkernagel, 1996). La voie d'administration de l'antigène protecteur et sa nature représentent des éléments déterminants dans la réponse des lymphocytes et l'établissement de la mémoire immunitaire (Beverley, 1997). De même de nombreux facteurs propres au sujet vacciné (âge, maturité immunologique, sexe, ensemble complexe de facteurs génétiques, condition physiologique, éventuellement traitements médicamenteux...) influencent sa capacité immunitaire et donc sa réponse à l'antigène vaccinal (Tron, 1995a et b).

Au niveau des cellules immunologiquement compétentes, la modulation de la réponse dépend de facteurs nombreux et variés. La présentation de l'antigène est primordiale ainsi que l'activation de certaines molécules situées à la surface des cellules du système immunitaire et ayant un rôle de récepteurs pour des virus ou d'autres agents pathogènes. Différentes populations cellulaires sont impliquées directement mais aussi indirectement comme les *natural killer* par l'intermédiaire de récepteurs activateurs ou inhibiteurs de leur activité. Toutes ces cellules synthétisent des interleukines (IL) ou cytokines, médiateurs immunologiques agissant en réseaux intégrés. Dans cet ensemble, les mécanismes d'activation des lymphocytes T permettant l'établissement de la mémoire immunologique sont à considérer en priorité car ce processus est la cheville ouvrière de l'efficacité d'une immunisation.

Présentation antigénique

Une présentation efficace des déterminants antigéniques constitue le préalable indispensable à toute immunisation réussie. Deux stratégies très différentes sont utilisées par le système immunitaire pour appréhender l'antigène : la captation par les immunoglobulines ou la combinaison aux récepteurs des cellules T.

Les immunoglobulines sont exprimées à la surface des lymphocytes B et sécrétées par les plasmocytes (un lymphocyte B activé spécifiquement et synthétisant un anticorps devient un plasmocyte). Les immunoglobulines sont des protéines extrêmement polymorphes, leur site actif reconnaît en général des structures tridimensionnelles ce qui implique que les antigènes soient présentés au moins partiellement dans leur conformation native pour qu'une liaison spécifique puisse intervenir. Les anticorps circulants se lient aux antigènes rencontrés dans le milieu extracellulaire.

Les lymphocytes T détectent les antigènes intracellulaires. Cette reconnaissance exige que les peptides antigéniques soient présentés par les molécules HLA du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Il existe 2 types majoritaires de récepteurs T (TCR pour *T cell receptor*). Les TCR $\alpha\beta$ des cellules CD8 + reconnaissent des peptides d'environ 9 acides aminés liés à des molécules MHC de classe I et les TCR $\alpha\beta$ des cellules CD4 + reconnaissent des peptides de 13 à 34 acides aminés présentés par des molécules de classe II.

- Les molécules HLA de classe I présentent le plus souvent des peptides endogènes dérivés par protéolyse de protéines virales ou même endogènes. Ces protéines sont dégradées dans le cytoplasme par des complexes d'enzymes protéolytiques; les protéosomes, dont deux éléments sont codés par les gènes LMP2 et LMP7 du CMH. Les peptides sont alors transportés dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux par un système transporteur de peptides comprenant les protéines TAP-1 et TAP-2 aussi codées par le CMH. Ces peptides sont associés aux chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$, puis, après fixation de la $\beta 2$ microglobuline et glycosilation de la chaîne α , transportés à la membrane cytoplasmique.

- Les molécules de classe II présentent des peptides de 13 à 34 acides aminés dérivés par protéolyse de protéines endocytées à partir de la surface cellulaire. La chaîne invariante Li, CD74, de ces molécules de classe II empêche la fixation des peptides dans la cavité formée par les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$. Elles sont glycosilées dans le golgi puis transportées dans le compartiment des endosomes où la chaîne Li se dissocie. Le complexe α - β s'associe alors aux peptides. Une même molécule HLA peut se combiner à des milliers de peptides différents et un seuil estimé à 200-1 000 molécules HLA liées au même peptide serait nécessaire pour l'activation des cellules T périphériques.

D'autres structures apparentées aux molécules de classe I et II du CMH sont capables de présenter l'antigène. Il s'agit des molécules CD1. Chez l'homme, elles sont au nombre de 5, CD1a-e, codées sur le chromosome 1, et sont associées comme les molécules de classe I à la $\beta 2$ microglobuline. Chez l'homme, les antigènes présentés par CD1b peuvent aussi être des lipides microbiens (Porcelli, 1995). Les molécules CD1 sont exprimées par les cellules dendritiques et peuvent se lier à des peptides plus longs que ceux présentés par les molécules de classe I.

Un certain nombre de molécules, désignées sous le nom de superantigènes, sont capables d'activer un grand nombre de clones T indépendamment du

peptide reconnu par leur TCR car elles se lient directement à des séquences peptidiques caractéristiques de certaines chaînes β . Les entérotoxines de staphylocoques et la nucléocapside du virus de la rage sont des exemples de superantigènes.

De nombreux phénomènes intervenant dans la présentation de structures immunogéniques aux cellules immunologiquement compétentes sont encore mal compris, comme le mécanisme d'action des adjuvants dont le rôle est d'amplifier les réponses et d'en moduler les caractéristiques.

Récepteurs cellulaires des virus et d'autres agents pathogènes

Certaines molécules de surface, de fonctions très diversifiées, jouent un rôle important dans le développement de la réponse immune. L'exemple classique est celui du CD4 qui intervient directement dans l'activation lymphocytaire par son association avec la voie de signalisation de la tyrosine kinase. Il est aussi impliqué en tant que costimulateur dans la réponse aux peptides présentés par les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. Les agents infectieux se fixent à un certain nombre d'autres structures de surface comme les intégrines ou CD54 qui interviennent naturellement dans l'adhésion préalable à l'activation lymphocytaire, ces structures sont dites molécules d'adhésion. Ces différents récepteurs cellulaires appartiennent à différentes familles génétiques (tableau 11.1).

Rôle des cellules NK dans l'amplification de la réponse CTL spécifique

L'activité cytotoxique spontanée, dite *Natural Killer* (NK), de certaines cellules lymphoïdes a été identifiée, il y a de nombreuses années, dans un système où ces lymphocytes tuaient des cellules tumorales n'exprimant pas de molécules de classe I. Ce n'est que très récemment qu'il a été montré que les cellules NK possédaient en fait des récepteurs cellulaires capables de reconnaître des déterminants présents sur des molécules HLA. En absence de stimulation antigénique, la liaison de ces récepteurs aux molécules de classe I délivre un signal inhibiteur de l'activité cytotoxique des cellules NK. En revanche, quand la molécule HLA est modifiée par liaison à un peptide viral, le signal négatif n'est plus délivré et la cellule présentatrice du peptide viral est éliminée. Ce mécanisme d'élimination des cellules infectées a lieu très précocement, vers le deuxième jour, au cours d'une infection virale ou après une vaccination. Il précède normalement la génération des cellules T cytotoxiques spécifiques (CTL), qui se multiplieront au cours de la réponse immune. Il

Tableau 11.1 : Récepteurs cellulaires des virus et d'autres agents pathogènes.

Virus/agent	Molécule	Superfamille	Fonction
Rhinovirus	CD54 (ICAM1)	Ig	Adhésion/Activation
Poliovirus	CD155	Ig	Inconnue
VIH	CD4	Ig	Co-R classe II
	CXCR4	Chimiokine R	Migration
	CCR5	Chimiokine R	Migration
	Galactosylcéramide		
Cytomégalovirus (CMV)	β 2 microglobuline	Ig	Chaîne légère classe I/CD1
Echovirus 1	CD49b	Intégrine	R collagène et laminine
Adénovirus	Intégrine		
Virus influenza	Acide sialique		
Herpes Simplex Virus (HSV)	Héparine sulfatée		
Rougeole	CD46		
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	CD21		R C3
Réovirus 3	R β adrénergique		
Parvovirus	Ag érythrocytaire P		
<i>Plasmodium falciparum</i> GR	CD54	Ig	Adhésion/Activation
	CD36	R thrombospondine	

R : récepteur ; GR : globule rouge.

Source : « Leucocyte Typing 6 », Kishimoto T et coll. Eds. Garland Press, New York and London, 1997.

a même été possible de montrer que certains des récepteurs en cause existent d'emblée sous une forme activatrice. L'activité des cellules NK est stimulée par les interférons α et β (IFN α et β) tandis qu'elles sécrètent de très grandes quantités d'IFN γ . Les IFNs α et β augmentent l'expression des molécules de classe I, permettant ainsi une meilleure présentation antigénique pour l'induction de CTL tandis que l'IFN γ augmente l'expression des MHC de classe II.

Cytokines agissant principalement sur les cellules de l'immunité spécifique

L'un des protagonistes majeurs de l'établissement d'une immunité spécifique est l'IL12, cytokine hétérodimérique, constituée de 2 chaînes de 35 et 40 kDa liées par des ponts disulfures. Elle est produite par les cellules présentatrices d'antigènes et joue un rôle central dans les fonctions des cellules T et NK. Le spectre de ses activités biologiques est vaste, il comprend la capacité : d'augmenter l'activité lytique de différentes populations telles les NK, d'induire la

sécrétion de grandes quantités d'IFN γ par les cellules T et NK activées ou non, de stimuler la prolifération de ces cellules après activation et de faciliter les réponses CTL. Outre cet ensemble de propriétés partagées avec l'IL2, l'IL12 possède la capacité unique d'infléchir la réponse immunitaire vers le type TH1. Classiquement, les cellules CD4 auxiliaires peuvent être distinguées en fonction des cytokines qu'elles produisent. L'IL2 et l'IFN γ , dites de type TH1, favorisent l'induction de l'immunité à support cellulaire tandis que les cytokines de type TH2, IL4, IL5 et IL10 contrôlent la production des anticorps donc l'immunité humorale. Il a été montré dans certains modèles expérimentaux que l'effet « pro » TH1 de l'IL12 peut être diminué par des anticorps anti-interféron mais que celui-ci ne peut se substituer à elle. L'effet de l'IL12 est également antagonisé par différents médiateurs de l'immunité humorale de type TH2 comme l'IL4. Enfin, dans des modèles expérimentaux, l'IL12 a produit des effets antitumoraux et antimétastatiques médiés par différentes populations de cellules T et en particulier les cellules CD8 (Anton et coll., 1996).

Vers le développement de vaccins T, activateurs de l'immunité cellulaire

Sur la base des connaissances actuelles, il est possible d'envisager deux catégories de vaccins faisant intervenir directement la présentation des épitopes protecteurs par les molécules du CMH (Bona et coll., 1998). En effet, des peptides synthétiques reconnus par les cellules T (CD4 ou CD8) représenteraient les sous-unités idéales d'un vaccin sans danger. Cette approche séduisante présente néanmoins des difficultés d'ordre théorique et pratique. Tout d'abord, en ce qui concerne les peptides reconnus par les CD8, ils ne peuvent être utilisés efficacement comme vaccins parce qu'ils seraient alors internalisés et dégradés dans l'endosome et ne pourraient interagir avec la voie de présentation des molécules de classe I. Pour les réponses impliquant les cellules CD4, la liaison indispensable avec les molécules de classe II se fait plus facilement dans le compartiment acide de l'endosome qu'à la surface de la cellule présentatrice. Ceci implique que la concentration de matériel peptidique à administrer pour provoquer l'activation cellulaire devrait être considérablement plus élevée que celle atteinte lorsque les mêmes éléments sont produits par *processing* intracellulaire. Ensuite les peptides sont de mauvais immunogènes du fait de leur petit poids moléculaire, de leur dégradation et de leur élimination rapides. Pour éliminer ces inconvénients, différents systèmes ont été imaginés comme les « *Immune stimulating complexes* » ou ISCOM (Fernando et coll., 1995), les liposomes (Collins et coll., 1992) et les lipopeptides synthétiques (Deres et coll., 1989). Cependant ces systèmes 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 les virus de la vaccine, de l'hépatite, l'adénovirus, le poliovirus ou encore le colibacille ou des salmonelles. Des techniques d'ingénierie microbienne ont permis d'insérer des oligonucléotides codant pour des épitopes peptidiques dans le matériel génétique de ces vecteurs. Les protéines chimériques ainsi obtenues présentent les épitopes appropriés, elles peuvent être présentées dans les organelles bactériennes ou sur la membrane bactérienne ou être sécrétées par les virus. Des épitopes T ont ainsi été exprimés soit dans des segments variés de gènes codant pour des protéines à fonction « *carrier* » soit à leur extrémité N ou C terminale (Janssen et Tommassen, 1994). L'injection à l'animal a montré que ce type de matériel permet d'obtenir des cellules T sensibilisées spécifiquement aux épitopes désirés et capables de répondre *in vitro* aux peptides exprimés par les molécules chimériques (Freimuth et Steinman, 1990). Il faut signaler que la présence de protéines de transport pourrait constituer un obstacle à une large utilisation dans les vaccins.

Des virus chimériques exprimant des épitopes T ont également été construits. Ainsi un virus Sindbis chimérique codant pour deux épitopes distincts de l'hémagglutinine de l'influenza (HA) s'est montré capable d'induire une réponse CD8 CTL spécifique (Hahn et coll., 1992). De façon similaire, un virus de l'influenza chimérique, exprimant 12 acides aminés dérivés de la boucle V3 du gp120 du VIH, a induit la sensibilisation de précurseurs CTL spécifiques (Li et coll., 1992). L'utilisation de virus chimériques comme vaccins présente l'avantage d'induire une réponse doublement protectrice, contre les épitopes T insérés et contre le virus vecteur lui-même. En contrepartie il y a le risque de provoquer une réponse trop forte contre des antigènes viraux non protecteurs.

Des protéines autologues peuvent également être utilisées comme molécules transporteuses pour délivrer des épitopes T dérivés de protéines hétérologues. Des immunoglobulines recombinantes ont été créées dans lesquelles le segment CDR3 de la région variable de la chaîne lourde est remplacé par différents peptides antigéniques reconnus par les cellules B. De telles chimères Ig-peptides sont capables d'induire la production d'anticorps ou de CTL (Billetta et coll., 1991 ; Lee et coll., 1993 ; Zaghouani et coll., 1992, 1993, 1995). Des Ig enzymatiquement modifiées pourraient aussi représenter une nouvelle approche pour le développement de vaccins (Brumeau et coll., 1996) :

- Des chimères de peptides-MHC classe II. Différentes constructions ont permis de montrer qu'il est possible d'obtenir une réponse au moyen de telles associations (Kozono et coll., 1994 ; Casares et coll., 1998).
- Des chimères de peptides-MHC classe I. L'effet de ces chimères sur les cellules T dépend de leur structure (Mottez et coll., 1995). Il semble que l'état dimérique ou polymérique soit nécessaire à l'activation T, mais qu'un état de non-réponse soit susceptible de survenir pendant 3 jours après la stimulation,

cette non-réponse ayant été attribuée à un défaut de signalisation. Ce procédé ne permet donc pas d'obtenir une réponse reproductible puisqu'il peut conduire suivant les cas à une activation ou un état de non-réponse (Sloan-Lancaster et coll., 1994).

- Des chimères de protéines virales exprimant des peptides dérivés du CMH. Cette approche permettrait d'envisager des vaccins très sélectifs (Mottez et coll., 1995).

On peut envisager la conjugaison de peptides à des ligands de récepteurs de surface des cellules présentatrices. Les épitopes T sont conjugués soit à des anticorps dirigés contre des protéines de surface soit à des ligands de récepteurs de ces protéines de surface. L'internalisation du conjugué dans la cellule est médiée par les récepteurs spécifiques de la protéine transporteuse. A la suite de leur « *processing* » dans les compartiments endosomaux les peptides s'associent au CMH avant d'être transloqués à la membrane.

L'utilisation de DNA nu exprimant des épitopes T peut également être une voie d'approche fructueuse. De nombreuses publications montrent que des constructions plasmidiques permettant l'expression simultanée de gènes correspondant à des antigènes microbiens ou tumoraux et/ou de gènes de lymphokines peuvent générer des réponses humorales et cellulaires de longue durée (Donnelly et coll., 1995). La possibilité de mettre à disposition des vaccins DNA est fort souhaitable car ils seraient stables, et capables d'induire une réponse durable chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte (Bot et coll., 1997).

En conclusion, il est maintenant envisageable de développer des vaccins T n'entraînant pas d'effets secondaires et capables d'induire une immunité cellulaire protectrice contre les virus, les parasites intracellulaires (Wang et coll., 1998) et peut-être des protozoaires. Il est même possible que l'approche vaccinale puisse ainsi devenir actuelle dans les maladies auto-immunes en permettant d'antagoniser des auto-antigènes et de prévenir des rechutes. Finalement, des vaccins contre les tumeurs (Abdelwahab, 1997) pourraient également connaître un grand essor dans les prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDELWAHAB Z, WELTZ C, HESTER D, PICKETT N, VERVAERT C et coll. A phase I clinical trial of immunotherapy with interferon-gamma gene-modified autologous melanoma cells - monitoring the humoral immune response. *Cancer* 1997, **80** : 401-412
- ANTON P, KIRCHNER H, JONAS U, ATZPODIEN J. Cytokines and tumor vaccination. *Cancer Biother Radiopharmaceuticals* 1996, **11** : 315-318
- BEVERLEY PC. Vaccine immunity. *Immunol Today* 1997, **18** : 413-415
- BILLETTA R, HOLLINGDALE MR, ZANETTI M. Immunogenicity of an engineered internal image antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88** : 4713-4717

BLOOM B, ZINKERNAGEL R. Immunity to infection. *Curr Opin Immunol* 1996, **8** : 465-466

BONA CA, CASARES S, BRUMEANU TD. Towards development of T-cell vaccines. *Immunol Today* 1998, **19** : 126-133

BOT A, ANTOHI S, BONA C. Immune response of neonates elicited by somatic transgene vaccination with naked DNA. *Front Biosci* 1997, **2** : 173-188

BRUMEANU TD, CASARES S, HARRIS PE, DEHAZYA P, WOLFI et coll. Immunopotency of a viral peptide assembled on the carbohydrate moieties of self immunoglobulins. *Nat Biotechnol* 1996, **14** : 722-725

CASARES S, BONA CA, BRUMEANU TD. Engineering and characterization of a murine MHC class II-immunoglobulin chimera expressing an immunodominant CD4 T viral epitope. *Protein Eng* 1997, **10** : 1295-1301

COLLINS DS, FINDLAY K, HARDING CV. Processing of exogenous liposome-encapsulated antigens *in vivo* generates class I MHC-restricted T cell responses. *J Immunol* 1992, **148** : 3336-3341

DERES K, SCHILD H, WIESMULLER KH, JUNG G, RAMMENSEE HG. *In vivo* priming of virus-specific cytotoxic T lymphocytes with synthetic lipopeptide vaccine. *Nature* 1989, **342** : 561-564

DONNELLY JJ, FRIEDMAN A, MARTINEZ D, MONTGOMERY DL, SHIVER JW et coll. Preclinical efficacy of a prototype DNA vaccine : enhanced protection against antigenic drift in influenza virus. *Nat Med* 1995, **1** : 583-587

FERNANDO GJ, STENZEL DJ, TINDLE RW, MERZA MS, MOREIN B, FRAZER IH. Peptide polymerisation facilitates incorporation into ISCOMs and increases antigen-specific IgG2a production. *Vaccine* 1995, **13** : 1460-1467

FREIMUTH P, STEINMAN RM. Insertion of myoglobin T-cell epitopes into the *Escherichia coli* alkaline phosphatase. *Res Microbiol* 1990, **141** : 995-1001

HAHN CS, HAHN YS, BRACIALE TJ, RICE CM. Infectious Sindbis virus transient expression vectors for studying antigen processing and presentation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 2679-2683

JANSSEN R, TOMMASSEN J. *PhoE* protein as a carrier for foreign epitopes. *Int Rev Immunol* 1994, **11** : 113-121

KOZONO H, WHITE J, CLEMENTS J, MARRACK P, KAPPLER J. Production of soluble MHC class II proteins with covalently bound single peptides. *Nature* 1994, **369** : 151-154

LEE G, CHAN W, HURLE MR, DESJARLAIS RL, WATSON F et coll. Strong inhibition of fibrinogen binding to platelet receptor alpha IIb beta 3 by RGD sequences installed into a presentation scaffold. *Protein Eng* 1993, **6** : 745-754

LI SQ, SCHULMAN JL, MORAN T, BONA C, PALESE P. Influenza A virus transfectants with chimeric hemagglutinins containing epitopes from different subtypes. *J Virol* 1992, **66** : 399-404

MOTTEZ E, LANGLADE-DEMOYEN P, GOURNIER H, MARTINON F, MARYANSKI J et coll. Cells expressing a major histocompatibility complex class I molecule with a single covalently bound peptide are highly immunogenic. *J Exp Med* 1995, **181** : 493-502

- PORCELLI SA. The CD1 family : a third lineage of antigen-presenting molecules. *Adv Immunol* 1995, **59** : 1-98
- SLOAN-LANCASTER J, SHAW AS, ROTHBARD JB, ALLEN PM. Partial T cell signaling : altered phospho-zeta and lack of zap70 recruitment in APL-induced T cell anergy. *Cell* 1994, **79** : 913-922
- TRON F Vaccination immunology. *Rev Prat* 1995a, **45** : 1478-1483
- TRON F Future vaccines. *Rev Prat* 1995b, **45** : 1514-1519
- WANG R, DOOLAN DL, LE TP, HEDSTROM RC, COONAN KM et coll. Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in humans by a malaria DNA vaccine. *Science* 1998, **282** : 476-480
- ZAGHOUANI H, KRYSTAL M, KUZU H, MORAN T, SHAH H et coll. Cells expressing an H chain Ig gene carrying a viral T cell epitope are lysed by specific cytolytic T cells. *J Immunol* 1992, **148** : 3604-3609
- ZAGHOUANI H, STEINMAN R, NONACS R, SHAH H, GERHARD W, BONA C. Presentation of a viral T cell epitope expressed in the CDR3 region of a self immunoglobulin molecule. *Science* 1993, **259** : 224-227
- ZAGHOUANI H, ANDERSON SA, SPERBER KE, DAIAN C, KENNEDY RC et coll. Induction of antibodies to the human immunodeficiency virus type 1 by immunization of baboons with immunoglobulin molecules carrying the principal neutralizing determinant of the envelope protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 631-635

12

Vaccins nouveaux - Réglementations européennes

Depuis la découverte du premier vaccin contre la variole, des progrès scientifiques majeurs ont transformé l'image des soins préventifs pour les populations du globe. Depuis 1980, 14 vaccins nouveaux ou améliorés sont apparus, complétant la panoplie des premiers vaccins largement utilisés au XX^e siècle. Il s'agit en particulier des combinaisons vaccinales associant les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* de type b, ou l'association des vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B. Les vaccins, médicaments composés de matériels dérivés de micro-organismes, doivent répondre à des exigences particulières de qualité, ils requièrent des essais biologiques pour évaluer leur activité, leur efficacité et leur innocuité (Plotkin et Mortimer, 1994). Depuis quelques années, des modifications concernant l'évaluation et le contrôle ont été introduites dans la réglementation des vaccins et les autorisations de mise sur le marché délivrées par les autorités nationales de Santé publique. L'action des autorités françaises s'inscrit dans la démarche d'harmonisation entreprise à l'échelle européenne, et dans le contexte mondial sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé.

Cadre de la politique vaccinale en France

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 industries s'établissaient tardivement. La tendance actuelle est aux contacts précoces entre autorités de santé, autorités d'enregistrement et industriels (figure 12.1), favorisant le développement d'une démarche de santé publique cohérente.

Comme pour tout médicament, la mise à disposition des vaccins passe par une série de procédures réglementaires appliquées par les fabricants français, fournisseurs pour les programmes de vaccination, et les pouvoirs publics.

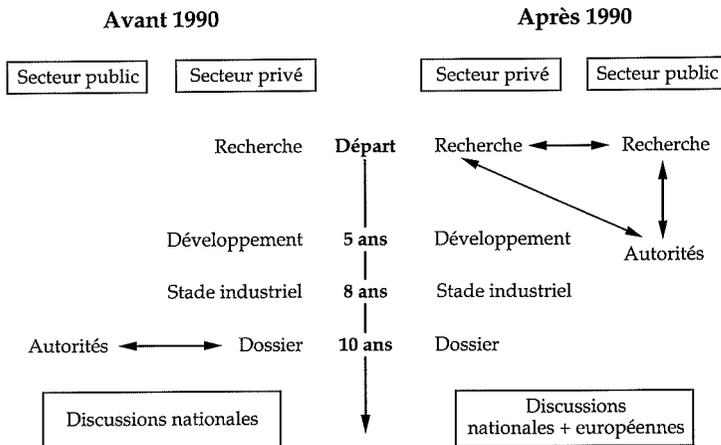


Figure 12.1 : Evolution des relations entre le secteur public et le secteur privé au cours du développement d'un vaccin.

Institutions

La définition de la politique nationale de santé publique française dans le domaine des vaccinations s'entoure des avis de deux instances : le Conseil supérieur d'hygiène publique qui propose au Ministère de la santé toute modification ou nouvelle vaccination, et le Comité technique des vaccinations, au sein duquel peuvent siéger des représentants de l'Agence du médicament, chargé de donner son avis au Ministre chargé de la Santé sur la mise en œuvre des mesures concernant la politique vaccinale, notamment en matière de recommandations ou d'obligations vaccinales. Les informations épidémiologiques sont relayées par la Direction générale de la santé à partir du Réseau national de santé publique, du réseau national télématique, du réseau des médecins sentinelles et des centres nationaux de référence.

Agence du médicament, autorité nationale

Le rôle de l'Agence du médicament, créée par la loi du 4 janvier 1993, est de garantir la qualité des médicaments mis sur le marché, qu'ils soient importés ou fabriqués en France. Son action s'inscrit dans le programme mondial des vaccins et des vaccinations placé sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). En effet, la France a souscrit à la déclaration de l'Assemblée mondiale de la santé réunie en 1992, impliquant l'utilisation exhaustive par tous les Etats membres de vaccins de qualité, conformes aux normes de l'OMS. L'Agence du médicament en tant qu'organisme de contrôle, est compétente pour s'assurer que les fabricants respectent les normes fixées par l'OMS ou la Pharmacopée européenne.

Les vaccins se distinguent des autres médicaments par le fait qu'ils sont obtenus à partir d'organismes vivants et qu'ils possèdent fréquemment une

structure moléculaire complexe. Ils posent donc des problèmes de qualité particuliers en raison de la nature biologique des matériels de départ, du procédé de fabrication, des épreuves nécessaires pour les caractériser. Les mécanismes par lesquels l'autorité nationale française confirme l'assurance de qualité fournie par les fabricants de vaccins, tant sur le plan réglementaire que scientifique, évoluent régulièrement afin de s'adapter aux progrès technologiques.

Agence européenne

Par règlement du conseil des communautés européennes de juillet 1993, une nouvelle institution de l'Union européenne (UE) a été créée : l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA). Cette institution, dont le siège est à Londres, est chargée de la coordination des évaluations scientifiques des médicaments qui font l'objet de procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché, de la surveillance des médicaments autorisés dans l'union, du contrôle des bonnes pratiques de fabrication, des bonnes pratiques de laboratoire et des bonnes pratiques cliniques. Elle est également compétente pour délivrer conseils et informations sur le médicament. L'Agence fait appel aux experts des Etats de l'UE pour assurer l'évaluation dont elle est chargée au sein du comité des spécialités pharmaceutiques.

Lois et décrets

Assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité d'un produit biologique est en priorité de la responsabilité du fabricant, mais c'est à l'autorité sanitaire nationale de chaque Etat membre, participant à un système de certification (OMS, Europe), qu'il incombe d'établir les procédures destinées à garantir que les produits sont conformes aux normes établies. Cette responsabilité s'exerce dans un cadre réglementaire s'appuyant sur une législation appropriée. L'article R-5135 du Code de la Santé publique transpose en droit français la Directive européenne 89-342-CEE du 3 mai 1989 qui prévoit des dispositions spécifiques pour les médicaments immunologiques (vaccins, toxines, sérums) qui imposent le contrôle des médicaments utilisés pour l'immunisation primaire des jeunes enfants ainsi que les médicaments immunologiques nouveaux par leur conception ou leur procédé de fabrication. La loi du 8 décembre 1992 et le décret d'application 94-19 du 5 janvier 1994 prévoient des règles précises sur les précautions à prendre pour les personnes qui manipulent ces produits, par celles qui les administrent aux patients et par les patients eux-mêmes. L'Agence du médicament a entrepris de procéder à la réévaluation et à la validation des autorisations de mise sur le marché délivrées antérieurement au 1^{er} décembre 1976.

Procédures d'enregistrement

Depuis le 1^{er} janvier 1998, deux procédures d'enregistrement sont désormais applicables aux vaccins. La première procédure mise en place, et la plus

novatrice, est sans doute la procédure centralisée issue de la procédure de concertation. Elle présente l'originalité de conduire à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché valable sur l'ensemble du territoire de l'UE. Dans un premier temps seuls les médicaments issus des biotechnologies y étaient obligatoirement soumis (vaccins hépatite B recombinants), mais actuellement les autres médicaments innovants peuvent l'emprunter si les laboratoires le souhaitent. La seconde, issue de la procédure multi-Etats est la procédure de reconnaissance mutuelle d'une première autorisation octroyée par un Etat membre. Ainsi une demande d'autorisation de mise sur le marché obtenue dans un pays doit faire l'objet d'une reconnaissance mutuelle par les autres Etats. Sur la base de l'avis scientifique de l'Agence européenne, une décision d'arbitrage est prise par la commission et transposée en droit national par les Etats concernés.

Certification des vaccins

Comme pour tous les autres médicaments, l'évaluation médico-technique d'un vaccin est l'étape fondamentale préalable à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette évaluation porte sur les aspects pharmaceutique (qualité et sécurité virale) et pharmaco-toxico-clinique conduisant à l'appréciation du rapport bénéfice-risque lié au vaccin faisant l'objet de l'évaluation.

Evaluation médico-technique

La qualité pharmaceutique d'un vaccin est appréciée au regard des caractéristiques des composants du produit, notamment du degré de pureté du principe actif, des modalités de préparation et des caractéristiques de la forme pharmaceutique, et enfin de la reproductibilité et de la stabilité des performances du produit. Tous ces éléments qui doivent faire l'objet de contrôles appropriés, conditionnent la qualité globale d'un médicament immunologique et sa capacité à apporter une dose protectrice, avec chaque unité thérapeutique. Cette qualité devra se vérifier depuis la libération du produit sur le marché jusqu'à la date de péremption.

Bien que la démarche d'évaluation de la qualité pharmaceutique reste identique pour les trois grandes classes de médicaments, chimique, biologique (humaine ou animale), ou ceux contenant un principe actif à base de plantes, certaines spécificités doivent être respectées dans l'analyse de la qualité des vaccins. En effet, on peut définir les vaccins comme des principes actifs d'origine biologique provenant de systèmes de production auxquels participent des organismes vivants. L'évaluation de la qualité d'un médicament biologique est basée sur quelques paramètres fondamentaux.

La matière première de départ du principe actif étant celle d'un système biologique, elle présente une variabilité intrinsèque. L'origine et l'amplitude de cette variabilité doivent être connues et maîtrisées. La matière première de

départ doit être évaluée par des contrôles physico-chimiques et biologiques permettant de mieux connaître ses caractéristiques et d'appréhender sa sécurité virale. En effet, certains agents peuvent être initialement présents dans le matériel de départ (virus humains ou animaux, agents transmissibles non conventionnels comme l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine).

Le procédé de production du principe actif doit permettre d'obtenir un principe actif le plus reproductible possible, malgré la variabilité de la matière première de départ. La reproductibilité globale du vaccin sera d'autant meilleure que le procédé d'obtention est lui-même suffisamment maîtrisé : connaissance exacte du procédé mis en œuvre, des milieux de culture, maîtrise des conditions des cultures cellulaires, validation de ce procédé par analyses de lots. Du point de vue de la sécurité virale, des procédures de contrôle très strictes de l'inactivation doivent être mises en place au cours de la production afin de réduire au maximum les risques de contamination (bactéries, virus ou agents transmissibles non conventionnels, mycoplasmes, levures). Dans le cas des vaccins, en particulier pour ceux apparus il y a une vingtaine d'années, de nombreux principes actifs biologiques sont encore difficiles à définir à l'échelle moléculaire ; aussi restent-ils caractérisés par leur procédé de production.

La caractérisation d'un principe actif biologique diffère de celle des principes actifs issus de la chimie par une plus grande masse moléculaire et une structure globale plus complexe. Il s'agit souvent de mélanges de plusieurs espèces moléculaires pas toujours bien identifiées. La caractérisation de ce principe actif est primordiale. En effet, elle n'est pas exclusivement évaluée par des contrôles physico-chimiques, car il est toujours difficile d'analyser la globalité d'une structure moléculaire, notamment les configurations spatiales de certaines molécules. Des contrôles d'activité biologique sont également mis en œuvre, permettant sur des critères précis de montrer que le produit obtenu *in fine* est bien celui attendu, non seulement en termes d'activité, mais aussi en termes d'impuretés résiduelles (par exemple contaminants protéiques d'extraction dans le cas des vaccins hépatite B recombinants).

La méthodologie d'évaluation de la qualité est établie par le département d'évaluation des produits biologiques de l'Agence du médicament qui fait appel à des experts virologues pour les aspects de sécurité virale, ainsi qu'à des experts ayant compétence en pharmacie galénique et analytique, en purification des protéines, en immuno-hématologie, en biotechnologie.

Pour les vaccins viraux vivants atténués ou inactivés, la sécurité virale est évaluée sur : (i) la base de la caractérisation de la souche virale utilisée (origine, description de l'isolement, de l'adaptation sur lignées cellulaires en vue de la préparation d'un lot de semence virale primaire et de travail, contrôles microbiologiques, notamment virologiques effectués sur les lignées cellulaires utilisées et sur les lots de semence virale) ; (ii) la caractérisation de la lignée cellulaire utilisée pour la production du vaccin (description de la préparation des banques cellulaires primaire et de travail, description de la

préparation d'une banque cellulaire tardive, contrôles microbiologiques, notamment virologiques, effectués sur ces banques) ; (iii) la description du procédé de fabrication et de production du vaccin (inoculation de la banque cellulaire de travail par le lot de semence virale de travail, description des étapes de purification, du mode de régénération et de décontamination des colonnes de chromatographie, contrôles microbiologiques notamment virologiques en cours de production) ; (iv) la description du traitement d'inactivation, dans le cas de vaccins viraux inactivés, et la présentation de l'étude de validation de l'inactivation virale (cinétique d'inactivation).

L'évaluation toxico-pharmaco-clinique comporte, d'une part des essais toxicologiques et pharmacologiques qui comprennent notamment une étude expérimentale d'immunogénicité chez l'animal, et d'autre part des essais cliniques incluant des études d'immunogénicité, de tolérance et d'efficacité chez l'homme.

Autorisation de mise sur le marché

Le dossier de demande d'AMM d'un vaccin expose et argumente les différents aspects de l'évaluation médico-technique selon un format type utilisé au niveau européen. Il est déposé devant la commission d'AMM.

La partie pharmaceutique comprend des informations sur les points suivants : composition, procédé de fabrication et sa validation, contrôle des matières premières, des produits intermédiaires, du produit fini (description des principes actifs, spécifications, données scientifiques), stabilité du principe actif et du produit fini qui va conditionner la durée de vie du produit.

L'ensemble des informations qui documentent la sécurité virale d'un vaccin est présenté conformément aux recommandations européennes (note explicative III/5512/93 : « *Contribution to part II of the structure of the dossier for applications for marketing authorization-viral safety studies* » – december 1994).

Les informations pharmaco-toxico-cliniques présentent les résultats des études requises chez l'animal et les résultats des études cliniques de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité.

Finalement, ce n'est que lorsqu'un avis favorable aura été prononcé par chacun des trois groupes d'évaluation (pharmaceutique, sécurité virale et toxico-clinique) et approuvé par la commission d'AMM que le directeur général de l'Agence du médicament prendra la décision d'octroyer l'AMM du vaccin.

Les services de pharmacovigilance de l'Agence du médicament seront alors responsables de la surveillance et du recensement des effets indésirables après commercialisation du vaccin.

De l'évaluation au contrôle

En France, le Code de la Santé publique dispose que le ministre chargé de la Santé peut, sur proposition de l'Agence du médicament, exiger que les entreprises exploitant des médicaments immunologiques soumettent à l'Agence du médicament des échantillons de chaque lot en vrac et du produit fini avant sa commercialisation, et pendant une durée déterminée. Ainsi, les lots de vaccins destinés au marché français ou à d'autres pays de l'Union européenne, les lots destinés à l'exportation hors de l'Europe ou aux programmes mondiaux de vaccination de l'OMS, sont contrôlés quotidiennement à l'Agence du médicament, ainsi que les séries de lots successifs d'un même vaccin, afin de vérifier la régularité de la production.

Des contrôles peuvent également avoir lieu à la demande des services de l'inspection de l'Agence du médicament qui procèdent aux vérifications des conditions de production des vaccins au regard des bonnes pratiques de fabrication en vigueur, et qui vérifient par ailleurs la conformité aux spécifications des dossiers d'AMM correspondant aux produits.

L'Agence du médicament dispose de laboratoires de contrôle qui lui permettent de vérifier l'activité biologique, la qualité et l'innocuité des vaccins. Ces laboratoires procèdent, de manière indépendante, à une expertise technique du lot de vaccin et à l'examen des pièces technico-réglementaires approuvées dans le dossier d'AMM. Ainsi, il est procédé de manière systématique à l'examen du protocole analytique décrit dans le dossier d'AMM ainsi qu'à l'étude des éléments du dossier de chaque lot de vaccin transmis par l'inspection ou le fabricant. Il s'agit de s'assurer de l'adéquation entre les deux documents, de la validation des méthodes de contrôle (analytiques, biologiques, microbiologiques) et de la présence de procédures suffisamment détaillées pour être reproduites. Elles doivent refléter l'état d'avancement du progrès scientifique et être réactualisées en fonction de la pharmacopée ou norme prise en référence. Lorsque les pièces du dossier de lot et les résultats des contrôles auront été validés, un certificat de libération de lot est délivré par l'Agence du médicament, qui permettra la mise sur le marché du lot de vaccin.

Contrôles en laboratoire

Les contrôles spécifiques pratiqués pour les vaccins (lot final) concernent l'identité, l'activité, la sécurité microbiologique et la stabilité. Les contrôles d'activité peuvent mettre en œuvre des essais *in vitro* pour les vaccins viraux vivants ou des mesures de charge antigénique pour les vaccins inactivés. Des essais d'activité *in vivo* sont également pratiqués chez l'animal pour les vaccins viraux et bactériens.

Comme tous les autres médicaments, les vaccins peuvent être soumis à des essais pharmaco-techniques caractéristiques de la forme pharmaceutique, à l'étude des excipients et des conservateurs ; la recherche d'impuretés, de substances apparentées ou de produits de dégradation, peut être également

pratiquée. Ainsi des contrôles physico-chimiques sont réalisés, soit en routine soit par sondage, et donnent des informations sur les caractéristiques particulières d'une protéine pour certains vaccins. Il peut s'agir aussi de la détermination de l'osmolarité du produit, du pH, de l'humidité résiduelle dans le cas des produits lyophilisés ou de la recherche de molécules comme le conservateur, l'agent d'inactivation, l'aluminium dans les vaccins adsorbés. Des critères de qualité sont également appliqués aux lignées cellulaires diploïdes ou continues utilisées pour la production des vaccins viraux. Différents essais sur animaux sont pratiqués visant, entre autres, à évaluer le pouvoir tumorigène et à vérifier l'absence de contamination par des agents étrangers.

Dans le cas des vaccins viraux vivants, les essais d'identité et d'activité sont très semblables ; ils sont basés sur des méthodes de titrages biologiques dans les systèmes cellulaires adéquats permettant de déterminer le titre infectieux en virus vaccinal par dose humaine par rapport à une préparation de référence. L'activité d'une préparation de référence a été préalablement établie lors d'études collaboratives européennes ou internationales initiées par le Conseil de l'Europe ou l'OMS. Dans le cas de certains vaccins viraux vivants, des épreuves de vérification de l'absence de neurovirulence (vaccin polio Sabin), de viscérotropisme (vaccin fièvre jaune) sont mises en œuvre pour qualifier des lots de semence ou des récoltes virales avant mélange pour constituer un produit vrac final.

Dans le cas des vaccins viraux inactivés, il s'agit d'essais *in vitro* de mesure de la charge antigénique. La plupart du temps ce sont des méthodes immuno-enzymatiques ELISA ou RIA qui sont utilisées permettant de déterminer une teneur en antigène vaccinant par dose humaine. Des méthodes immuno-chimiques reposant sur une liaison sélective, réversible et non covalente entre des antigènes et des anticorps, sont encore utilisées. Il en est ainsi de l'immunodiffusion radiale qui, dans le cas des vaccins grippaux, permet de quantifier la teneur en antigène hémagglutinine respectivement pour les souches H1N1, H3N2 et B.

Pour de nombreux vaccins viraux et bactériens seuls des essais *in vivo* chez l'animal sont applicables. Dans certains cas l'activité du vaccin est déterminée dans un test d'immunogénicité par comparaison de la quantité nécessaire pour induire la formation d'anticorps spécifiques chez l'animal (souris, rat, cobaye) à la quantité nécessaire d'une préparation de référence pour produire le même effet. Ces essais d'activité *in vivo* comportent des critères de validité concernant le choix des animaux et leur répartition en groupes, l'analyse statistique, la détermination des limites de confiance (Pharmacopée européenne, 1997b). Pour certains vaccins bactériens, l'activité est évaluée par détermination de la dose nécessaire pour protéger l'animal contre les effets d'une dose létale de toxine (diphtérie, coqueluche, tétanos) ou d'une dose de virus dans le cas du vaccin antirabique par exemple (test NIH). Cette dose est comparée à celle d'une préparation de référence étalonnée en unités internationales et assurant la même protection.

Dans le cas des vaccins issus de la recombinaison génétique, l'unité de masse n'est pas appropriée pour quantifier l'activité biologique de produits dérivés de l'ADN recombinant : « x » milligrammes d'un même matériel n'ont pas la même activité biologique selon les fabricants.

La comparaison entre les essais *in vivo* et *in vitro* est très difficile, voire impossible (Mire-Suis et coll., 1997). L'inconvénient des méthodes dites de liaison (immuno-essais, récepteur-ligand) est de ne pas mesurer la capacité d'une protéine à induire une réponse biologique. L'inconvénient des tests sur les animaux est d'être soumis à de grandes variations et de soulever des problèmes éthiques et économiques. Certains estiment que les épreuves *in vivo* sont plus appropriées car elles prennent en compte le produit dans sa globalité : biodisponibilité, demi-vie sérique, toxicité. D'autres, au contraire, estiment qu'il est erroné de vouloir estimer l'activité biologique du produit par un test chez l'animal. Les essais biologiques *in vivo* et *in vitro* doivent permettre d'apprécier la régularité de la production ; leurs précision, répétabilité et reproductibilité doivent être évaluées et validées avant introduction en routine.

Des essais de sécurité microbiologique avec recherche et dosage des endotoxines bactériennes et des substances pyrogènes sont entrepris systématiquement. Des tests d'innocuité et de sécurité comme la recherche de toxicité aiguë ou subaiguë, des essais de mutagenèse et de tolérance locale peuvent être mis en œuvre plus sporadiquement. Très récemment le test de toxicité anormale a été supprimé pour certains vaccins de la Pharmacopée européenne pour lesquels d'autres essais d'innocuité sont mis en œuvre par ailleurs. Ce test, abondamment pratiqué dans le passé, à la fois par les fabricants et par les autorités de contrôle, est basé sur le taux de mortalité de souris et de cobayes ayant reçu une dose humaine de vaccin par voie intrapéritonéale. Cependant, l'analyse statistique des très nombreux résultats accumulés par les contrôleurs et fabricants a permis de conclure au manque de sensibilité du test réalisé en dose unique et à un rapport coût (animaux)/bénéfices (rarissimes positifs) défavorable à son maintien (Schwanig et coll., 1997).

Méthodes génétiques, alternatives aux méthodes de contrôle *in vivo*

Une priorité est donnée depuis quelques années au remplacement des essais sur animaux et à l'élimination des réactifs toxiques mis en œuvre dans certaines méthodes. La Commission européenne a déclaré son intention de réduire l'emploi d'animaux d'expérience, chaque fois qu'il est possible, dans les procédés analytiques de la Pharmacopée (article 23, directive 86/609/EEC). Ainsi a été introduite une obligation morale et dans certains pays, légale, d'appliquer la règle des trois R (*the 3R's*) pour « *replace, reduce, refine* ». Ces dispositions ont dynamisé le développement de programmes de recherche et de validation de méthodes et/ou modèles alternatifs aux bio-essais.

Depuis 1991, le Centre européen de validation des méthodes alternatives (ECVAM) a identifié les axes prioritaires, dont le contrôle de qualité des

vaccins incluant les tests de toxicité anormale et spécifique, les tests d'activité des anatoxines diphtérique, tétanique et de la valence coquelucheuse et surtout le test de neurovirulence pratiqué chez le singe pour qualifier chaque lot de vaccin poliomyélitique monovalent entrant dans le vaccin trivalent oral. Actuellement le test de neurovirulence effectué pour chaque type de vaccin poliomyélitique recommande l'utilisation d'une trentaine de singes par essai. Ce nombre a été déterminé de manière à assurer la validité de l'analyse statistique (WHO, 1990 ; Wood et coll., 1994). De nouveaux tests alternatifs ont été envisagés parmi lesquels on peut citer la méthode MAPREC (*Mutant analysis by PCR and restriction enzyme cleavage*) appliquée au contrôle du vaccin polio oral. Il s'agit d'un essai de biologie moléculaire permettant de quantifier les mutations qui peuvent survenir pendant le processus de production de souches de poliovirus Sabin (Chumakov et coll., 1991). Des essais collaboratifs initiés par l'OMS et la Food and drug administration (FDA), auxquels l'Agence du médicament a participé, ont montré la robustesse et la reproductibilité de la méthode rendant possible dans un avenir proche son application au contrôle des lots de vaccin polio Sabin dans un test *in vitro* standardisé.

Toujours pour le vaccin polio, une équipe japonaise a proposé l'établissement d'un nouveau modèle expérimental animal permettant d'identifier les déterminants de la neurovirulence des virus polio (Horie et coll., 1994). Le clonage du gène du récepteur des poliovirus humains a rendu possible l'infection de cellules autres que celles de primates. Des souris transgéniques ont ainsi pu être infectées avec les trois types de poliovirus et reproduire la paralysie poliomyélitique. Il s'agit donc maintenant d'établir les modalités des tests et scores de neurovirulence (Wood, 1997).

La notion de sécurité virale prend une importance scientifique et réglementaire croissante et justifie le développement de méthodologies toujours plus sensibles et spécifiques. Les applications des méthodes de biologie moléculaire seront nombreuses pour les contrôles des vaccins de l'an 2000. Citons en particulier les méthodes de PCR et *nested* PCR (Larzul, 1993) appliquées au contrôle de qualité et de sécurité des médicaments biologiques, ou encore une application de la méthode PCR appelée PERT (*PCR enhanced reverse transcription*) permettant de détecter dans un produit biologique des molécules de *reverse* transcriptase indiquant la présence résiduelle de rétrovirus (Pyra et coll., 1994). Les premiers résultats obtenus par cette dernière méthode montrent une sensibilité de détection très supérieure à celle des essais de *reverse* transcriptase conventionnels (Weissmahr et coll., 1997). Des progrès sont également survenus dans le développement des méthodes d'identification génomique des lignées cellulaires utilisées pour la production des vaccins viraux : méthode de visualisation directe de séquences répétitives d'ADN ; utilisation d'amorces spécifiques de séquences « exon » conservées entre espèces cellulaires permettant d'amplifier des allèles spécifiques intra- ou interespèces ou amplification de certains loci (Stacey et coll., 1997).

Référentiels-Normes

Comme pour toutes les autres classes de médicaments, les normes relatives à la fabrication et aux moyens de contrôle de la qualité des médicaments biologiques étaient, encore récemment, élaborées par les pharmacopées nationales. Il y a une trentaine d'années, lors de la création des institutions européennes, un accord fut signé par les huit Etats fondateurs de la Convention européenne constituant ainsi les principes d'un projet de coopération internationale que constituait l'élaboration d'une Pharmacopée européenne (série des traités européens n° 50). L'objectif de la Pharmacopée européenne est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues, destinées à être utilisées par les professionnels de la santé et, de façon générale, par tous ceux concernés par la qualité des médicaments et la sécurité de leur emploi (Pharmacopée européenne, 1997a). L'existence de ces spécifications facilite la libre circulation des vaccins au sein de l'espace européen et constitue une garantie de qualité pour les produits exportés hors de l'Europe. Une concertation se développe depuis quelques années avec les deux autres grandes pharmacopées mondiales que sont les pharmacopées américaine et japonaise afin de disposer de textes harmonisés dans ces trois pharmacopées (ICH : *International conference on harmonization*).

En ce qui concerne l'exportation des médicaments biologiques vers les pays en développement, il est admis que les recommandations émises par l'OMS dans des rapports techniques généraux ou spécifiques à un vaccin servant de référentiel (OMS, 1992a et b ; WHO, 1995). En effet, la plupart des pays importateurs sur les continents africain, sud-américain ou asiatique ne disposant pas de pharmacopée locale ou étant approvisionnés en vaccins par l'OMS via l'UNICEF se réfèrent aux critères de qualité proposés par l'OMS.

Mise à disposition du public

En France, la plupart des vaccins sont disponibles dans les officines de pharmacie, à l'exception de certains dont la délivrance est réservée à l'usage hospitalier et aux centres de vaccination habilités par arrêté ministériel, notamment dans le cadre de la prévention du voyageur contre les maladies infectieuses endémiques comme la fièvre jaune ou la rage. Certains vaccins destinés à une population cible limitée, en raison d'un risque professionnel ou d'une situation épidémiologique spécifique à une région (encéphalite à tiques sévissant dans l'Est de la France et en Europe de l'Est, encéphalite japonaise pour les voyageurs exposés, leptospirose des égoutiers), font l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation, nominative ou de cohorte, délivrée par l'Agence du médicament.

Europe des vaccins

Le traité de Maastricht, signé 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.

Cadre réglementaire pharmaceutique européen

Il est à noter que les vaccins étaient initialement exclus des dispositions européennes, puis la CEE a finalement souhaité l'adoption de normes techniques spécifiques et un certain nombre de dispositions applicables aux vaccins sont apparues : les règlements d'application générale et obligatoire dans tous les Etats membres sans transposition en loi nationale ; les directives contraignantes en termes de résultats mais pour lesquelles l'Etat membre a le choix du mode d'application ; la recommandation qui n'est pas obligatoire mais qui constitue un avis pressant ; la décision qui est contraignante dans tous ses éléments.

Ces dispositions devraient permettre :

- d'améliorer le degré de protection de la santé publique ;
- la libre circulation des médicaments dans l'espace européen ;
- de tendre vers l'harmonisation de la sécurité, efficacité et sécurité des médicaments ;
- de tendre vers l'harmonisation des essais toxico-pharmaco-cliniques, des étiquetages, de l'information ;
- de tendre vers la clarification des critères de fixation des prix des médicaments au niveau européen ;
- la reconnaissance mutuelle des décisions des Etats membres.

L'inconvénient de cet arsenal juridique est d'être encore lourd à manipuler en raison de la complexité des situations des différents Etats membres ou candidats de l'Union européenne. Ainsi, les vaccins peuvent être selon les Etats classés en liste 1 ou liste 2 (sur prescription médicale ou non). De même, le plus gros problème concerne l'harmonisation des schémas de vaccination qui demeure actuellement mais qui devrait être partiellement résolu dans le futur avec les AMM européennes.

Harmonisation européenne

Dans le domaine des vaccins divers groupes de travail et notamment celui du Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP, Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, Londres) travaillent dans le sens d'une harmonisation accrue. La première étape de cette démarche d'harmonisation a été

l'élaboration d'un référentiel de qualité des vaccins communs aux Européens (Pha1 1rmacopée européenne) suivie de l'identification de six points clés : recommandations vaccinales, schémas de vaccinations, dosages, résumé des caractéristiques du produit, usage rationnel, prix de vente (figure 12.2).

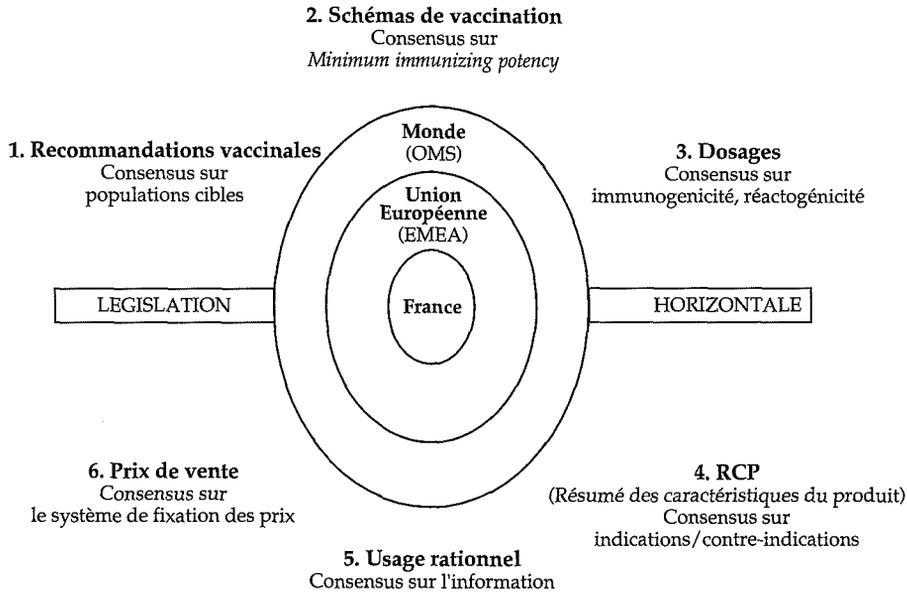


Figure 12.2 : Les six points clés de l'harmonisation européenne en matière de vaccins.

Minimum immunizing potency : dose minimale reconnue efficace pour une classe de produits ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; EMA : Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

Il apparaît que la première étape doit concerner les recommandations, les schémas et dosages pour les vaccins dits « génériques » c'est-à-dire ceux utilisés dans les calendriers de vaccination de la plupart des états membres : DTCoq®, vaccins polio oral et injectable, rougeole-oreillons-rubéole.

Il est admis que l'harmonisation ne peut concerner des produits très spécifiques comme les vaccins hépatite B pour lesquels les procédés de fabrication sont très particuliers à chaque fabricant.

Il y a un consensus pour harmoniser la « *Minimum immunizing potency* » correspondant à une dose minimale reconnue efficace pour une classe de produits, indépendamment de la marque du produit. Il faut savoir que deux éléments fondamentaux interviennent dans cette discussion : l'immunogénicité des produits, qui peut être affectée par un schéma accéléré, et leur réactogénicité qui peut être affectée par l'achèvement du programme (effets

indésirables lors des rappels). Ainsi on reconnaît que les vaccins anti-*Haemophilus* ne peuvent pas pour l'instant faire l'objet de recommandations communes dans la mesure où les protéines porteuses qui servent à les fabriquer sont différentes et que, selon les produits, les recommandations vont de 2 à 3 doses. De même, les nouvelles combinaisons vaccinales sont peu documentées et aucune recommandation ne peut émerger pour l'instant.

Plusieurs exemples de difficultés dans l'obtention de consensus peuvent être cités :

- Cas des vaccins antitétaniques. Un consensus existe concernant la primovaccination mais non pour les rappels chez l'adulte : rappel après 5 doses, tous les 10 ans ou à 50 ans ou pas de rappel après 5 doses effectives. Il n'y a pas non plus d'accord sur la dose minimum de rappel pour l'adulte ; dans ce cas il est plutôt suggéré de se référer à la dose vaccinale réduite qui permet d'obtenir 95 % de séroconversions $> 0,01$ UI/ml.
- Cas des vaccins antidiphtériques. Un consensus existe concernant la primovaccination mais non pour les rappels : par exemple, 2 rappels avant 6 ans avec dose réduite (< 30 UI) aux Etats-Unis. Comme pour les vaccins antitétaniques, il n'y a pas non plus d'accord sur la dose minimum pour le rappel mais il est plutôt suggéré de se référer à la dose vaccinale (réduite) qui permet d'obtenir 95 % de seroconversions $> 0,01$ UI/ml. Chez l'adulte, il n'y a pas d'accord sur le lien entre diminution des anticorps et recrudescence de la maladie, mais, néanmoins, des recommandations existent sur l'utilisation d'un dosage réduit < 30 UI. En cas d'épidémies, on recommanderait l'injection d'une seule dose de rappel pour les enfants de moins de 10 ans ayant déjà reçu une dose ou ayant déjà eu un schéma primaire complet ou dont la dernière dose remonterait entre 1 à 5 ans. Sinon les enfants n'ayant jamais été vaccinés recevraient systématiquement 3 doses et ceux de plus de 10 ans recevraient une dose < 30 UI.
- Cas des vaccins coquelucheux à germes entiers. Le consensus concernant la primovaccination est établi mais en cas d'épidémie européenne il n'y aurait pas de recommandation, mais plutôt incitation à mettre en place un schéma accéléré. Dans la combinaison vaccinale avec le DTCoq, on considère que la valence coqueluche doit être identique en quantité et en qualité ; l'association DT avec le vaccin coquelucheux acellulaire est peu documentée quant à la baisse d'induction d'anticorps antidiphtériques. L'association du vaccin coquelucheux avec le vaccin anti-*Haemophilus* ne semble pas induire de potentialisation ou interférence. On ne dispose encore d'aucune information dans le cas d'association avec les vaccins antiméningococcique ou antihépatite B.

Usage rationnel du médicament

Une directive de 1992 relative à l'harmonisation des notices et étiquetages permet de trouver pour les vaccins les mêmes informations : composition quantitative et qualitative, mode d'administration, péremption et excipients dans la notice.

Transparence des mécanismes de fixation des prix et conditions de remboursement

Il est apparu que de nombreuses différences non conformes aux traités de la CEE concernant les mécanismes de fixation des prix des médicaments existaient dans les Etats membres.

Une directive a été adoptée qui impose la publication des critères de fixation des prix, la motivation des décisions, le respect des délais de fixation des prix pour les industriels et la mise en place d'une banque de données indiquant les prix usine et prix de vente ainsi que le coût de la posologie journalière du traitement. Son objectif est de rendre transparentes les mesures économiques pour les dépenses de santé. Malgré cela, de nombreux problèmes demeurent :

- L'observation de la directive ne signifie pas forcément l'harmonisation des systèmes de réglementation de prix.
- L'harmonisation des systèmes de réglementation de prix ne signifie pas forcément l'harmonisation des prix.
- L'harmonisation des prix de vente ne signifie pas forcément l'harmonisation des taux de remboursement dans la mesure où les systèmes de soins et de couvertures sociales ne sont pas homogènes en Europe.

Législation horizontale

En dehors de réglementations spécifiques aux vaccins, il existe des législations dites « horizontales » du fait qu'elles couvrent un thème commun à plusieurs secteurs. C'est le cas des dispositions législatives sur l'utilisation et la dissémination des Organismes génétiquement modifiés (OGM), sur la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition aux agents biologiques, sur la préservation des espèces biologiques, qui intéressent à la fois la santé, la sécurité sur les lieux de travail et la protection de l'environnement, ainsi que sur la protection des inventions biotechnologiques qui limitent la brevetabilité de la matière vivante. Elles doivent désormais être prises en compte dans le développement 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.

Prospective - « Task Force on Vaccines and Viral Diseases »

Il y a quelques années, à l'initiative de trois commissaires européens, une réflexion sur l'industrie et la recherche en Europe s'est mise en place. Le thème d'une « task force » sur les vaccins est apparu dont les buts sont les suivants : mobiliser et coordonner la recherche sur les vaccins en Europe, apporter une réponse rapide et efficace aux industriels et aux problèmes de société, renforcer la politique de l'Union européenne dans les domaines de la coopération entre le secteur public et le secteur privé, optimiser les ressources des programmes de coopération, et enfin accentuer la participation des Etats

membres dans les programmes de surveillance épidémiologique aux niveaux nationaux et européen.

Développement des vaccins dans l'Union Européenne

L'intérêt de ce thème est évident en matière de santé publique : sur les 50 millions de morts par an dans le monde, 17 millions sont dues aux maladies infectieuses. La vaccination peut prévenir la mort de 3 millions d'enfants par effet direct (protection des individus, baisse du nombre d'individus infectés), mais aussi par effet indirect en limitant la circulation des pathogènes. Les priorités qui se dessinent sont : la lutte contre la rougeole, les infections respiratoires aiguës, le Sida, l'hépatite C, la tuberculose et bien sûr les maladies parasitaires.

L'impact économique de la vaccination est considérable puisque les dépenses de santé de l'Europe de l'Ouest évaluées à 632 billions d'ECU en 1990 sont estimées à 1 340 billions d'ECU en 2025.

Les vaccins prophylactiques permettent d'éviter les maladies et de diminuer les dépenses de santé. L'éradication de la polio devrait permettre l'économie de 1/2 milliard de dollars en l'an 2000 et de 3 milliards de dollars en 2015. Une dépense de 1 dollar pour le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole permet l'économie de 21 dollars et une dépense de 1 dollar pour le vaccin DTCoq permet l'économie de 29 dollars. Il a été estimé que la vaccination faisait tomber de 154 à 21 millions d'ECU le coût du traitement de 20 000 patients atteints d'hépatite B pendant 20 ans.

Les économies générées par la vaccination tiennent compte des heures de travail non perdues et/ou des journées d'hospitalisation épargnées. De ce point de vue et en raison du vieillissement des populations européennes, il semble que les personnes âgées de plus de 65 ans puissent faire l'objet de campagnes de vaccination spécifiques comme par exemple la grippe. Les vaccins thérapeutiques, notamment dans la prévention des cancers, s'avèrent potentiellement générateurs d'économies.

Marché européen du vaccin

Les firmes commercialisant des vaccins ont de plus en plus tendance à se regrouper et la production européenne couvre 65 % des besoins des pays en développement, 90 % des besoins en Europe et 33 % du marché mondial. L'accès au marché des vaccins nouveaux est régulé par l'avancée des recherches dans le secteur privé et public, les autorisations des autorités nationales de santé, le prix et la disponibilité des produits. En fait, les principaux clients des firmes pharmaceutiques sont les systèmes de santé publiques liés aux politiques gouvernementales qui *in fine* auront une influence directe sur la taille du marché du produit. On peut signaler que les prix des vaccins sont plus faibles en Europe qu'aux États-Unis ou au Japon. Le marché mondial des

vaccins représente environ 10 % de celui des produits pharmaceutiques en général et subit une croissance de 12 % par an en Europe alors qu'elle est d'environ 7 % par an dans le monde.

En termes de stratégies, il faut environ 250 millions de dollars et 8 à 12 ans de recherche pour développer un nouveau vaccin. A titre de comparaison, le NIH (*National Institute of Health*, Etats Unis) dépense annuellement 300 millions de dollars pour la recherche. En Europe, du fait de la fragmentation des financements, le montant global des dépenses pour la recherche est difficilement évaluable.

Priorités scientifiques et technologiques en Europe

Le dernier point majeur qui ressort de cette réflexion européenne est la nécessité d'établir des priorités de santé publique, et également de mettre en commun les ressources méthodologiques, scientifiques et techniques dédiées à la recherche sur les vaccins et à l'épidémiologie infectieuse.

Le consensus qui se dessine au niveau européen en termes de santé publique concerne les priorités suivantes :

- Les vaccins contre les maladies infectieuses d'impact socio-économique majeur pour lesquels il faut prévoir une amélioration par la technologie de l'ADN recombinant ou une réduction de doses : grippe, rougeole, diphtérie, tétanos, poliomyélite, parasitoses, infections par le VIH, hépatites C, dengue, infections par le virus respiratoire syncytial, papillome, tuberculose, shigelloses, infections à *Escherichia coli* entéro-toxigéniques, infections à *Helicobacter pylori*.
- Les vaccins contre les cancers et maladies chroniques avec pour but d'obtenir soit la régression des tumeurs, soit de mettre en place une immunothérapie qui induise une réponse de la tumeur puis sa suppression, soit sa prévention par la thérapie génique.

Les priorités scientifiques techniques et organisationnelles portent sur :

- La recherche sur les mécanismes moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire.
- La création d'un « *European mucosal immunology network* » portant sur les animaux transgéniques et la vaccinologie vétérinaire.
- Les innovations technologiques radicales (vaccins ADN, vecteurs, adjuvants, vaccins à base de plantes) ou progressives (combinaisons vaccinales, expérimentation animale avec de nouveaux modèles, sécurité des vaccins et recherche des agents étrangers dans les vaccins).
- Les essais cliniques concernant les maladies à l'impact socio-économique élevé.
- La dynamisation des réseaux d'échanges entre académies et industries.

En conclusion, les progrès de la vaccinologie ont été extrêmement rapides ces dernières années et le potentiel des vaccins pour l'amélioration des soins de

santé à l'échelle mondiale est immense. Parallèlement aux progrès technologiques et à la mondialisation des programmes et des échanges, la mise au point de procédés capables de garantir la qualité des vaccins et des produits biologiques en général a été entreprise. Dans ce domaine, les applications et adaptations des méthodes de biologie moléculaire constituent un progrès considérable.

L'harmonisation européenne des politiques et des efforts scientifiques et techniques en matière de vaccins est conditionnée par les priorités nationales ou régionales, les différences organisationnelles, sociologiques, épidémiologiques. Néanmoins, on estime qu'aucun obstacle définitif ne devrait exister dans la mise en place d'une politique vaccinale commune.

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. European Commission COST/STD initiative. *Vaccine* 1996, **14** : 582-731

CHUMAKOV KM, POWERS LB, NOONAN KE, RONISON IB, LEVENBOOK IS. Correlation between amount of virus with altered nucleotide sequence and the monkey test for acceptability of oral poliovirus vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88** : 199-203

HORIE H, KOIKE S, KURATA T, SATO-YOSHIDA Y, ISE I et coll. Transgenic mice carrying the human poliovirus receptor : new animal model for study of poliovirus neurovirulence. *J Virol* 1994, **68** : 681-688

LARZUL D. La PCR. Un procédé de répllication *in vitro*. Collection Génie Génétique, Technique & Documentation, Lavoisier, Paris, 1993

MIRE-SUIS AR, GERRARD T, GAINES-DAS R, PADILLA A, THORPE R. Biological assays : their role in the development and quality control of recombinant biological products. *Biologicals* 1997, **24** : 351-362

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques. Annexe 1, série de rapports techniques, n° 822, 1992a

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Directives à l'intention des autorités nationales sur l'assurance de la qualité des produits biologiques. Annexe 2, série de rapports techniques, n° 822, 1992b

PHARMACOPEE EUROPEENNE, 3^e édition, 1997a

PHARMACOPEE EUROPEENNE. Textes généraux et analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques. In : Pharmacopée Européenne 3^e édition, 1997b : 293-348

PLOTKIN SA, MORTIMER EA. Vaccines, second edition. WB Saunders Company Ed. Philadelphia, 1994

PYRA H, BONI J, SCHUPBACH J. Ultrasensitive retrovirus detection by a reverse transcriptase assay based on product enhancement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91** : 1544-1548

SCHWANIG M, NAGEL M, DUCHOW K, KRAMER B. Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the European Pharmacopeia. *Vaccine* 1997, **15** : 1047-1048

STACEY GN, HOELTZ H, STEPHENSON JR, DOYLE A. Authentication of animal cell cultures by direct visualization of repetitive DNA, aldolase gene PCR and isoenzyme analysis. *Biologicals* 1997, **25** : 75-85

WEISSMAHR RN, SCHUPBACH J, BONI J. Reverse transcriptase activity in chicken embryo fibroblast culture supernatants is associated with particles containing endogenous avian retrovirus EAV-0 RNA. *J Virol* 1997, **71** : 3005-3012

WHO (World Health Organization). Manual for the virological investigation of poliomyelitis, WHO/EPI/CDS/POLIO/90.1. Expanded Programme on Immunization and Division of Communicable Diseases, WHO, Geneva, 1990

WHO (World Health Organization). Manual of laboratory methods for testing the potency of final vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization, WHO/BLG/95.1. 1995

WOOD DJ. New approaches to oral poliovirus vaccine neurovirulence tests : transgenic mice susceptible to poliovirus and molecular analysis of poliovirus. *Vaccine* 1997, **15** : 341-345

WOOD DL, HEATH AB, MARSDEN SA. A collaborative study of the histopathological evaluation of the WHO neurovirulence test for poliovirus vaccines. *Biologicals* 1994, **22** : 45-51

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 ¹	Après 1990 ²
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

¹ Vallin et Mesle, 1988. ² 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^e 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 prévacculaire 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> ¹
Dosages	Immunogénicité, réactogénicité
Résumé des caractéristiques du produit (RCP)	Indications/contre-indications
Usage rationnel	Information
Prix de vente	Système de fixation des prix

¹ 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 (tumorales 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.

Recommandations

Le groupe d'experts souligne que, pour maintenir et renforcer les effets positifs de la vaccination sur le contrôle des maladies infectieuses, il est primordial de mieux faire connaître et apprécier ses objectifs et diffuser ses modalités pratiques. Pour chaque vaccination, des moyens facilitant sa mise en œuvre doivent être mis à la disposition de chacun des acteurs impliqués. Les réseaux de surveillance sont essentiels au repérage d'affections émergentes et de modifications épidémiologiques des maladies concernées par les vaccinations. Le développement de tout nouveau vaccin doit faire l'objet d'une concertation précoce entre autorités de santé, autorités d'enregistrement et industries, quant à sa place dans le calendrier vaccinal et à la sécurité de son utilisation. Les recherches orientées vers une meilleure compréhension de la réponse immunitaire à l'infection et à la vaccination, ainsi que vers le développement de vaccins actifs par voie non invasive (muqueuse) et l'élargissement du nombre des combinaisons vaccinales, doivent être fortement encouragées.

Informer et promouvoir

RÉAFFIRMER LES OBJECTIFS ET FAIRE VALOIR LES SUCCÈS DE LA VACCINATION AUPRÈS DES MÉDECINS ET DU PUBLIC

La vaccination a pour but de s'opposer aux effets pathogènes des agents infectieux chez un individu et de limiter la circulation et la transmission de ces agents dans la collectivité. La pratique de la vaccination généralisée depuis les années quarante a permis l'éradication du virus de la variole et l'élimination ou la réduction d'incidence de plusieurs maladies infectieuses (diphtérie, tétanos, poliomyélite, rougeole, coqueluche...). Tant que la circulation d'un agent infectieux persiste, il est indispensable de maintenir une couverture vaccinale suffisante dans l'ensemble de la population pour éviter une résurgence de la maladie.

En France, malgré une adhésion massive à la vaccination, certains publics restent réfractaires à la pratique vaccinale, souvent par crainte d'éventuels effets secondaires. Un tel comportement est en partie lié au fait que la peur qu'inspiraient les maladies infectieuses, telles que la diphtérie et le tétanos, a disparu conjointement avec la forte diminution de leur incidence. Or, c'est bien la vaccination qui est responsable de cette diminution, les récentes épidémies de diphtérie en Europe de l'Est en témoignent. Le groupe d'experts recommande une information permanente des médecins et du public sur le bénéfice individuel et collectif de chacune des vaccinations inscrites au calendrier.

RÉHABILITER LE GESTE VACCINAL AUPRÈS DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

L'efficacité des programmes de vaccination repose d'abord sur la motivation des vaccinateurs. La vaccination est un acte très souvent pratiqué par le médecin généraliste. Le groupe d'experts recommande que des documents exposant les bonnes pratiques vaccinales et les contre-indications générales et particulières des vaccinations soient régulièrement remis aux médecins.

L'intérêt des actes de prévention doit impérativement être mis en avant au cours des études médicales, et maintenu tout au long de l'exercice de la médecine de ville et dans le cadre de la médecine du travail, par la formation médicale continue. Le groupe d'experts recommande une valorisation des actes de prévention qui soit réellement de nature à aider à la diffusion de leur pratique dans le corps médical.

Le médecin scolaire, impliqué dans l'éducation pour la santé, doit pouvoir contribuer à la politique vaccinale, en particulier pour le suivi et la mise à jour des vaccinations. Les outils pédagogiques adaptés aux élèves et aux parents devraient permettre d'apporter une meilleure connaissance sur les bénéfices des vaccinations et de rejeter les fausses informations sur les risques encourus. Le groupe d'experts recommande que la médecine scolaire dispose des moyens lui permettant d'assurer son rôle dans la promotion de la vaccination.

ENGAGER CERTAINES ACTIONS DE SANTÉ PUBLIQUE POUR MAINTENIR ET RENFORCER LE STATUT VACCINAL DE LA POPULATION

Le statut vaccinal des personnes semble varier en fonction de plusieurs facteurs : niveau de ressources, région d'habitation, niveau d'information et de culture médicale. Ces inégalités justifient une attention particulière auprès des personnes repérées comme moins bien vaccinées ; elles justifient également de cibler des périodes ou des âges pour faire le point sur leur statut vaccinal et rattraper les lacunes. Dans ce contexte, la révision systématique du statut vaccinal à des âges ou des situations donnés de la vie serait souhaitable :

- chez l'enfant et l'adolescent : à 6-7 ans à l'entrée à l'école primaire, à 11-12 ans au début du collège, à 16-18 ans en début de formation professionnelle ou d'études supérieures ;
- chez l'adulte : à 25-30 ans par la médecine du travail ou la médecine universitaire, au moment du mariage, aux alentours de 50 ans, au moment de la retraite ;
- lors d'une hospitalisation ou de l'entrée dans une institution médicalisée ;
- lors de la mise en évidence d'un facteur de risque (drépanocytose, insuffisance rénale, immunodépression...).

Le parcours vaccinal individuel est souvent méconnu faute d'un support efficace et à jour. Le groupe d'experts recommande qu'un système fiable

capable de garder la trace des vaccinations soit mis en place, et que les organismes de protection sociale participent au suivi des vaccinations.

PROMOUVOIR LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DU CALENDRIER VACCINAL

La vaccination de 80 % des enfants contre la rougeole est suffisante pour réduire l'incidence de la maladie, mais non pour neutraliser le réservoir de virus. Ceci a pour conséquence l'apparition de cas de rougeole parmi les enfants plus âgés ou les adultes, chez lesquels la maladie est plus grave. La situation est comparable pour la rubéole et les oreillons. De plus, l'expérience de nombreux pays et les modélisations mathématiques ont montré l'impossibilité d'éliminer la rougeole avec une seule vaccination même si une couverture vaccinale très élevée peut être atteinte. Une seconde vaccination est donc recommandée pour tous les enfants, au plus tard à 6 ans.

Pour certaines maladies comme la coqueluche, les sujets vaccinés tôt dans l'enfance perdent leur immunité au cours du temps. Ainsi, une augmentation des cas de coqueluche chez des adolescents et des adultes, à même de contaminer des nourrissons non vaccinés pour qui la maladie peut être gravissime, a été récemment notée en France. Ce changement épidémiologique a justifié l'ajout d'un rappel anticoquelucheux à 11-13 ans pour tous les enfants, après la primovaccination (à 2, 3 et 4 mois) et le premier rappel à 18 mois.

Le groupe d'experts recommande que les enjeux des doses additionnelles de vaccination contre la rougeole (avant 6 ans) et contre la coqueluche (à 11-13 ans) soient clairement explicités auprès des vaccinateurs.

Pour envisager à terme l'éradication de l'hépatite B, le taux de couverture vaccinale à atteindre est estimé à 90 %. La vaccination en milieu scolaire entreprise dès 1994 a permis d'atteindre une couverture vaccinale proche de 75 % chez les enfants entrant en classe de 6^e, mais chez les nourrissons elle reste voisine de 30 %, ce qui est encore insuffisant. Pourtant, il est envisageable que la vaccination des nourrissons, dont on sait déjà qu'elle assure une immunité protectrice pendant au moins 15 ans, devienne la seule immunisation contre l'hépatite B au cours de la vie. Universelle, elle permettrait dans 10 ans de mettre un terme à la vaccination de rattrapage des préadolescents, au seuil des situations à risque pour l'hépatite B. Dans le contexte actuel où la responsabilité du vaccin dans l'apparition de premières atteintes démyélinisantes centrales n'a pu être totalement exclue, l'application d'un principe de précaution a conduit les autorités de santé publique à suspendre la vaccination systématique des préadolescents en milieu scolaire où les facteurs prédisposants sont difficilement détectables. Le groupe d'experts recommande que

l'accent soit mis sur l'information de l'intérêt et de l'innocuité de la vaccination contre l'hépatite B chez le nourrisson, et que le maintien de la couverture vaccinale chez les adolescents soit efficacement pris en charge par les médecins traitants.

ÉLARGIR CERTAINES RECOMMANDATIONS VACCINALES

La couverture vaccinale dans certains groupes à risque, tels qu'ils sont définis dans le calendrier vaccinal, est insuffisante. De plus, des circonstances particulières, telles que les situations de précarité ou de marginalité ou les personnes âgées vivant en institution, mériteraient que certaines recommandations vaccinales soient élargies. Chez toutes les personnes âgées de plus de 70 ans, deux vaccinations sont actuellement recommandées, contre la grippe et le tétanos. La vaccination contre la grippe pourrait également être préconisée pour le personnel ou la famille soignant les personnes âgées. Une vaccination contre l'hépatite A est recommandée au calendrier vaccinal pour l'enfant de plus de un an voyageant en zones de forte endémicité ; elle pourrait être également proposée pour les personnes souffrant de certaines affections hépatiques chroniques. L'absence d'anticorps protecteurs contre la diphtérie chez la moitié des personnes âgées de plus de 50 ans justifie le rappel pour les sujets se rendant dans les zones d'endémie. Le groupe d'experts recommande une attention soutenue en ce qui concerne l'application de certaines vaccinations aux sujets individuellement ou collectivement à risque.

Développer les réseaux de surveillance

POURSUIVRE LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES MALADIES FAISANT L'OBJET D'UNE VACCINATION

Pour les maladies faisant l'objet d'une vaccination, un risque de résurgence est toujours possible, compte tenu de la décroissance dans le temps de l'immunité vaccinale, pour certains vaccins, et de la diminution des opportunités de rappels naturels. Une surveillance épidémiologique active doit être maintenue même lorsque l'introduction d'une vaccination généralisée a permis d'éliminer une infection. Le groupe d'experts recommande que tout phénomène lié aux maladies faisant l'objet d'une vaccination, comme les cas groupés de coqueluche, soit notifié au Réseau national de santé publique.

La surveillance des maladies telles que la rougeole, les oreillons et la rubéole est également à développer, en prenant en compte la modification des symptômes cliniques liée au changement de l'âge des personnes infectées, la surveillance de cas chez des sujets vaccinés, et l'apparition éventuelle de variants des

micro-organismes circulant avant la vaccination. Elle devrait inclure une confirmation biologique des cas suspects, car la validité d'une définition purement clinique des cas diminue avec la raréfaction de la maladie. Les outils de surveillance doivent évoluer en fonction des déplacements épidémiologiques. Le groupe d'experts recommande que la surveillance des maladies « infantiles » ne se limite pas aux enfants mais s'étende aux adolescents et aux adultes.

Certaines maladies infectieuses demandent une vigilance particulière dans des populations précises. Ainsi, pour la tuberculose dont le taux d'incidence augmente avec l'âge, ce sont les personnes âgées de plus de 75 ans qui sont les plus touchées. Pour la diphtérie, les voyageurs au retour de zones d'endémie risquent d'être porteurs de bacilles.

IDENTIFIER LES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES NATIONALES DANS LE CADRE DES PROJETS D'HARMONISATION DES VACCINATIONS À L'ÉCHELLE EUROPÉENNE

Dans un avenir proche les politiques de santé devront être discutées au niveau européen, compte tenu de l'existence d'un marché intérieur et d'une Europe de la santé, et au niveau mondial en cohérence avec les recommandations de l'OMS. L'harmonisation des recommandations vaccinales, des schémas de vaccination, voire des dosages des vaccins sera vraisemblablement accélérée avec la mise en place des autorisations européennes de mise sur le marché et leur éventuelle reconnaissance par la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine. Afin que les harmonisations nécessaires puissent être effectuées rationnellement, le groupe d'experts recommande que chaque pays identifie ses caractéristiques épidémiologiques et ses éventuels besoins spécifiques en matière de vaccination.

RENDRE LA VACCINOVIIGILANCE SPÉCIFIQUE DE TOUT NOUVEAU VACCIN

Les effets très rares ou à long terme des vaccins ne peuvent être décelés qu'après une utilisation à grande échelle. La reconnaissance de ces effets peut conduire à des modifications de la politique vaccinale, à la condition toutefois que l'imputabilité au vaccin soit le résultat d'une démarche scientifique rigoureuse. Ainsi, comme ce fut le cas pour les oreillons, on a pu remplacer une souche vaccinale responsable d'effets secondaires trop fréquents par une autre souche moins réactogène. Récemment, la mise en cause du vaccin contre l'hépatite B dans l'apparition d'affections démyélinisantes du système nerveux central vient renforcer la justification d'une vaccinovigilance spécifique. Le groupe d'experts recommande que la mise en route de toute nouvelle vaccination généralisée s'accompagne d'une surveillance au long cours des effets du vaccin qui lui soit spécifiquement adaptée.

Développer des recherches

EVALUER POUR CHAQUE VACCIN LA RELATION ENTRE RÉPONSE IMMUNITAIRE INDUITE ET EFFICACITÉ CLINIQUE, DE MÊME QUE L'IMPACT ÉPIDÉMIOLOGIQUE À LONG TERME

Le statut immunologique des personnes (vaccins reçus, évolution des réponses immunitaires spécifiques au cours de la vie) est mal connu, surtout dans la population adulte. Des études permettant de l'apprécier et d'en évaluer l'impact sur l'expression clinique des infections seraient d'une grande importance dans le cas des vaccins anciens pour lesquels elles n'ont jamais été menées. La relation entre taux d'anticorps et protection clinique mériterait d'être précisée ainsi que les effets de l'âge sur les capacités d'acquérir ou de maintenir une réponse immunitaire efficace.

Des efforts devraient être consacrés au développement de tests (*in vivo* ou *in vitro*) permettant de mesurer l'efficacité protectrice de vaccins tels que coqueluche, hépatite B ou tuberculose et également de tout vaccin candidat.

Le groupe d'experts recommande de promouvoir le développement d'études de modélisation permettant la prévision des effets d'une stratégie vaccinale, la détermination des niveaux de couverture vaccinale à atteindre pour optimiser l'immunité de groupe et l'impact à long terme d'une vaccination.

PROMOUVOIR TOUTES LES AVANCÉES SUSCEPTIBLES DE SIMPLIFIER LE CALENDRIER VACCINAL

Toutes les avancées scientifiques ou technologiques susceptibles de permettre une simplification du calendrier vaccinal ou une diminution du nombre nécessaire de rappels vaccinaux sont à promouvoir. La possibilité d'administrer plusieurs valences en une seule injection constitue un progrès pour atteindre les objectifs de couverture vaccinale. Ainsi, la préparation d'un vaccin hexavalent associant la composante hépatite B aux autres vaccins du nourrisson devrait favoriser l'augmentation de la couverture vaccinale contre l'hépatite B.

Le principe de conjugaison appliqué au vaccin contre le pneumocoque devrait permettre son administration au nourrisson pour la prévention des méningites, des otites moyennes aiguës et des pneumonies. L'intégration d'un vaccin conjugué antiméningocoque à une combinaison antipneumocoque et anti-*Haemophilus influenzae* de type b constituerait le vaccin antiméningite par excellence.

Les vaccins combinés sont indispensables et contribueront certainement à une meilleure couverture vaccinale, mais leur efficacité et leur innocuité doivent être vérifiées, même s'ils résultent de l'association de vaccins qui se sont

montrés efficaces et sûrs individuellement. Il serait important de disposer de modèles animaux ou cellulaires permettant de tester rapidement les nouveaux vaccins combinés.

Afin que les prérequis intéressant la recherche, le développement et les considérations de santé publique puissent être confrontés sans retard, le groupe d'experts recommande que le développement d'une préparation vaccinale, *a fortiori* s'il s'agit de l'application d'une recherche innovante, fasse le plus tôt possible l'objet d'une concertation entre l'industrie, les autorités de santé et les autorités d'enregistrement.

DÉVELOPPER LA RECHERCHE DE VACCINS À ADMINISTRER PAR VOIE NON INVASIVE

Le développement des politiques vaccinales serait facilité par l'existence de vaccins administrables par voie non invasive, en particulier la voie muqueuse. En effet, la voie muqueuse est une possibilité d'avenir pour l'administration d'un nombre accru de vaccins intéressant les systèmes digestif, respiratoire et uro-génital.

Le développement rationnel de vaccins actifs par voie muqueuse mobilise de nombreuses disciplines, comme la génétique moléculaire des agents pathogènes, la biologie cellulaire et l'immunologie. Des vaccins vivants atténués et/ou recombinés, des vaccins inactivés ou sous-unités pourraient être administrés par voie nasale ou orale. Le groupe d'experts recommande de promouvoir des essais cliniques afin de tester les vecteurs et les adjuvants les plus prometteurs pour l'application des antigènes vaccinaux au niveau des muqueuses.

L'utilisation de tels vaccins, surtout ceux destinés à la voie orale ou nasale qui sont susceptibles d'être disséminés, implique la mise en place de nouvelles règles de bonne pratique concernant l'observance et l'authentification des vaccinations. Le groupe d'experts recommande que les moyens de contrôler la distribution au public des vaccins administrés par voie muqueuse soient étudiés. Une mesure minimum serait que leur délivrance fasse obligatoirement l'objet d'une prescription.

IDENTIFIER LES OBSTACLES AU RESPECT DES RECOMMANDATIONS VACCINALES

Des recrudescences ou des flambées épidémiques récentes de maladies infectieuses supposées « sous contrôle » ont reposé avec acuité le problème des insuffisances de la couverture vaccinale. Des recherches médico-sociales auprès des acteurs et des utilisateurs de la vaccination ont pu mettre en évidence certains facteurs freinant la mise en œuvre concrète d'une politique vaccinale donnée (Comité français d'éducation pour la santé en particulier

pour les vaccinations rougeole-oreillons-rubéole et hépatite B). Le groupe d'experts recommande que les interactions entre les facteurs déterminant les pratiques effectives des usagers et des acteurs de la vaccination soient analysées, et que leur impact sur la couverture vaccinale soit évalué.

DÉVELOPPER LES ÉVALUATIONS MÉDICO-ÉCONOMIQUES AVANT ET APRÈS LA MISE EN ROUTE D'UNE VACCINATION

L'analyse médico-économique peut apporter des éléments décisionnels cruciaux en matière de politique vaccinale (le système de santé peut ou ne peut pas se permettre telle vaccination du fait d'autres priorités ; le rapport coût-efficacité de telle stratégie vaccinale est meilleur que pour telle autre...). En cela, ce type d'évaluation doit faire partie des arguments conduisant à l'adoption de nouveaux vaccins dans le calendrier vaccinal au même titre que le contexte épidémiologique, l'organisation du dispositif de soins et celle de la vaccinovigilance. Pour remplir complètement leurs objectifs, les évaluations médico-économiques doivent être intégrées très tôt dans la réflexion et au moment même de la réalisation des essais cliniques pour les nouveaux vaccins. Actuellement, les avancées méthodologiques en matière de standardisation des outils d'évaluation médico-économique devraient renforcer la validité et la comparabilité des évaluations.

Le groupe d'experts recommande d'entreprendre des études médico-économiques nationales concernant les vaccins déjà introduits (la comparaison des rapports coût-bénéfice respectifs des programmes visant à éradiquer la rougeole et de ceux visant à la contrôler ; le bénéfice d'une vaccination antipneumococcique à l'occasion de la vaccination antigrippale ou d'un rappel antitétanique ; le bénéfice des stratégies utilisant pour la coqueluche les vaccins acellulaires, dont les prix sont supérieurs mais qui entraînent moins d'effets secondaires) et de développer une expertise médico-économique pour tout nouveau vaccin.

Communications

COMMUNICATIONS

Eradication de la poliomyélite

Le poliovirus, virus neuropathogène transmis par voie digestive, est l'agent causal de la poliomyélite paralytique qui se caractérise par des paralysies flasques aiguës (PFA) irréversibles, mortelles dans 10 % des cas, associées à une atrophie musculaire de la zone paralysée.

Deux vaccins, le vaccin antipoliomyélique injectable (VPI), composé de virus inactivés, et le vaccin oral (VPO), constitué de souches virales atténuées, ont été intensivement utilisés dès leur mise à disposition, ce qui a permis de réduire considérablement le taux de morbidité dans les pays industrialisés. Il pouvait atteindre 1 cas pour 2 700 habitants lors des dernières grandes épidémies des années cinquante (Strebel et coll., 1992) et est passé à moins de 1 cas pour 10 millions dans les années soixante-dix (figure 1) (Minor, 1992).

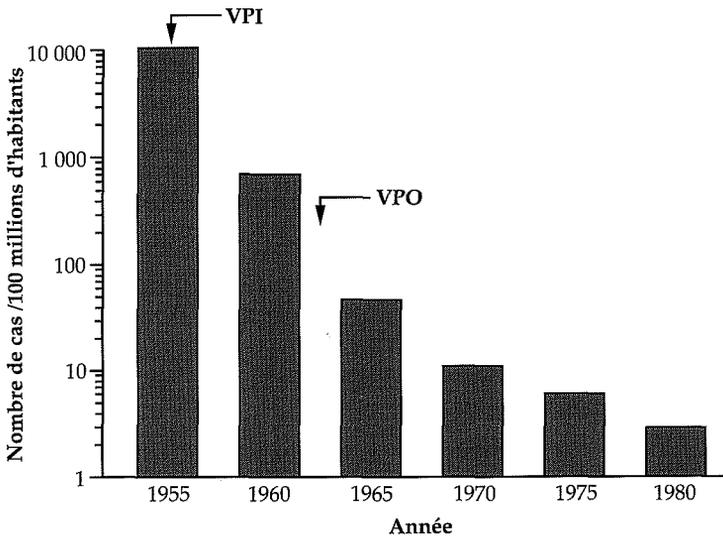


Figure 1 : Incidence de la poliomyélite aux Etats-Unis de 1955 à 1980. Effet dû à l'introduction du vaccin inactivé (VPI) et du vaccin oral (VPO).

L'efficacité des vaccins disponibles et l'importance des données biologiques réunies sur le poliovirus ont permis à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de lancer en 1988 un programme de vaccination visant à éradiquer la poliomyélite paralytique pour l'an 2000 (WHO, 1988). Depuis, des progrès considérables ont été réalisés en vue d'améliorer la couverture vaccinale

mondiale. La première étape du programme consiste à éliminer du globe les cas de maladie dus à la circulation des souches sauvages. Elle pourrait être atteinte au début du troisième millénaire et c'est ainsi que l'éradication de la poliomyélite a été certifiée en 1994 sur le continent américain (Hull et coll., 1997). Il s'agit maintenant de mettre sur pied des campagnes intensives de vaccination et de surveillance dans les régions où sévit encore la maladie (en particulier en Afrique et en Asie du Sud-Est). La dernière phase du programme vise à arrêter toute vaccination après la disparition du virus sauvage mais cet objectif se heurte à de nombreux problèmes pratiques et théoriques liés à l'emploi des souches atténuées du VPO, outil privilégié de l'éradication.

L'ensemble des données présentées dans ce texte laisse entrevoir les effets bénéfiques que l'on peut attendre de l'emploi intensif du VPO, mais montre que des études supplémentaires sont indispensables avant d'envisager l'arrêt de la vaccination. Il est aussi nécessaire de concevoir au préalable la méthodologie et les outils de contrôle permettant de certifier sur le long terme l'élimination de cet entérovirus neuropathogène.

Histoire naturelle de la maladie

Le poliovirus est un entérovirus de la famille des *Picornaviridae* (*pico* = petit ; *RNA* = acide ribonucléique), il présente trois sérotypes (types 1, 2 et 3). C'est un virus non enveloppé dont la capside à symétrie icosaédrique est composée de 60 copies de chacune des 4 protéines structurales (VP1 à VP4). Les boucles protéiques exposées à la surface de la capside sont responsables des trois sites antigéniques reconnus par les anticorps neutralisants (Blondel et coll., 1995).

Le virus pénètre par les muqueuses du pharynx et de l'intestin (figure 2). Les sites primaires de la réplication virale sont les amygdales pharyngiennes, les plaques de Peyer de l'intestin grêle et probablement les cellules épithéliales des muqueuses correspondantes (Sabin, 1956 ; Bodian, 1959). Le virus est retrouvé dans les sécrétions oropharyngiennes et dans les selles, très tôt après l'infection et pendant plusieurs semaines.

Le poliovirus, entérovirus neurotrope, atteint rarement le système nerveux central (SNC) et même les souches de poliovirus sauvages les plus pathogènes ne provoquent la maladie neurologique que chez environ 1 % des sujets infectés par voie digestive (Melnick, 1996). En revanche, il se multiplie sans induire de manifestation clinique notable dans le tractus digestif de la plupart des personnes qui l'ont ingéré, comme l'indique le diagnostic sérologique de l'infection en période épidémique. Sa multiplication induit l'établissement d'une immunité homotypique durable aussi bien sérique que locale et cette mise en place d'une immunité intestinale contrôle les risques d'infection ultérieure.

La mise au point à la fin des années cinquante de deux vaccins efficaces contre la poliomyélite a été liée à la mise en évidence de l'immunité sérique capable

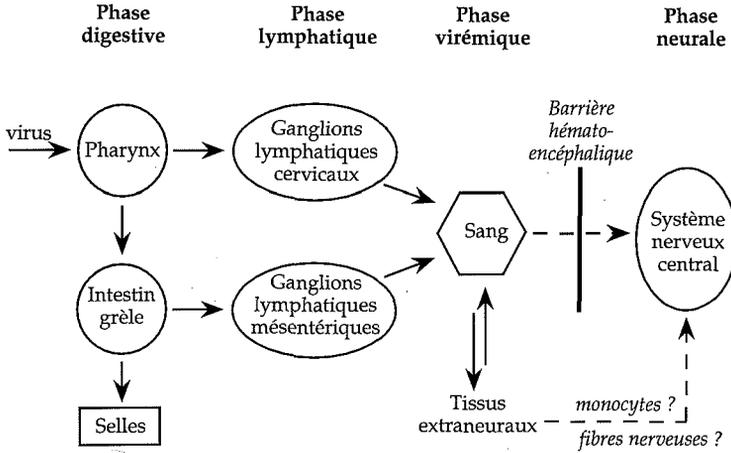


Figure 2 : Pathogenèse de la poliomyélite.

de protéger la personne infectée contre toute atteinte neurologique, et à la découverte des trois types sérologiques de poliovirus ne conférant pas de protection croisée.

Vaccins

Le premier vaccin, injectable (VPI) a été mis au point par Jonas Salk à partir de souches sauvages pathogènes inactivées par le formol (Salk, 1955). Ce vaccin est efficace et très sûr (on peut l'employer chez les immunodéficients) mais, même sous sa forme optimisée, il nécessite des injections régulières de rappel (tableau 1). Il induit essentiellement une immunité sérique mais peu, voire aucune, immunité locale. Il n'a de ce fait qu'un effet très limité sur la multiplication intestinale, sur l'excrétion du virus, et donc sur le nombre potentiel de porteurs du virus.

Le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) a été conçu par Albert Sabin peu de temps après le VPI grâce à la sélection de souches virales atténuées appartenant aux trois sérotypes (souches Sabin 1, 2 et 3) (Sabin, 1985). Le singe, naturellement sensible aux trois sérotypes, a été longtemps le seul animal permettant d'évaluer le caractère pathogène pour l'homme, mais actuellement des lignées de souris transgéniques porteuses du récepteur humain au poliovirus ont été produites et constituent un modèle animal plus aisé (Ren et coll., 1990). L'atténuation des souches du VPO réduit leur capacité d'atteindre le SNC de l'homme ou d'y proliférer mais elles restent capables de se multiplier dans l'intestin ce qui leur confère la propriété d'induire une immunité durable aussi bien sérique que locale. La présence d'une immunité intestinale inhibe la multiplication et l'excrétion des virions

Tableau 1 : Principaux avantages et inconvénients des vaccins poliomyélitiques inactifs (VPI) et oral (VPO), (Minor, 1992 ; WHO, 1995 ; Melnick, 1996 ; Dowdle et Birmingham, 1997).

	Avantages	Inconvénients
VPI	Innocuité idéale : utilisable chez les sujets immunodéficients et immunosupprimés Utilisé en combinaison avec d'autres vaccins injectables (DTP)	Immunité à durée limitée nécessitant des rappels réguliers Très faible immunité intestinale, donc peu d'effet sur la circulation du virus Onéreux
VPO	Immunité durable (humorale et locale) Immunité intestinale limitant la circulation du virus Peut être administré par du personnel peu qualifié Peu coûteux	Instabilité génétique et phénotypique (rars cas de PPAV ¹ ; transmission par contact de souches non certifiées) Taux de séroconversion plus faible dans certaines conditions (saison des pluies ; diarrhée ; interférences avec autres entérovirus ; allaitement et anticorps maternels) Déconseillé chez les sujets immunodéficients (PPAV ¹ ; excrétion à long terme chez certains d'entre eux) Inactivé par la chaleur (chaîne du froid stricte)

¹ PPAV : poliomyélite paralytique associée à la vaccination.

ce qui contribue à limiter la circulation du poliovirus par diminution du nombre d'excréteurs potentiels. Cette propriété explique l'intérêt d'utiliser le VPO dans un but d'éradication.

Mais l'inconvénient majeur du VPO est lié à la variation génétique des souches vaccinales (Minor, 1992). En effet, en se multipliant chez les sujets vaccinés ces souches perdent leur caractère atténué et pourraient ainsi être à l'origine de nouvelles souches pathogènes et se disséminer dans l'environnement. Ce caractère pathogène est un des facteurs à l'origine des rares cas de « poliomyélite paralytique associée à la vaccination » (PPAV), maladie au cours de laquelle des souches de poliovirus d'origine vaccinale sont retrouvées dans les selles et/ou dans le SNC des patients. La majorité des personnes affectées par une PPAV ne souffrent pas de déficit immunitaire majeur car des anticorps antipoliovirus sont présents chez 80 % d'entre elles. Il est d'autre part important de noter que cette maladie iatrogène se déclare aussi bien chez les individus vaccinés récemment avec le VPO que chez les individus non vaccinés vivant au contact de vaccinés sains. Pour 2,5 millions de doses de VPO administrées on dénombre environ 1 cas de PPAV (Strebel et coll., 1992 ; Minor, 1992), mais ce nombre peut atteindre dans certaines circonstances 1 cas pour 200 000 doses (Strebel et coll., 1994). On peut par ailleurs noter que la souche Sabin 1 n'est que rarement impliquée dans la PPAV (12 % des cas), alors que les souches Sabin 2 et 3 sont respectivement responsables de 42 % et 46 % des cas (Strebel et coll., 1992, 1994).

Les souches isolées des cas de PPAV mais aussi de vaccinés sains présentent le plus souvent un caractère pathogène. Ce fait est généralement lié à des mutations ou même des réversions vers le génotype sauvage (Equestre et coll., 1991 ; Almond et coll., 1985 ; Otelea et coll., 1993). Il arrive aussi fréquemment que des interactions génétiques (recombinaison) interviennent dans l'intestin humain entre souches vaccinales de différents sérotypes et entre les souches virales et des souches virales apparentées (poliovirus sauvage ou même autres entérovirus) (Furione et coll., 1993 ; Georgescu et coll., 1995 ; Guillot et coll. résultats non publiés). Ces différents aspects de la dérive génétique des souches du VPO devront être pris en compte dans le cadre des activités de surveillance visant à certifier l'éradication du poliovirus.

Données biologiques en faveur de l'éradication

Contrairement à beaucoup d'autres virus qui échappent au système immunitaire de l'hôte grâce à leur aptitude à la variation antigénique, le poliovirus se distingue par une structure antigénique relativement stable et seuls trois sérotypes ont été jusqu'à maintenant mis en évidence. L'interaction de la capsid virale avec le récepteur cellulaire pourrait en être responsable en impliquant des contraintes structurales n'autorisant que trois sérotypes (Harber et coll., 1995). Des variants antigéniques naturels, souches de poliovirus sauvage différant des souches du VPO par quelques déterminants antigéniques, ont quelquefois été mis en évidence au cours d'épidémies, comme en Finlande en 1985 ou en Israël en 1988 (Dowdle et Birmingham, 1997). Ces différences antigéniques ont sûrement facilité dans un premier temps la dissémination de ces variants naturels au sein de populations insuffisamment immunisées. Cependant, les campagnes de vaccination intensives qui ont suivi ont rapidement éradiqué les souches impliquées, apportant ainsi la preuve d'une protection croisée suffisante entre les souches du VPO et ces variants antigéniques.

La stabilité antigénique relative du poliovirus est garante de l'efficacité durable des vaccins utilisés et de plus les souches du VPO sont capables de stopper la transmission du virus en réduisant le nombre de porteurs potentiels. L'homme est le seul réservoir naturel essentiel de cet agent pathogène (Sabin, 1985 ; Dowdle et Birmingham, 1997). Normalement, l'excrétion de virus chez des personnes infectées naturellement, ou vaccinées avec le VPO, ne dure pas plus de 2 mois. Cependant, l'éventualité d'une excrétion prolongée de virus chez des individus infectés chroniquement doit être considérée avant d'envisager l'arrêt de la vaccination. Les études sur l'excrétion de poliovirus sauvage en période d'épidémie et sur celle de la souche vaccinale indiquent que le poliovirus est éliminé des selles des personnes immunocompétentes dans les premiers mois qui suivent l'infection (ou la vaccination). Néanmoins, des périodes d'excrétion pouvant aller jusqu'à sept ans ont été observées exceptionnellement chez des individus immunodéficients ayant reçu le

VPO. Il est donc nécessaire de déterminer, grâce à des études systématiques, la propension des sujets atteints d'immunodéficiences diverses à excréter à long terme des entérovirus et d'évaluer le risque qu'ils puissent entretenir la circulation de souches vaccinales de poliovirus après l'arrêt de la vaccination.

Les données concernant l'absence de réservoir naturel du poliovirus autre que l'homme et les effets de la vaccination par le VPO sur la circulation virale constituent les bases scientifiques essentielles prises en compte par l'Assemblée mondiale de la santé (WHO, 1988) pour envisager la possibilité d'éradiquer la poliomyélite et son agent. Mis à part le danger éventuel de voir les souches du VPO circuler à long terme chez les immunodéficients et/ou chez les vaccinés, il est en effet raisonnable de penser que le simple fait de limiter considérablement le nombre d'individus susceptibles d'héberger le virus, grâce à ce vaccin oral, puisse créer les conditions favorables à l'arrêt de la vaccination.

Stratégies engagées

Les stratégies mises en œuvre par l'OMS en 1988, pour aboutir à la disparition du virus comportent deux phases : stopper la circulation de souches sauvages grâce à l'emploi massif de VPO, puis mettre en place une stratégie pour cesser la vaccination orale responsable de la dissémination des souches vaccinales dans l'environnement. Il conviendra ensuite de se donner les moyens de contrôler la disparition de l'espèce virale.

La première étape qui vise à éliminer tous les cas de poliomyélite dus aux souches sauvages et donc, implicitement, à faire disparaître tous les génotypes viraux qui circulent à l'heure actuelle (autres que ceux du VPO), s'avère réalisable. En effet, malgré de nombreuses conditions défavorables (climat, hygiène), la poliomyélite naturelle a été éradiquée du continent américain depuis presque 6 ans ; le dernier cas a été déclaré le 23 août 1991 au Pérou (de Quadros et coll., 1997). La stratégie suivie actuellement dans les pays en développement s'inspire directement de cette première expérience : vaccination d'au moins 90 % des enfants de moins de 1 an, journées nationales de vaccination visant à vacciner tout enfant de moins de 5 ans sans considération d'immunisation préalable, vaccination systématique « porte à porte » (campagnes de ratissage) dans les zones problématiques où subsistent des cas de poliomyélite. Ces efforts ont d'ores et déjà abouti à vacciner au niveau mondial entre 80 % et 85 % des enfants avec 3 doses de VPO, alors que la couverture vaccinale n'était que de 5 % à 10 % en 1970 (Hull et coll., 1997).

Le bilan de ces campagnes ne peut être évalué que grâce à la mise en place d'un réseau de surveillance virologique (accrédité par l'OMS) capable de recenser et d'étudier au niveau local ou régional tout cas de paralysie flasque aiguë (PFA) se produisant chez un enfant de moins de 15 ans (y compris le

syndrome de Guillain-Barré), et tout cas présumé de poliomyélite diagnostiqué par un médecin. L'efficacité de ce réseau réside entre autres dans la capacité des laboratoires impliqués à identifier le poliovirus mais également à différencier souches sauvages et souches vaccinales. Ces compétences font nécessairement appel à des technologies sophistiquées (anticorps monoclonaux, hybridation moléculaire, amplification en chaîne par polymérase, polymorphisme de taille des fragments de restriction) issues directement de la recherche fondamentale (Hull et coll., 1997). Même en l'absence de poliovirus sauvage, le réseau de surveillance doit être en mesure de repérer, étudier et notifier annuellement au moins 1 cas de PFA pour une population de 100 000 personnes âgées de moins de 15 ans. Cette fréquence correspond en effet à la fréquence moyenne d'apparition de PFA due à un virus autre que le poliovirus sauvage (entérovirus 71 ou souche du VPO par exemple) ou à toute autre cause (Hull et coll., 1997). Le système de surveillance des PFA a été étendu actuellement à 119 pays, grâce à la mise en place de 60 laboratoires nationaux, 16 laboratoires régionaux et 6 laboratoires spécialisés.

L'augmentation considérable de la couverture vaccinale mondiale est à l'origine d'une baisse significative du nombre de cas de poliomyélite au poliovirus sauvage déclarés, qui est passé de 35 251 cas en 1988, à 6 798 cas en 1995. L'OMS considère cependant que, malgré l'amélioration des réseaux de surveillance, seuls 10 % des cas sont encore effectivement déclarés (Hull et coll., 1997). Aussi paraît-il délicat de prédire à l'heure actuelle le délai nécessaire pour certifier l'éradication au niveau mondial des souches sauvages de poliovirus.

Si cette première phase du programme d'éradication paraît néanmoins en bonne voie, les stratégies à mettre en œuvre pour la seconde étape qui vise à éradiquer l'espèce virale et mettre fin à la vaccination, ne sont pas encore arrêtées. Faut-il stopper la vaccination avec le VPO, progressivement, région par région, sérotype par sérotype, ou brusquement ? Une phase transitoire où l'on ferait appel exclusivement au vaccin inactivé a été évoquée, mais l'application de cette stratégie au niveau mondial s'avère difficile à réaliser. La circulation importante dans la nature des souches vaccinales ayant contribué à l'éradication des souches sauvages posera, dans tous les cas, des problèmes spécifiques délicats à résoudre.

Obstacles à l'éradication

L'éradication du poliovirus sera plus difficile à réaliser que celle du virus de la variole (1978). En effet, le VPO est thermolabile, et plusieurs doses sont nécessaires pour assurer une couverture efficace contrairement au vaccin antivariolique. L'évaluation de la couverture vaccinale exige un suivi systématique des individus vaccinés. Les marques de scarification étaient une preuve de la vaccination antivariolique mais les pourcentages de personnes

immunisées avec le VPO ne peuvent être appréciés que par sondages sérologiques. D'autre part, l'infection par le poliovirus est le plus souvent bénigne ou inapparente, ce qui rend malaisé un suivi strict du virus dans la nature et favorise le maintien de réservoirs de virus difficiles à circonscrire et maîtriser.

Il arrive que pendant la circulation des souches vaccinales dans la population, des souches sauvages particulièrement virulentes soient sélectionnées. La mise en évidence d'une souche d'origine vaccinale de type 1 neuropathogène, ne présentant pas moins de 71 mutations par rapport à la souche originale Sabin 1 alimente ces inquiétudes (Georgescu et coll., 1994, 1997). Cette souche qui, d'après sa dérive génétique circulait depuis 6 à 12 mois, a été probablement contractée par le patient atteint de PPAV au contact d'un autre individu, excréteur asymptomatique. Ce problème pourrait être particulièrement grave dans les pays en développement où les campagnes de vaccination de masse ne tiennent que médiocrement compte de l'état des défenses immunitaires des vaccinés et où sévit en général une forte prévalence d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Ces obstacles qui, d'après les résultats obtenus sur le continent américain, semblent dans un premier temps surmontables, pourraient cependant s'avérer plus problématiques au moment de s'assurer de la disparition du virus.

Au moment de l'arrêt de la vaccination, les souches pathogènes qui seront excrétées par les derniers vaccinés risquent d'infecter les nouveau-nés ou tout individu non immunisé. Est-ce que les anticorps maternels seront suffisants pour protéger ces nouveau-nés contre la maladie paralytique ? Aussi paraît-il souhaitable, au moins pendant la période immédiate qui suivra l'arrêt du VPO, de protéger ces individus avec le vaccin inactivé (VPI). Cependant, si le VPI protège contre la maladie neurologique, il n'influe que marginalement sur la multiplication du poliovirus dans l'intestin humain (Nedelcu et coll., 1997). On peut craindre alors que la chaîne de transmission des souches issues du VPO ne soit entretenue par ces nouveaux porteurs asymptomatiques. Est-ce que la densité de ces derniers sera assez faible pour limiter la circulation du virus ? Les seules prévisions épidémiologiques disponibles, issues de modèles mathématiques de simulation, indiquent néanmoins que 5 ans après le dernier cas de poliomyélite, la probabilité qu'un poliovirus sauvage circule de manière silencieuse dans une population de 200 000 habitants, est encore de 0,1 % à 1 % (Eichner et Dietz, 1996). Bien qu'il soit nécessaire de compléter ce type d'études, il s'avère déjà souhaitable que les contrôles visant à rechercher et caractériser le virus soient poursuivis de façon systématique pendant de nombreuses années après la disparition des souches sauvages et après l'arrêt du VPO. Une surveillance des milieux hydriques devrait être ainsi envisagée dans les pays en voie de développement où la qualité de l'approvisionnement en eau demeure le problème majeur de santé publique. Une attention particulière est également requise dans certains pays industrialisés où les populations

ont été en majorité immunisées avec le VPI. La faible immunité intestinale induite par ce vaccin pourrait en effet favoriser la circulation silencieuse de poliovirus.

En conclusion, il semble raisonnable de penser que la circulation des souches de poliovirus d'origine sauvage pourra être totalement contrôlée. En revanche, plus de réflexions et de recherches sont indispensables avant d'envisager l'arrêt de la vaccination avec les souches atténuées et certifier la disparition de l'espèce virale. Une surveillance à long terme capable non seulement d'analyser tous les cas de PFA mais également de mettre en évidence la circulation silencieuse de poliovirus d'origine vaccinale devra être mise en œuvre. Il s'avère d'autre part souhaitable que, pendant la période qui précédera la certification officielle de la disparition du virus, tous les nouveau-nés puissent être immunisés avec le VPI. Les campagnes de vaccination contre la poliomyélite pourraient être utilisées pour contribuer à améliorer la couverture vaccinale globale. Par ailleurs, ce projet participe dès à présent à la consolidation des compétences des réseaux de surveillance virologique des pays en développement, par l'intermédiaire de liens étroits établis entre laboratoires de contrôle et laboratoires de recherche (Tangerman et coll., 1997).

Radu Crainic

*Epidémiologie moléculaire des entérovirus
Institut Pasteur, Paris*

BIBLIOGRAPHIE

ALMOND JW, WESTROP GD, CANN A, STANWAY G, EVANS DMA et coll. Attenuation and reversion to neurovirulence of the Sabin poliovirus type-3 vaccine. In : Vaccines 85, LERNER A, CHANOCK RM and BROWN F Eds. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, 1985 : 271-283

BLONDEL B, COUDERC T, PAVIO N, COLBERE-GARAPIN F. Biologie moléculaire du poliovirus. *Ann Institut Pasteur/Actualités* 1995, 6 : 86-99

BODIAN D. Poliomyelitis : pathogenesis and histopathology. Viral and Rickettsial infections of men, 3rd edition, RIVAS TM and HORSTALL FL Eds. Lippincott, Philadelphia, 1959 : 479-498

DE OUADROS CA, HERSH BS, OLIVE JM, ANDRUS IK, DA SILVEIRA CM, CARRASCO PA. Eradication of wild poliovirus from the Americas – Acute flaccid paralysis surveillance, 1988-1995. *J Infect Dis* 1997, 175 : S37-S42

DOWDLE WR, BIRMINGHAM ME. The biologic principles of poliovirus eradication. *J Infect Dis* 1997, 175 : S286-S292

EICHNER E, DIETZ K. Eradication of poliomyelitis : when can one be sure that poliovirus transmission has been terminated ? *Am J Epidemiol* 1996, 143 : 816-822

EQUESTRE M, GENOVESE D, CAVALIERI F, FIORE L, SANTORO R, PEREZ-BERCOFF R. Identification of a consistent pattern of mutations in neurovirulent variants derived from the Sabin vaccine strain of poliovirus type 2. *J Virol* 1991, **65** : 2707-2710

FURIONE M, GUILLOT S, OTELEA D, BALANANT J, CANDREA A, CRAINIC R. Poliovirus with natural recombinant genomes isolated from vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Virology* 1993, **196** : 199-208

GEORGESCU MM, DELPEYROUX F, TARDY-PANIT M, BALANANT J, COMBIESCU M et coll. High diversity of poliovirus strains isolated from the central nervous system from patients with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Virol* 1994, **68** : 8089-8101

GEORGESCU MM, DELPEYROUX F, CRAINIC R. Tripartite genome organization of a natural type 2 vaccine nonvaccine recombinant poliovirus. *J Gen Virol* 1995, **76** : 2343-2348

GEORGESCU MM, BALANANT J, MACADAM A, OTELEA D, COMBIESCU M et coll. Evolution of the Sabin type 1 poliovirus in humans : characterization of strains isolated from patients with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Virol* 1997, **71** : 7769-7780

HARBER J, BERNHARDT G, LU HH, SGRO JY, WIMMER E. Canyon rim residues, including antigenic determinants, modulate serotype-specific binding of polioviruses to mutants of the poliovirus receptor. *Virology* 1995, **214** : 559-570

HULL HF, BIRMINGHAM ME, MELGAARD B, LEE JW. Progress toward global polio eradication. *J Infect Dis* 1997, **175** : S4-S9

MELNICK JL. Enteroviruses : polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In : Fields Virology, vol 1. FIELDS BN, KNIPE DM, HOWLEY PM, Eds. Raven publishers, Philadelphia, 1996, 655-712

MINOR PD. The molecular biology of poliovaccines. *J Gen Virol* 1992, **73** : 3065-3077

NEDELCU IN, STREBEL PM, TOMA F, MOROEANU BS, COMBIESCU M et coll. Sequential and combined use of inactivated and oral poliovirus vaccines - Dolj district, Romania, 1992-1994. *J Infect Dis* 1997, **175** : S241-S246

OTELEA D, GUILLOT S, FURIONE M, COMBIESCU AA, BALANANT J et coll. Genomic modifications in naturally occurring neurovirulent revertants of Sabin 1 polioviruses. *Dev Biol Stand* 1993, **78** : 33-38

REN R, COSTANTINI F, GORGACZ EJ, LEE JJ, RACANIELLO VR. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor : a new model for poliomyelitis. *Cell* 1990, **63** : 353-362

SABIN AB. Pathogenesis of poliomyelitis : reappraisal in the light of new data. *Science* 1956, **123** : 1151-1157

SABIN A. Oral poliovirus vaccine : history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. *J Infect Dis* 1985, **151** : 420-436

SALK JE. Consideration in the preparation and use of poliomyelitis virus vaccine. *JAMA* 1955, **1548** : 1239-1248

STREBEL PM, SUTTER RW, COCHI SL, BIELLIK RJ, BRINK EW et coll. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 1992, **14** : 568-579

STREBEL PM, AUBERT-COMBIESCU A, ION-NEDELCU N, BIBERI-MOROEANU S, COMBI-ESCU M et coll. Paralytic poliomyelitis in Romania, 1984-1992. Evidence for a high risk of vaccine-associated disease and reintroduction of wild virus infection. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 1111-1124

TANGERMANN RH, COSTALES M, FLAVIER J. Poliomyelitis eradication and its impact on primary health care in the Philippines. *J Infect Dis* 1997, **175** : S272-S276

WHO (World Health Organization). Forty-first World Health Assembly : global eradication of poliomyelitis by the year 2000. WHO, Geneva, 1988

WHO (World Health Organization). Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine : a prospective evaluation in Brazil and the Gambia. World Health Organization Collaborative Study Group on Oral Poliovirus Vaccine. *J Infect Dis* 1995, **171** : 1097-1106

Avenir du vaccin grippal

La grippe est une maladie multiforme qui doit être distinguée des autres infections d'étiologie variée et de gravité plus faible responsables de syndromes grippaux. Seuls les examens biologiques permettent de poser le diagnostic avec certitude. Néanmoins, par recoupements entre les données épidémiologiques et les confirmations virologiques, il est possible d'estimer que chaque hiver, selon les virus en circulation, de 5 à 30 % de la population totale sont atteints par la vraie grippe. Les virus en cause sont multiples, ils comptent trois types (A, B et C) se divisant en sous-types, qui se subdivisent eux-mêmes en mutants successifs. Ces virus se propagent en suivant les saisons froides et les mêmes virus s'observent généralement à quelques mois d'intervalle dans les pays de l'hémisphère Nord et dans ceux de l'hémisphère Sud. Dans la majorité des cas, il s'agit de variants de sous-types déjà en circulation et vis-à-vis desquels il peut exister un certain niveau d'immunité protectrice résiduelle ; l'épidémie ne concerne donc que la fraction insuffisamment immune de la population. En revanche une pandémie peut intervenir lors de l'émergence d'un nouveau sous-type n'ayant pu induire de réponse immunitaire chez aucun individu.

Effets pathogènes directs et indirects du virus épidémique

Suivant les caractéristiques du patient et du virus en cause, divers tableaux cliniques et des degrés variables de gravité peuvent être observés dans la maladie grippale. Généralement il s'agit d'une infection systémique avec fièvre, sentiment de malaise, douleurs articulaires et musculaires. Une pneumonie primitive foudroyante peut même intervenir ; rare au cours des épidémies « normales », cette forme a été fréquente au cours de certaines pandémies meurtrières comme celle de 1918-1919. Bien que la responsabilité du virus ne soit pas toujours facile à reconnaître, une infection grippale est également susceptible d'aggraver une insuffisance cardiaque, de décompenser un diabète ou d'aggraver un état asthmatique comme le montrent plusieurs observations et surtout des travaux convaincants d'épidémiologie. C'est ainsi que pendant les épidémies de grippe des pics de mortalité impressionnants sont observés pour certaines autres causes (cardio-vasculaires, respiratoires chroniques). Enfin le virus de la grippe est capable de sensibiliser l'organisme à des surinfections bactériennes, particulièrement celles dues au pneumocoque, au staphylocoque ou à *Haemophilus influenzae*. Ce fait explique l'effet protecteur de la vaccination antigrippale vis-à-vis de la pneumonie ou des otites aiguës chez les enfants (Clements et coll., 1995).

Grippe pandémique

Les pandémies correspondent à l'apparition d'un nouveau sous-type de virus vraisemblablement introduit à partir d'un réservoir animal dans la population humaine. Il ne rencontre aucune barrière immunitaire et peut donc frapper tous les sujets qui le rencontrent (Hannoun, 1995), ainsi la pandémie de 1918 fit plus de 20 millions de morts en quelques mois. Lors de cet épisode, la maladie tuait souvent de façon foudroyante par une atteinte purement virale du poumon excluant une efficacité potentielle des antibiotiques s'il y en avait eu de disponibles à cette époque. Or les conditions de 1918 pourraient se reproduire. En effet, il existe des réservoirs de virus chez les animaux, en particulier les oiseaux. La dernière menace de pandémie, enrayée à Hong-Kong à la fin de l'année 1997, avait pour origine un virus de poulet (Belsche, 1998 ; Marwick, 1998), qui pourrait s'être montré directement pathogène chez l'homme sans passage préalable chez un hôte intermédiaire (Cohen, 1997 ; Claas et coll., 1998 ; Suarez et coll., 1998). De plus, ces virus nouveaux ont la possibilité de se propager beaucoup plus vite grâce aux déplacements accrus et accélérés des individus.

Vaccins d'aujourd'hui

L'utilisation du vaccin antigrippal, introduit en France en 1953, est restée confidentielle jusqu'à la pandémie de grippe de Hong-Kong qui toucha notre pays en 1969. Tous les vaccins utilisés aujourd'hui sont inactivés, mais selon les fabricants ils sont à base de virus entier ou fractionné ou encore de sous-unités vaccinantées séparées. Ils contiennent un représentant de chacun des trois types et sous-types en circulation : A(H1N1), A(H3N2) et B (tableau 1). Le virus se modifiant sans cesse, la composition du vaccin est révisée chaque année par un comité d'experts de l'OMS en fonction des données épidémiologiques les plus récentes recueillies grâce aux réseaux de médecins sentinelles (Hannoun et coll., 1989) associés à un réseau de laboratoires nationaux et internationaux sous la supervision de l'OMS et des autorités nationales. Ces réseaux permettent d'assurer une détection précoce des épidémies, d'en identifier l'agent avec précision, d'en suivre la progression et d'en déterminer les caractéristiques et le comportement clinique. La surveillance apporte aussi des éléments indispensables à l'évaluation de la bonne utilisation du vaccin (Hannoun, 1993) et du suivi des campagnes de vaccination.

Les nombreuses études destinées à évaluer le bénéfice individuel apporté par la vaccination montrent que la protection conférée est d'autant plus significative que les effets considérés sont plus sévères (ordre croissant de gravité : infection, complications, hospitalisation, pneumonie, décès). Il n'est pas raisonnable de demander une protection totale au vaccin antigrippal, néan-

Tableau 1 : Les souches retenues dans la composition des vaccins depuis 1994.

		1994	1995	1996	1997
Sous-type A (H1N1)	A/Singapore/6/86 (= A/Taiwan/1/86)	X	X	X	
	A/Bayern/7/95				X
Sous-type A (H3N2)	A/Shandong/9/93	X			
	A/Johannesburg/33/94		X		
	A/Wuhan/359/95 (= A/Nanchang/933/95)			X	X
Type B	B/Panama/45/90	X			
	B/Beijing/184/93 (= B/Harbin/7/94)		X	X	X

moins sa capacité de réduire dans des proportions très importantes les conséquences les plus graves et les coûts sociaux de la maladie est bien documentée (Fedson et coll., 1975 ; Nichol et coll., 1994 ; Ohmit et Monto, 1995).

Les vaccins actuels sont très bien tolérés. Les effets locaux tels que rougeur, sensation douloureuse ou induration ne sont pas différents de ceux observés avec les préparations placebo et sont fonction des excipients. Une réaction fébrile légère et transitoire peut apparaître chez de très rares sujets mais ne représente qu'un inconvéniement mineur. Tous les soupçons qui pouvaient faire penser à une responsabilité du vaccin dans des phénomènes neurologiques à long terme ont été démentis par les études approfondies effectuées pour les éprouver (Hurwitz et coll., 1981 ; Kaplan et coll., 1982 ; Roscelli et coll., 1991).

Plusieurs des états pathologiques (insuffisance rénale ou cardiaque, maladies allergiques) considérés autrefois comme des contre-indications vaccinales représentent en fait des indications positives, et les femmes enceintes peuvent être vaccinées. Le vaccin est inactivé et ne pose donc pas de problème non plus pour les sujets immunodéprimés, hormis le risque d'une efficacité insuffisante. Dans le cas particulier des sujets infectés par le VIH la vaccination n'est pas formellement recommandée en raison d'observations relatant une augmentation de la charge virale à la suite de l'immunisation (Glesby et coll., 1996). Cette augmentation n'est pas durable et ne semble pas dangereuse, mais, en l'absence de recul sur sa signification, elle doit inciter à la prudence. Enfin, chez des sujets présentant une allergie identifiée aux protéines de l'œuf, une épreuve préalable de sensibilité spécifique doit être pratiquée par injection intradermique d'une petite quantité de vaccin.

Vaccins de demain

Des arguments très forts incitent à trouver une alternative à l'utilisation des œufs embryonnés pour la production du vaccin antigrippal. En effet, cette

méthode ne pourrait répondre à une urgence et est très exigeante en moyens industriels. De plus, il semble qu'en raison des passages en série sur œuf, la structure du virus cultivé diffère de celle du virus sauvage contre lequel il convient de produire une immunité spécifique et solide.

L'utilisation de cultures cellulaires qui permet de produire un virus identique au virus initial serait une solution à ces problèmes, en particulier celui de la production massive de vaccin en cas de pandémie. Jusqu'à présent le virus ne pouvait s'adapter qu'aux cellules primaires de rein de singe d'accessibilité très problématique. L'utilisation de la trypsine pourrait modifier cette situation car elle permet de sensibiliser au virus divers types de cellules souches pouvant être cultivées indéfiniment par passages continus et donnant des rendements acceptables (Merten et coll., 1995).

D'autres recherches s'intéressent aux vaccins vivants atténués. Il s'agit d'obtenir un degré d'atténuation suffisant pour éviter des réactions vaccinales exagérées mais permettant l'induction d'une infection asymptomatique assez intense pour provoquer un niveau d'immunité suffisant. Les méthodes utilisées sont la création par mutagenèse suivie de sélection de mutants thermosensibles (ts) et les passages répétés sur œuf ou en culture cellulaire à basse température (33 et 29 °C) dits « ca » pour *cold adapted* (Massaab, 1967). Les résultats récents avec des mutants « ca » sont assez encourageants pour avoir justifié des essais à grande échelle et ce vaccin destiné aux enfants est en voie d'introduction aux Etats-Unis. L'utilisation de la voie nasale pourrait représenter un apport très positif pour faciliter l'introduction d'une vaccination dans cette tranche de population (Belshe et coll., 1998).

Une voie d'avenir est peut-être l'utilisation comme vaccin d'ADN nu portant les gènes codant pour les antigènes protecteurs, à condition que les résultats prometteurs obtenus sur l'animal se confirment et que les objections théoriques concernant l'injection d'un ADN étranger soient levées. Les avantages pourraient être une plus large spécificité et une mobilisation des mécanismes de l'immunité cellulaire avec induction de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques, mais le problème de la variation antigénique du virus ne serait pas résolu.

Stratégies de prévention

La politique vaccinale vis-à-vis de la grippe épidémique est similaire dans la majorité des pays d'Europe occidentale avec des variantes mineures (Nicholson et coll., 1995). Il s'agit de protéger les sujets considérés comme hautement susceptibles de développer une maladie grave menant à l'hospitalisation. En France, le vaccin est recommandé aux personnes âgées ou atteintes de déficiences organiques diverses les exposant à des complications ou des formes mortelles. Il est fourni gratuitement à toute personne de plus de 70 ans, aux

pensionnaires des maisons de retraite et des institutions accueillant des malades chroniques, ainsi qu'aux patients de tous âges, y compris les enfants au-dessus d'un an, qui souffrent de l'une des huit maladies de longue durée considérées comme facteurs de risque grave (tableau 2).

Tableau 2 : Affections de longue durée qualifiant pour la prise en charge du vaccin grippal.

-
- Cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque ou valvulopathie graves
 - Accident vasculaire cérébral invalidant
 - Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif
 - Forme grave d'une atteinte neuromusculaire dont une myopathie
 - Diabète insulino-dépendant ou non, ne pouvant être équilibré par le seul régime
 - Mucoviscidose
 - Insuffisance respiratoire, asthme
 - Sida (aujourd'hui la vaccination n'est pas formellement recommandée, dans l'attente d'informations plus complètes sur ses effets sur la charge virale sanguine)
-

En cas de pandémie, le problème est complexe, car il faut se donner les moyens de reconnaître et de contrer une pandémie dangereuse sans se laisser tromper par des apparences de danger. Des recommandations ont déjà été élaborées au niveau européen et plusieurs comités d'experts sont au travail dans divers pays, dont la France, pour délimiter les axes principaux d'action à entreprendre en cas d'alerte. Dans l'intervalle entre les pandémies, la seule action possible mais essentielle est la surveillance épidémiologique. Les précédentes expériences, en 1968 par exemple, ont montré qu'il se passait parfois 6 mois ou plus avant qu'un virus apparu dans un pays écarté puisse être reconnu comme un véritable variant dangereux. Il convient donc de renforcer la surveillance à l'échelle internationale pour une protection collective (Anonymous, 1994), de s'assurer des moyens de lancer sans délai une production massive de vaccin et de préparer une campagne d'information publique permettant l'utilisation rationnelle du vaccin produit. Il serait indispensable de vacciner les personnels médicaux et les autres catégories d'adultes apportant des services vitaux, de même que les familles et contacts des sujets à risque. En effet, le vaccin reste la seule arme efficace pour prévenir la grippe car l'activité antivirale de l'amantadine ou la rimantadine est limitée et leur faible utilisation n'encourage pas la constitution de stocks.

Vaccination des sujets n'appartenant pas aux groupes « à haut risque »

Si la vaccination des sujets à haut risque est une précaution de première nécessité, il s'agit de préserver la santé et même la vie de ces sujets, la vaccination des personnes qui ne relèvent pas de ces catégories est plus discutable. Faut-il conseiller ou déconseiller la vaccination à des personnes qui veulent seulement éviter les désagréments de la saison hivernale ? Le vaccin est certes en mesure de leur apporter cette tranquillité, mais doivent-elles pour autant se faire vacciner chaque année ? Les études entreprises sur ce sujet n'ont pas montré d'effets négatifs : les vaccinations antigrippales répétées (jusqu'à plus de 20 fois pour certains sujets) ne font pas apparaître de sensibilisation ou de réactions anormales, seulement une réactivité, mesurée par les taux d'anticorps, qui s'émeuse un peu. Cependant, la protection clinique est bonne, un travail américain de 1988 (Keitel et coll.) avait déjà démontré que chez des personnes âgées une meilleure protection était obtenue chez les sujets vaccinés régulièrement tous les ans, en comparaison avec d'autres vaccinés à intervalles irréguliers. Il n'y a donc pas non plus d'argument majeur pour déconseiller la vaccination des adultes sains. C'est finalement une décision personnelle vis-à-vis d'une vaccination de confort, facultative. Il n'en serait évidemment pas de même en cas de pandémie où, selon les caractères du virus, l'enjeu pourrait être vital.

La vaccination pour préserver la force de travail est aussi un sujet controversé. De nombreuses entreprises proposent la vaccination gratuitement à leurs employés. Cette mesure ne rencontre souvent en France qu'un succès médiocre. S'agit-il d'une mesure prise en faveur de l'individu ou de sa capacité de travail ? Elle ne doit certainement pas être présentée sur le même niveau que la vaccination des sujets à risque. L'objectif n'est pas ici d'ordre médical ou de santé publique, mais de l'ordre des convenances personnelles.

La situation des membres des professions de santé est toute différente. Toutes les personnes en contact professionnel avec des malades, quel qu'en soit le niveau, du chef de service à l'aide-soignante ou à l'employé administratif, sont particulièrement exposées aux contagions. On ne pense pas toujours au cas de la grippe et pourtant il est important : risque de contagion accru, nécessité d'assurer le service, même et surtout en cas d'épidémie, responsabilité quant au rôle de vecteur de virus vers des sujets souffrant d'autres affections et qui peuvent être contaminés par le personnel. Autant de raisons pour justifier la vaccination. Comme dans le cas d'autres professions, le vaccin est le plus souvent proposé par l'hôpital (mais pas aux médecins de ville), mais cette recommandation est peu suivie. Quelques sondages en milieu hospitalier en France donnent des pourcentages de personnel vacciné de l'ordre de 5 % à 20 % selon les villes. Un sondage rapide effectué au mois d'octobre il y a quelques années auprès de médecins appartenant à un réseau de surveillance

de la grippe, donc par définition informés et motivés, avait donné un pourcentage de 24 %. Mais 20 % de plus avaient répondu qu'ils allaient le faire dans les prochains jours !

Claude Hannoun

Professeur honoraire à l'Institut Pasteur, Paris

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. 7th European Meeting on Influenza and its Prevention, Berlin, September 1993. *Eur J Epidemiol* 1994, **10** : 447-526
- BELSHE RB. Influenza as a zoonosis : how likely is a pandemic ? *Lancet* 1998, **351** : 460-461
- BELSHE RB, MENDELMAN PM, TREANOR J, KING J, GRUBER WC et coll. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998, **338** : 1405-1412
- CLAAS ECJ, OSTERHAUS ADME, VAN BEEK R, DE JONG JC, RIMMELZWAAN GF et coll. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998, **351** : 472-477
- CLEMENTS DA, LANGDON L, BLAND C, WALTER E. Influenza-A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day-care. *Arch Ped Adolesc Med* 1995, **149** : 1113-1117
- COHEN J. The flu pandemic that might have been. *Science* 1998, **277** : 1600-1601
- FEDSON D S, WAJDA A, NICHOL JP, HAMMOND GW, KAISER DL, ROOS LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* 1975, **270** : 1956-1961
- GLESBY MJ, HOOVER DR, FARZADEGAN H, MARGOLICK JB, SAAH AJ. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996, **174** : 1332-1336
- HANNOUN C, DAB W, COHEN JM. A new influenza surveillance system in France : the Île-de-France « GROG ». 1. Principles and methodology. *Eur J Epidemiol* 1989, **5** : 285-293
- HANNOUN C. The importance of surveillance in the control of influenza. *Can J Infect Dis* 1993 **4** : 263-266
- HANNOUN C. La grippe. *Ann Inst Pasteur/Actualités* 1995, **6** : 30-36
- HURWITZ ES, SCHONBERGER LB, NELSON DB. Guillain-Barré syndrome and the 1978-1980 influenza vaccine. *N Engl J Med* 1981, **304** : 1557-1561
- KAPLAN JE, KATONA P, HURWITZ ES. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1978-1980 and 1980-1981. Lack of association with influenza vaccine. *J Am Med Assoc* 1982, **248** : 698-700
- KEITEL WA, CATE TR, COUCH RB. Efficacy of sequential annual vaccination with inactivated influenza virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1988, **127** : 353-364

MARWICK C. Investigators present latest findings on Hong-Kong « bird flu » to the FDA. *J Am Med Assoc* 1998, **279** : 643-644

MASSAAB HFJ. Adaptation and growth characteristics of influenza virus at 25 °C. *Nature* 1967, **213** : 612-614

MERTEN OW, HANNOUN C, MANUGUERRA JC. Production of influenza virus in cell culture for vaccine preparation. In : *Vaccine : novel strategies in design and production*, COHEN S and SHAFFERMAN A Eds. Plenum Press, 1995 : 141-151

NICHOL KL, MARGOLIS KL, WUORENA J& T VON STERNBERG J. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994, **331** : 778-784

NICHOLSON K, SNACKEN R, PALACHE AM. Influenza immunization policies in Europe and the United States. *Vaccine* 1995, **13** : 365-369

OHMIT SE, MONTO AS. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type-A and type-B seasons. *Int J Epidemiol* 1995, **24** : 1240-1248

ROSELLI JD, BASS JW, PANG L. Guillain-Barré syndrome and influenza vaccination in the US Army, 1980-1988. *Am J Epidemiol* 1991, **133** : 952-955

SUAREZ DL, PERDUE ML, COX N, ROWE T, BENDER C et coll. Comparisons of highly virulent H5N1 influenza A viruses isolated from humans and chickens from Hong-Kong. *J Virol* 1998, **72** : 6678-6688

Vaccination contre la varicelle

La varicelle est la manifestation clinique de l'infection primaire par le virus varicelle-zona (VZV). Après la guérison, ce virus ubiquitaire demeure sous forme latente dans l'organisme et sa réactivation est la cause du zona. Un vaccin vivant antivarielle a été développé au Japon dans les années soixante-dix (Takahashi et coll., 1974 ; Takahashi, 1996). Il était disponible en Europe depuis 1984 (André, 1985), mais son usage était restreint au milieu hospitalier. Une nouvelle formulation de ce vaccin vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans quelques pays de la Communauté européenne. Cette donnée nouvelle incite à s'interroger s'il convient de l'introduire dans le calendrier vaccinal comme c'est le cas depuis 1995 aux Etats-Unis et, si oui, assorti de quelles recommandations.

Pathologies induites par le virus varicelle-zona (VZV)

L'infection primaire est responsable de la varicelle, maladie très contagieuse, bénigne chez les enfants en bonne santé mais qui peut être sévère chez les nouveau-nés, les sujets immunocompromis et les adultes pour qui le taux de mortalité est 25 fois plus élevé que chez l'enfant de moins de 13 ans. Les fumeurs en particulier présentent un risque élevé de développer une pneumonie lors d'une infection par le VZV. La grossesse n'est pas une circonstance aggravante mais l'infection de la mère peut entraîner la mort du fœtus. L'incidence de la varicelle reste très élevée chez les enfants. La majorité des cas (85 %) surviennent avant l'âge de 10 ans. Plus de 90 % des adultes sont immunisés naturellement, cependant pour des causes encore inexplicables on assiste actuellement à un déplacement vers l'âge adulte, entraînant une incidence élevée d'hospitalisations et une mortalité accrue (Fairley et Miller, 1996).

Les différentes formes de zona sont provoquées par une réactivation du virus souvent longtemps après la guérison de la varicelle. Il est hautement vraisemblable que toutes les infections primaires par le VZV sont suivies d'une infection latente des cellules des ganglions rachidiens. Les mécanismes présidant à cette installation sont mal connus. La réactivation du virus latent intervient chez environ 20 % des sujets, l'incidence augmente avec l'âge pour atteindre 1,4 % par an chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Cette réactivation provoque l'apparition de vésicules sur le trajet du nerf concerné accompagnée de douleurs prurigineuses et de névrites extrêmement pénalisantes. De plus, les complications possibles sont les mêmes que lors de l'infection primaire. Le zona est susceptible de se déclarer chez les individus en état

d'immunodépression et chez l'ensemble de la population, plus particulièrement à partir de 50 ans. La baisse des défenses immunitaires à médiation cellulaire joue certainement un rôle dans les processus de réactivation mais n'est pas un facteur suffisant. Ainsi, ni les causes de l'établissement de la latence ni celles de la réactivation ne sont encore élucidées (Arvin et Gershon, 1996).

Prévention vaccinale des infections à VZV

Le vaccin utilisé en France est un vaccin vivant atténué, préparé sur cellules diploïdes humaines à partir de la souche Oka, utilisée au Japon depuis 1974. Chaque dose titre au minimum 2 000 unités formant plaque (UFP). Le vaccin VARILRIX® (SmithKline Beecham) thermosensible introduit en 1984 devait être conservé à -20 °C. Depuis, des vaccins similaires ont été mis au point par Pasteur Mérieux (Mérieux varicella vaccine) et Merck (VARIVAX®). Une nouvelle formulation thermostable de VARILRIX® a été mise au point, qui peut être conservée entre 2 et 8 °C pendant 2 ans.

Le vaccin basé sur la souche Oka est efficace et bien toléré. Un taux de séroconversion de 98,6 % a été observé chez des enfants en bonne santé âgés de 9 à 36 mois, après une dose de ce vaccin (Plotkin, 1994 ; Meurice et coll., 1996). Tenant compte des essais cliniques d'immunogénicité qui indiquent que seulement 50 % des adultes atteignent un taux d'anticorps satisfaisant après une seule injection, le schéma préconisé dans les consignes de l'AMM est de deux injections à trois mois d'intervalle. Les titres d'anticorps considérés protecteurs se maintiennent au moins dix ans (Johnson et coll., 1997). Au Japon et en Corée ce vaccin est utilisé depuis plus de 10 ans. Une varicelle apparaît chez 1,0 % à 4,4 % des vaccinés par an, ce qui est à comparer avec les 85 % de cas rapportés chez des enfants non vaccinés âgés de moins de 10 ans (ACIP, 1996 ; Asano, 1996). De plus, même lorsqu'il y a infection, les signes cliniques restent très faibles montrant qu'une protection partielle a été induite (Watson et coll., 1993). Sur 123 enfants leucémiques vaccinés et exposés à une contamination familiale, seulement 17 (14 %) ont développé une varicelle, toujours bénigne dans ce cas (Larussa et coll., 1996). Aux Etats-Unis, plus de cinq millions de doses de vaccin produit par Merck ont été utilisées ces dernières années.

Il existe actuellement des recherches visant la mise au point de vaccins sous-unités (Haumont et coll., 1997). L'application de ces travaux demande la satisfaction de deux préalables : il faut d'abord être assuré que la réponse de type humoral représente l'essentiel de la protection contre les signes cliniques de l'infection primaire (varicelle) ; il faut ensuite vérifier que le maintien du virus à l'état latent dans les ganglions infectés, c'est-à-dire la prévention de sa réactivation et du risque de zona, peut être assuré même en l'absence d'un

niveau élevé de réponses à médiation cellulaire (Ellis et White, 1996 ; Takahashi, 1996). S'il était possible de faire exprimer les antigènes d'histocompatibilité appropriés par les cellules infectées par le virus latent, l'utilisation d'un vaccin anti-VZV sensibilisant des lymphocytes T cytotoxiques pourrait permettre d'éliminer ces cellules infectées, et supprimer tout risque de réactivation virale (Hayward et coll., 1996).

Indications actuelles de la vaccination contre la varicelle

Les indications en France se sont jusqu'à présent limitées aux enfants à risque, porteurs d'une hémopathie maligne ou d'une tumeur solide, et au secteur hospitalier. En cas de chimiothérapie continue, il est recommandé d'observer une fenêtre thérapeutique d'une semaine avant et après chaque injection de vaccin (DGS/CTV, 1995). Afin de réaliser une prévention indirecte, un élargissement des indications vaccinales à la fratrie et aux parents des enfants immunodéprimés, ainsi qu'aux personnels soignants qui les prennent en charge peut être utilement proposé.

Arguments pour ou contre une recommandation vaccinale élargie

Le vaccin antivarielle est bien toléré et son efficacité pour la prévention des conséquences de l'infection primaire est bien documentée (Plotkin, 1994 ; Meurice et coll., 1996).

La couverture vaccinale est actuellement extrêmement faible en France du fait des indications actuelles. La vaccination systématique des enfants sains pourrait être recommandée, surtout en association avec le vaccin triple contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. Elle éviterait un certain nombre de complications relativement bénignes (surinfections cutanées, pulmonaires ou de la sphère ORL) et de rares complications sévères (syndrome de Reye – qui peut être évité par le bannissement de l'utilisation d'aspirine –, encéphalites). Cette stratégie est aussi justifiée par des arguments économiques, le rapport bénéfice-coût de la vaccination étant particulièrement favorisé par les dépenses indirectes évitées, correspondant aux journées de travail perdues par les parents (Yawn et coll., 1996 ; Beutels et coll., 1996).

Néanmoins, son inscription dans les recommandations vaccinales est freinée par le risque qu'une maladie bénigne de l'enfance se déplace vers des tranches d'âge plus élevées où les complications sont à craindre (Halloran, 1996 ; Spingard et Benjamin, 1998). Pour éviter ce phénomène de déplacement des cas vers l'âge adulte, il faudrait théoriquement être sûr de réaliser rapidement une couverture vaccinale supérieure à 90 %. Néanmoins, un tel déplacement

de l'âge au moment de l'infection n'est pas observé aux Etats-Unis malgré une couverture vaccinale de 39 % (données non publiées).

Un argument supplémentaire en faveur de la vaccination universelle serait que l'impact de la vaccination par un vaccin vivant sur l'incidence du zona soit démontré (Garnett et Grenfell, 1992 ; Halloran, 1996). Dans une étude nord-américaine effectuée en 1991 chez des enfants atteints de leucémie (Hardy et coll., 1991), les taux d'incidence du zona chez les vaccinés et chez les non-vaccinés étaient respectivement de 0,80 et 2,46 pour 100 personnes-année. Il semble, d'après les essais cliniques rapportés que le risque de dissémination de la souche vivante chez des sujets immunodéprimés soit minime dans le cas de ce vaccin (Gershon et coll., 1996 ; Larussa et coll., 1996). En revanche, on ne dispose d'aucune donnée concernant l'incidence du zona chez le sujet sain vacciné et le recul est également insuffisant pour apprécier l'influence d'une vaccination chez des sujets ayant déjà fait une infection primaire.

En conclusion, suite à l'introduction successive de vaccins efficaces dans la prévention contre les maladies de l'enfant, la morbidité et la mortalité dues à la varicelle chez l'enfant prennent des proportions qui justifient de plus en plus la vaccination. Etant donné le risque de déplacement de l'infection vers des tranches d'âge plus élevées en cas de vaccination incomplète, la varicelle ne pourra être éliminée que par l'instauration d'une vaccination universelle. Le rapport bénéfice-coût extrêmement favorable de la vaccination est un argument supplémentaire à sa recommandation. C'est dans ce contexte que les Etats-Unis ont décidé de recommander une vaccination systématique des enfants (ACIP, 1996 ; Gershon, 1998). L'existence d'un vaccin stable à 2-8°C faciliterait encore la mise en place d'une telle recommandation. En Europe, il est possible que la mise à disposition d'une combinaison vaccinale associant le vaccin varicelle aux autres vaccins vivants de l'enfance modifie les données (White et coll., 1997). Un tel vaccin est à un stade avancé de développement.

Francis André

*Vice-président SmithKline Beecham Pharmaceutical
Rixensart, Belgique*

BIBLIOGRAPHIE

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). Prevention of varicella : recommendations of the ACIP. *MMWR – Morb Mort Weekly Rep* 1996, **45** (RR11) : 1-36

ANDRÉ FE. Worldwide experience with the OKA-strain live varicella vaccine. *Postgrad Med J* 1985, **61** (suppl. 4) : 113-120

- ARVIN AM, GERSHON AA. Live attenuated varicella vaccine. *Annu Rev Microbiol* 1996, **50** : 59-100
- ASANO J. Varicella vaccine : the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996, **174** : S310-S312
- BEUTELS J, CLARA R, TORMANS G, VAN DOORSLAER E, VAN DAMME P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996, **174** : S335-S341
- DGS (Direction Générale de la Santé)/CTV (Comité Technique des Vaccinations). Guide des vaccinations, édition 1995 : 156-159
- ELLIS RW, WHITE CJ. The varicella vaccine – Preface. *Infect Dis Clin North Am* 1996, **10** : R11-R14
- FAIRLEY CK, MILLER E. Varicella-zoster virus epidemiology : a changing scene. *J Inf Dis* 1996, **174** : S314-S319
- GARNETT GP, GRENFELL BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections : the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. *Epidemiol Infect* 1992, **108** : 513-528
- GERSHON AA, LARUSSA P, STEINBERG S. Clinical trial in immunocompromised individuals. *Infect Dis Clin North Am* 1996, **10** : 583-594
- GERSHON AA. Varicella : to vaccinate or not to vaccinate ? *Arch Dis Child* 1998, **79** : 470-471
- HALLORAN ME. Epidemiologic effects of varicella vaccination. *Infect Dis Clin North Am* 1996, **10** : 631-655
- HARDY I, GERSHON AA, STEINBERG SP, LARUSSA P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1991, **325** : 1545-1550
- HAUMONT M, JURDAN M, KANGRO H, JACQUET A, MASSAER M et coll. Neutralizing antibody responses induced by varicella-zoster virus ge and gb glycoproteins following infection, reactivation or immunization. *J Med Virol* 1997, **53** : 63-68
- HAYWARD AR, BUDA K, JONES M, WHITE CJ, LEVIN MJ. Varicella zoster virus-specific cytotoxicity following secondary immunization with live or killed vaccine. *Viral Immunol* 1996, **9** : 241-245
- JOHNSON CE, STANCIN T, FATTLAR D, ROME LP, KUMAR ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997, **100** : 761-766
- LARUSSA P, STEINBERG S, GERSHON AA. Varicella vaccine for immunocompromised children : results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996, **174** : S320-S323
- MEURICE F, DEBOUVER JL, VANDEVOORDE D, WOODS S, BOGAERTS H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996, **174** : S324-S329
- PLOTKIN SA. Vaccines for varicella-zoster virus and cytomegalovirus : recent progress. *Science* 1994, **265** : 1383-1385
- SPINGARN RW, BENJAMIN JA. Universal vaccination against varicella. *N Engl J Med* 1998, **338** : 683

TAKAHASHI M, OTSUKA T, OKUNO Y, ASANO Y, YAZAKI T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974, **2** : 1288-1290

TAKAHASHI M. The varicella vaccine. Vaccine development. *Infect Dis Clin North Am* 1996, **10** : 469-488

WATSON BM, PIERCY SA, PLOTKIN SA, STARR SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993, **91** : 17-22

WHITE CJ, STINSON D, STAEHLE B, CHO IS, MATTHEWS H et coll. Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine. Safety an immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. *Clin Infect Dis* 1997, **24** : 925-931

YAWN BP, YAWN RA, LYDICK E. The relative community burden of otitis media and varicella. *Clin Ther* 1996, **18** : 877-886

Vaccins combinés à multivalence élargie

Dès l'introduction de la vaccination en clinique, les formulations permettant de pratiquer plusieurs immunisations en une seule injection ont représenté un atout essentiel à l'obtention des niveaux de couverture vaccinale visés pour les vaccins concernés. Plus le nombre de vaccins disponibles augmente, plus la combinaison d'un nombre maximum de valences vaccinales s'avère indispensable en termes de simplification, acceptabilité et économie. Il est évident par exemple que la combinaison du vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib) aux autres vaccins du nourrisson a grandement simplifié sa mise en place lors de son introduction au calendrier vaccinal. La disponibilité de nouvelles associations faciliterait sans aucun doute l'acceptation de certains vaccins injectables.

Envisager le développement de nouvelles combinaisons vaccinales pose d'autant plus de questions que le nombre de valences à associer est plus élevé. En effet, ce développement implique au préalable que les préparations constitutives soient compatibles : il n'est pas envisageable, par exemple, de mélanger vaccins vivants atténués et vaccins inactivés (germes entiers ou sous-unités). Il faut également que les protocoles d'administration puissent être harmonisés, le schéma vaccinal du vaccin combiné, primovaccination et rappels le cas échéant, ne devant pas être éloigné de celui de chacun des vaccins monovalents.

Lorsque ces prérequis sont satisfaits, le processus de mise à disposition reste complexe car toute nouvelle combinaison constitue un nouveau produit, même s'il s'agit de l'association de vaccins déjà autorisés et d'utilisation courante. De plus, si le mélange projeté comporte un ou plusieurs composants individuels ne bénéficiant pas encore d'une autorisation de mise sur le marché, chacun d'eux pris séparément doit préalablement avoir fait l'objet d'études précliniques et cliniques de phase I, voire de phase II. Mais pour ces nouvelles valences, les études d'efficacité protectrices (phase III) sont réalisées avec le premier vaccin combiné dans lesquelles elles sont incorporées. Il s'agit ensuite d'étudier les problèmes éventuels de galénique pour mettre au point une formulation de l'ensemble capable d'assurer compatibilité et stabilité. Ceci s'applique même lorsque la préparation de départ est déjà une combinaison, car l'introduction d'une nouvelle composante peut en modifier l'équilibre. Les étapes suivantes consistent à effectuer divers tests précliniques puis cliniques permettant de conclure que l'innocuité du produit final est comparable à celle des éléments constitutifs. Dans le cas où une incidence

plus élevée des réactions banales est observée avec la combinaison, il conviendra de discuter la pertinence clinique de son introduction. D'éventuelles interférences immunologiques doivent également être décelées par administration simultanée en sites séparés, et ici aussi en préclinique et en clinique.

Un point crucial est de vérifier que l'efficacité est satisfaisante, et la combinaison n'est retenue que si son administration confère pour chaque valence une protection équivalente à celle de l'administration séparée des vaccins. Pour cela, des équivalents mesurables de protection doivent être déterminés pour chaque spécificité : il s'agit dans la plupart des cas de taux d'anticorps. Il n'est pas raisonnable d'envisager de réaliser des essais cliniques capables de vérifier que la moyenne des taux d'anticorps obtenus chez les sujets recevant la combinaison est statistiquement équivalente à celle des sujets recevant les vaccins isolés. Cette constatation a amené l'introduction de la notion de différence minimale d'immunogénicité acceptable. Elle se définit comme la différence la plus importante qui reste compatible avec l'hypothèse d'équivalence biologique entre le vaccin combiné et l'administration séparée des vaccins, et est établie sur des bases expérimentales pour chaque entité vaccinale. La taille de l'échantillon nécessaire à l'essai clinique dépend ainsi de l'amplitude de la différence maximale retenue, et la question est de bien évaluer cette différence en fonction de sa pertinence clinique et/ou épidémiologique. Lorsqu'il est question d'un antigène protecteur bien caractérisé, la proportion des individus ayant atteint le titre considéré protecteur est le critère le plus approprié, et le test est considéré positif si cette proportion est statistiquement équivalente entre les deux groupes. Les tests doivent être faits après la primovaccination, mais aussi éventuellement avant et après la vaccination de rappel, afin de vérifier si l'on induit une réponse anamnesticque témoignant de la mise en place de la mémoire immunitaire et permettant de prédire une protection à long terme.

En conclusion, des problèmes difficiles et coûteux à résoudre se posent à l'industrie pharmaceutique chaque fois que le nombre de valences vaccinales présentes dans une combinaison doit être augmenté ou qu'une nouvelle association est envisagée. Néanmoins, ces mises à disposition répondent à un besoin aigu car, dans l'état actuel de nos connaissances en vaccinologie, elles sont seules susceptibles de permettre une introduction réussie des vaccins en cours de développement au calendrier vaccinal. C'est ainsi que la commercialisation d'un vaccin hexavalent associant la composante hépatite B aux premières immunisations pratiquées après la naissance pourrait favoriser l'augmentation de la couverture vaccinale pour l'hépatite B, actuellement de l'ordre de 30 % chez le nourrisson. Le jour où un vaccin antiméningococcique à spectre suffisamment large sera mis au point, ses chances d'utilisation dépendront beaucoup de la possibilité de l'intégrer à une combinaison multivalente.

Il pourrait s'agir d'un vaccin antiméningite (valences conjuguées : méningocoques A, B et C, pneumocoques, Hib). Cette combinaison pourra être mise à disposition prête à l'emploi ou à préparer extemporanément grâce à l'utilisation de seringues à deux compartiments, si certaines valences polysidiques conjuguées doivent être conservées sous forme lyophilisée.

Comme il a été dit plus haut, toute combinaison vaccinale introduite en clinique est considérée comme un produit nouveau. Il est donc évident que son utilisation fait l'objet d'une pharmacovigilance active faisant intervenir tous les acteurs du domaine. Pour optimiser l'exploitation des données de ce suivi, il serait important d'utiliser une méthode unifiée et standardisée pour recueillir et décrire les éventuels effets secondaires. Ceci est indispensable si l'on veut comparer les données nouvelles avec celles obtenues pour des vaccins déjà commercialisés seuls ou dans d'autres associations.

Pierre Saliou

*Directeur médical
Pasteur Mérieux Connaught France
Marnes-la-Coquette*

BIBLIOGRAPHIE

FRITZELL B, SALIOU P. Questions soulevées par l'évaluation clinique des vaccins combinés. *Infect Immunol* 1995, 2 : 170-173

Vaccins antiparasitaires

Il n'existe actuellement aucun vaccin efficace dans le domaine de la parasitologie humaine. Cette situation s'explique en premier lieu par la difficulté d'atteindre un parasite au sein de son hôte. Elle est due d'autre part à l'hésitation des industries pharmaceutiques à investir dans des projets de coûts très élevés en recherche et développement par rapport aux retombées économiques prévisibles. Le paludisme et la schistosomiase (bilharziose) sont les infections parasitaires majoritairement pénalisantes pour la santé publique de nombreux pays en développement. Dans les deux cas certaines données théoriques et pratiques indiquent qu'une prévention vaccinale tout au moins partielle devrait être possible, mais aucun essai n'a encore été concluant. En effet, outre l'identification du ou des antigènes vaccinaux, l'élaboration d'un vaccin destiné aux régions tropicales endémiques doit intégrer les conditions particulières rencontrées sur le terrain.

Paludisme

Le paludisme reste sans conteste l'une des causes majeures de morbidité et de mortalité dans les pays tropicaux. Un rapport récent de l'OMS fait état de 300 à 500 millions de cas par an et de 1,5 millions de morts, dont 90 % interviennent chez des enfants de moins de cinq ans. Les femmes enceintes aussi sont particulièrement susceptibles. On estime que 90 pays sont menacés soit 40 % de la population mondiale. Par ailleurs, le paludisme pose un problème croissant pour les voyageurs ayant circulé en zone d'endémie (Legros et coll., 1998).

Le développement d'un vaccin antipaludéen efficace représenterait un apport décisif à la liste des divers outils susceptibles de contrôler le paludisme. La culture *in vitro* de *Plasmodium falciparum*, responsable de la majorité des infections et des décès, a été réalisée avec succès il y a plus de vingt ans, suscitant beaucoup d'espairs, mais les nombreuses tentatives de mise au point d'un vaccin n'ont pas été couronnées de succès.

Cibles vaccinales

La principale difficulté dans le choix de cibles vaccinales potentielles est la complexité du cycle parasitaire au sein de l'hôte. Les différents stades du cycle ont chacun des caractéristiques antigéniques propres, ce qui implique que les réponses immunitaires induites doivent être adaptées à chacun des stades et

exercer leur action dans des limites étroites de temps. Actuellement, trois des formes adoptées par le parasite au cours de son développement chez l'homme sont ciblées dans la recherche de vaccins : le stade sporozoïde ou préérythrocyte qui est la forme injectée dans la circulation sanguine de l'hôte durant le repas de l'anophèle femelle, le stade érythrocytaire qui précède le stade hépatique où le parasite n'est plus accessible, et le stade gamétoocyte qui est la forme sexuée prélevée par le moustique lors du repas sanguin. A chacun de ces stades correspondent des limitations et il est envisagé d'associer les trois voies d'attaque dans une même préparation vaccinale.

Les sporozoïdes envahissent le tissu hépatique dans l'heure qui suit leur inoculation. A ce stade dit préérythrocytaire, un vaccin efficace devrait prévenir l'invasion des hépatocytes, et éviter le développement et/ou la libération des mérozoïdes. La courte durée de cette étape contrarie l'efficacité des défenses immunitaires préétablies et interdit aux antigènes parasitaires de susciter un effet de rappel. Néanmoins des résultats cliniques récents, bien que réalisés à très petite échelle, indiquent qu'il est possible de contrer le développement du parasite à ce stade par l'induction d'une réponse humorale (Nusensweig et Zavala, 1997 ; Stoute et coll. 1997, 1998).

Un vaccin prévenant le stade érythrocytaire asexué permettrait de réduire fortement la morbidité et la mortalité car il réduirait drastiquement la charge parasitaire (Pye et coll., 1997). A ce stade, l'érythrocyte infecté avant sa rupture ou le mérozoïde lui-même relarguent un certain nombre de médiateurs qui aggravent grandement l'état pathologique de l'hôte et pourraient être retenus également comme cibles vaccinales. Le vaccin devrait induire des anticorps neutralisant ces produits pour inhiber la cyto-adhérence des érythrocytes infectés et éviter leur implantation dans les tissus cérébraux par exemple (Kain et coll., 1993 ; Jakobsen et coll., 1993).

Le dernier stade cible est le stade sexué. Ce stade commence lorsque les mérozoïdes, aploïdes au sein de l'érythrocyte, se différencient en gamétoocytes mâles et femelles. Un vaccin dirigé contre ce stade ne préviendrait pas la maladie à titre individuel, mais réduirait considérablement la transmission du paludisme en limitant la contamination du moustique par le parasite (Duffy et Kaslow, 1997).

Les recherches actuelles s'orientent vers la conception d'un vaccin multivalent contenant des antigènes protecteurs spécifiques des différents stades et capable d'induire une réponse immunitaire qui intéresse à la fois les compartiments humoral et cellulaire (Wang et coll., 1996).

Vaccins en cours de développement

Depuis ces quinze dernières années, la majorité des recherches d'un vaccin antipaludéen se sont focalisées sur l'administration en formulations traditionnelles de structures antigéniques naturelles ou obtenues par synthèse peptidique.

Il est difficile de faire une liste exhaustive des antigènes disponibles. Plus de 16 essais cliniques allant de la phase I à la phase III sont en cours actuellement ou ont eu lieu depuis 1995 (Engers et coll., 1998). L'exemple majeur est le vaccin peptidique multivalent, le SPf66 dirigé à la fois vers le stade préérythrocytaire et le stade sexué de *P. falciparum*. Développé tout d'abord en Colombie, ce vaccin a conféré une protection partielle chez le singe puis chez l'homme (Patarroyo et coll., 1987). Néanmoins, les études ultérieures, effectuées en Gambie et en Thaïlande (Nosten et coll., 1996) n'ont pas confirmé l'efficacité de ce vaccin. Il faut cependant préciser que cette préparation synthétique n'a pu bénéficier que du seul adjuvant utilisable actuellement chez l'homme, l'« alum » (sel d'aluminium), qui privilégie la seule réponse humorale.

Indépendamment de la valeur de l'antigène lui-même, il n'est plus contesté aujourd'hui que seule une réponse immunitaire humorale et cellulaire peut être capable de contrer le développement de la maladie. Ce principe est actuellement exploité dans la recherche d'un vaccin multistade induisant une réponse immune composite. Il est évident que le nombre de candidats antigènes disponibles contre le paludisme est légion (de 4 à 7 par stade) et que le facteur limitant vers une application efficace se révèle aujourd'hui la stratégie vaccinale elle-même. Le courant s'oriente aujourd'hui dans deux directions : l'utilisation de nouvelles formes adjuvantes administrables chez l'homme et le développement de technologies de vaccination innovantes telles les préparations d'ADN (Doolan et Hoffman, 1997 ; Engers et Godal, 1998). L'application d'une telle vaccination reste encore hypothétique mais son concept intègre toutes les composantes qui devraient permettre le succès d'un vaccin contre le paludisme.

Schistosomiase

Deuxième endémie parasitaire mondiale après le paludisme, la schistosomiase (ou bilharziose) affecte 300 millions de sujets, et 800 millions sont exposés au risque d'infection. Il est estimé que 10 % des malades souffrent de formes graves et 200 000 personnes en meurent chaque année. Les schistosomiasés continuent donc de représenter à la fin du XX^e siècle un problème de santé publique majeur dans 74 pays en développement. En dépit de progrès certains réalisés dans le domaine de la chimiothérapie et l'existence de molécules actives comme le praziquantel, l'extension de l'endémie connaît actuellement un développement considérable, notamment en Afrique de l'Ouest. Il est clairement établi que le traitement des populations n'affecte pas la réinfection et le niveau initial de prévalence est à nouveau atteint 8 à 12 mois après un traitement de masse. De plus, des observations récentes ont révélé l'existence probable de souches de parasites peu sensibles à la chimiothérapie.

Cibles vaccinales

Schistosoma mansoni et *Schistosoma haematobium* sont respectivement responsables des bilharzioses intestinale et urinaire. Les deux espèces traversent trois stades lors de leur passage chez l'homme : larves appelées cercaires, vers adultes mâles ou femelles et œufs.

Les cercaires pénètrent la peau lors du contact avec des eaux douces contaminées, puis les parasites sous forme de vers se positionnent dans la circulation sanguine soit au niveau des veines mésentériques et de la veine porte (*S. mansoni*), soit au niveau du plexus vésical (*S. haematobium*). Chaque couple de *S. mansoni* peut pondre 200-300 œufs par jour, et de *S. haematobium* 400-600 œufs. Une partie de ces œufs se retrouve emprisonnée dans la microcirculation des tissus environnants où ils induisent la formation de granulomes. Dans l'infection à *S. mansoni* les manifestations pathologiques graves sont une hépatomégalie et une splénomégalie avec formation de circulation collatérale, d'ascite et de varices œsophagiennes à forte probabilité hémorragique. Dans l'infection à *S. haematobium* il y a formation de lésions vésicales hémorragiques au niveau des reins et des canaux uro-génitaux avec risque de cancérisation. Lors de cas extrêmes, des granulomes peuvent être retrouvés dans les poumons, les organes génitaux, et même le cerveau.

Le stade cercaire représente une cible vaccinale, mais la mise en place d'une immunité efficace au niveau cutané serait alors indispensable. L'établissement de cette immunité spécifique est actuellement l'une des applications de la vaccination génique expérimentale antischistosome (Dupré et coll., 1997). Il ne semble pas raisonnable de tenter d'immuniser contre les vers car ils mettent en œuvre de nombreux mécanismes d'échappement à une réponse immune (Riveau et Capron, 1997). En revanche l'extrême fertilité du parasite incite à prendre l'œuf pour cible. En effet, c'est la répétition des expositions à l'infection et l'accumulation anormale des œufs dans les tissus de l'hôte définitif qui engendrent la morbidité et la mortalité liées aux bilharzioses.

Stratégies vaccinales envisagées

Les individus vivant en zones endémiques sont touchés dès le plus jeune âge interdisant pour le moment le succès d'une prévention vaccinale. Les travaux s'orientent donc vers un vaccin thérapeutique qui permette de limiter le nombre et la fécondité des vers arrivant à maturité et de diminuer la viabilité des œufs émis. Cette stratégie vaccinale repose sur trois principes :

- administration à des populations déjà touchées par l'infection et ciblage du vaccin thérapeutique sur des structures choisies du parasite ;
- choix d'un protocole d'immunisation induisant une réponse immunitaire susceptible d'éviter l'apparition des formes pathologiques dans les cas d'infection chronique et de diminuer la pathologie dans les formes graves ;
- association à la chimiothérapie habituelle, les deux composantes thérapeutiques agissant synergiquement.

Vaccins potentiels

Les premières étapes de l'élaboration d'un vaccin ont permis d'identifier les mécanismes effecteurs de l'immunité responsables de la protection contre l'infection ou la réinfection par *S. mansoni* (Capron et coll., 1987 ; Capron et Capron 1990). Le rôle essentiel des anticorps IgE et IgA vis-à-vis de molécules définies, démontré *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux, a été confirmé dans une série de travaux immuno-épidémiologiques sur les populations humaines, en Zambie, au Kenya, au Zimbabwe, au Brésil et plus récemment au Sénégal et au Niger. L'antigène cible de cette réponse effectrice est une enzyme de 28 kDa, la glutathion S-transférase, appelée 28 GST (Balloul et coll., 1987), qui a été obtenue par clonage moléculaire.

La 28 GST est devenue le principal candidat vaccin, reconnu par la CEE et l'OMS. Les expériences de vaccination réalisées dans divers modèles animaux (rongeurs, primates) ont permis d'obtenir une protection partielle contre l'infection (réduction de 40 % à 70 % de la masse parasitaire), une inhibition très marquée (jusqu'à 80 %) de la fécondité des vers femelles et une diminution de la viabilité des œufs (Boulanger et coll., 1991 ; Xu et coll., 1991). L'inhibition de la fécondité est en étroite relation avec l'inhibition de l'activité enzymatique de la GST du parasite par les anticorps spécifiques induits (Xu et coll., 1991 et 1993). Il est raisonnable de penser que les anticorps sériques de type IgA spécifiques de ces régions sont particulièrement efficaces chez l'homme comme dans les modèles animaux (Grezel et coll., 1993 ; Grzych et coll., 1993).

Ces observations ont conduit à utiliser une stratégie analogue pour s'attaquer aux diverses espèces des schistosomes *S. mansoni*, *S. haematobium*, et *S. japonicum* (Trottein et coll., 1992). Dans ces différents modèles, la vaccination par les 28 GSTs a permis d'obtenir une forte inhibition de ponte et de viabilité des œufs pouvant atteindre 75 % à 85 % chez les primates (Boulanger et coll., 1995). Le modèle *S. haematobium* est particulièrement intéressant. Tout d'abord parce que les critères d'évaluation de l'évolution pathologique de la bilharziose urinaire sont basés sur des méthodes simples et non invasives, ainsi les effets d'une réponse immunitaire efficace sont plus rapidement identifiables que dans la bilharziose intestinale. Ensuite parce qu'il est connu que les domaines cruciaux pour l'activité enzymatique de la famille de protéines 28 GST sont hautement conservés. Il a d'ailleurs pu être montré dans les expériences précédentes que la fécondité de plusieurs schistosomes humains hétérologues y compris *S. mansoni* était inhibée après immunisation par le seul antigène de *S. haematobium* (Sh28GST). Cette voie de recherche pourrait permettre la mise au point d'un vaccin bivalent.

Stratégies vaccinales envisageables

La population cible pour une vaccination systématique contre les deux schistosomiasés devrait être les enfants atteints par la maladie. En effet l'enfant

entre 6 et 15 ans représente l'individu le plus exposé à l'infection ainsi que le moins apte à générer une immunité protectrice naturelle. La vaccination devrait induire le développement rapide d'une immunité capable de stériliser le parasite protégeant ainsi l'individu contre les pathologies liées aux réinfections multiples. Des observations récentes confirment le bien-fondé potentiel d'une association chimiothérapie et vaccination thérapeutique. Une synergie évidente d'actions entre le praziquantel et l'immunisation avec les 28 GST a été démontrée car une réduction de la viabilité de la population vermineuse a été accompagnée d'une abolition quasi totale de la production d'œufs. La drogue agit directement sur le vers adulte en dérégulant l'influx calcique, produisant un remaniement de la structure du tégument parasitaire. Ce remaniement favorise l'expression à la surface des vers de certaines protéines comme les 28 GSTs favorisant l'action des anticorps induits par la vaccination.

Cette approche, associant chimiothérapie et vaccinothérapie, représente un pas majeur dans l'élaboration de nouveaux outils curatifs contre les parasitoses en général et contre la bilharziose en particulier. La possibilité de combattre en tout premier lieu la forme parasitaire responsable des effets pathogènes plutôt que l'agent infectieux lui-même permet d'envisager des retombées bénéfiques rapides en termes de santé publique.

De nouvelles stratégies de vaccination impliquant voies muqueuse ou systémique et qui présentent de nombreux avantages opérationnels pour le terrain sont en cours de développement ou d'évaluation clinique (Riveau et Capron, 1997).

Essais cliniques des candidats vaccins

Une entente entre divers organismes internationaux a permis d'organiser un plan d'action unique en son genre pour la recherche de vaccins contre les schistosomiasés. En effet, l'USAID (United States agency for international development)/NIH (National institute of health) en Egypte se consacre au développement de formulations vaccinales anti-*mansoni*, la CEE apporte son aide au développement d'un vaccin anti-*heamatobium* et l'OMS engage une action en Asie contre *japonicum*, la coordination du réseau étant assurée par l'OMS (Michell, 1989). En ce qui concerne *S. haematobium* des essais cliniques de phase I, utilisant la 28 GST comme antigène, sont en cours et seront suivis de phases II effectuées dès 1999 au Sénégal et au Niger (Capron, 1998). Les sujets seront des enfants infectés qui recevront simultanément une chimiothérapie antihelminthique. En Chine, l'OMS renforce son soutien au développement de la 28 GST de *japonicum* et des essais cliniques sont programmés avant 2000. En Egypte, la collaboration américano-égyptienne favorise aujourd'hui plusieurs antigènes potentiels incluant la paramyosine (Pearce et coll., 1988) ainsi qu'un térapeptide appelé MAP4 dérivé de la triose-phosphate isomérase de *mansoni* (Reynolds et coll., 1994).

En conclusion, la prise de conscience du problème de santé publique représenté par les maladies parasitaires a dépassé le stade du constat, et une politique d'actions prises en charge par les structures internationales se met en place. Malgré les nombreuses difficultés restant à surmonter, tous les plans de lutte contre les parasitoses placent dorénavant le vaccin parmi les moyens à promouvoir. Pour s'intégrer dans les traitements de masse, ces vaccins antiparasitaires devront idéalement être peu coûteux, ne pas nécessiter une chaîne de froid stricte et s'administrer sans utilisation d'aiguille et en prise unique. C'est pourquoi la mise en pratique de nouvelles méthodologies vaccinales sera, paradoxalement mais vraisemblablement, inaugurée par ces vaccins, considérés de seconde nécessité par les pays occidentaux.

Gilles Riveau

Directeur de Recherches au CNRS
INSERM unité 167, Institut Pasteur, Lille

BIBLIOGRAPHIE

BALLOUL JM, SONDERMEYER P, DREYER D, CAPRON M, GRZYCH JM et coll. Molecular cloning of a protective antigen of schistosomes. *Nature* 1987, **326** : 149-153

BOULANGER D, REID GD, STURROCK RE, WOLOWCZUK I, BALLOUL JM et coll. Immunization of mice and baboons with the recombinant Sm28GST affects both worm viability and fecundity after experimental infection with *Schistosoma mansoni*. *Parasite Immunol* 1991, **13** : 473-490

BOULANGER D, WARTER A, TROTTEIN F, MAUNY F, BREMOND P et coll. Vaccination of patas monkeys experimentally infected with *Schistosoma haematobium* using a recombinant glutathione S-transferase cloned from *S. mansoni*. *Parasite Immunol* 1995, **17** : 361-369

CAPRON A, DESSAINT JP, CAPRON M, OUMA JH, BUTTERWORTH AE. Immunity to schistosomes : progress toward vaccine. *Science* 1987, **238** : 1065-1072

CAPRON M, CAPRON A. Immunoglobulin E and effector cells in schistosomiasis. *Science* 1990, **264** : 1876-1877

CAPRON A. Schistosomiasis : Forty years' war on the worm. *Parasitol Today* 1998, **14** : 379-384

DOOLAN DL, HOFFMAN SL. Multigene vaccination against malaria : a multistage, multi-immune response approach. *Parasitol Today* 1997, **13** : 171-178

DUFFY PE, KASLOW DC. A novel malaria protein, Pfs28, and Pfs25 are genetically linked and synergistic as falciparum malaria transmission-blocking vaccines. *Infect Immun* 1997, **65** : 1109-1113

DUPRE L, POULAIN-GODEFROY O, BAN E, IVANOFF N, MEKRANFAR M et coll. Intradermal immunization of rats with plasmid DNA encoding *Schistosoma mansoni* 28 kDa glutathione S-transferase. *Parasite Immunol* 1997, **19** : 505-513

ENGERS HD, GODAL T. Malaria vaccine development : current status. *Parasitol Today* 1998, **14** : 56-64

GREZEL D, CAPRON M, GRZYCH JM, FONTAINE J, LECOCQ JP, CAPRON A. Protective immunity induced in rat schistosomiasis by a single dose of the Sm28GST recombinant antigen : effector mechanisms involving IgE and IgA antibodies. *Eur J Immunol* 1993, **23** : 454-460

GRZYCH JM, GREZEL D, XU CB, NEYRINCK JL, CAPRON M et coll. IgA antibodies to a protective antigen in human *Schistosomiasis mansoni*. *J Immunol* 1993, **150** : 527-535

JAKOBSEN PH, HVIID L, THEANDER TG, AFARE EA, RIDLEY RG et coll. Specific T-cell recognition of the merozoite proteins rhoptry-associated protein 1 and erythrocyte-binding antigen 1 of *Plasmodium falciparum*. *Infect Immun* 1993, **61** : 268-273

KAIN KC, ORLANDI PA, HAYNES JD, SIM KL, LANAR DE. Evidence for two-stage binding by the 175-kD erythrocyte binding antigen of *Plasmodium falciparum*. *J Exp Med* 1993, **178** : 1497-1505

MICHELL GF. Glutathione S-transferases : potential components of anti-schistosome vaccines ? *Parasitol Today* 1989, **5** : 34-37

NOSTEN F, LUXEMBURGER C, KYLE DE, BALLOU WR, WITTES J et coll. Randomised double-blind placebo-controlled trial of SPf66 malaria vaccine in children in north-western Thailand. Shoklo SPf66 Malaria Vaccine Trial Group. *Lancet* 1996, **348** : 701-707

NUSSENZWEIG RS, ZAVALA F. A malaria vaccine based on a sporozoite antigen. *N Engl J Med* 1997, **336** : 128-130

PATARROYO ME, ROMERO P, TORRES ML, CLAVIJO P, MORENO A et coll. Induction of protective immunity against experimental infection with malaria using synthetic peptides. *Nature* 1987, **328** : 629-638

PEARCE EJ, JAMES SL, HIENY S, LANAR DE, SHER A. Induction of protective immunity against *Schistosoma mansoni* by vaccination with schistosome paramyosin (Sm97), a non surface parasite antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85** : 5678-5682

PYE D, VANDENBERG KL, DYER SL, IRVING DO, GOSS NH et coll. Selection of an adjuvant for vaccination with the malaria antigen, MSA-2. *Vaccine* 1997, **15** : 1017-1023

REYNOLDS SR, DAHL CE, HARN DA. T and B epitope determination and analysis of multiple antigenic peptides for the *Schistosoma mansoni* experimental vaccine triosephosphate isomerase. *J Immunol* 1994, **152** : 193-200

RIVEAU G ET CAPRON A. Vaccines against schistosomiasis. In : New generation vaccines, LEVINE MM, WOODROW GC, KAPER JB and COBON GS Eds. M. Dekker Inc. New York, 1997 : 1081-1093

STOUTE JA, SLAOUI M, HEPPNER DG, MOMIN P, KESTER KE et coll. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. RTS,S Malaria Vaccine Evaluation Group. *N Engl J Med* 1997, **336** : 89-91

STOUTE JA, KESTER KE, KRZYCH U, WELDE BT, HALL T et coll. Long-term efficacy and immune responses following immunization with the RTS,S malaria vaccine. *J Infect Dis* 1998, **178** : 1139-1144

TROTTEIN F, GODIN C, PIERCE RJ, SELLIN B, TAYLOR MG et coll. Interspecies variation of schistosome 28-kDa glutathione S-transferases. *Mol Biochem Parasitol* 1992, **54** : 63-72

WANG RB, CHAROENVIT Y, DALY TM, LONG CA, CORRADIN G, HOFFMAN SL. Protective efficacy against malaria of a combination sporozoite and erythrocytic stage vaccine. *Immunol Lett* 1996, **53** : 83-93

XU CB, VERWAERDE C, GRZYCH JM, FONTAINE J, CAPRON A. A monoclonal antibody blocking the *Schistosoma mansoni* 28-kDa glutathione S-transferase activity reduces female worm fecundity and egg viability. *Eur J Immunol* 1991, **21** : 1801-1807

XU CB, VERWAERDE C, GRAS-MASSE H, FONTAINE J, BOSSUS M et coll. *Schistosoma mansoni* 28-kDa glutathione S-transferase and immunity against parasite fecundity and egg viability. Role of the amino- and carboxyl-terminal domains. *J Immunol* 1993, **150** : 940-949

Vaccins contre le sida

Malgré les succès importants obtenus dans le domaine des traitements contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), il reste clair que la mise à disposition d'un vaccin efficace demeure le seul moyen capable de juguler l'épidémie, en particulier dans les pays en développement. Cet objectif, poursuivi intensément depuis l'identification du virus responsable, représente un des défis majeurs lancés actuellement aux immunologistes. En effet, malgré l'importance des programmes mis en œuvre, les résultats rapportés jusqu'à présent ne permettent pas de prévoir à quelle échéance pourrait émerger en clinique une préparation vaccinale préventive ou curative. Cette situation s'explique par les nombreux obstacles à surmonter. Sur le plan théorique, tout d'abord, les caractéristiques biologiques de l'agent pathogène sont extrêmement défavorables à l'établissement d'une défense immunitaire efficace. Il s'agit en effet d'un virus résistant aux anticorps neutralisants et dont l'enveloppe est en outre peu immunogène. De plus, son génome est extrêmement variable et a la capacité de s'intégrer à celui des cellules immunitaires de l'hôte. Sur le plan pratique, ensuite, l'absence de modèles expérimentaux pertinents restreint les moyens d'identifier les meilleurs points d'attaque du virus et de tester les candidats vaccins. Néanmoins, certains résultats expérimentaux récents et l'existence de cas de protection naturelle chez l'homme indiquent qu'une réponse immunitaire efficace contre le virus du sida est possible à établir.

Etudes expérimentales

Il y a actuellement quelques tentatives pour développer des modèles animaux d'étude du sida. C'est ainsi que des souris transgéniques ont été fabriquées, ainsi que des lapins exprimant les récepteurs humains CD4 et CCR5 (ou CXCR4). Ces modèles paraissent prometteurs, mais leur sensibilité au virus paraît faible. La majeure partie des résultats exploités actuellement a été obtenue chez le chimpanzé ou le macaque, malgré les limites importantes des expériences effectuées chez ces espèces.

Le chimpanzé peut être infecté par certaines souches de VIH-1, mais – à une exception près – il ne développe pas de sida et se comporte comme un porteur sain. De plus, son système immunitaire répond différemment de celui de l'homme puisqu'il est difficile de détecter une réponse des lymphocytes T cytotoxiques (CTL). On détecte les anticorps capables de neutraliser le virus à condition qu'il s'agisse de souches de référence et pas de souches sauvages

isolées d'individus séropositifs. Le chimpanzé est néanmoins intéressant car il permet d'étudier les réactions croisées en anticorps neutralisants et de voir jusqu'à quel point une immunité conférée par une souche donnée est susceptible de protéger contre une souche hétérologue (Fultz et coll., 1992 ; Girard, 1997). Certaines observations effectuées après *challenge* par voie génitale seraient également utiles à exploiter, car elles indiquent que bien qu'incapable de produire des CTL spécifiques, une vaccination permet au chimpanzé d'éliminer un virus en absence d'anticorps neutralisants.

Le macaque est insensible au VIH-1 et peut être infecté par un virus humain, le VIH-2, mais le modèle est alors comparable à celui du chimpanzé. En revanche, ce singe développe un syndrome voisin du syndrome humain après infection par le virus de l'immunodéficience du singe (SIV). Ce système peut être considéré comme un bon indicateur des types de vaccins susceptibles d'être actifs chez l'homme, à ceci près que le système immunitaire du singe a une réponse différente de celle de l'homme et que le SIV n'a pas les mêmes caractéristiques de variabilité antigénique que le VIH. À l'heure actuelle, un seul vaccin s'est montré vraiment efficace chez le macaque : il s'agit d'un vaccin vivant ayant une mutation sur le gène *nef*. Cette approche serait toutefois difficile à exploiter en clinique, car les résultats expérimentaux montrent que la vaccination protège les adultes contre un *challenge* infectieux mais qu'elle induit pour leur vie durant une infection par la préparation vaccinale. De plus, les singes nouveau-nés demeurent réceptifs. Les craintes suscitées par ces observations expérimentales ont été fortement renforcées lors de la XXII^e conférence mondiale sur le sida qui s'est déroulée au début de l'été 1998. En effet, des signes précurseurs de maladie ont commencé à apparaître chez le groupe de sujets australiens contaminés il y a douze ans par une souche considérée bénigne (Balter et Cohen, 1998), et demeurés jusqu'à récemment totalement indemnes. Cette apparente protection contre l'infection donnait l'espoir que la souche en cause, présentant naturellement une délétion dans la région *nef*, pourrait constituer une souche candidate vaccin (Deacon et coll., 1995 ; Dyer et coll., 1997).

Observations cliniques

Des données récentes renforcent l'hypothèse qu'un rôle majeur doit être reconnu à l'immunité à médiation cellulaire lorsqu'il y a protection (Clerici et coll., 1994). Le groupe de Bruce Walker à Boston (Rosenberg et coll., 1997 ; Rosenberg et Walker, 1998) a étudié des sujets séropositifs ne développant pas la maladie, en l'absence de tout traitement. Leurs résultats montrent chez ces individus un taux élevé de CD4 et de CD8 reconnaissant spécifiquement le virus. Or les cellules CD4 sont les premières à disparaître quand l'infection s'établit. Il semble donc que, si la population de cellules capables de devenir des T-helpers est stimulée très tôt, avant la mise en place de la réponse

anticorps, il est possible de stopper le développement de l'infection. Des essais ont été réalisés chez quelques sujets et paraissent prometteurs. Il est évident qu'une telle approche implique l'utilisation de moyens de dépistage extrêmement précoces. Ces travaux ont également montré que ces cellules T-helpers, cruciales pour le développement de la réponse CTL, sont spécifiques de la p24, protéine interne du virus ; cette conclusion mérite certainement d'être prise en considération dans la recherche d'antigènes vaccinaux.

D'autres observations concernent des nouveau-nés de mère séropositive. Les bébés qui ont une spécificité CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) différente de celle de leur mère ont moins de chances d'être infectés. Une explication à cette observation pourrait être que le virus emporte en sortant d'une cellule un fragment de sa membrane porteur des structures du CMH. Les bébés développent alors une réponse immunitaire contre le groupe maternel et cette activation déclenche les processus d'établissement d'une immunisation contre le VIH (MacDonald et coll., 1998). Ces données représentent certainement une piste originale pour la recherche (Luscher et coll., 1998), d'autant qu'elles vont dans le même sens que certaines expériences réalisées chez les primates. Les mêmes études ont montré que les bébés protégés appartenaient à un groupe CMH particulier, considéré comme un « supertype » et présent chez 40 % de la population. L'hypothèse est que ce CMH présenterait la meilleure capacité de présenter les antigènes viraux au système immunitaire.

On a étudié aussi deux groupes de femmes prostituées, l'un à Nairobi (Kenya) et l'autre en Guinée-Bissau. Environ 5 % de ces femmes sont en apparence réfractaires à l'infection. En effet, elles demeurent séronégatives, virus-négatives et PCR-négatives. Cependant des taux élevés de CTL circulants et d'IgA antivirales sont retrouvés dans leurs sécrétions vaginales. Une observation similaire a été faite chez des femmes partenaires d'hommes séropositifs et qui restent séronégatives (couples « discordants »).

Essais cliniques

Un nombre assez important d'essais cliniques de phases I et II ont été réalisés jusqu'à ce jour chez des volontaires sains, des sujets séropositifs ou des patients en phase évolutive. La plupart d'entre eux ont porté sur des vaccins sous-unitaires à base de préparations de protéine d'enveloppe associées à diverses formulations adjuvantes. Les résultats ont été satisfaisants sur le plan de la tolérance, mais ont également montré qu'aucun candidat-vaccin n'avait induit de CTL et que les anticorps produits n'étaient pas capables de neutraliser des virus sauvages isolés de sujets infectés, sans culture préalable (Letvin, 1998). De plus, les immunisations effectuées sur des sujets à haut risque n'ont montré aucune différence entre les différents groupes, vaccinés ou non (Connor et coll., 1998). Les quelques études cliniques mettant en œuvre des peptides synthétiques ont été aussi décevantes, mais il reste possible que cette approche

donne de meilleurs résultats, toutes les stratégies disponibles n'ayant pas été exploitées et des données prometteuses ayant été obtenues chez l'animal (Letvin, 1998). Certains essais utilisant des vecteurs vivants, en particulier le virus de la vaccine, ont montré que les craintes suscitées par cette approche pour les sujets immunodéprimés étaient justifiées. Étant donné la grande probabilité qu'une population à haut risque compte de tels individus, cette approche est suivie avec une grande prudence. En effet, les vecteurs les plus à même de permettre une bonne vaccination sont ceux qui présentent le taux de réplication le plus élevé chez l'homme, et sont donc aussi ceux qui peuvent être pathogènes. Les tests les plus intéressants ont été réalisés en utilisant comme vecteurs des poxvirus aviaires qui ne se répliquent pas entièrement mais entament néanmoins le cycle de leur synthèse protéique. Des études cliniques incluant plus de 300 volontaires ont montré que l'on pouvait obtenir des réponses à médiation cellulaire chez plus de la moitié des vaccinés, et des réponses anticorps vis-à-vis de diverses protéines du virus chez près des trois quarts (Weinhold, 1997). Il est intéressant de constater que les CTL obtenus sont actifs vis-à-vis d'un grand nombre de virus d'origine et de sous-type variés (Ferrari et coll., 1997). Les essais les plus récents ont été réalisés en administrant un vaccin à base d'ADN à des sujets sains séropositifs : la tolérance a été excellente, et des CTL spécifiques mais peu d'anticorps ont été induits chez les sujets recevant les doses les plus élevées (MacGregor et coll., 1998).

Une grande controverse se développe actuellement sur le bien-fondé d'entreprendre des essais de phase III. Les tenants de cette thèse soutiennent que c'est la condition *sine qua non* de connaître la vraie valeur d'un vaccin pour lequel il n'existe pas de modèles animaux. Cette opinion s'est heurtée de très nombreuses réticences, à la fois sur le principe et aussi sur les modalités de mise en œuvre. Néanmoins, une telle étude A ÉTÉ lancée en juin 1998 : la base du vaccin testé est la protéine d'enveloppe GP 120 dans une formulation qui avait donné des résultats très positifs chez l'animal (anticorps neutralisant des souches de virus sauvages) mais pas de CTL. Aux États-Unis, les 5 000 volontaires sont des sujets dont les partenaires sexuels sont séropositifs et, en Thaïlande, les 2 500 participants sont des utilisateurs de drogues ; cet essai est prévu sur trois ans (Anonymous, 1998).

Perspectives actuelles

Les stratégies suivies actuellement dans la recherche de candidats vaccins, qui présentent toutes des limitations, utilisent les possibilités suivantes :

- Une souche atténuée de VIH, mais il y a un risque d'effet pathogène chez les sujets vaccinés.
- Des virus inactivés administrés avec des adjuvants, mais les protections observées dans les modèles expérimentaux ont eu pour support une réponse

- Des vaccins sous-unitaires contenant diverses structures de la protéine d'enveloppe obtenues par recombinaison génétique, mais ce type d'immunisation n'a permis d'induire jusqu'ici ni des anticorps neutralisant les isolats primaires, ni des CTL.
- Des vaccins à base de peptides synthétiques, mais il n'y a pas induction d'anticorps neutralisant les isolats primaires.
- Des vaccins utilisant divers vecteurs vivants, mais leur efficacité implique qu'il y ait répllication chez les vaccinés, d'où risque pour les sujets immunodéprimés.
- Des plasmides contenant de l'ADN, mais cette approche est encore balbutiante. Toutefois, des expériences encore non publiées montrent qu'on peut protéger des macaques contre des virus hybrides SIV/HIV (SHIV) pathogènes à l'aide de vaccins ADN combinés à des rappels de poxvirus recombinants ou de protéines d'enveloppe. C'est aujourd'hui la piste la plus prometteuse.

La plupart des chercheurs pensent que, s'il y a une solution vaccinale au problème du sida, le vaccin efficace devra contenir au moins deux entités, l'une capable de provoquer une réponse en lymphocytes T cytotoxiques, et l'autre d'induire des anticorps neutralisants contre la GP 160 oligomérique. Il est à craindre que la mise au point d'une telle préparation soit encore longue.

En conclusion, il ne faut pas oublier que les recherches dans le domaine du VIH ont un objectif différent et incomparablement plus ambitieux que celui habituellement poursuivi en vaccinologie. En effet, des vaccins comme ceux contre la poliomyélite ou la rougeole ne sont pas destinés à bloquer l'entrée d'un virus ou à inhiber totalement son développement : ils n'ont pas pour objet de protéger contre l'infection, mais seulement contre la maladie. Dans le cas du sida, le virus responsable s'installe dans les ganglions lymphatiques et y persiste pendant toute la durée de la vie. Pour qu'un vaccin soit considéré efficace, il lui est donc demandé de contrer l'entrée du VIH dans toute cellule lymphoïde, pour que le génome de l'agent pathogène ne puisse s'intégrer à celui d'aucun lymphocyte ou macrophage.

En fait, il n'est peut-être pas impossible de mettre au point un vaccin antisida plutôt qu'un vaccin anti-VIH. Il a en effet été observé dans beaucoup d'expériences réalisées chez l'animal que des vaccins incapables de protéger contre l'infection permettaient néanmoins d'obtenir une diminution très marquée de la charge virale – c'est à dire du taux auquel le virus persiste dans l'organisme – et un retard parfois considérable dans l'apparition des symptômes de la maladie. Cette piste mériterait sans doute plus d'attention (Girard, 1997 ; Varmus et Nathanson, 1998).

Marc Girard

*Directeur de l'unité de virologie moléculaire
Institut Pasteur, Paris*

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. First AIDS vaccine trial launched. *Science* 1998, **280** : 1697
- BALTER M, COHEN J. International AIDS meeting injects a dose of realism. *Science* 1998, **281** : 159-60
- CLERICI M, CLARK EA, POLACINO P, AXBERG I, KULLER L et coll. T-cell proliferation to subinfectious SIV correlates with lack of infection after challenge of macaques. *AIDS* 1994, **8** : 1391-1395
- CONNOR RI, KORBER BT, GRAHAM BS, HAHN BH, HO DD et coll. Immunological and virological analyses of persons infected by human immunodeficiency virus type 1 while participating in trials of recombinant gp120 subunit vaccines. *J Virol* 1998, **72** : 1552-1576
- DEACON NJ, TSYKIN A, SOLOMON A, SMITH K, LUDFORD-MENTING M et coll. Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. *Science* 1995, **270** : 988-991
- DYER WB, GECZY AF, KENT SJ, MCINTYRE LB, BLASDALL SA et coll. Lymphoproliferative immune function in the Sydney Blood Bank Cohort, infected with natural *nef*/long terminal repeat mutants, and in other long-term survivors of transfusion-acquired HIV-1 infection. *AIDS* 1997, **11** : 1565-1574
- FERRARI G, HUMPHREY W, MCEL RATH MJ, EXCLER JL, DULIEGE AM et coll. Clade B-bases HIV-1 vaccines elicit cross-clade cytotoxic T lymphocytes reactivities in uninfected volunteers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 1396-1401
- FULTZ PN, NARA P, BARRE-SINOUSSE F, CHAPUT A, GREENBERG ML et coll. Vaccine protection of chimpanzees against challenge with HIV-1-infected peripheral blood mononuclear cells. *Science* 1992, **256** : 1687-1690
- GIRARD M. Vaccin anti-VIH : état de la question. *Virologie* 1997, **3** : 191-194
- LETVIN NL. Progress in the development of an HIV-1 vaccine. *Science* 1998, **280** : 1875-1880
- LUSCHER MA, DELA CRUZ CS, MACDONALD KS, BARBER BH. Concerning the anti-major histocompatibility complex approach to HIV type 1 vaccine design. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998, **14** : 541-544
- MACDONALD KS, EMBREE J, NJENGA S, NAGELKERKE NJ, NGATIA I et coll. Mother-child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis* 1998, **177** : 551-556
- MACGREGOR RR, BOYER JD, UGEN KE, LACY KE, GLUCKMAN SJ et coll. First human trial of a DNA-based vaccine for treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection : safety and host response. *J Infect Dis* 1998, **178** : 92-100
- ROSENBERG ES, BILLINGSLEY JM, CALIENDO AM, BOSWELL SL, SAX PE et coll. Vigorous HIV-1-specific CD4 + T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997, **278** : 1447-1450
- ROSENBERG ES, WALKER BD. HIV type 1-specific helper T cells : a critical host defense. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998, **14** : S143-S147
- VARMUS H, NATHANSON N. Science and the control of AIDS. *Science* 1998, **280** : 1815

WEINHOLD KJ. Réponses immunitaires cellulaires aux vaccins candidats contre le sida.
In : Retroviruses of human AIDS and related animal diseases, GIRARD M et DODET B
Eds. Onzième Symposium « Des Cent Gardes », Fondation Marcel Mérieux et Pas-
teur Vaccins, Elsevier, Paris, 1997

Immunothérapie et vaccination antitumorale

Plusieurs stratégies actuelles de traitements anticancéreux ont pour base la manipulation non spécifique du système immunitaire et s'appuient sur divers médiateurs de l'immunité pour contrer le développement des tumeurs. Par ailleurs, de récentes avancées théoriques et technologiques permettent d'envisager une attaque spécifique de certains cancers par l'administration de vaccins thérapeutiques au cours de l'évolution tumorale (Pardoll, 1993 ; Boon et coll., 1994 ; Colombo et Forni, 1994 ; Dalgeish, 1994).

Système immunitaire et contrôle des tumeurs

L'introduction de la notion de vaccin préventif présuppose que le système immunitaire est impliqué *a priori* dans la prévention et le contrôle des cancers naissants. Ce rôle n'a jamais été clairement démontré, mais il est suggéré par des observations cliniques et expérimentales (Old, 1996 ; Scott et Cebon, 1997). C'est ainsi qu'un nombre élevé de cancers est observé chez des patients immunodéprimés, que leur incidence est forte chez des sujets transplantés ayant reçu de la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs, et encore que le développement de tumeurs est facilité chez des animaux dont les défenses immunitaires ont été abaissées. Ces observations ont conduit à proposer la théorie de la surveillance immunitaire qui suppose que des néo-antigènes sont exprimés par une cellule où se sont produites une ou des mutations oncogéniques. Les néo-antigènes sont reconnaissables par le système immunitaire de l'hôte qui, dans la grande majorité des cas, rejette la cellule variante. La tumeur pourrait échapper au système immunitaire et se développer en cas de moins bonne réactivité du système immunitaire, en particulier aux âges extrêmes de la vie ou dans des situations d'immunodépression induite. Une intervention immunologique ou vaccinale pourrait donc intervenir en théorie soit de façon préventive, soit pendant la phase préclinique du cancer au cours de laquelle le dialogue hôte-tumeur serait susceptible d'être modifié en faveur de l'hôte.

Antigènes spécifiques des cellules tumorales

Pour que le système immunitaire joue son rôle, il est nécessaire qu'il reconnaisse des structures antigéniques à la surface des cellules tumorales. Pendant

de nombreuses années, les immunologistes du cancer ont recherché des structures susceptibles d'être les supports de réactions immunitaires efficaces. Ce n'est qu'au début des années quatre-vingt-dix que de tels antigènes, cibles de lymphocytes T cytotoxiques potentiellement responsables du rejet des tumeurs, ont été identifiés chez l'homme. Ces antigènes peuvent être distribués en plusieurs grandes catégories :

- Antigènes codés par le génome viral lorsque des virus sont associés à des tumeurs humaines. C'est le cas de l'EBV (virus d'Epstein-Barr) dans le lymphome de Burkitt (Papadopoulos et coll., 1994 ; Moss et coll., 1996), du virus de l'hépatite B et C dans le cancer primitif du foie (Expertise collective INSERM, 1997) et du papillomavirus (HPV 16 et 18 en particulier) dans les cancers du col de l'utérus (Koutsky et coll., 1992 ; Suzich et coll., 1995 ; Boursnell et coll., 1996 ; Knowles et coll., 1996 ; Tindle, 1996 ; Bosch et coll., 1997).
- Oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs mutés comme p53 (Hollstein et coll., 1991 ; Roth et coll., 1996), Her-2/neu (Baselga et coll., 1996 ; Stockmeyer et coll., 1997), Ras (Jung et Schluesener, 1991 ; Abrams et coll., 1996 ; Gaudernack, 1996).
- Antigènes exprimés pendant la vie fœtale et absents pendant la vie adulte, comme l'antigène carcino-embryonnaire des cancers du côlon (Oikawa et coll., 1987 ; Kantor et coll., 1992 ; McAneny et coll., 1996) ou l'alpha-fœtoprotéine des cancers hépatiques (Blacker et coll., 1981 ; Sinha, 1985).
- Antigènes de différenciation comme la tyrosinase (Jager et coll., 1996 ; Disis et Cheever, 1998).
- Molécules codées par des gènes normaux habituellement non exprimés sur la contrepartie des cellules normales, mais que l'on trouve sur les cellules tumorales, comme les antigènes Mage dans le mélanome (Boon et coll., 1994 ; Kawakami et coll., 1996, Disis et Cheever, 1998).
- Glycoprotéines exprimées sur des cellules non cancéreuses mais dont la glycosylation est différente sur les cellules tumorales, démasquant ainsi des épitopes spécifiques de ces cellules. C'est le cas par exemple de l'antigène MUC-1, hypoglycosylé sur les cellules du cancer du sein, du pancréas ou des ovaires (Hird et coll., 1993 ; Ciborowski et Finn, 1995 ; Barratt-Boyes et coll., 1996, von Mensdorff-Pouilly et coll., 1996 ; Henderson et coll., 1998).
- Idiotypes des immunoglobulines portés par les cellules de myélome ou de lymphome B (Dyke et coll., 1991 ; Hsu et coll., 1993 ; Brissinck et Russell, 1996).

Vaccinations anticancéreuses curative et préventive

L'existence d'antigènes spécifiques de tumeur, cibles potentielles de lymphocytes T cytotoxiques, permet d'envisager leur utilisation dans des approches vaccinales. Cependant, avant de s'orienter vers des vaccinations préventives, ces approches doivent démontrer leur efficacité dans les situations curatives.

En d'autres termes, il faut prouver que l'induction d'une réaction immunitaire forte vis-à-vis d'un de ces antigènes entraîne un rejet de la tumeur, démontrant ainsi que le système immunitaire joue un rôle de contrôle du développement tumoral.

A ce titre, de nombreux essais thérapeutiques ont actuellement lieu dans le monde, utilisant différents antigènes (antigène carcino-embryonnaire, MUC-1, p53, Her-2/neu, Mage, protéine codée par les papillomavirus ou le virus de l'hépatite B (Gjertsen et coll., 1995 ; Tsang et coll., 1995 ; Valone et coll., 1995 ; Goydos et coll., 1996 ; Maeurer et coll., 1996 ; Rensing et coll., 1996 ; Dickler et coll., 1997 ; Ollila et coll., 1998). Des résultats encourageants ont été publiés, mais cette approche reste globalement balbutiante.

S'il s'avérait au cours des années qui viennent que l'activation spécifique du système immunitaire pouvait aboutir à un contrôle de la maladie cancéreuse, il serait tentant de s'orienter vers une vaccination préventive en particulier dans les groupes à risques élevés de développement de certains cancers, du sein, du côlon ou de l'estomac avec *Helicobacter pylori* (Eckert et coll., 1998 ; Huang et coll., 1998 ; Wu et coll., 1998). La définition de ces groupes à risque devrait aboutir à la formation de cohortes parmi lesquelles des essais de vaccinations préventives pourraient être tentés avec une sécurité sur le plan éthique et permettre d'accéder à des résultats dans un temps raisonnable. Les premiers essais de vaccination préventive vis-à-vis des papillomavirus dans des modèles animaux, qui ont abouti à la prévention de cancer chez ces animaux, sont extrêmement encourageants (Chandrachud et coll., 1995 ; Jansen et coll., 1995 ; Kirnbauer et coll., 1996).

Il est clair que si les vaccinations préventives de certains cancers se développent, les antigènes de virus associés aux cancers seront les premiers utilisés. Les virus d'hépatite, les papillomavirus, l'EBV et le virus HTLV (*Human T-cell Leukemia Virus*) sont en première ligne, et il est d'ores et déjà évident qu'une vaccination contre l'EBV ou contre le virus de l'hépatite C diminuerait de façon significative les lymphomes de Burkitt, le cancer du nasopharynx postérieur ou les cancers primitifs du foie. Un meilleur contrôle des HPV et une vaccination vis-à-vis d'un antigène d'enveloppe pourrait permettre de lutter contre les cancers gynécologiques (Galloway, 1998). L'antigène MUC-1 pourrait être utilisé, en cas de démonstration d'un effet curatif, en vaccination préventive dans les familles génétiquement à risque de ce cancer. L'association entre anticorps anti-MUC1 chez les multipares et le moindre risque de développer des cancers du sein pourrait être interprétée, bien qu'avec prudence, comme allant dans le sens d'une efficacité d'une telle vaccination dans le contrôle de la maladie tumorale.

En conclusion, il existe déjà un exemple indiquant à l'échelle humaine que la vaccination préventive peut avoir un effet bénéfique sur le contrôle de certains cancers : c'est le cas du carcinome hépatocellulaire. En effet, les résultats récents obtenus dans une large étude épidémiologique réalisée à Taiwan

montrent que l'incidence de ce cancer a significativement diminué chez les enfants de 6 à 14 ans vaccinés contre le virus de l'hépatite B, par comparaison avec le groupe contrôle non vacciné (Chang et coll., 1997).

Wolf-Herman Fridman

Directeur de l'unité 255 de l'INSERM
Immunologie clinique et cellulaire
Institut Curie, Paris

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMS SI, HAND PH, TSANG KY, SCHLOM J. Mutant *ras* epitopes as targets for cancer vaccines. *Semin Oncol* 1996, **23** : 118-134
- BARRATT-BOYES SM. Making the most of mucin : a novel target for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 1996, **43** : 142-151
- BASELGA J, TRIPATHY D, MENDELSON J, BAUGHMAN S et coll. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996, **14** : 737-744
- BLACKER C, FEINSTEIN MC, ROGER M, SCHOLLER R. Evaluation of PS beta 1G and other tumor markers in germ cell tumors of the testis. *Andrologia* 1981, **13** : 458-467
- BOON T, CEROTTINI JC, VAN DEN EYNDE B, VAN DER BRUGGEN P, VAN PEL A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1994, **12** : 337-365
- BOSCH FX, MUNOZ N, DE SANJOSE S. Human papillomavirus and other risk factors for cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 1997, **51** : 268-275
- BOURSNELL ME, RUTHERFORD E, HICKLING JK, ROLLINSON EA, MUNRO AJ et coll. Construction and characterisation of a recombinant vaccinia virus expressing human papillomavirus proteins for immunotherapy of cervical cancer. *Vaccine* 1996, **14** : 1485-1494
- BRISSINCK J, RUSSELL SJ. Vaccine strategies in non-Hodgkin's lymphomas. *Baillieres Clin Haematol* 1996, **9** : 799-817
- CHANDRACHUD LM, GRINDLAY GJ, MCGARVIE GM, O'NEIL BW, WAGNER ER et coll. Vaccination of cattle with the N-terminus of L2 is necessary and sufficient for preventing infection by bovine papillomavirus-4. *Virology* 1995, **211** : 204-208
- CHANG MH, CHEN CJ, LAI MS, HSU HM, WU TC et coll. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1855-1859
- CIBOROWSKI P, FINN OJ. Recombinant epithelial cell mucin (MUC-1) expressed in baculovirus resembles antigenically tumor associated mucin, target for cancer immunotherapy. *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1995, **1** : 193-198
- COLOMBO MP, FORNI G. Cytokine gene transfer in tumor inhibition and tumor therapy : where are we now ? *Immunol Today* 1994, **15** : 48-51

- DALGLEISH AG. Cancer vaccines. *Eur J Cancer* 1994, **30A** : 1029-1035
- DISIS ML, CHEEVER MA. HER-2/neu oncogenic protein : issues in vaccine development. *Crit Rev Immunol* 1998, **18** : 37-45
- DICKLER MN, COIT DG, MEYERS ML. Adjuvant therapy of malignant melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1997, **6** : 793-812
- DYKE RJ, MCBRIDE H, GEORGE AJ, HAMBLIN TJ, STEVENSON FK. Idiotypic vaccination against B-cell lymphoma leads to dormant tumour. *Cell Immunol* 1991, **132** : 70-83
- ECKERT MW, MCKNIGHT CA, LEE JA, ARAYA J, CORREA P et coll. Early gastric cancer and *Helicobacter pylori* : 34 years of experience at Charity Hospital in New Orleans. *Am Surg* 1998, **64** : 545-550
- EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997
- GALLOWAY DA. Is vaccination against human papillomavirus a possibility ? *Lancet* 1998, **351** : 22-24
- GAUDERNARCK G. T cell responses against mutant ras : a basis for novel cancer vaccines. *Immunotechnology* 1996, **2** : 3-9
- GJERTSEN MK, BAKKA A, BREIVIK J, SAETERDAL I, SOLHEIM BG et coll. Vaccination with mutant ras peptides and induction of T-cell responsiveness in pancreatic carcinoma patients carrying the corresponding RAS mutation. *Lancet* 1995, **346** : 1399-1400
- GOYDOS JS, ELDER E, WHITESIDE TL, FINN OJ, LOTZE MT. A Phase I trial of a synthetic mucin peptide vaccine. Induction of specific immune reactivity in patients with adenocarcinoma. *J Surg Res* 1996, **63** : 298-304
- HENDERSON RA, KONITSKY WM, BARRATT-BOYES SM, SOARES M, ROBBINS PD, FINN OJ. Retroviral expression of MUC-1 human tumor antigen with intact repeat structure and capacity to elicit immunity *in vivo*. *J Immunother* 1998, **21** : 247-256
- HIRD V, MARAVEYAS A, SNOOK D, DHOKIA B, SOUTTER WP et coll. Adjuvant therapy of ovarian cancer with radioactive monoclonal antibody. *Br J Cancer* 1993, **68** : 403-406
- HOLLSTEIN M, SIDRANSKY D, VOGELSTEIN B, HARRIS CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991, **253** : 49-53
- HSU FJ, KWAK L, CAMPBELL M, LILES T, CZERWINSKI D et coll. Clinical trials of idiotype-specific vaccine in B-cell lymphomas. *Ann N Y Acad Sci* 1993, **690** : 385-387
- HUANG JQ, SRIDHAR S, CHEN Y, HUNT RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998, **114** : 1169-1179
- JAGER E, RINGHOFFER M, KARBACH J, ARAND M, OESCH F, KNUTH A. Inverse relationship of melanocyte differentiation antigen expression in melanoma tissues and CD8 + cytotoxic-T-cell responses : evidence for immunoselection of antigen-loss variants *in vivo*. *Int J Cancer* 1996, **66** : 470-476
- JANSEN KU, ROSOLOWSKY M, SCHULTZ LD, MARKUS HZ, COOK JC et coll. Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine* 1995, **13** : 1509-1514

JUNG S, SCHLUESENER HJ. Human T lymphocytes recognize a peptide of single point-mutated, oncogenic ras proteins. *J Exp Med* 1991, **173** : 273-276

KANTOR J, IRVINE K, ABRAMS S, SNOY P, OLSEN R et coll. Immunogenicity and safety of a recombinant vaccinia virus vaccine expressing the carcinoembryonic antigen gene in a nonhuman primate. *Cancer Res* 1992, **52** : 6917-6925

KAWAKAMI Y, ROBBINS PF, WANG RF, ROSENBERG SA. Identification of tumor-regression antigens in melanoma. In : Important advances in oncology, DE VITA VT JR, HELLMAN S and ROSENBERG SA Eds. Lippincott-Raven Philadelphia, 1996 : 3-21

KIRNBAUER R, CHANDRACHUD LM, O'NEIL BW, WAGNER ER, GRINDLAY GJ et coll. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology* 1996, **219** : 37-44

KNOWLES G, O'NEIL BW, CAMPO MS. Phenotypical characterization of lymphocytes infiltrating regressing papillomas. *J Virol* 1996, **70** : 8451-8458

KOUTSKY LA, HOLMES KK, CRITCHLOW CW, STEVENS CE, PAAVONEN J et coll. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992, **27** : 1272-1278

MAEURER MJ, STORKUS WJ, KIRKWOOD JM, LOTZE MT. New treatment options for patients with melanoma : review of melanoma-derived T-cell epitope-based peptide vaccines. *Melanoma Res* 1996, **6** : 11-24

MCANENY D, RYAN CA, BEAZLEY RM, KAUFMAN HL. Results of a phase I trial of a recombinant vaccinia virus that expresses carcinoembryonic antigen in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 1996, **3** : 495-500

MOSS DJ, SCHMIDT C, ELLIOTT S, SUHRBIER A, BURROWS S, KHANNA R. Strategies involved in developing an effective vaccine for EBV-associated diseases. *Adv Cancer Res* 1996, **69** : 213-245

OIKAWA S, NAKAZATO H, KOSAKI G. Primary structure of human carcinoembryonic antigen (CEA) deduced from cDNA sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1987, **142** : 511-518

OLD LJ. Immunotherapy for cancer. *Sci Am* 1996, **275** : 136-143

OLLILA DW, KELLEY MC, GAMMON G, MORTON DL. Overview of melanoma vaccines : active specific immunotherapy for melanoma patients. *Semin Surg Oncol* 1998, **14** : 328-336

PARDOLL DM. Cancer vaccines. *Immunol Today* 1993, **14** : 310-316

PAPADOPOULOS EB, LADANYI M, EMANUEL D, MACKINNON S, BOULAD F et coll. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994, **330** : 1185-1191

RESSING ME, OFFRINGA R, TOES RE, OSSENDORP F, DE JONG JH et coll. Immunotherapy of cancer by peptide-based vaccines for the induction of tumor-specific T cell immunity. *Immunotechnology* 1996, **2** : 241-51

ROTH J, DITTMER D, REA D, TARTAGLIA J, PAOLETTI E, LEVINE AJ. p53 as a target for cancer vaccines : recombinant canarypox virus vectors expressing p53 protect mice against lethal tumor cell challenge. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 4781-4786

SCOTT AM, CEBON J. Clinical promise of tumour immunology. *Lancet* 1997, **349** : SII19-SII22

SINHA SN. Hepatocellular carcinoma : an update. *PNG Med J* 1985, **28** : 83-88

STOCKMEYER B, VALERIUS T, REPP R, HEIJNEN IA, BUHRING HJ et coll. Preclinical studies with Fc(gamma)R bispecific antibodies and granulocyte colony-stimulating factor-primed neutrophils as effector cells against HER-2/neu overexpressing breast cancer. *Cancer Res* 1997, **57** : 696-701

SUZICH JA, GHIM SJ, PALMER-HILL FJ, WHITE WI, TAMURA JK et coll. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 11553-11557

TINDLE RW. Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *Curr Opin Immunol* 1996, **8** : 643-650

TSANG KY, ZAREMBA S, NIERODA CA, ZHU MZ, HAMILTON JM, SCHLOM J. Generation of human cytotoxic T cells specific for human carcinoembryonic antigen epitopes from patients immunized with recombinant vaccinia-CEA vaccine. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 982-990

VALONE FH, KAUFMAN PA, GUYRE PM, LEWIS LD, MEMOLI V et coll. Clinical trials of bispecific antibody MDX-210 in women with advanced breast or ovarian cancer that overexpresses HER-2/neu. *J Hematother* 1995, **4** : 471-475

VON MENSENDORFF-POUILLY S, GOUREVITCH MM, KENEMANS P, VERSTRAETEN AA, LITVINOV SV et coll. Humoral immune response to polymorphic epithelial mucin (MUC-1) in patients with benign and malignant breast tumours. *Eur J Cancer* 1996, **32A** : 1325-1331

WU MS, SHUN CT, LEE WC, CHEN CJ, WANG HP et coll. Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia. *Br J Cancer* 1998, **78** : 125-128

Développement des vaccins - Tests précliniques et cliniques

Force est de constater l'essor et l'évolution de l'approche vaccinale, aussi bien sur le plan technique que scientifique, grâce aux progrès de la biologie moléculaire et des connaissances en immunologie. Le concept attaché à la notion de vaccination a lui-même changé : à l'unique approche préventive s'ajoute maintenant la perspective thérapeutique. Parler par exemple de vaccin thérapeutique contre le cancer n'est plus du domaine futuriste. Mais l'évolution scientifique et technique n'est pas la seule concernée, la perception du public face au médical et plus généralement à la santé a également évolué. L'implication du public et la notion de droit à faire valoir son opinion ont pris beaucoup d'ampleur.

L'environnement dans lequel évolue l'approche vaccinale tant sur le plan socio-économique que sur celui des potentialités médicales et des avancées techniques et scientifiques sera examiné. Les différents éléments composant cet environnement permettront de comprendre le contexte actuel dans lequel est réfléchi et proposé le plan de développement d'un vaccin, mais aussi d'analyser la situation pour déterminer quelles évolutions pourraient être proposées.

Environnement socio-économique

Dans le concept de l'approche préventive où la vaccination s'adresse à des individus sains, la perception du public est un élément majeur, et la notion de rapport bénéfice-risque portée à son maximum. Et ce d'autant plus que la notion d'épidémies graves a été balayée des esprits au même titre que la reconnaissance de la gravité de la maladie. Il en découle une moindre préoccupation individuelle à se faire vacciner ou à effectuer les rappels nécessaires à l'entretien d'une bonne immunité. Cette attitude est facilitée, voire encouragée, par une communication exacerbant les risques potentiels imputés aux vaccins où prime l'effet d'annonce et où les conclusions résultant de l'investigation scientifique sont rarement diffusées avec la même ampleur. Ce contexte particulier fait que les industriels amenés à développer des vaccins sont de plus en plus préoccupés par les aspects de tolérance et de sécurité de leur candidat vaccin. Ces aspects peuvent être documentés à l'aide de tests précliniques, au cours des études cliniques, mais également grâce au système de surveillance (pharmacovigilance) qui suit l'autorisation de mise sur le

marché. En effet, un événement grave mais rare n'est le plus souvent mis en évidence que lors de l'exploitation commerciale du vaccin, c'est-à-dire dans des conditions réelles d'utilisation. Le dilemme est ensuite de pouvoir/savoir analyser le niveau d'acceptabilité du risque par rapport au bénéfice de santé apporté. Dans ce contexte, le *National Childhood Vaccine Injury Act* a établi aux Etats-Unis le *National Vaccine Injury Compensation Program* (VICP) en vue de compensations financières des accidents imputables aux vaccinations (Evans, 1996).

L'intégration d'un vaccin au calendrier vaccinal conditionne son remboursement et donc sa prescription. Dans le cas des nouvelles associations vaccinales basées sur les produits existants mais plus adaptées aux populations auxquelles elles s'adressent, l'obtention de licences par les firmes signifie des coûts supplémentaires, et seuls les leaders du marché propriétaires des valences pourront entreprendre le développement de telles combinaisons. En revanche, de nombreuses et graves pathologies demeurent, qui sont susceptibles de bénéficier d'une approche vaccinale (préventive et/ou thérapeutique) et pour lesquelles la prescription serait acceptée, dans un premier temps, en monovalence. Cette prescription pourrait même dépasser le cadre du calendrier vaccinal dans le cas où des adaptations individuelles seraient nécessaires. Ainsi, le marché mondial est en pleine expansion compte tenu des perspectives thérapeutiques, et devrait passer de 18 milliards de francs en 1995 à 50 milliards en 2005. Ceci pourrait permettre à de petites entreprises innovantes (*start-up*) de faire leur place (Mattei, 1997 ; Levine et Levine, 1997 ; Stoeckel et Lafarge, 1997).

Nouvelles potentialités des vaccins

L'étendue des possibilités préventives et thérapeutiques de l'approche vaccinale est très large. De nouvelles combinaisons vaccinales pourraient être proposées pour permettre notamment une amélioration de la couverture vaccinale en fonction de l'âge du sujet, une meilleure adaptation à l'individu concerné et une diminution du nombre d'injections (Bégué, 1997a et b ; Bloch-Janin, 1997 ; Catala, 1997 ; Rappuoli 1997a ; Becq-Giraudun, 1998 ; Caillard, 1998) :

- rougeole-oreillons-rubéole/varicelle, pentavalent/hépatite B chez l'enfant, pour diminuer le nombre des injections ;
- herpès/hépatite B/papillomavirus chez l'adolescent, pour prévenir les infections liées à l'activité sexuelle ;
- diphtérie/tétanos/coqueluche/hépatite B/poliomyélite chez l'adulte, pour entretenir l'immunité ;
- grippe/pneumocoque/virus respiratoire syncytial/tuberculose/parainfluenza virus/adénovirus, grippe/pneumocoque/tétanos /diphtérie/poliomyélite chez les personnes âgées, pour prévenir les infections respiratoires et entretenir l'immunité ;

- hépatite B/tétanos/polio/typhoïde/tuberculose chez le personnel soignant.

D'autre part, l'approche vaccinale préventive ou curative devrait permettre de combattre un certain nombre de maladies. Certaines d'entre elles font déjà l'objet de recherche en vaccinologie (Powell, 1996 ; Hellström et coll., 1997 ; Martin, 1997 ; Sansonetti, 1997) : infections par le virus d'Ebola, le virus VIH ou le papillomavirus, encéphalite à tiques, maladie de Lyme, hépatite C, infections intestinales, *H. pylori*, cancer...

Les connaissances scientifiques en immunologie ont beaucoup progressé, permettant de mieux appréhender les constructions vaccinales. Elles ont mis en évidence la nécessité de trouver de nouveaux adjuvants pour orienter la réponse immunitaire (Gupta et Siber, 1995 ; Morein et coll., 1996 ; Zhao et Leong, 1996 ; Donnelly, 1997), dans le cas, par exemple, de la vaccination par voie muqueuse, du contexte immunitaire du nouveau-né ou de la personne âgée, et de l'utilisation d'antigènes de cancers (Newman et Powell, 1995 ; Ruedl et Wolf, 1995 ; Shalaby, 1995 ; Savidge, 1996 ; Asselin et coll., 1997 ; Katz, 1997 ; Nosaal 1997 ; Shearer et Clerici, 1997).

Les avancées techniques issues essentiellement de la biologie moléculaire ont fait progressé les méthodes de construction des vaccins. Il s'agit en particulier des méthodes utilisant l'ADN recombinant, pour une meilleure vectorisation et/ou l'obtention de structures vaccinales mieux caractérisées (Wilkinson et Borysiewicz 1995 ; Delves et coll. 1997 ; Donnelly et coll., 1997 ; Lambert et Siegrist, 1997 ; Meigner et coll., 1997 ; Moxon 1997 ; Rappuoli 1997b ; Rappuoli et coll., 1997).

Etapes du développement d'un vaccin

Le produit pharmaceutique, en l'occurrence le vaccin, qui fait l'objet d'un développement doit répondre à trois critères de base pour l'obtention d'une autorisation de commercialisation : sécurité, efficacité, qualité. Le développement se déroule selon trois types intégrés de processus, pharmaceutique, préclinique et clinique (Davenport, 1995 ; Braun et coll., 1996 ; Henchal et coll., 1996 ; Maki, 1996 ; Danner, 1997 ; Kopecko, 1997).

Développement pharmaceutique

Les deux volets du développement pharmaceutique d'un vaccin sont d'une part la production et la formulation, d'autre part l'élaboration des méthodes de contrôle et des spécifications qui serviront à la libération des lots et aux études de stabilité.

Il est important de noter que pour les produits issus des biotechnologies, et les vaccins en particulier, l'aspect sécurité dépend du respect au cours du processus de fabrication des règles permettant d'obtenir le label GMP (*Good manufacturing practices*) et qu'un grand nombre de textes réglementaires, issus notamment de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), régissent cet aspect du développement (par exemple, « *Note for guidance on specifications : test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products* », CPMP (Committee for proprietary medicinal products)/ICH (International conference of harmonization)/365/96).

Développement préclinique

Le développement préclinique concerne la pharmacologie chez l'animal en utilisant des modèles adaptés (choix de l'antigène, études des mécanismes immunitaires et de la protection) et les tests de pharmacotoxicité réglementaires (tableau 1). Il faut noter que le terme préclinique ne signifie pas que les études chez l'animal ne se poursuivent pas au delà de la phase I du développement clinique.

Tableau 1 : Résumé des études précliniques de sécurité recommandées au cours du développement d'un nouveau vaccin, d'après Bussière et coll. (1995).

-
- Etude de la tolérance locale et évaluation de l'hypersensibilité
 - Etude de la fonction immunitaire : production d'anticorps spécifiques et non spécifiques, réponses immunes à médiation cellulaire
 - Tolérance locale et distribution à partir du site d'injection
 - Evaluation de la toxicité liée à l'adjuvant (avec ou sans l'antigène)
 - Etude de toxicité à doses multiples
 - Etude de la toxicité sur le développement (dans le cas où le vaccin doit être administré pendant la grossesse)
 - Etude de « *challenge* » pour évaluer la protection contre l'infection
 - Etude diverses adaptées aux circonstances
 - Interactions médicamenteuses
 - Sensibilité de populations particulières
 - Paramètres pharmacocinétiques
 - Sécurité sur un modèle adéquat d'infection chez l'animal
-

L'essor des produits issus des biotechnologies s'est vu gratifié en parallèle d'une préoccupation des instances réglementaires à proposer (*via* ICH) des recommandations plus adaptées à ce type de produits. Elles concernent les vaccins inactivés, atténués, antigènes d'organismes, technique d'ADN recombinant, vaccins combinés :

- « *Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals* » CPMP/ICH/302/95, qui englobe les produits de diagnostic, à visée thérapeutique et prophylactique ;
- « *Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines* » CPMP/465/95, qui reconnaît une spécificité à l'évaluation du vaccin ;
- « *Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines* » CPMP/477/97 qui donne une définition consensuelle du terme « combiné » et met en exergue l'existence d'interférences immunologiques (compétition antigénique, effet adjuvant, suppression épitopique, altération de l'effet adjuvant...).

Il n'y a pas encore de *guideline* spécifique pour les vaccins ADN. Cependant, il existe une note explicative pour les produits de la thérapie génique : « *Safety studies for gene therapy products. Annex to note for guidance on gene therapy product quality aspects in the production of vectors and genetically modified somatic cells* » CPMP/SWP (Safety working party)/112/98.

Développement clinique

Le développement clinique se déroule traditionnellement en trois phases (tableau 2) :

- phase I : étude de tolérance locale et systémique (effets indésirables) et étude préliminaire de l'immunogénicité ;
- phase II : recueil des données de sécurité/dose/efficacité (challenge) dans la population cible ;
- phase III : essai *pivotal* d'efficacité (protection) en situation réelle.

Il existe un certain nombre de textes réglementaires fondamentaux : « *Good clinical practice* » CPMP/135/95, « *General considerations for clinical trials* » CPMP/291/95, « *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children* » CPMP/EWP (Efficacy working party) /462/95. Une directive spécifique aux vaccins est encore à l'état de projet « *Note for guidance on clinical evaluation of new vaccines* » CPMP/EWP/463/97.

Analyse de la situation actuelle

Il est important de signaler que les textes réglementaires de référence apportent un éclaircissement sur le plan général, mais que tout développement d'un vaccin est un cas particulier et que des débats d'experts subsistent. D'où l'intérêt du partenariat et des échanges avec les instances réglementaires tout en sachant reconnaître et préserver la vision de la firme qui développe le produit (compétence et expertise scientifique propre).

Tableau 2 : Phases des études cliniques pour le développement d'un nouveau médicament, d'après Kopecko (1997).

Phase	
I	Essais sur un petit nombre de sujets (20 à 30) Evaluation des effets indésirables Evaluation de l'immunogénicité (parfois) Essais des vaccins pédiatriques d'abord chez l'adulte (sécurité)
II	Etudes préliminaires sur l'efficacité biologique Essais à grande échelle (plus de 100 sujets) Inclusion concernant si possible la population cible Etude de l'augmentation de dose, de l'immunogénicité, du rôle des adjuvants et suite de la documentation sur la sécurité Utilisation de « <i>challenge</i> » si possible Définition de la formulation et de la dose
III	Essais à grande échelle (plusieurs centaines à plusieurs milliers de sujets) Détermination de l'efficacité : essai « <i>pivotal</i> » randomisé en double aveugle avec groupe témoin
IV	Etudes postcommercialisation : surveillance de la sécurité et des effets secondaires

NB : Les résultats des études de phases I, II et III sont à produire à l'appui d'une demande d'autorisation commerciale.

Evaluation préclinique

Les aspects les plus sensibles touchant au développement préclinique concernent le choix de la souche de référence et celui des modèles animaux (Bussièrre et coll. 1995 ; Dayan, 1995).

En mettant de côté l'aspect évident et indispensable qui est de pouvoir cultiver cette souche, un problème majeur est l'identification d'une souche de référence non seulement pour l'évaluation chez l'animal mais également pour les tests de *challenge* réalisés chez l'homme. Une souche de laboratoire, sur laquelle ont été réalisées en général les études de recherche, a l'avantage d'être « standardisée », mais elle risque de ne plus être représentative de la souche sauvage et donc de la pathologie (exemple du VIH). Un autre point majeur est l'existence de nombreux sérotypes (exemples du VRS et du VIH). Une validation consensuelle des souches est-elle possible et sous quelle périodicité pour permettre également une harmonisation des données ? Existe-t-il un groupe d'experts au niveau européen habilité à réaliser ce type de validation ? Une attitude pragmatique est de vérifier l'efficacité *in vitro* et *in vivo* (si possible) sur des souches sauvages, donc différentes le plus souvent de la souche ayant permis la sélection du candidat vaccin.

Les tests réalisés chez l'animal constituent le passage obligé pour l'évaluation d'effets toxiques et permettent en général de bien appréhender l'efficacité potentielle d'un vaccin candidat (sélection). Ils sont utilisés également pour les contrôles de sécurité lors de la libération des lots. La difficulté consiste à trouver un modèle pertinent. Le singe (chimpanzé), modèle idéal du point de vue immunologique, n'est que très difficilement accessible. En dehors de quelques espèces de « petits » singes, il ne reste que la souris, le rat et le lapin pour lesquels des outils d'investigation immunologique existent (Makela et coll., 1996 ; Kennedy et coll., 1997).

Evaluation clinique

Quelques aspects critiques de l'évaluation clinique peuvent être soulignés.

- L'intégration au calendrier vaccinal peut varier en fonction des pays dans lesquels se déroule l'étude, et les études d'adaptations nationales spécifiques augmentent le coût du développement clinique. Qu'en est-il d'un calendrier vaccinal européen ? Une reconnaissance mutuelle au niveau européen n'est-elle pas antinomique avec ces considérations nationales ?
- Les marqueurs cliniques biologiques permettant l'évaluation de l'efficacité protectrice ne sont pas toujours très bien déterminés pour un nouveau vaccin, en particulier au début des essais cliniques. Par exemple, pour une approche vaccinale thérapeutique, comme celle du cancer, les critères d'efficacité sont nuancés et ne peuvent être réduits en toute première évaluation au seul taux de survie comme c'est le cas avec la chimiothérapie. L'appréciation de l'efficacité en termes de réponse immunitaire est encore délicate, comme en témoigne la difficulté du dosage des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) (Esparza et coll., 1996 ; Hickling, 1996 ; Sznol et Zwierzina, 1996 ; Scott et Cebon, 1997).
- Les publications manquent parfois d'harmonisation dans l'énoncé des résultats pour permettre une interprétation/évaluation comparative. Les critères devraient être plus clairement énoncés (Jefferson et Jefferson, 1996 ; Poirier et coll., 1996).

Concernant l'aspect éthique, l'intérêt scientifique ne doit pas occulter le fait qu'il doit exister un intérêt thérapeutique pour l'individu, notamment lors des *challenges* (choléra) et lors de la progression dans les étapes cliniques (phase I avec les vaccins à ADN nu, phase III avec ceux du sida) (Anonymous, 1997).

Quant aux aspects sécuritaires, tout développement de produit comporte un risque qui peut être plus ou moins identifié suivant le niveau de connaissance qui existe à un instant donné, tout en reconnaissant que les méthodes d'évaluation peuvent ne pas être suffisamment performantes pour mettre en évidence un risque potentiel. La gestion du risque fait partie de la démarche de développement. Cependant, de nombreux encadrements réglementaires existent pour assurer la sécurité avec, tout particulièrement pour les produits issus de la biotechnologie, l'aspect qualité de la fabrication (Bussière et coll., 1995 ; Anonymous, 1997 ; Siegrist, 1997).

En conclusion, l'élaboration ou l'actualisation récente de textes réglementaires pour les aspects pharmaceutiques, précliniques et cliniques des produits issus des biotechnologies, qui s'explique bien dans un contexte européen d'évaluation par procédure centralisée, montre une volonté d'harmonisation des règles de développement et l'intérêt croissant porté à ce type de produit. Ces textes sont néanmoins des recommandations minimales qui ne doivent pas exclure le fait qu'il revient à la firme de mettre tout en œuvre pour répondre aux trois critères fondamentaux : efficacité, qualité, sécurité.

La collaboration entre l'industriel et les instances réglementaires – pré-IND (*Investigational new drug*) meeting avec la FDA, « *Scientific advice* » avec l'EMA – permettant de définir précocement les données à fournir lors du développement du produit devrait, pour les Agences, faciliter l'évaluation comparative des produits grâce à l'harmonisation des données et, pour les industriels, faciliter l'enregistrement en évitant toute demande d'étude complémentaire. D'autre part, l'expertise des centres investigateurs dans le domaine clinique du vaccin pourrait être également reconnue au niveau de l'Europe par la mise en place d'un réseau européen des centres d'évaluation clinique. Cette homologation devrait favoriser une reconnaissance des résultats sur le plan réglementaire et faciliter les premières évaluations cliniques par des petites sociétés de biotechnologie (Moxon et coll., 1996).

Anne-Pascale Gudin de Vallerin

Institut de Recherche Pierre Fabre, Boulogne

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. UNAIDS to weigh vaccine ethics. *Science* 1997, **277** : 1751

ASSELIN S, BREBAN M, FRADELIZI D. L'action des cytokines IL-12 et IL-4 sur les lymphocytes T auxiliaires. Immunité cellulaire ou immunité humorale ? *Presse Méd* 1997, **26** : 278-283

BECQ-GIRAUDIN B. Spécificité de la vaccination chez le sujet âgé. *Quot Méd* 1997, **6125** : 9

BEGUE P. Impact des vaccinations sur l'épidémiologie des maladies. *La Lettre de l'Infectiologue* 1997a, **6** (suppl.) : 25-28

BEGUE P. Le calendrier vaccinal. *Quot Méd* 1997b, **6184** : 7

BLOCH-JANIN F. Les recherches pour une protection vaccinale à tous les âges de la vie. *Quot Méd* 1997, **6157** : 12

BRAUN A, GASSMANN R, KRAUS K, LORENZI G, WEIGEL U. Special considerations concerning regulatory requirements and drug development for peptides and biotech products in the EU. *Pharm Act Helv* 1996, **71** : 447-458

BUSSIÈRE JL, MC CORMICK GC, GREEN JD. Preclinical safety assessment considerations in vaccine development. In : Vaccine design, POWELL MF and NEWMAN MJ Eds. Plenum Press N.Y. 1995 : 71-79

CAILLARD JF. Vaccinations du personnel soignant. *Quot Méd* 1997, **6135** : 11

CATALA I. La prévention vaccinale devrait s'élargir. *Quot Méd* 1997, **6086** : 4-5

DANNER K. Acceptability of bio-engineered vaccines. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 1997, **20** : 3-12

DAVENPORT LW. Regulatory considerations in vaccine design. In : Vaccine design, POWELL MF and NEWMAN MJ Eds. Plenum Press N.Y. 1995 : 81-96

DAYAN AD. Safety evaluation of biological and biotechnology-derived medicines. *Toxicology* 1995, **105** : 59-68

DELVES PJ, LUND T, ROITT IM. Can epitope-focused vaccines select advantageous immune responses ? *Mol Med Today* 1997, **3** : 55-60

DONNELLY JJ. New developments in adjuvants. *Mech Ageing Dev* 1997, **93** : 171-177

DONNELLY JJ, ULMER JB, SHIVER JW, LIU MA. DNA vaccines. *Annu Rev Immunol* 1997, **15** : 617-648

ELLENBERG SS, CHEN RT. The complicated task of monitoring vaccine safety. *Public Health Rep* 1997, **112** : 10-20

ESPARZA J, HEYWARD WL, OSMANOV S. HIV vaccine development : from basic research to human trials. *AIDS* 1996, **10** : S123-S132

EVANS G. National Childhood Vaccine Injury Act : revision of the vaccine injury table. *Pediatrics* 1996, **98** : 1179-1181

GUPTA RK, SIBER GR. Adjuvants for human vaccines – Current status, problems and future prospects. *Vaccine* 1995, **13** : 1263-1276

HELLSTROM KE, GLADSTONE P, HELLSTROM I. Cancer vaccines : challenges and potential solutions. *Mol Med Today* 1997, **3** : 286-290

HENCHAL LS, MIDTHUN K, GOLDENTHAL KL. Selected regulatory and scientific topics for candidate rotavirus vaccine development. *J Infect Dis* 1996, **174** : S112-S117

HICKLING J. Cancer vaccines. *Mol Med Today* 1997, **3** : 144-145

JEFFERSON T, JEFFERSON V. The quest for trials on the efficacy of human vaccines. Results of the handsearch of Vaccine. *Vaccine* 1996, **14** : 461-464

KATZ SL. Future vaccines and a global perspective. *Lancet* 1997, **350** : 1767-1770

KENNEDY RC, SHEARER MH, HILDEBRAND W. Nonhuman primate models to evaluate vaccine safety and immunogenicity. *Vaccine* 1997, **15** : 903-908

KOPECKO DJ. Regulatory considerations for *Campylobacter* vaccine development. *J Infect Dis* 1997, **176** : S189-S191

LAMBERT PH, SIEGRIST CA. Science, medicine, and the future. Vaccines and vaccination. *Br Med J* 1997, **315** : 1595-1598

LEVINE MM, LEVINE OS. Influence of disease burden, public perception, and other factors on new vaccine development, implementation, and continued use. *Lancet* 1997, **350** : 1386-1392

- MAKELA H, MONS B, ROUMIANTZEFF M, WIGZELL H. European Commission COST/STD Initiative. Report of the expert panel X. Animal models for vaccines to prevent infectious diseases. *Vaccine* 1996, **14** : 717-731
- MAKI E. Safety assessment of biotechnology-derived pharmaceutical products. General principles and the relevant cases. *J Toxicol Sci* 1996, **21** : 531-533
- MARTIN C. Les vaccins du XXI^e siècle. *Univers Santé* 1997, **22** : 40-44
- MATTEI J. Les « packages » gonflent le marché du vaccin. *Expansion* 1997, **555** : 80-81
- MEIGNER B, HAENSLER J, RONCO J, KEISHMAN S, MEULLEN P. Nouvelles technologies vaccinales. *La Lettre de l'Infectiologie* 1997, **6** (suppl) : 20-24
- MOREIN B, VILLACRES-ERIKSSON M, SJOLANDER A, BENGTTSSON KL. Novel adjuvants and vaccine delivery systems. *Vet Immun Immunopathol* 1996, **54** : 373-384
- MOXON ER, CLEMENS R, DRUILHE P, ESKOLA J, RAZUM O, VAN HOOF J. European Commission COST/STD Initiative. Report of the expert panel IV. A common European network for clinical trials. *Vaccine* 1996, **14** : 624-643
- MOXON ER. Applications of molecular microbiology to vaccinology. *Lancet* 1997, **350** : 1240-1244
- NEWMAN MJ, POWELL MF. Immunological and formulation design considerations for subunit vaccines *In* : Vaccine Design, POWELL MF and NEWMAN MJ Eds. Plenum Press N.Y., 1995 : 1-42
- NOSSAL GJ. Host immunobiology and vaccine development. *Lancet* 1997, **350** : 1316-1319
- POIRIER MK, POLAND GA, JACOBSON RM. Parameters potentially affecting interpretation of immunogenicity and efficacy data in vaccine trials : are they adequately reported ? *Vaccine* 1996, **14** : 25-27
- POWELL MF. Drug delivery issues in vaccine development. *Pharm Res* 1996, **13** : 1777-1785
- RAPPUOLI R. Current developments in new vaccines for adolescents. *Biologicals* 1997a, **25** : 159-163
- RAPPUOLI R. Rational design of vaccines. *Nat Med* 1997b, **3** : 374-376
- RAPPUOLI R, ABRIGNANI S, GRANDI G. Les vaccins. *Pour la Science* 1997, **241** : 90-96
- RUEDL C, WOLF H. Features of oral immunization. *Int Arch Allergy Immunol* 1995, **108** : 334-339
- SANSONETTI P. Vaccins contre les maladies diarrhéiques : nécessité, difficultés, promesses. *Quot Méd* 1997, **6179** : 9
- SAVIDGE TC. The life and times of an intestinal M cell. *Trends Microbiol* 1996, **4** : 301-306
- SCOTT AM, CEBON J. Clinical promise of tumour immunology. *Lancet* 1997, **349** : SII19-SII22
- SHALABY WS. Development of oral vaccines to stimulate mucosal and systemic immunity : barriers and novel strategies. *Clin Immunol Immunopathol* 1995, **74** : 127-134

SHEARER GM, CLERICI M. Vaccine strategies : selective elicitation of cellular or humoral immunity ? *Trends Biotechnol* 1997, **15** : 106-109

SIEGRIST CA. Potential advantages and risks of nucleic acid vaccines for infant immunization. *Vaccine* 1997, **15** : 798-800

STOECKEL P, LAFARGE H. Vaccination et économie. *La Lettre de l'Infectiologie* 1997, **12** : 43-45

SZNOL M, ZWIERZINA H. Immune monitoring of cancer vaccines. Report on a workshop held at the 9th NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. *Ann Oncol* 1996, **7** : 667-670

WILKINSON GW, BORYSIEWICZ LK. Gene therapy and viral vaccination : the interface. *Br Med Bull* 1995, **51** : 205-216

ZHAO Z, LEONG KW. Controlled delivery of antigens and adjuvants in vaccine development. *J Pharm Sci* 1996, **85** : 1261-1270

Politique de recherche et de développement de l'OMS

Un contrôle efficace du risque infectieux à l'échelle mondiale exige que chaque pays participe à des actions concertées visant le contrôle des infections et l'éradication, lorsqu'elle est envisageable, des agents pathogènes. Il faut également que soit assurée une surveillance étroite des modifications de leurs caractères et de leur circulation ainsi que le repérage immédiat d'éventuelles résurgences ou émergences. L'ensemble de ces opérations est impulsé et coordonné par l'Organisation mondiale de la santé.

Dans le cadre très large de la lutte contre les maladies transmissibles cet organisme a développé une action spéciale, le « Programme global pour les vaccins et l'immunisation » qui poursuit trois objectifs :

- L'immunisation, dans des conditions optimum de sécurité et d'efficacité, de tous les enfants du monde vis-à-vis d'un certain nombre de maladies bénéficiant de vaccins éprouvés et bon marché.
- La mise à disposition généralisée, à des prix accessibles aux conditions économiques des pays les plus pauvres, de tous les vaccins jugés souhaitables.
- La promotion de projets de recherche et de développement de vaccins nouveaux et de technologies innovantes de vaccination.

La position centrale de l'OMS lui donne la capacité d'identifier les avancées technologiques les plus souhaitables pour la santé mondiale et les plus susceptibles de combler le retard des pays les moins industrialisés. Elle est partie prenante dans la mise en place de vastes essais de terrain dont elle peut assurer la coordination ainsi que le recueil et l'exploitation des données.

Priorités vaccinales mondiales

Les priorités concernant les vaccins dont le développement est souhaitable ont été définies par classe d'infections en fonction de l'incidence des décès imputables à chacune d'elles (tableau 1).

Priorités en termes de recherche et développement de nouveaux vaccins

Les progrès les plus récents ont permis d'obtenir des vaccins purifiés bien tolérés et efficaces, mais dont le coût est très élevé. D'autre part, de nombreux

Tableau 1 : Mortalité annuelle due aux maladies infectieuses justifiant les priorités vaccinales de l'OMS en 1997.

	Nombre de décès annuels
Infections entériques et fièvre typhoïde	
infections à rotavirus	800 000
shigelloses	600 000
typhoïde	600 000
infections à <i>Escherichia coli</i> entéro-toxique (ETEC)	380 000
choléra	120 000
Infections respiratoires aiguës et méningites ¹	
infections à pneumocoque	1 000 000
coqueluche	350 000
infections à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	350 000
infections par le virus respiratoire syncytial (VRS)	300 000
infections à méningocoque	30 000

¹ Pour environ 1 000 000 décès, l'agent causal n'est pas identifié.

vaccins et souvent les plus modernes ont une stabilité de durée limitée et exigent un respect absolu de la chaîne du froid. Dans l'optique OMS, il est indispensable que de nouvelles avancées technologiques permettent de lever ces limitations à une très large mise à disposition des vaccins récents, et *a fortiori* des vaccins futurs dès qu'ils seront approuvés et disponibles. Le programme OMS de recherche et développement dans le domaine des vaccins (VRD) privilégie donc les approches qui permettraient la mise au point à des coûts faibles de vaccins stables et aisément transportables.

Ces préoccupations seraient partiellement satisfaites si certaines recherches de pointe très prometteuses au niveau préclinique faisaient la preuve de leur efficacité clinique. C'est ainsi que le programme VRD s'est beaucoup impliqué dans l'approche vaccination génique (tableau 2) car elle présente de multiples avantages potentiels (tableau 3). C'est également le cas pour le développement de microcapsules capables de relarguer des principes actifs à différents temps après l'injection. Leur utilisation permettrait ainsi de réaliser en une seule administration l'immunisation primaire et les rappels, par exemple pour la prévention du tétanos. Un autre domaine de prédilection est l'administration des vaccins par voie muqueuse, les actions de recherche jugées les plus prometteuses dans cette voie sont indiquées sur le tableau 4. L'étape ultime étant le développement de plantes transgéniques exprimant des antigènes vaccinaux.

Tableau 2 : Actions de l'OMS pour le développement des vaccins ADN.

- Première réunion internationale (WHO), Genève, mai 1994 (*Vaccine* 1994, vol. 12, n° 16)
- Soutien offert à des projets originaux
- Deuxième réunion internationale (WHO, NIH, FDA, EU), Bethesda, février 1996 (*Vaccine* 1997, vol. 15, n°8)
- Edition des « *WHO Guidelines for quality assurance* »
- Prise en considération des directives du FDA
- Soutien de projets de recherche sur l'administration des vaccins ADN par voie muqueuse
- Résultats d'essais cliniques de phase I : sécurité, immunogénicité

WHO : World Health Organization ; NIH : National Institute of Health (USA) ; FDA : Food and Drug Administration (USA) ; EC : European Community.

Tableau 3 : Avantages potentiels des vaccins ADN.

- Bonne induction des lymphocytes T cytotoxiques (CTL)
- Présentation des structures des agents pathogènes dans leur conformation native
- Possibilité de combiner les antigènes clés du même ou de différents pathogènes
- Possibilité de coadministration avec des cytokines immunomodulatrices
- Pas d'interférence des anticorps maternels ?
- Facilité de production uniforme
- Amélioration de la stabilité des produits vaccinaux

Tableau 4 : Vaccination par voie muqueuse – Directions de recherches privilégiées par l'OMS.

- Adjuvants spécialisés
- Vecteurs non vivants : protéosomes
- Vecteurs vivants : *Salmonella typhi*
- Plantes transgéniques utilisables comme « vaccins comestibles »

Pour remplir tout à fait les objectifs que s'est fixés le VRD, il a été suggéré que les recherches s'orientent vers des vaccins administrables sous forme de poudres (tableau 5). Il n'existe actuellement aucune avancée technologique dans ce sens mais c'est le dernier défi que le programme lance aux chercheurs.

En conclusion, il est essentiel de favoriser au maximum les échanges entre recherche de pointe et utilisation tout terrain. Toutes les innovations susceptibles d'améliorer nos moyens de prévention vaccinale doivent pouvoir être

Tableau 5 : Avantages de vaccins sous forme « poudre ».

-
- Ne nécessiteraient aucune reconstitution
 - Faciliteraient les combinaisons d'antigènes
 - Seraient stables à la chaleur
 - Présenteraient une alternative à l'administration parentérale (voie nasale, aérosol)
-

exploitées, et les contraintes liées à l'utilisation clinique et à ses conditions doivent être confrontées aussi en amont que possible de la recherche préclinique. Il est également intéressant de noter que des idées de recherche fondamentale peuvent être suggérées par la modélisation *a priori* du vaccin idéal associant efficacité, bonne tolérance et facilité de distribution et d'administration.

Teresa Aguado

*Vaccine Research & Development
Global Program for Vaccines & Immunization
WHO, Geneva*

Annexe

Calendrier des vaccinations 1997-1998

dès le 1 ^{er} mois	BCG	La vaccination BCG précoce est réservée aux enfants vivant dans un milieu à risques. La vaccination BCG est obligatoire pour l'entrée en collectivité incluant la garde par une assistante maternelle. L'épreuve tuberculique doit être pratiquée 3 à 12 mois plus tard.
à partir de 2 mois	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio <i>Haemophilus influenzae b</i> Hépatite B 1 ^{re} injection	Le vaccin polio injectable est recommandé, surtout pour les primo vaccinations, en réservant le vaccin polio oral pour les situations épidémiques ou en rappel.
3 mois	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio <i>Haemophilus influenzae b</i> Hépatite B 2 ^e injection	Le vaccin coqueluche à germes entiers est recommandé.
4 mois	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio <i>Haemophilus influenzae b</i> Hépatite B 3 ^e injection	
à partir de 12 mois	Rougeole, Oreillons, Rubéole	La vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole est recommandée de façon indiscriminée pour les garçons et les filles. La vaccination rougeole doit être pratiquée plus tôt, à partir de 9 mois pour les enfants vivant en collectivité, suivie d'une revaccination 6 mois plus tard en association avec les oreillons et la rubéole. En cas de menace d'épidémie dans une collectivité d'enfants, on peut vacciner tous les sujets supposés réceptifs, à partir de 9 mois. La vaccination immédiate peut être efficace si elle est faite moins de 3 jours après le contact avec un cas.
16-18 mois	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio <i>Haemophilus influenzae b</i> 1 ^{er} rappel Hépatite B 4 ^e injection	Lors du 1 ^{er} rappel on peut, si nécessaire, faire en un site d'injection séparé, la vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole. Le vaccin coqueluche à germes entiers ou le vaccin acellulaire peuvent être utilisés indifféremment.
entre 3-6 ans	Rougeole, Oreillons, Rubéole 2 nd dose	Une seconde vaccination associant rougeole, oreillons, rubéole est recommandée pour tous les enfants.

avant 6 ans	BCG		La vaccination BCG précoce est réservée aux enfants vivant dans un milieu à risques. La vaccination BCG est obligatoire pour l'entrée en collectivité incluant la garde par une assistante maternelle. L'épreuve tuberculique doit être pratiquée 3 à 12 mois plus tard.
6 ans	Diphtérie, Tétanos, Polio Rougeole, Oreillons, Rubéole	2 ^e rappel	La vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole est recommandée chez les enfants n'ayant pas encore été vaccinés ou n'ayant reçu qu'une dose. L'entrée à l'école primaire est une bonne occasion de vacciner éventuellement le même jour que le 2 ^e rappel diphtérie, tétanos, polio et/ou le BCG.
11-13 ans	Diphtérie, Tétanos, Polio Coqueluche	3 ^e rappel	Un rappel tardif coqueluche est recommandé chez tous les enfants, l'injection devant être effectuée en même temps que le 3 ^e me rappel diphtérie, tétanos, polio avec le vaccin coquelucheux acellulaire.
	Rougeole, Oreillons, Rubéole	rattrapage	Une vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole est recommandée pour tous les enfants n'en ayant pas bénéficié, quel que soient leurs antécédents vis-à-vis des trois maladies.
	Hépatite B		Soit 1 injection de rappel si la vaccination complète a été pratiquée dans l'enfance, soit un schéma complet en 3 ou 4 injections.
	Epreuve tuberculique		Les sujets aux tests tuberculiques négatifs, vérifiés par IDR, seront vaccinés ou revaccinés ⁽¹⁾ .
16-18 ans	Diphtérie, Tétanos, Polio	4 ^e rappel	(rappels ultérieurs T-P tous les 10 ans)
	Rubéole pour les jeunes femmes non vaccinées		La vaccination rubéole est recommandée, par exemple lors d'une visite de contraception ou pré-nuptiale ; la sérologie préalable et post-vaccinale n'est pas utile. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique. Si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, avant la sortie de la maternité.
	Epreuve tuberculique		Les sujets aux test tuberculiques négatifs, vérifiés par IDR seront vaccinés ou revaccinés ⁽¹⁾ .

18-70 ans	Tétanos, Polio	Tous les 10 ans.
	Hépatite B	Tous les 5 ans (uniquement en cas de situation à risque ou à risque d'exposition).
	Rubéole	Pour les femmes non vaccinées jusqu'à 45 ans.
A partir de 70 ans	Tétanos, Polio,	Tous les 10 ans.
	Vaccination grippale	Annuelle.

⁽¹⁾ Après 2 vaccinations par le B.C.G. réalisées par voie intradermique, les sujets qui ont une intradermoréaction à la tuberculine négative sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales.

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations imposant des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

Source : Bull Épidémiol Hebd 1998, **15**

Imprimé par JOUVE, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS
N° 268037G — Dépôt légal : Avril 1999

Vaccinations

Actualités et perspectives

Cet ouvrage réalisé par un groupe de spécialistes réunis sous l'égide de l'INSERM pour répondre à une demande de la MGEN expose l'état des connaissances et les perspectives dans le domaine des vaccins à l'aube du troisième millénaire. Cette synthèse arrive à point pour rappeler les bienfaits des vaccins au public, souvent mal informé, voire à certains médecins : disparition de la variole depuis plus de vingt ans, éradication progressive de la poliomyélite, prévention de la diphtérie, du tétanos, de la rougeole, de l'hépatite B et de certaines méningites bactériennes comme celles dues à *Haemophilus influenzae*, pour ne citer que quelques exemples.

Les vaccins sont plus que jamais d'actualité. L'accroissement démographique à l'échelle du globe, la dégradation des conditions socio-économiques et la grande précarité de certaines populations, la rapide adaptation des agents infectieux aux antimicrobiens expliquent l'émergence et la réémergence de nombreux agents pathogènes, entraînant de vastes épidémies, telles que sida, choléra, tuberculose, hépatites, coqueluche, rougeole, méningites purulentes, diarrhées virales ou bactériennes. Et les épidémies que l'on pourrait craindre et pressentir, comme la prochaine pandémie de grippe, les fièvres hémorragiques ou les prions.

Comment ne pas s'émuvoir quand on sait que les maladies infectieuses restent de loin la première cause de mortalité dans le monde et déciment aveuglément les enfants de moins de cinq ans dans l'ensemble des pays du tiers-monde. Se passe-t-il une d'année sans qu'un agent infectieux inconnu ne soit découvert ? Les récents progrès dans le domaine de la biologie moléculaire, de la microbiologie et de l'immunologie laissent entrevoir la découverte de nouveaux types de vaccins efficaces et faciles à administrer.

C'est tout cela qu'explique remarquablement ce travail collectif qui présente les prochains défis du XXI^e siècle.

Patrick Berche

*Chef du service de bactériologie-virologie,
Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Directeur de l'unité 411 de l'INSERM*

140 F

ISBN 2-85598-750-4

ISSN 1264-1782

