



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



© FOTOGESTOBER/STOCK-ADOBÉ.COM

Vaccinologie : les nouveaux concepts

Le siècle dernier a enregistré, à partir de sa seconde moitié, des progrès considérables en termes de gain d'espérance de vie et la mise au point de nombreux vaccins a permis de créer une prophylaxie collective de masse permettant, selon l'Organisation mondiale de la santé, de sauver la vie de millions de personnes chaque année dans le monde. Depuis le début du ^{xxi} siècle, la recherche en matière vaccinale a été extrêmement active contrairement à celle concernant l'élaboration de nouveaux antibiotiques ou de nouveaux antiviraux.

Malgré l'existence de nombreux vaccins efficaces, les infections représentaient, en 2018, toujours plus de 25 % des décès (deuxième cause de décès dans le monde après les maladies cardiovasculaires). En effet, de nombreuses maladies infectieuses ne disposent toujours pas de vaccins (paludisme, VIH) ou de vaccins suffisamment efficaces (grippe, virus respiratoire syncytial (VRS), aux âges extrêmes de la vie).

De plus, le ^{xxi} siècle est témoin de nombreuses maladies infectieuses émergentes (Ebola, Zika, chikungunya, Covid-19) non encore contrôlées par la vaccination.

Enfin, l'hésitation vaccinale observée dans de nombreux pays, dont la France, fait que pour les vaccins disponibles les couvertures vaccinales sont souvent insuffisantes.

L'amélioration de l'efficacité des vaccins déjà existants suscite de nombreux travaux, avec des approches différentes selon les vaccins.

Vaccination contre la grippe

Un essai randomisé, en double aveugle, de vaccin *high dose* contre la grippe (60 microgrammes d'hémagglutinine par souche *versus* 15 microgrammes pour le vaccin standard) a

été conduit dans cent vingt-six centres aux États-Unis et au Canada chez plus de 30 000 personnes de plus de 65 ans. Les résultats de cet essai ont montré une efficacité relative de 24,2 % du vaccin haute dose par rapport au vaccin standard (meilleure immunogénicité et pas de différence en termes d'effets indésirables) [1].

Un vaccin recombinant (hémagglutinine, protéine recombinante de quatre souches de virus grippal) a été testé lors d'un essai comparatif randomisé de 9 000 participants de plus de 50 ans *versus* le vaccin quadrivalent classique. Cet essai a mis en évidence une efficacité relative de 30 % du vaccin recombinant par rapport au vaccin standard sur les gripes confirmées virologiquement, avec une bonne tolérance de ce vaccin [2].

La production de ce vaccin utilisant une protéine recombinante s'affranchit de la culture du virus sur œuf embryonné de poule, d'où son intérêt supplémentaire.

Vaccination contre le zona

Un nouveau vaccin vivant contre le zona, nommé HZ/SU, visant les sujets de 50 ans et plus a été développé par la société GSK. Il s'agit

d'un vaccin sous unitaire adjuvanté constitué d'une protéine recombinante (glycoprotéine du VZV responsable de la réponse immunitaire spécifique) et d'un système adjuvant constitué de trois composants (monophosphoryl lipide A + liposome + saponine QS21) améliorant la réponse immunitaire de l'antigène (induction d'une forte réponse cellulaire TCD4+ et d'une forte réponse humorale) [3].

Malgré une réactogénicité élevée (douleur importante au point d'injection, myalgies, céphalées, fièvre), un essai clinique de phase 3, mené dans dix-huit pays, a validé la grande efficacité de ce nouveau vaccin (par rapport au vaccin Zostavax déjà existant).

Vaccination contre la tuberculose

Le BCG actuellement utilisé pour protéger contre la tuberculose est efficace contre la survenue des méningites tuberculeuses (chez l'enfant particulièrement) et des formes disséminées mais son efficacité est faible, en population générale, contre la tuberculose pulmonaire.

Un candidat vaccin (protéine de fusion recombinante M72 + adjuvant ASO1) a été testé *versus* un placebo chez 3 289 patients HIV négatif (Kenya, Afrique du Sud, Zambie) [4].

Les résultats de cet essai ont montré une efficacité de 50 % seulement pour le nouveau candidat vaccin.

Vaccination contre la fièvre typhoïde

Un vaccin classique polysidique est disponible contre la fièvre typhoïde mais son efficacité est de courte durée, en particulier chez l'enfant.

Un nouveau vaccin conjugué (polysaccharide de *Salmonella* conjugué + protéine toxine tétanique) a été développé [5].

Un essai de phase 3 a été effectué au Népal chez 20 000 enfants de 9 mois à 16 ans (essai randomisé en double aveugle) entre novembre 2017 et avril 2018 [6].

Les résultats ont montré l'excellente immunogénicité de ce nouveau vaccin (99 % de séroconversion dans le groupe vacciné), une bonne efficacité et peu d'effets indésirables (nombre similaire d'effets indésirables graves dans les deux groupes de l'essai).

Vaccination de la femme enceinte

La vaccination de la femme enceinte a différents objectifs. Selon le vaccin, la protection vise la mère seule, la mère et/ou le fœtus et enfin le nourrisson au cours des premières semaines de vie (par le passage transplacentaire des anticorps maternels). Les applications actuelles de la vaccination chez la femme enceinte concernent l'élimination du tétanos néonatal, la grippe et la coqueluche, les applications futures étant la vaccination contre le VRS et le streptocoque B.

Vaccination antigrippale

Quatre études prospectives comparatives d'efficacité de la vaccination antigrippale ont été effectuées (Népal, Mali, Afrique du Sud) chez 10 000 femmes enceintes [7].

Les résultats ont montré une efficacité prouvée virologiquement à la fois chez la mère et chez l'enfant, les anticorps passant la barrière transplacentaire protègent les nourrissons au moins les quatre premiers mois de leur vie.

Aucun risque en termes de complications maternelles ou de complications fœtales n'a été observé au cours de cet essai.

Vaccination contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

La vaccination contre le VRS fait l'objet de nombreux travaux, justifiés par le fait que ce virus entraîne, dans le monde, 33 millions de cas d'infections respiratoires chez les enfants de moins

de 5 ans avec 3,2 millions d'hospitalisations et 118 200 décès.

Un essai de vaccination de femmes enceintes (4 636 femmes incluses dans 87 sites dans le monde) a été effectué entre 28 semaines d'aménorrhée (SA) et 36 SA avec le vaccin Novavax (protéine recombinante F du VRS) *versus* placebo. Le suivi des enfants a été effectué jusqu'à six mois pour l'efficacité et un an pour la sécurité. Cet essai n'a pas montré que la vaccination de la femme enceinte s'accompagnait d'une protection significative du nourrisson.

Un autre essai a été effectué avec le vaccin Nirsevimab (protéine recombinante dirigée contre un épitope conservé présent sur la protéine de fusion du VRS) chez des nourrissons.

L'efficacité de ce vaccin paraît supérieure à celle du vaccin Novavax (réduction de 70 % des infections respiratoires basses et de 78 % des infections respiratoires basses hospitalisées).

Vaccination contre le streptocoque B

En France, malgré le dépistage effectué chez la femme enceinte entre 35 et 37 SA, 800 cas d'infections invasives à streptocoque B sont signalés chaque année chez les nouveau-nés, la transmission de la bactérie se faisant de la mère à l'enfant (10 % de mortalité et fort pourcentage de séquelles neurologiques).

La vaccination de la femme enceinte contre le streptocoque B a donc un intérêt par rapport au dépistage qui peut être en défaut.

Plusieurs essais sont en cours, notamment un vaccin conjugué streptocoque B de sérotype 3 développé par GSK [8].

Des études d'efficacité sur la transmission chez le nouveau-né doivent être réalisées.

Vaccination et infections émergentes

La vaccination est un outil majeur dans la réponse aux infections émergentes (Ebola, Zika, Covid-19) mais la mise au point d'un vaccin est longue (dix ans en moyenne entre l'identification de l'agent infectieux et la mise sur le marché du vaccin) et coûteuse.

Par rapport à ces maladies infectieuses émergentes, les enjeux de la vaccination sont de mettre au point, d'évaluer et de développer les capacités de production des candidats vaccins dans des délais suffisamment courts pour répondre aux épidémies.

Pour répondre à ces enjeux, les technologies vaccinales classiques sont difficilement utilisables ce qui a entraîné le développement de nouvelles

technologies ou « plateformes vaccinales » (vecteurs viraux répliatifs ou non répliatifs, ADN et ARNm, peptides synthétiques).

Parmi les nouvelles technologies, les vaccins à vecteurs viraux sont en développement depuis les années 1980. Ces vaccins utilisent des virus à ADN ou ARN non pathogènes pour l'homme pour induire une réponse immunitaire contre le pathogène d'intérêt (insertion du ou des gènes d'intérêt dans le génome du vecteur). Plusieurs vaccins ont déjà été élaborés que ce soit à partir de vecteurs viraux répliatifs ou non.

La pandémie de Covid-19 a entraîné le développement et la mise au point rapide de vaccins ARNm et plusieurs vaccins vont être disponibles dès le début de l'année 2021 (vaccin de Pfizer-BioNTech et Moderna).

Il est à prévoir des difficultés d'approvisionnement et le problème de l'adhésion, en France, à la vaccination risque de retarder sa mise en place, à terme, en population générale. |

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

CHANTAL BERTHOLOM

Professeur de microbiologie

École nationale de physique-chimie-biologie – Paris

bertholom44@orange.fr

source

D'après une communication de O. Launay, Paris.

40^e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse. Paris, 15 décembre 2020.

références

- [1] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2014; 371:635-45. DOI: 10.1056/NEJMoa1315727.
- [2] Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P et al. Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2017; 376:2427-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1608862.
- [3] VZV, varicella zoster virus; Illustrations par Franz Eugen Köhler; Garçon et al. in: Garçon et al. Understanding Modern Vaccines, Perspectives in vaccinology, Vol 1, Amsterdam. Elsevier 2011 chapter 4 ;p89-113.
- [4] Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis- Tait RD, Van Der Meer O, Ginsberg AM et al. *N Engl J Med*. 2019; 381:2429-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1909953.
- [5] Le vaccin a été développé par la société indienne Bharat Biotech International : www.bharatbiotech.com/typbartcv.html
- [6] Shakya M, Colin-Jones R, Katherine Theiss-Nyland K et al. Phase 3 Efficacy Analysis of a Typhoid Conjugate Vaccine Trial in Nepal. *N Engl J Med*. 2019; 381:2209-18. DOI: 10.1056/NEJMoa19050472019.
- [7] Omer SB, Clark DR, Madhi SA et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2020;8: (6);597-608. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30479-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30479-5).
- [8] Hillier SL, Ferrieri P, Edwards MS et al. A Phase 2, Randomized, Control Trial of Group B Streptococcus (GBS) Type III Capsular Polysaccharide-tetanus Toxoid (GBS III-TT) Vaccine to Prevent Vaginal Colonization With GBS III. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):2079-86. doi: 10.1093/cid/ciy838.