

# Vaccins

# Contenu

<b>Avant-propos</b>	<b>3</b>
<i>par le prof. dr. Peter Piot</i>	3
<b>1. Une question d'importance vitale</b>	<b>4</b>
<i>Maladies infectieuses</i>	4
<i>Défense et vaccinations</i>	6
<i>La différence entre un vaccin et un médicament</i>	9
<i>Qui vaccine-t-on aujourd'hui ?</i>	10
<i>De la protection individuelle à l'immunité de groupe</i>	17
<b>2. Impact sur la santé et la société</b>	<b>18</b>
<i>Les vaccins sauvent des vies</i>	18
<i>Investissement dans la santé préventive et le bien-être</i>	20
<i>La valeur ajoutée des vaccinations résumée en quelques mots et quelques images</i>	20
<i>Un monde sans variole</i>	22
<i>Couverture vaccinale en Flandre</i>	24
<b>3. Relever les défis sociaux</b>	<b>26</b>
<i>La face cachée des vaccins</i>	26
<i>Victime de son propre succès : fatigue de la vaccination et méfiance</i>	28
<i>Restaurer la confiance</i>	29
<b>4. Comment un vaccin offre une protection</b>	<b>30</b>
<i>Les anticorps assurent une immunité ...</i>	30
<i>... mais il y a beaucoup plus que des anticorps</i>	31
<i>Le système immunitaire en surmenage</i>	35
<b>5. La technologie au service des vaccins</b>	<b>36</b>
<i>Pathogènes vivants atténués</i>	37
<i>Pathogènes inactivés ou tués</i>	38
<i>Vaccins sous-unitaires</i>	39
<i>Vaccins géniques</i>	41
<b>6. De la conception à l'impact</b>	<b>44</b>
<i>Le trajet de développement d'un vaccin</i>	44
<i>À travers les vallées de la mort</i>	49
<b>7. Quelques objectifs essentiels de la recherche sur les vaccins</b>	<b>54</b>
<i>Un vaccin universel contre la grippe</i>	54
<i>Le VIH, un virus très intelligent</i>	59
<i>Un vaccin contre la COVID-19 à la vitesse pandémique</i>	63
<b>Conclusions</b>	<b>70</b>
<b>Références</b>	<b>74</b>

# Avant-propos par le prof. dr. Peter Piot

La vaccination contre les maladies infectieuses a changé l'histoire de l'humanité. Chaque année, les vaccins sauvent des millions de vies, tant chez les enfants que chez les adultes, en empêchant que des micro-organismes nuisibles provoquent des maladies et des lésions permanentes. Ils préviennent non seulement les maladies infantiles telles que la rougeole, la coqueluche (pertussis), la diphtérie (croup), la méningite et les oreillons, mais ils peuvent également sauver la vie des adultes et des personnes âgées en prévenant le tétanos, les maladies à pneumocoques et la grippe.

Les vaccins se révèlent être des alliés efficaces contre la fièvre jaune, la fièvre typhoïde, l'hépatite A ou l'encéphalite à tiques, entre autres, lors de voyages à l'étranger et peuvent même prévenir le cancer, comme le cancer du col de l'utérus et le cancer du foie, causés respectivement par le papillomavirus humain et le virus de l'hépatite B. Certaines maladies ont même pu être éradiquées grâce aux vaccinations, comme la variole, et il en sera de même bientôt pour la polio.

Les vaccins ont apporté à la société beaucoup plus qu'ils n'ont coûté. Ils constituent un excellent investissement en termes de bénéfices de santé, mais aussi en termes purement économiques. Grâce aux vaccinations, les enfants peuvent continuer à aller à l'école, leurs parents peuvent continuer à travailler et nous économisons sur les soins de santé. A ce titre, les Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) ont élu la vaccination comme étant la plus grande réussite du XXe siècle en matière de santé publique.

Aujourd'hui, des vaccins sont disponibles à grande échelle dans le monde entier pour plus de 25 maladies infectieuses, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). En outre, les progrès scientifiques ouvrent des perspectives passionnantes en vue de nouveaux vaccins : des vaccins contre le virus Ebola ont récemment été approuvés, un vaccin prometteur contre le paludisme est en cours d'essai en Afrique, etc. Et espérons qu'au moment de lire ces lignes, plusieurs vaccins contre la COVID-19 auront été mis sur le marché avec succès.

Nous avons tous suivi de très près les développements entourant les vaccins contre la COVID-19. La pandémie de coronavirus a considérablement accru l'intérêt pour le développement des vaccins, principalement justifié par les confinements successifs ayant pour but de contrôler les épidémies du virus SARS-CoV-2 et empêcher l'effondrement de notre système de santé. Et les vaccins contre la COVID-19 ont été développés à un rythme record sans précédent.

Pourtant, malgré les nombreux succès des vaccinations, malgré l'extraordinaire « retour sur investissement », malgré les récents exploits scientifiques et technologiques des chercheurs et des médecins, il subsiste dans la société mondiale un scepticisme à l'égard des vaccins, et même un

refus de la vaccination, mais aussi d'énormes besoins auxquels nous ne répondons pas encore de manière adéquate.

A titre d'exemple, la couverture vaccinale varie considérablement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre. De nombreux groupes de population restent encore aujourd'hui privés de vaccinations qui pourraient leur sauver la vie. Et même dans les pays dits « occidentaux riches », les programmes de vaccination pour les adultes et les personnes âgées sont peu performants. Pensons par exemple à la vaccination annuelle contre la grippe ou à la vaccination contre le pneumocoque, qui atteignent trop peu de personnes de ces groupes cibles vulnérables.

En outre, le chemin du développement de nouveaux vaccins - de la phase de recherche à leur utilisation durable dans la population à grande échelle - est généralement long, difficile et semé d'embûches. Les gouvernements et l'industrie ne fournissent souvent pas de moyens financiers suffisants pour leur développement et les organisations philanthropiques doivent intervenir. Les autorités sont également souvent confrontées à des imprévus pendant les procédures d'approbation et l'introduction à grande échelle. Mais aussi, elles rencontrent des difficultés croissantes en termes d'acceptation par le grand public.

Aussi, nous devons continuer à persévérer. Non seulement en pérennisant et même en développant la recherche scientifique, mais aussi en plaçant la prévention sanitaire au premier plan de la politique et en permettant aux vaccinations d'y jouer un rôle clé. Nous devons par ailleurs distribuer plus équitablement dans le monde entier les vaccins qui ont fait leurs preuves et nous devons mettre en place des programmes de vaccination sociaux et axés sur des groupes cibles qui parlent aux gens et qui les motivent. Ce n'est qu'alors que nous pourrions rétablir la confiance de la population dans les vaccins et cela nécessite un leadership de la part des professionnels de la santé et des décideurs politiques.

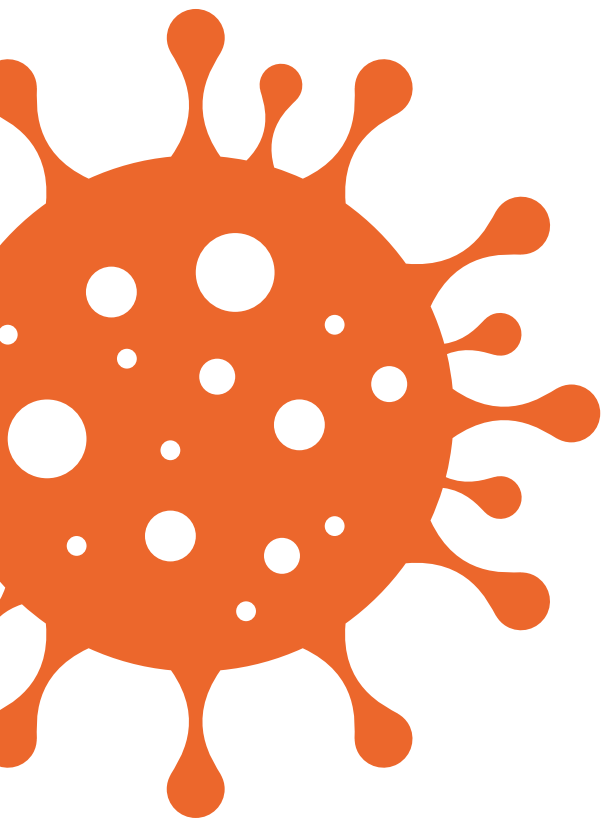
La vaccination a peut-être été le meilleur investissement dans le domaine de la santé par le passé. Elle doit continuer à être l'un des meilleurs investissements à l'avenir. Cela ne peut se faire qu'en réservant une priorité permanente à la vaccination dans la recherche, dans l'industrie, dans la santé publique et dans la société. Ce dossier Facts Series du VIB veut y contribuer en soulignant les réalisations des vaccinations, mais aussi en présentant les défis à venir de manière transparente.

*Je vous en souhaite bonne lecture.*

*Peter Piot*

*Directeur de la London School of Hygiene & Tropical Medicine (R-U) et Handa Professor of Global Health  
Membre du Conseil consultatif institutionnel du VIB*

# I. Une question d'importance vitale



## Maladies infectieuses

Les bactéries et les virus peuvent causer des maladies très graves. Pensons aux maladies infantiles telles que la rougeole, la coqueluche (pertussis), la diphtérie (croup), la méningite et les oreillons, ou encore la grippe annuelle. Lorsque nous voyageons, nous courons également le risque de contracter des maladies infectieuses indésirables. La fièvre jaune, la fièvre typhoïde ou l'hépatite A en sont des exemples. Nous avons récemment assisté à des épidémies d'Ebola, de fièvre Zika, de SRAS et nous sommes aujourd'hui confrontés à la pandémie mondiale de COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2.

Généralement, mais certainement pas toujours, les jeunes enfants et les personnes âgées sont les plus sensibles aux maladies infectieuses. Ils courent le plus grand risque de complications graves, voire de décès. Mais des personnes de tout âge, même si elles sont en parfaite santé, peuvent être également gravement touchées par une maladie infectieuse.

Mais il existe aussi de nombreux virus et bactéries inoffensifs. Ces micro-organismes ne nous rendent pas malades et contribuent au contraire à notre bonne santé. Ils sont indispensables dans l'agriculture et l'industrie alimentaire en entrant par exemple dans le processus de fabrication du fromage ou du yaourt, et contribuent à l'élimination de nos déchets en épurant les eaux usées. Et même dans notre corps, nos intestins sont remplis de bactéries qui aident à digérer les aliments.

## DISTINCTION ENTRE VIRUS ET BACTÉRIES

**Virus** - ce sont de petites particules submicroscopiques constituées de matériel génétique (ADN ou ARN) entouré d'une enveloppe protéique. Parfois, cette enveloppe est encore entourée d'une enveloppe de molécules de graisse. Les virus ne peuvent pas se reproduire de manière autonome et n'ont pas de métabolisme propre - c'est pourquoi certains scientifiques disent que les virus n'appartiennent pas vraiment aux êtres vivants.

La plupart des virus a un diamètre de 20 à 300 nanomètres. Un nanomètre équivaut à un milliardième de mètre. Ils ne sont donc pas visibles, même avec un microscope optique, mais ils le sont avec un microscope électronique. Afin de se reproduire, les virus introduisent leur matériel génétique dans les cellules de leur hôte. Ils détournent ensuite sa machinerie moléculaire interne pour produire de nouvelles particules virales (voir l'encadré « VIH » au chapitre 7).

Les maladies virales sont par exemple la grippe (influenza), le rhume, la variole, la polio, l'hépatite A et B, la rage, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le sida, le SRAS, le virus Ebola, la COVID-19, etc.

**Bactéries** - ce sont des micro-organismes unicellulaires dont le matériel génétique est libre dans le protoplasme. En d'autres termes, elles n'ont pas de noyau cellulaire, contrairement aux cellules végétales, animales ou humaines par exemple. Le matériel génétique (ADN) des bactéries est constitué d'un chromosome en forme d'anneau. De plus, les bactéries ont généralement des molécules d'ADN annulaires encore plus petites (plasmides) qu'elles échangent entre elles. Cela crée constamment de nouvelles souches. Les bactéries se multiplient de manière autonome par division cellulaire.

La plupart des bactéries ont une taille comprise entre 1 et 5 micromètres (un millionième de mètre). Elles sont visibles au microscope optique. Elles peuvent avoir des formes très différentes : rondes, en forme de virgule ou de tige, ou même des structures qui ressemblent fortement à un tire-bouchon.

Certaines bactéries produisent des substances nocives (toxines) qui provoquent des symptômes pathologiques. Le choléra, la peste et le tétanos en sont des exemples. D'autres exemples de maladies bactériennes sont la typhoïde, la maladie à pneumocoques, la tuberculose, la diphtérie (croup), la coqueluche (pertussis), la maladie de Lyme, la syphilis, etc.

### VIRUS



CORONAVIRUS



GRIPPE



HIV



VIRUS DE LA RAGE

### BACTÉRIES



VIBRIO CHOLERAEE



YERSINIA PESTIS



MYCOBACTERIUM  
TUBERCULOSIS

**Jusqu'au moindre recoin** - Les micro-organismes tels que les virus et les bactéries se trouvent partout sur Terre. C'est pourquoi les personnes peuvent être infectées par des aliments ou des boissons contaminés, par l'inhalation de virus ou de bactéries flottant dans l'air ou par contact avec un individu infecté.

## Défense et vaccinations

Lorsque les personnes sont infectées par une bactérie ou un virus nocif, leur système immunitaire ou leur système de défense entre en action. Il s'agit d'un système complexe de tissus, de cellules et de molécules qui peuvent rendre l'intrus inoffensif (voir également le chapitre 4).

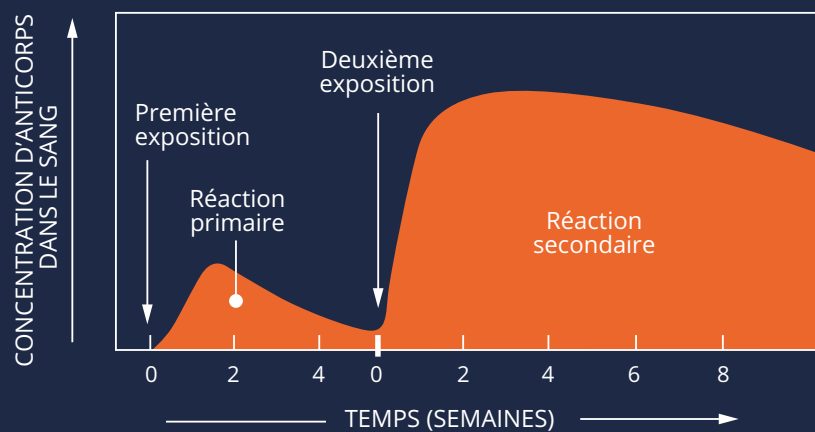
Lors de l'infection, le système immunitaire produit des antitoxines ou des anticorps contre l'intrus. En outre, il active une forme de « mémoire immunitaire ».

Cette mémoire garantit qu'en cas de seconde exposition au même virus ou à la même bactérie, le système immunitaire donnera immédiatement l'alerte et réagira beaucoup plus violemment et efficacement face à l'intrus. C'est pourquoi on parle également de « réponse immunitaire primaire », qui prend plusieurs jours à se déclencher, et de « réponse immunitaire secondaire », beaucoup plus intense (voir l'illustration « Réponse immunitaire primaire et secondaire »).

Ceci explique pourquoi les enfants n'attrapent la rougeole, les oreillons ou la varicelle qu'une seule fois, par exemple. Dès qu'ils sont à nouveau exposés à ces virus, leur système immunitaire réagit immédiatement. Le problème demeure que lors de la première infection, ils peuvent être très malades ou même avoir de graves complications.

A ce titre, les vaccins réduisent le risque de maladies graves et de complications, et ils réduisent l'incidence des maladies infectieuses dangereuses<sup>1</sup>. Comment les vaccins font-ils cela ? Les vaccins sont constitués de particules affaiblies ou moins nombreuses de virus ou de bactéries pathogènes. Ils stimulent le système immunitaire de la même manière que les micro-organismes pathogènes eux-mêmes, mais ne rendent pas les personnes malades, bien que la réponse immunitaire du corps au vaccin puisse causer un certain inconfort qui est généralement temporaire.

### RÉPONSE IMMUNITAIRE PRIMAIRE ET SECONDAIRE



*Dans la réponse immunitaire primaire, la concentration d'anticorps est maximale après une dizaine de jours, après quoi la concentration diminue. Dans la réponse immunitaire secondaire, on observe une augmentation très rapide de la concentration d'anticorps, qui est beaucoup plus élevée que dans la réponse primaire et qui dure également plus longtemps.*

L'organisme fabrique alors des anticorps et active d'autres parties du système immunitaire contre les composants du vaccin. Si les personnes vaccinées entrent ensuite en contact avec les véritables virus ou bactéries contre lesquels elles ont été vaccinées, leurs défenses les reconnaîtront rapidement et les rendront inoffensifs. Ainsi, elles ne tombent plus malades ou la maladie progresse plus lentement et sans risque de complications. Afin de construire un système immunitaire optimal, des inoculations répétées sont nécessaires pour certaines maladies.

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), des vaccins sont actuellement disponibles contre 26 maladies infectieuses (voir également l'encadré « Maladies infectieuses évitées de manière préventive (prophylactique) par les vaccins », page 12)<sup>2</sup>. Entre 300 et 400 vaccins sont en cours de développement. Rien que contre le SARS-CoV-2, le coronavirus responsable de la COVID-19, il existe plus de 200 candidats vaccins sur le banc d'essai<sup>2</sup>.

Le chemin parcouru par un vaccin, de la phase de conception en laboratoire à son utilisation dans la vie quotidienne, est cependant long et complexe. Lors de la recherche d'un vaccin approprié, certains micro-organismes nous rendent la tâche particulièrement difficile, et ce malgré toutes les connaissances que nous avons acquises au cours des dernières décennies sur les interactions entre le corps humain, le système immunitaire et les virus et bactéries pathogènes. A titre d'exemple, la recherche de vaccins efficaces contre le sida ou le paludisme se poursuit depuis des décennies, mais n'a toujours pas permis de produire un vaccin massivement utilisé. Nous attendons en outre des vaccins qu'ils soient non seulement efficaces, mais aussi sûrs et la barre en matière de sécurité est placée de plus en plus

haut et ce à juste titre. Par le passé, des vaccins qui ne répondaient pas suffisamment à ce critère ont malgré tout été utilisés. Pensons par exemple au vaccin que nous avons utilisé au siècle dernier contre la variole, qui laissait une cicatrice sur la peau après la vaccination et qui entraînait parfois de graves complications. Un vaccin présentant un tel profil de sécurité ne serait plus autorisé aujourd'hui (voir aussi l'encadré intitulé « Des Grecs antiques, Chinois et Britanniques aux vaccins modernes », page 8).

Le fait qu'on ne puisse pas prendre les choses à la légère se heurte à la forte pression exercée sur les chercheurs et l'industrie pour rendre disponible des vaccins. Pensons par exemple à la COVID-19 pour laquelle le développement de vaccins a été extrêmement rapide en comparaison avec d'autres développements. Aussi nous exigeons que les contrôles nécessaires soient mis en place pour garantir un vaccin de qualité, sûr et efficace, quelle que soit la rapidité de son développement.

A travers ce dossier Facts Series du VIB, nous soulignons d'une part pourquoi les vaccins ont été et sont encore aujourd'hui parmi les meilleurs investissements pour notre santé. D'autre part, nous soulignons également pourquoi un vaccin ne se fait pas du jour au lendemain. Raison pour laquelle une recherche scientifique et clinique solide doit rester la base de tout programme de recherche sur de nouveaux vaccins. Ce fondement scientifique demande non seulement des connaissances, de la perspicacité et de l'expertise, mais aussi du temps et ce même si tout chercheur en matière de vaccins est conscient que la société est souvent impatiente d'attendre le déploiement futur de vaccins vitaux contre le paludisme, le virus Ebola et, plus récemment, la COVID-19.

## DES GRECS ANTIQUES, CHINOIS ET BRITANNIQUES AUX VACCINS MODERNES<sup>3 4</sup>

*Sans aucune connaissance des bases moléculaires et cellulaires du système immunitaire humain, ni même de l'existence de virus et de bactéries, les Athéniens de l'Antiquité faisaient déjà des observations fiables sur les maladies infectieuses et l'immunité. Lors de l'épidémie de peste en 430 avant J.-C., ils ont constaté que quiconque avait la chance de survivre à une infection était immunisé par la suite. Du moins, lors d'une seconde exposition, la maladie était beaucoup plus bénigne et tout risque de décès semblait avoir disparu. Il était donc fait appel à ces « survivants » pour soigner les malades.*

*Au XVe siècle, les Chinois sont allés encore plus loin. Pour éviter que leurs enfants ne développent la variole, ils ont expérimenté l'administration d'extraits de croûtes de peau séchées de personnes infectées sur des personnes saines. Les enfants étaient généralement atteints d'une forme légère et moins dangereuse de la maladie et pourtant, ils étaient (pour la plupart) protégés contre une infection ultérieure. Cette technique est appelée variolisation, d'après le virus de la variole qui provoque la maladie.*

*Au début du XVIIIe siècle, la variolisation a été introduite en Europe par des diplomates britanniques. Ils avaient étudié l'intervention chinoise pendant leurs séjours diplomatiques en Orient. Pourtant, les Européens n'ont pas adhéré massivement à cette pratique. Une raison majeure était sans doute qu'environ 3 % des personnes ayant subi la procédure sont quand même décédées de la variole (contre près de 10 à 30 % pour une infection normale).*

*Mais cela a entre-temps éveillé l'intérêt de certains médecins anglais. Certains ont constaté que les habitants des zones rurales ne réagissaient souvent pas du tout à la variolisation. Finalement, un lien de causalité a été établi avec une variante plus légère du virus de la variole humaine : le virus de la variole de la vache. Pendant la traite de leur bétail, de nombreux éleveurs étaient régulièrement infectés par le virus de la variole de la vache et cette infection s'est avérée les rendre largement immunisés contre la variante humaine de la variole.*

*Le docteur Edward Jenner a exploré cette piste : à partir d'ulcères de variole sur les mains d'une laitière locale, il a isolé un extrait avec lequel il a infecté le fils de 8 ans de son jardinier. Deux mois plus tard, il a infecté le garçon avec la variante humaine du virus de la variole (voir l'image à la page ci-après). Le petit garçon est resté en bonne santé. Jenner a ainsi montré que la contamination par un agent pathogène apparenté provenant d'un animal pouvait provoquer une immunité chez l'homme. Cela est remarquable sachant qu'à cette époque, personne ne savait que la variole était causée par un virus et qu'ils n'avaient aucune idée du fonctionnement de l'immunité humaine.*

*Jenner a donné à sa technique le nom de « vaccination », d'après le mot latin « vacca » qui signifie vache. Certains des vaccins que nous utilisons encore aujourd'hui, comme ceux contre la polio, la rougeole et la rubéole, ont également été mis au point à une époque où nous n'avions qu'une compréhension rudimentaire des mécanismes qui conduisent à l'immunité.*

*Malheureusement, toutes les tentatives de création de vaccins n'ont pas été couronnées de succès par le passé. Ainsi, les jeunes enfants américains qui avaient été vaccinés en 1967 contre la maladie du VRS (virus respiratoire syncytial pouvant causer de graves infections des voies respiratoires chez les jeunes enfants) sont devenus beaucoup plus malades lorsqu'ils ont été infectés par le véritable VRS. Certains en sont même morts<sup>5</sup>. Bien des années plus tard, des recherches ont montré que ce vaccin activait les mauvaises parties du système immunitaire. La réponse immunitaire en cas d'infection par le véritable VRS était ainsi devenue complètement incontrôlable. Les enfants vaccinés sont donc devenus beaucoup plus malades que leurs camarades non vaccinés<sup>6</sup>.*

*L'histoire ci-dessus montre que le développement de vaccins n'est pas une expérience sans risque, mais qu'il doit être strictement contrôlé et suivi. Les expériences des Chinois sur la variole au XVe siècle, mais aussi les recherches révolutionnaires de Jenner seraient impossibles aujourd'hui. Non seulement le contrôle strict exercé par le gouvernement, mais aussi les mécanismes et procédures internes des instituts de recherche, des hôpitaux et de l'industrie médicale ne permettent plus de telles expériences irréfléchies sur l'homme. Heureusement, même si cela a un prix : la mise au point d'un vaccin aujourd'hui demande énormément d'expertise, de temps et d'importants moyens financiers. Pour en savoir plus, voir le chapitre 6 de ce dossier.*





## La différence entre un vaccin et un médicament

Un vaccin permet de faire en sorte que les personnes saines ne tombent pas malades. Elles sont vaccinées prématurément d'être infectées par une bactérie ou un virus pathogène. Les vaccins « entraînent » le système immunitaire, le préparent à une éventuelle infection. Autrement dit, les vaccins relèvent du volet « soins de santé préventifs ». Ils sont pour ainsi dire la seule intervention médicale recommandée pour chaque être humain sur la planète<sup>1</sup>. Puisque que les vaccins sont administrés à des personnes en bonne santé, nous attendons d'eux qu'ils


- répondent aux normes de sécurité les plus élevées,
- provoquent des effets secondaires minimales, qui font en outre l'objet d'un suivi permanent,
- protègent efficacement contre les infections,
- soient abordables.

Ce n'est qu'à ces conditions que le public a suffisamment confiance dans les vaccins et qu'ils sont accessibles à tous ceux qui en ont besoin, y compris les pays les plus pauvres<sup>1</sup>.

Les médicaments contre les virus ou les bactéries sont administrés lorsque des personnes ont déjà été infectées et sont peut-être (ou généralement) déjà malades. Certains médicaments tentent de stopper la propagation de ces virus ou bactéries en s'attaquant directement à eux (par exemple, les antibiotiques ou les antiviraux). D'autres médicaments atténuent les symptômes (par exemple, les analgésiques et les antipyrétiques) ou renforcent l'organisme et le système immunitaire (par exemple, les vitamines). Les médicaments servent à promouvoir le processus de guérison et relèvent donc davantage des « soins de santé curatifs ».

## Qui vaccine-t-on aujourd'hui ?

- **Enfants et jeunes** - Par l'intermédiaire des autorités publiques, tous les enfants et les jeunes en Flandre peuvent être vaccinés gratuitement contre 12 maladies infectieuses selon le programme de vaccination de base<sup>7</sup>. Les enfants reçoivent leur première série de vaccins à partir de huit semaines dans le cadre du programme de vaccination de base. Le programme se déroule jusqu'à l'âge de 14 ans. La polio, la diphtérie (croup), le tétanos, la coqueluche (pertussis), *Haemophilus influenzae* type B, l'hépatite B, les maladies à pneumocoques, la rougeole, les oreillons, la rubéole, les maladies à méningocoques et les cancers causés par le papillomavirus humain sont des maladies contre lesquelles les enfants et les jeunes sont vaccinés. La vaccination à un très jeune âge contre le rotavirus est facultative, mais pas gratuite.
- **Femmes enceintes** - Malgré les progrès significatifs dans la réduction de la mortalité des enfants de moins de 5 ans (notamment grâce à la vaccination), les nouveau-nés sont toujours exposés à certaines maladies bactériennes. Le système immunitaire des bébés étant encore insuffisamment développé, ce risque peut être réduit en (re)vaccinant les femmes enceintes contre la coqueluche, mais aussi contre la grippe. La vaccination consiste alors en un transfert passif d'anticorps de la mère à l'enfant à naître, afin que les nourrissons soient protégés pendant les premiers mois de leur vie<sup>8</sup>.
- **Vaccination « cocoon »** - Pour éviter que les nourrissons ne soient infectés par leur environnement, il est recommandé de vacciner contre la coqueluche les jeunes ou futurs parents, les grands-parents, les contacts familiaux proches, ainsi que les professionnels des services pédiatriques et des crèches. La vaccination des personnes dans l'entourage des nourrissons est également appelée vaccination « cocoon ».

- 
- **Adultes** - Même à l'âge adulte, certaines vaccinations restent recommandées (par exemple, contre le tétanos, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la diphtérie, la coqueluche), car l'immunité diminue progressivement et/ou le risque de complications augmente avec l'âge pour certaines maladies.
  - **Personnes de plus de 65 ans** - Certains vaccins supplémentaires sont recommandés pour les personnes de plus de 65 ans. Certaines maladies sont plus fréquentes à un âge plus avancé ou peuvent avoir des conséquences plus graves à partir de cet âge. Les infections à pneumocoques et le zona en sont des exemples.
  - **Voyageurs** - En fonction de la destination et des circonstances du voyage, il est également conseillé aux voyageurs de se faire vacciner. Certaines vaccinations sont même obligatoires. Les vaccinations pour motifs de voyage les plus couramment utilisés sont ceux contre l'hépatite A, la rougeole, la fièvre jaune et l'encéphalite à tiques. Pour les vaccinations pour motifs de voyage, nous vous renvoyons à l'Institut de médecine tropicale ([www.wanda.be](http://www.wanda.be)).

- **Professions** - Certaines vaccinations sont recommandées dans un certain nombre de situations professionnelles. Il s'agit par exemple des personnes qui entrent en contact avec de la nourriture, des enfants, des personnes âgées ou affaiblies, ou des personnes qui travaillent dans l'industrie des déchets ou dans des conditions peu hygiéniques. L'hépatite A, la coqueluche, la rougeole et le tétanos en sont des exemples.

Enfin, le **vaccin annuel contre la grippe** est également recommandé à l'automne pour les femmes enceintes, les personnes souffrant d'une maladie chronique (diabète, maladie cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale, etc.), les personnes ayant une immunité affaiblie, les travailleurs de la santé, les personnes âgées, etc. Pour un aperçu détaillé et actualisé des vaccins recommandés à tel ou tel moment de la vie, nous renvoyons aux sites Web du gouvernement flamand ([www.laatjevaccineren.be](http://www.laatjevaccineren.be) et [www.zorg-en-gezondheid.be/basisvaccinatieschema](http://www.zorg-en-gezondheid.be/basisvaccinatieschema)).



## MALADIES INFECTIEUSES CONTRE LESQUELLES NOUS VACCINONS À TITRE PRÉVENTIF (PROPHYLACTIQUE)<sup>9 10</sup>

### **Reprises dans le programme de vaccination des enfants et des jeunes**

**Oreillons ou parotidite** - est une maladie causée par un virus qui enflamme généralement la glande salivaire. Les oreillons se transmettent par la toux et les éternuements. Avant qu'un vaccin ne soit disponible, presque tous les enfants avaient les oreillons. En général, l'inflammation guérissait sans problème. Cependant, les oreillons peuvent entraîner de graves complications, comme une méningite. Chez les garçons à partir de la puberté, la maladie peut entraîner une inflammation des testicules (orchite), qui peut provoquer la stérilité.

**Diphtérie ou croup** - est une maladie infectieuse bactérienne qui affecte la gorge, le cœur et le système nerveux. La diphtérie se transmet généralement par l'air, la toux ou les éternuements. L'ingestion de lait (cru) contaminé ou d'aliments contaminés peut également provoquer la diphtérie. Chez 10 à 20 % des patients, des complications surviennent, telles qu'une suffocation, une déficience visuelle, des problèmes cardiaques, une paralysie des membres ou des dommages au système nerveux. Chez 3 à 12 % des patients atteints de diphtérie, les complications peuvent être mortelles. Les risques sont les plus élevés pour les jeunes bébés et les personnes âgées.



**Haemophilus influenzae type b (Hib)** - est causée par une bactérie et peut entraîner une méningite. Les enfants de 0 à 4 ans sont particulièrement exposés. Ils peuvent tomber très malades en peu de temps. Puisque que la maladie peut s'aggraver très rapidement, des dommages irréparables sont souvent causés avant même qu'un traitement puisse être entamé.

**Hépatite B** - est une inflammation du foie causée par une infection due au virus de l'hépatite B. Deux variantes de cette maladie sont connues : l'hépatite B aiguë et l'hépatite B chronique. Souvent, les personnes infectées ne remarquent pas l'infection. Elles peuvent se sentir fatiguées, se sentir grippées et/ou souffrir de douleurs musculaires. Le jaunissement typique de la peau (jaunisse) peut également survenir. Dans certains cas, l'inflammation du foie est si grave que des complications surviennent et qu'il y a un risque de décès. Une infection par l'hépatite B guérit généralement d'elle-même, mais l'infection peut devenir chronique, surtout chez les enfants. Le virus reste alors présent et le foie peut rester enflammé pendant des années sans qu'il y ait de symptômes graves. Cela peut éventuellement entraîner des dommages importants au foie (cirrhose du foie) ou même un cancer du foie.

**Cancer PVH** - est causé par le papillomavirus humain. Ce virus est fréquent et se transmet principalement par contact intime et sexuel. Il existe plus de 150 types de papillomavirus humains. Un petit nombre de types peut provoquer un cancer à long terme. Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent, mais les cancers de l'anus, de la région pubienne (vagin, pénis et lèvres) et de la gorge peuvent également être causés par le PVH.

**Coqueluche** - est une maladie infectieuse bactérienne des voies respiratoires. En toussant, en éternuant et en parlant, la bactérie se répand dans l'air et infecte les individus. La coqueluche est également connue sous le nom de « toux des 100 jours », car la toux « aboyante » caractéristique peut durer des mois. La toux épuise principalement les nourrissons. Ils peuvent être si fatigués et étouffés qu'ils arrêtent de respirer. Il y a alors un risque de lésions cérébrales. Le nombre de cas de coqueluche a augmenté au cours des dernières années, y compris chez les adolescents et les adultes. Le principal danger est qu'une mère, un père ou un membre de la famille infecte un jeune bébé qui n'a pas encore été vacciné contre la coqueluche. Il est donc conseillé à ces personnes de se faire (re)vacciner contre la coqueluche.



**Rougeole** - est une maladie infectieuse grave et très contagieuse causée par le virus de la rougeole. La rougeole se transmet par l'air, la toux, les éternuements ou la parole. Les premiers symptômes sont la fièvre, la toux et les yeux rouges. Après quelques jours, une éruption cutanée rouge et quelque peu rugueuse apparaît sur le visage, le cou et la nuque. Elle se propage sur tout le corps. Les taches s'estompent progressivement pour devenir une rougeur générale. Des complications telles qu'une otite ou une pneumonie surviennent chez 10 à 20% des patients. Une encéphalite aiguë se produit très souvent, ce qui peut être mortel ou causer des dommages permanents.

**Maladie à méningocoques** - est une maladie bactérienne grave qui peut provoquer une méningite, une encéphalite ou un empoisonnement du sang (septicémie). Les premiers signes sont de la somnolence, de la confusion, de la fièvre, des nausées, des vomissements, des maux de tête, de l'hypersensibilité à la lumière et au bruit, des douleurs articulaires et une éruption cutanée typique avec de petites taches rouges qui s'étendent rapidement sur la peau et ne disparaissent pas ou ne se décolorent pas quand on appuie dessus. Une évolution vers une méningite ou un empoisonnement du sang peut se produire rapidement.



**Maladie à pneumocoques** - est causée par une bactérie. Il existe de nombreux pneumocoques différents. De nombreuses personnes portent des pneumocoques en elles et ne tombent pas malades. Il est possible de s'infecter mutuellement en éternuant, en toussant ou en s'embrassant, même si vous n'êtes pas vous-même malade. Les pneumocoques peuvent provoquer une inflammation de l'oreille moyenne, une sinusite et une bronchite, mais ils peuvent aussi entraîner une pneumonie grave, une méningite ou un empoisonnement du sang. Ces formes graves peuvent être mortelles.

**Polio(myélite)** - est une infection virale qui peut provoquer une paralysie musculaire et/ou une méningite chez 0,1 à 1 % des personnes infectées. La polio ne peut pas être traitée, seuls les symptômes peuvent être combattus. Le virus se transmet d'homme à homme par le biais d'aliments, de selles, d'eau ou de petites gouttelettes d'air contaminé(e)s. La vaccination contre la polio est la seule vaccination légalement

obligatoire en Belgique. Depuis l'introduction de la vaccination obligatoire, la polio a disparu en Belgique et aussi en Europe entre-temps. Vu que la maladie est encore présente dans d'autres pays, il est important de continuer à vacciner les enfants contre cette maladie.

**Rubéole** - est une maladie très contagieuse causée par le virus de la rubéole. Les personnes infectées présentent généralement des symptômes généraux tels que de la fatigue, un rhume et une légère fièvre. Ce n'est qu'ensuite qu'une éruption cutanée apparaît sur le visage et le cou. Certains patients souffrent également de maux de gorge, de toux et ont les yeux brûlants. Le virus est particulièrement dangereux pour les femmes enceintes, car il peut provoquer des fausses couches ou de graves malformations congénitales (surdité, cécité, troubles du développement mental).

**Tétanos, trismus** - est causé par une bactérie qui pénètre dans des plaies ouvertes. Une morsure d'un animal domestique peut également provoquer le tétanos. Souvent, les personnes infectées ressentent d'abord de l'agitation, de l'irritabilité et des maux de tête. Des crampes des muscles de la mâchoire, des problèmes de déglutition et des problèmes respiratoires peuvent également survenir. Les dommages causés aux muscles et au système nerveux peuvent entraîner des fractures osseuses, de l'hypertension et de l'arythmie cardiaque. Sans traitement, le tétanos est mortel. Vu que les principaux problèmes sont causés par un poison (toxine) dégagé par la bactérie, les antibiotiques sont souvent inefficaces. Une antitoxine spécifique peut toutefois être salvatrice.

### **Autres maladies contre lesquelles les vaccins existants sont efficaces**

**Maladie à rotavirus** - est une infection gastro-intestinale contagieuse qui touche principalement les bébés et les jeunes enfants. Les symptômes sont de graves diarrhées, des vomissements et de la fièvre. Il existe un risque élevé de déshydratation. Une hospitalisation est parfois nécessaire. La vaccination contre le rotavirus ne fait pas partie du programme de vaccination (des vaccins gratuits), mais est recommandée pour tous les enfants de moins de 6 mois. Le vaccin est administré par la bouche (voie orale).

**Grippe** - est causée par le virus de la grippe. Une toux sèche, des maux de tête et de gorge, de la fièvre, des douleurs musculaires et des frissons sont les principaux symptômes de la maladie. En général, les patients guérissent d'eux-mêmes au bout de quelques jours, mais dans certains cas, la grippe peut avoir de graves conséquences : il est donc recommandé aux plus de 65 ans, aux femmes enceintes et aux personnes souffrant de problèmes de santé tels que le diabète ou une maladie des poumons, du cœur, du foie ou des reins, de se faire vacciner chaque année. Il est également conseillé aux professionnels de la santé qui entrent en contact avec ces personnes de se faire vacciner.

**Hépatite A ou jaunisse** - est une infection causée par le virus de l'hépatite A. La maladie provoque une inflammation du foie. La contamination se produit principalement dans des conditions sanitaires peu hygiéniques. Les personnes infectées guérissent généralement sans dommages permanents. Les symptômes caractéristiques sont de la fatigue, de la somnolence, une perte d'appétit, des maux de tête, des nausées et de la fièvre. Chez les adultes, cependant, la maladie peut parfois durer de 2 à 8 mois.

**Fièvre jaune** - est causée par le virus de la fièvre jaune, qui est transmis par les moustiques. La maladie n'est présente qu'en Afrique et en Amérique latine ou centrale. La fièvre jaune est généralement subclinique : moins d'un quart des patients développe des symptômes, mais ceux-ci peuvent être de nature et de gravité très diverses. Les symptômes peuvent aller d'une « petite grippe » avec des douleurs musculaires, un malaise général, des maux de tête, des nausées, des vomissements, une jaunisse, à une fièvre avec saignements importants (fièvre hémorragique). Dans les cas les plus graves, jusqu'à la moitié des patients meurt de cette maladie.

**Zona** - est causé par le même virus que la varicelle. Après avoir subi cette infection virale - généralement à l'âge de l'enfance - le virus reste présent dans le corps sans provoquer de symptômes. Pendant les périodes d'immunité affaiblie, le virus peut redevenir actif et provoquer un zona, souvent caractérisé par une éruption cutanée en en forme de bandes sur le corps. La maladie s'accompagne de démangeaisons et (parfois) de fortes douleurs. Cette maladie est plus fréquente chez les plus de 60 ans, qui peuvent se faire vacciner à titre préventif.

### **Qu'est-ce qui est prévu à l'avenir ?**

Le programme de vaccination de base est en constante évolution. De nouveaux vaccins arrivent sur le marché, les connaissances sur les maladies infectieuses et les vaccins augmentent et une nouvelle maladie infectieuse fait parfois son apparition ; la COVID-19 en est un exemple éloquent. C'est pourquoi, au fil des ans, plusieurs vaccinations ont été ajoutées au programme de base ou recommandées pour des groupes cibles spécifiques. Un processus qui aura également lieu à l'avenir.





## De la protection individuelle à l'immunité de groupe

Un vaccin protège avant tout l'individu qui est vacciné. Mais il protège aussi indirectement les proches de cette personne ainsi que de nombreuses autres personnes dans la société. C'est ce qu'on appelle l'immunité de groupe, en anglais « herd immunity » (immunité de troupeau).

Le principe de l'immunité de groupe repose sur le fait que les maladies infectieuses se transmettent facilement d'une personne à l'autre (voir l'illustration « Immunité de groupe » ci-dessous). Ainsi, des communautés entières peuvent rapidement être infectées. La récente épidémie de COVID-19 en est une parfaite illustration.

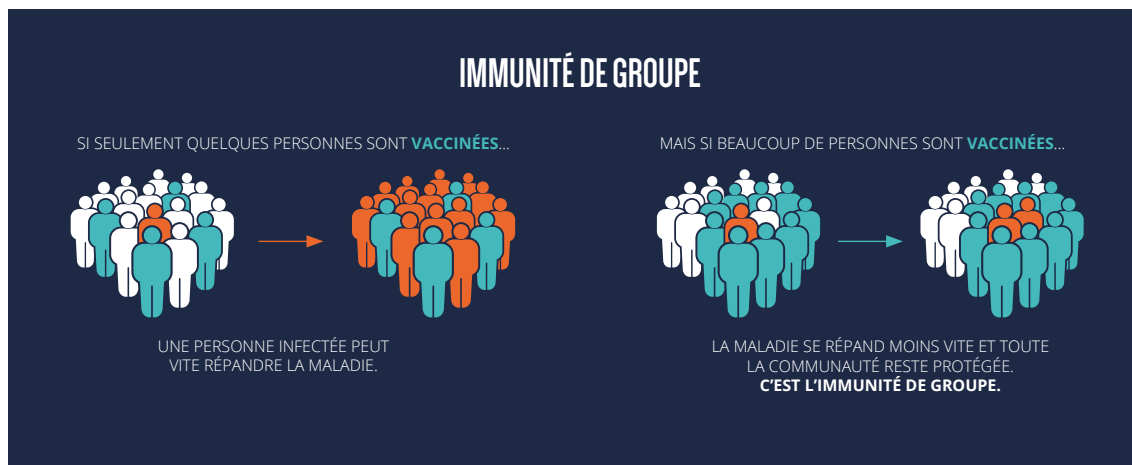
Cependant, si une grande partie de la population est protégée par la vaccination, la maladie a beaucoup plus de difficulté à se propager, car elle trouve partout autour d'elle des personnes déjà immunisées. Le virus ou la bactérie ne trouvera pas de terreau fertile pour se développer et finira par disparaître de la population.

L'immunité de groupe est vitale pour les personnes qui ne peuvent pas être vaccinées. On pense aux enfants encore trop jeunes, aux personnes qui suivent certains traitements médicaux (par exemple contre le cancer) ou dont le système immunitaire est affaibli (patients atteints du VIH, personnes âgées, etc.). L'immunité de groupe ne fonctionne toutefois que si un nombre

suffisamment élevé de personnes est vacciné. Le nombre de personnes à vacciner dépend de la maladie et du mécanisme de propagation. Pour les pneumocoques, une couverture vaccinale de 60 % peut déjà suffire pour créer une immunité de groupe efficace. L'objectif est de 80 % pour la rubéole, et de 95 % pour la rougeole<sup>1</sup>.

Ces pourcentages concernent la valeur  $R_0$  (le taux de reproduction) d'une infection spécifique. Cette valeur représente le nombre moyen d'infections causées par une personne infectée. Pour la rougeole, la valeur  $R_0$  dans une population non vaccinée est comprise entre 12 et 18<sup>11</sup>. À titre de comparaison, pour la COVID-19, la valeur  $R_0$  est comprise entre 2 et 3 si nous ne prenons pas les mesures nécessaires. Cela montre immédiatement pourquoi la rougeole est une des maladies ( infantiles ) les plus contagieuses que nous connaissons. C'est précisément en raison de cette forte contagiosité que la couverture vaccinale doit être aussi élevée si nous voulons obtenir une immunité de groupe efficace.

En résumé, la vaccination n'est pas seulement une intervention médicale pour se protéger soi-même, mais aussi un acte de solidarité envers la société, et surtout envers les personnes vulnérables qui ne peuvent pas se faire vacciner ou avec une immunité insuffisante.



## 2. Impact sur la santé et la société

### Les vaccins sauvent des vies

Depuis l'introduction des vaccins, leurs avantages ont été de très loin supérieurs à leurs coûts. Tous les experts de la santé s'accordent sur ce point<sup>12</sup>. Les vaccins contre les maladies infectieuses ont changé le destin de l'humanité<sup>13</sup>:

- ils permettent d'éviter chaque année des millions de décès, tant chez les enfants que chez les adultes et les personnes âgées,
- ils préviennent des maladies, des invalidités, des handicaps et des souffrances humaines indicibles,
- ils offrent d'énormes avantages à la société en termes de santé publique, mais aussi d'économie, d'enseignement et d'inclusion sociale,
- la vaccination a été et reste l'un des investissements les plus rentables en matière de soins de santé<sup>1</sup>.

En effet, les résultats des vaccinations parlent d'eux-mêmes. En voici, quelques exemples :

- Le succès le plus remarquable des vaccins est l'éradication mondiale de la variole. Depuis 1979, la version sauvage de la variole a en effet disparu. Le programme actuel contre la polio se rapproche également de plus en plus de son objectif ultime : l'éradication mondiale du virus. Le programme mondial de vaccination contre la polio, mené par l'OMS, a permis de réduire de 99 % le nombre d'infections depuis 1988. Le nombre d'infections était alors estimé à 350 000, tandis que 175 infections ont été rapportées en 2019<sup>14</sup>. Entre-temps, l'Afrique a également été déclarée exempte de polio. Il n'y a qu'au Pakistan et en Afghanistan que l'on trouve encore des cas de polio de type sauvage.
- Pour des maladies telles que la diphtérie, la coqueluche et la rougeole, l'impact des vaccins sur la mortalité est impressionnant. Aux États-Unis, plus de 7 500 décès au début des années 1900 ont été attribués à la rougeole, 13 000 à la diphtérie (année 1920) et 5 000 à la coqueluche (année 1922). Un siècle plus tard, plus aucune infection à la diphtérie n'était signalée aux États-Unis et la rougeole avait presque été éradiquée (voir tableau). En 2012, seulement 18 décès liés à la coqueluche ont été rapportés (principalement chez les enfants de moins de 3 mois)<sup>15 16</sup>.
- On peut supposer que des chiffres similaires ont également été atteints dans les pays d'Europe occidentale à forte couverture vaccinale.
- Récemment, l'OMS, l'UNICEF et la Banque mondiale ont calculé que 2,5 millions de décès sont évités chaque année grâce aux vaccins destinés aux enfants<sup>2</sup>. Entre 1990 et 2017, la

## TABLEAU : NOMBRE ANNUEL D'INFECTIONS AUX ÉTATS-UNIS AVANT ET APRÈS LA VACCINATION

Maladie	Période 1900-1925	1998	Diminution
Diphtérie (croup)	175885	1	»99,9 %
Tétanos	1314	34	97,4 %
Coqueluche (pertussis)	147271	5279	95,7 %
Maladie de l' <i>Haemophilus influenza</i> type B	20000	54	99,7 %
Rougeole	503282	89	»99,9 %
Oreillons	152209	606	99,6 %
Rubéole	47745	345	99,3 %
Polio	16316	0	100 %
Variole	48164	0	100 %

Sources : Références 15 et 16

vaccination a contribué à hauteur de 55 % à la réduction de la mortalité infantile (enfants de moins de 5 ans). Ce taux de mortalité est passé de 87 décès pour 1 000 naissances en 1990, à 39 décès pour 1 000 naissances<sup>17</sup>. Entre 2011 et 2020, 14 millions de décès prématurés auraient été évités grâce au seul vaccin contre la rougeole<sup>18</sup>. Mais cet effort doit encore se poursuivre : 6,2 millions d'enfants et d'adolescents de moins de 15 ans meurent dans le monde en 2018, dont la moitié aurait pu être évitée, notamment grâce aux vaccinations<sup>19</sup>.

- Dans un pays comme Cuba, les infections transmissibles étaient de loin la principale cause de maladie et de décès chez les enfants avant 1960. En 1962, le gouvernement a lancé des campagnes de vaccination à grande échelle destinées à l'ensemble de la population. Les vaccinations étaient totalement gratuites et intégrées dans les soins de santé primaires avec la participation active des communautés locales. Cinquante ans plus tard, Cuba est le leader mondial de la prévention des maladies infectieuses par la vaccination. Le pays a réussi à éradiquer complètement de nombreuses maladies sur son territoire, dont la polio (depuis 1962), la diphtérie

(1979), la rougeole (1993), la coqueluche (1994) et la rubéole (1995). Les formes cliniques graves de tétanos, de méningocoques, de *Haemophilus influenza* type B et d'oreillons sont également très rares. Cuba fait ainsi mieux que beaucoup de pays occidentaux. En outre, le pays produit lui-même la plupart de ses vaccins<sup>20,21</sup>.

- La vaccination bénéficie non seulement aux personnes qui la reçoivent, mais aussi à leurs proches (voir le chapitre 1 sur l'immunité de groupe)<sup>1</sup>. Une étude récente au Kenya le montre clairement : l'introduction du vaccin antipneumococcique se traduit, comme prévu, par une protection beaucoup plus importante des personnes qui ont été vaccinées contre les maladies pulmonaires à pneumocoques. Mais une diminution a également été observée chez les nourrissons - qui ne peuvent pas encore être vaccinés - ainsi que chez les enfants non vaccinés, et même dans l'ensemble de la population, où la maladie à pneumocoques a été réduite de moitié<sup>22,23</sup>.

Les exemples ci-dessus ne sont qu'une sélection parmi les dizaines d'études de cas qui démontrent la valeur ajoutée des vaccins.

## Investissement dans la santé préventive et le bien-être

Les vaccins ont également une valeur ajoutée sociale qui va bien au-delà de la création de la santé individuelle. Ils contribuent également dans une large mesure à l'économie locale, nationale et mondiale, à la stabilité politique, à l'éducation des enfants et des jeunes, à la réduction de la fracture sociale, à la réduction des absences au travail et donc au maintien des revenus familiaux, etc.<sup>24</sup>

Récemment, des chercheurs ont calculé que chaque euro investi dans dix vaccins destinés aux enfants et adolescents dans les pays à faible et moyen revenu permettait d'économiser de 10 à 25 euros en frais de soins de santé<sup>25</sup>. En tenant compte des avantages économiques et sociaux des vaccinations, chaque euro investi rapporte 44 euros.

Autrement dit, vingt ans de vaccination contre 10 maladies infantiles dans 73 pays à faible ou moyen revenu ont permis d'économiser 5 milliards de

dollars en coûts de traitement et de réaliser un gain de production économique d'au moins 340 milliards de dollars<sup>26</sup>. Ces économies et ces gains s'expliquent grâce à des enfants en bonne santé, moins souvent absents à l'école et donc plus instruits. Leurs parents sont ainsi moins souvent absents au travail et, une fois que cette cohorte d'enfants atteint l'âge adulte, ils contribuent davantage à l'économie.

En bref, les vaccins constituent l'un des meilleurs investissements dans le domaine des soins de santé, car ils créent non seulement un multiple de la valeur économique par euro investi, mais apportent également un énorme avantage sanitaire et économique. Il va sans dire que tous les vaccins n'ont pas le même rapport coût-bénéfice et que, pour chaque nouveau vaccin, les avantages pour la santé doivent être soigneusement mis en parallèle avec les coûts et les inconvénients éventuels du vaccin.

### LA VALEUR AJOUTÉE DES VACCINATIONS RÉSUMÉE EN QUELQUES MOTS ET QUELQUES IMAGES



LES VACCINS ONT PERMIS D'ÉRADIQUER LA VARIOLE DANS LE MONDE ENTIER. LA POLIO SEMBLE SUR LE POINT DE SUBIR LE MÊME SORT.

DANS LE MONDE, LE VACCIN CONTRE LA ROUGEOLE A SAUVÉ **14 MILLIONS** DE VIES EN 10 ANS.



**L'IMMUNITÉ DE GROUPE**

CONTRE LA ROUGEOLE N'EST OBTENUE QU'À PARTIR D'UNE COUVERTURE VACCINALE DE 95 %.

CHAQUE EURO INVESTI DANS LES VACCINS DESTINÉS AUX ENFANTS PEUT PERMETTRE D'ÉCONOMISER 25 EUROS EN SOINS DE SANTÉ ET GÉNÉRER **44 EUROS** EN BÉNÉFICE SOCIAL.



EN FLANDRE, LE TAUX DE VACCINATION DES ENFANTS POUR LES VACCINS RECOMMANDÉS ET GRATUITS EST DE **92,9 à 96,2 %**. LES ENFANTS SONT VACCINÉS GRATUITEMENT CONTRE 12 CHAÎNES D'INFECTION.



EN FLANDRE, PRÈS DE 9 ADOLESCENTES SUR 10 ONT ÉTÉ VACCINÉES CONTRE LE PVH.

EN FLANDRE, LE TAUX DE VACCINATION CONTRE LA GRIPPE CHEZ LES PLUS DE 65 ANS QUI NE SÉJOURNENT PAS EN MAISON DE REPOS ET DE SOINS N'EST QUE DE **60,6 %**. CE CHIFFRE EST BIEN INFÉRIEUR À L'OBJECTIF FIXÉ PAR L'OMS ET LE GOUVERNEMENT FLAMAND, QUI PRÉCONISENT UN TAUX DE COUVERTURE VACCINALE DE **75 %**.



# RÉSUMÉ DE LA VALEUR AJOUTÉE DES VACCINS <sup>27</sup>

## CONTRÔLE DES MALADIES

Éradication	Sauf lorsqu'il existe un réservoir animal pour un agent pathogène (comme par exemple, les porcs et la volaille pour le virus de la grippe), les campagnes de vaccination ont le potentiel d'éradiquer un agent pathogène à l'échelle mondiale. Un exemple d'éradication mondiale est le virus de la variole ; avec des programmes mondiaux de vaccination contre la polio, nous sommes sur la bonne voie.
Élimination	Les maladies peuvent être éliminées localement par des vaccins sans éradication mondiale. Cela nécessite toutefois une couverture vaccinale élevée.

## CONTRÔLE DES DÉCÈS (MORTALITÉ), DES MALADIES (MORBIDITÉ) ET DES COMPLICATIONS

Pour l'individu	Les vaccins efficaces protègent les personnes contre les infections contre lesquelles elles ont été vaccinées. Même si un vaccin n'est pas efficace à 100 % - et une personne vaccinée peut toujours présenter des symptômes de maladie en cas d'infection - ces symptômes sont souvent moins graves et il y a beaucoup moins de complications.
Pour les proches et le groupe	Avec une couverture vaccinale suffisamment élevée, les vaccins offrent également une protection à ceux qui n'ont pas été vaccinés. Cette immunité au niveau du groupe ou de la population est primordiale pour les personnes qui sont trop jeunes pour être vaccinées, qui ne peuvent être vaccinées en raison d'autres maladies, ou pour lesquelles un vaccin n'est pas suffisamment efficace.

## PROTECTION CONTRE LES MALADIES APPARENTÉES ET NON APPARENTÉES

Activation du système immunitaire au sens large	En Finlande, aux États-Unis et dans d'autres pays, il a été démontré que le vaccin contre la grippe protège aussi partiellement les enfants contre les otites. Le vaccin contre la rougeole peut également offrir une certaine protection contre les complications d'une dysenterie, d'une pneumonie bactérienne et d'une malnutrition.
Cancer	Certains vaccins offrent une protection à long terme contre le cancer. Un virus tel que l'hépatite B entraîne une hépatite chronique chez certaines personnes, un facteur de risque majeur pour le cancer du foie. Les premiers résultats en Chine et à Taiwan semblent indiquer que la vaccination contre l'hépatite B a réduit le nombre de patients atteints d'un cancer du foie. Un effet similaire est attendu du vaccin PVH contre le cancer du col de l'utérus et d'autres cancers génitaux. Toutefois, le vaccin a été introduit trop récemment pour que l'on puisse déjà constater ces effets.

## AVANTAGES SOCIAUX

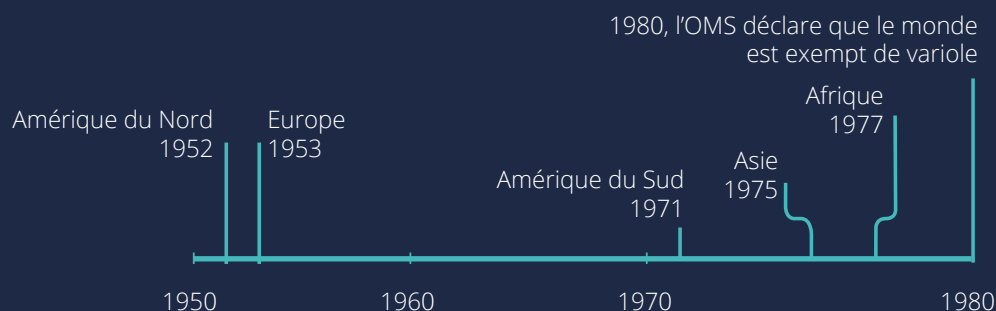
Économies dans le domaine des soins de santé	En prévenant la maladie et la mortalité, les vaccins permettent de réaliser des économies substantielles dans le domaine des soins de santé, à court et à long terme.
Prévention de la résistance aux antibiotiques	La prévention d'un certain nombre d'infections bactériennes réduit la prescription d'antibiotiques. Cela a une influence positive sur la résistance aux antibiotiques.
Allongement de l'espérance de vie	Au cours des 100 dernières années, l'espérance de vie moyenne dans les pays industrialisés a augmenté de 30 ans. Cela est dû en grande partie aux vaccinations.
Voyager en toute sécurité	Chaque année, des millions de voyageurs sont vaccinés contre toute une série d'infections potentielles avec lesquelles ils peuvent entrer en contact dans d'autres pays.
Pierre angulaire des soins de santé primaires	Dans les pays en développement, l'offre (gratuite) de vaccins est souvent la seule raison pour laquelle les gens emmènent leurs enfants dans un centre de santé ou chez un médecin. Grâce à ces visites, le bénéfice est double car les professionnels de la santé sont en mesure de mieux surveiller l'état de santé général des enfants.
Émancipation des femmes	La baisse du taux de mortalité infantile réduit le nombre de grossesses laissant plus de temps et d'opportunités aux femmes de participer à la vie économique et sociale.
Croissance économique	Une bonne santé publique est le fondement de la croissance économique. L'histoire montre à maintes reprises que les maladies, les épidémies et les pandémies entraînent un malaise économique. La récente pandémie de COVID-19 en est une preuve supplémentaire. La prévention et la lutte contre les épidémies et les pandémies grâce aux vaccins soutient la croissance économique.
Comblent le fossé entre santé et pauvreté	Les conséquences des maladies infectieuses sont plus fortement ressenties par les plus faibles de la société d'un point de vue socioéconomique. La prévention de ces maladies a donc un impact plus important sur ces groupes vulnérables.

# Éradication mondiale de la variole

Les années pour chaque continent où la maladie a été éradiquée.

Amérique du Nord  
1952

Amérique du Sud  
1971



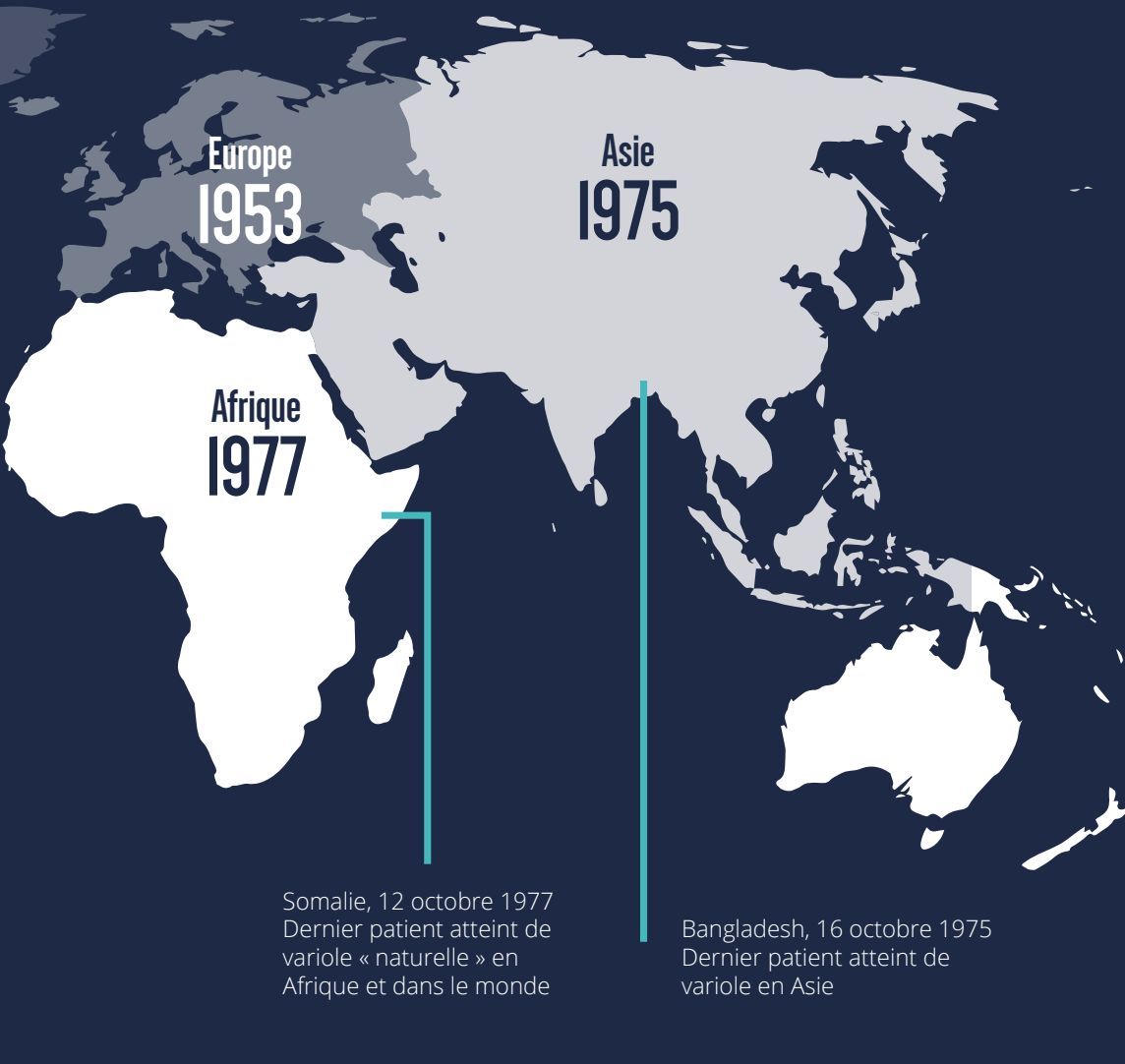
Brésil, 19 avril 1971  
Dernier patient connu sur le continent

## Un monde sans variole

La variole était une maladie contagieuse grave causée par le virus de la variole. Les personnes atteintes de variole ont de la fièvre et une éruption cutanée caractéristique. La plupart d'entre elles se rétablissent, mais environ une sur trois en meurt. De nombreux survivants ont des cicatrices permanentes sur de grandes parties de leur corps, surtout au visage, et certains deviennent aveugles. Nous vivons dans un monde exempt de variole depuis 1980, la variole étant la première maladie éradiquée grâce à la vaccination.

## Un programme mondial d'éradication

En 1959, l'Organisation mondiale de la santé a élaboré le plan visant à débarrasser le monde de la variole. À cette époque - grâce aux vaccinations - l'Amérique du Nord et l'Europe étaient déjà exemptes de variole. Malheureusement, cette campagne mondiale d'éradication a souffert d'un manque de fonds et de personnel, ainsi que d'une pénurie de vaccins. Le virus de la variole était encore très répandu en 1966 et provoquait régulièrement des épidémies dans plusieurs pays d'Amérique du Sud, d'Afrique et d'Asie.



Un nouveau programme d'éradication, plus ambitieux, a débuté en 1967. Cette fois, les laboratoires locaux des pays où la variole était courante ont pu produire eux-mêmes de grandes quantités de vaccins lyophilisés de haute qualité. Un certain nombre d'autres facteurs ont également joué un rôle important dans le succès de l'intensification des efforts, notamment l'introduction d'un système de surveillance permettant de détecter beaucoup plus rapidement les patients atteints de variole, des vaccinations mobiles massives jusque dans les moindres recoins du monde, en combinaison avec des campagnes d'information adaptées aux conditions

locales, pour n'en citer que quelques-uns. Cette fois, le programme a été couronné de succès. En 1971, la variole avait été éradiquée en Amérique du Sud, puis l'Asie (1975) et enfin l'Afrique (1977) suivront au cours de la même décennie.

### **Un programme réussi**

Près de deux siècles après que Jenner eut publié son espoir que la vaccination puisse éradiquer la variole, la 33e Assemblée mondiale de la santé a officiellement déclaré le monde exempt de cette maladie. C'était le 8 mai 1980. L'éradication de la variole est considérée comme l'une des plus grandes réalisations en matière de santé publique internationale.

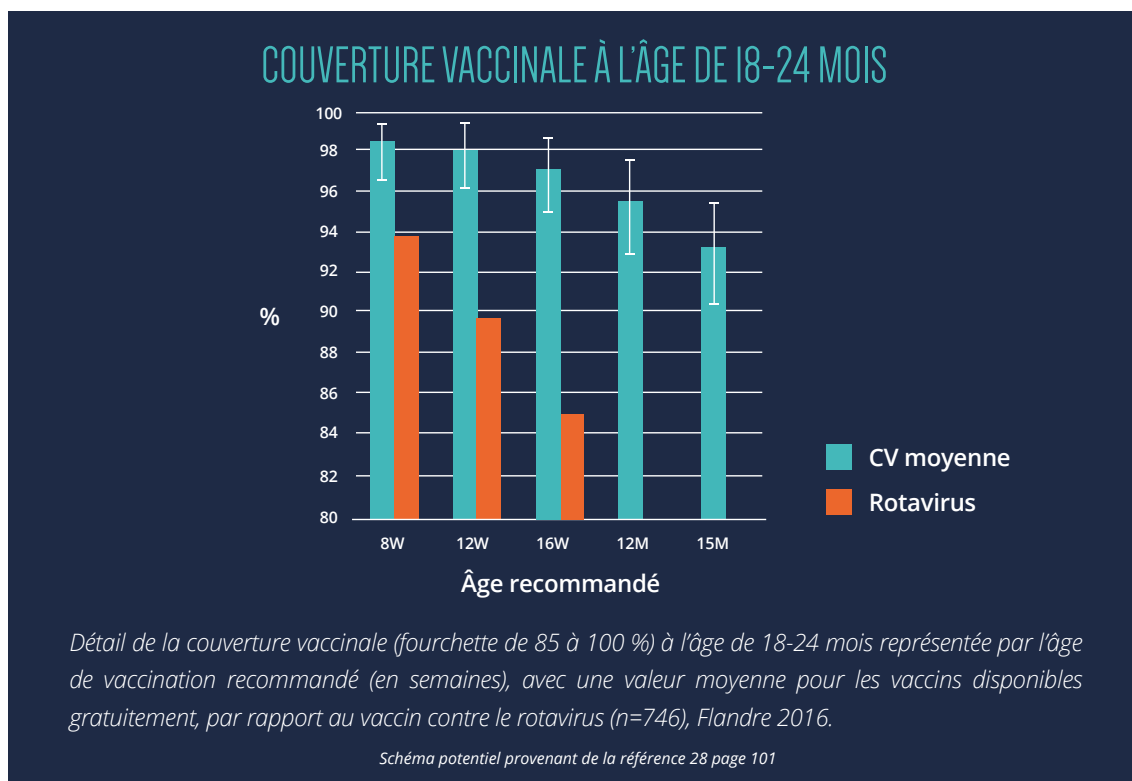
## Couverture vaccinale en Flandre

En 2016, une étude sur la couverture vaccinale a été menée en Flandre auprès de quatre groupes cibles différents : les jeunes enfants jusqu'à 24 mois (nés en 2014), leurs parents, les adolescents (nés en 2000) et les femmes ayant accouché récemment<sup>28</sup>.

Les principales conclusions montraient que la couverture vaccinale pour les vaccins recommandés chez les jeunes enfants restait stable et élevée en Flandre (92,9-96,2 %), à l'exception de la vaccination contre le rotavirus (89,7 %) - recommandé, mais pas gratuit. Nous constatons cependant qu'en grandissant, les jeunes enfants manquaient une ou plusieurs doses de vaccin recommandées. Les bébés âgés de 8 semaines avaient une couverture vaccinale de plus de 98 %, tandis que les enfants de 15 mois atteignaient difficilement les 93 % (voir schéma ci-dessous).

Chez les adolescents, la couverture vaccinale continuait d'augmenter pour toutes les vaccinations étudiées par rapport aux mesures précédentes, sauf pour l'hépatite B (légère diminution de la couverture vaccinale). La vaccination des filles contre le PVH atteignait 89,6 % du groupe cible (vaccination complète avec trois doses)<sup>28</sup>.

Pour la première fois, les femmes ayant accouché récemment (début 2016) étaient également interrogées sur leur vaccination pendant la grossesse (voir schéma page 25). Le taux de vaccination contre la coqueluche dans ce groupe était de près de 70 % ; pour la grippe, il restait juste en dessous de 50 %, alors que toutes ces mères étaient enceintes pendant la saison de la grippe et qu'elles entraient donc en considération pour la vaccination contre la grippe. Chez leurs





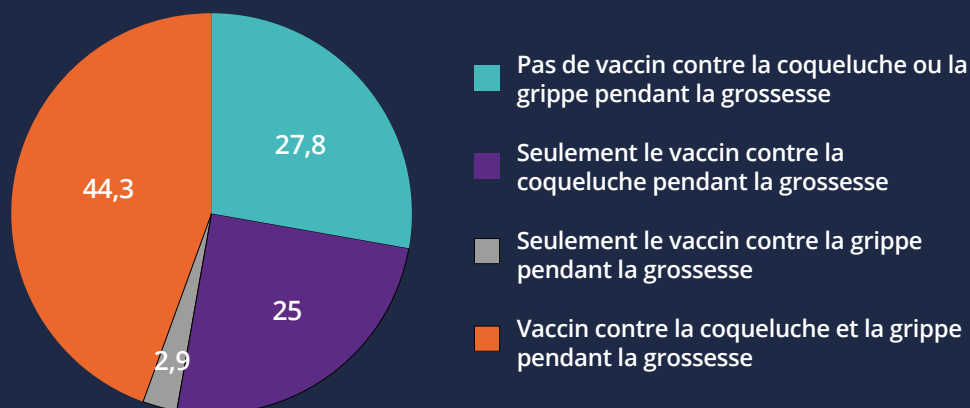
partenaires, 62 % avaient reçu un vaccin contenant la coqueluche au cours des 10 dernières années<sup>28</sup>. Seule une minorité de parents d'enfants en bas âge se souvenait avoir été vaccinée contre la rougeole (45,9 % pour les pères et 55,9 % pour les mères). Le taux de vaccination contre la coqueluche de ces mères était de 57,6 % pendant leur grossesse (qui a eu lieu en 2013-2014). La couverture vaccinale plus élevée chez les mères ayant accouché plus récemment (69,3 %) s'inscrit dans la poursuite de la mise en œuvre des recommandations en Flandre, notamment la fourniture gratuite des vaccins depuis la mi-2014<sup>28</sup>.

La vaccination des plus de 65 ans contre la grippe saisonnière est plus dramatique. La vaccination est considérée comme la mesure de précaution la plus efficace pour réduire la fréquence et la gravité des infections par le virus de la grippe pour ce groupe cible. En Belgique, cette vaccination est

donc également recommandée (entre autres) pour toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et pour toutes les personnes vivant dans une maison de repos et de soins. L'OMS recommande comme objectif un taux de vaccination de 75 % pour ce groupe cible. Un objectif qui a également été repris par le gouvernement flamand en 2013.

Toutefois, sur la base des données de l'INAMI, nous constatons qu'en 2016, seuls 59,5 % des plus de 65 ans en Flandre ont été vaccinés<sup>29</sup>. Par rapport à 2009, il s'agit même d'une diminution de plus de 6 %. Cette tendance à la baisse se poursuit également dans d'autres parties de la Belgique et de l'Europe. En Wallonie, la couverture vaccinale chez les plus de 65 ans n'est que de 50,1 %, et de 47,8 % à Bruxelles. En comparaison avec d'autres pays, notre score reste assez bon : nous ne sommes précédés que par les Pays-Bas et le Royaume-Uni, qui atteignent le seuil de 75 %.

## COUVERTURE VACCINALE CONTRE LA COQUELUCHE ET LA GRIPPE PENDANT LA GROSSESSE.



*Couverture vaccinale pondérée des jeunes mères pour les vaccinations recommandées pendant la grossesse en Flandre, exprimée en pour cent (n=481).*

Source : Référence 29

# 3.

## Relever les défis sociaux

### La face cachée des vaccins

Malgré leurs nombreux bénéfices, les vaccins ont aussi leurs inconvénients. Les enfants et les adultes souffrent parfois d'effets secondaires. Ceux-ci sont généralement causés par une réaction du système immunitaire au vaccin. La zone de vaccination peut ainsi devenir rouge et gonfler. Parfois, tout le haut du bras ou de la jambe est rouge et enflé. D'autres effets secondaires plus courants sont de la fièvre, des maux de tête, de la somnolence et des vomissements<sup>30 31</sup>.

Les effets secondaires moins fréquents sont des convulsions fébriles, une dépigmentation des bras ou des jambes, des crises où les enfants retiennent leur souffle et deviennent bleus, des évanouissements et une diminution de la réactivité, des réactions allergiques aiguës ou un manque de plaquettes après un certain temps<sup>30 31</sup>.

Les vaccinations restent des interventions médicales. On ne peut affirmer dans l'absolu qu'aucun effet secondaire grave sera à déplorer,

à l'instar de toute autre intervention médicale. Des effets secondaires très rares mais graves, qui ne se produisent par exemple que chez une personne vaccinée sur un million, peuvent également passer inaperçus lors d'examens approfondis. Néanmoins, les vaccins sont soumis à des exigences de sécurité très strictes et même si un vaccin est approuvé et jugé sûr, la recherche intensive et critique des effets secondaires se poursuit par le biais de programmes de surveillance intensive<sup>30 31</sup>.

Outre les effets secondaires, les vaccins sont rarement efficaces à 100 % pour toutes les personnes vaccinées. Il y a des personnes chez qui un vaccin ne conduit pas toujours à une réponse immunitaire optimale. Ces personnes doivent alors espérer être protégées par une immunité de groupe.

De récentes recherches belges montrent par exemple que le vaccin contre la rougeole est efficace chez 96 % des personnes vaccinées. Pour les oreillons, ce taux est de 93,3 % et de 98,3 % pour la rubéole<sup>32</sup>.

Parfois, des infections peuvent également se déclarer du fait que la dynamique des maladies change au fil des ans. Il se peut que les virus ou les bactéries changent (mutent), que les personnes perdent leur protection prématurément ou que le vaccin soit insuffisamment adapté aux souches existantes ou nouvelles. Ce dernier point, par exemple, est le talon d'Achille des vaccins actuels contre la grippe (voir également le chapitre 7)<sup>13</sup>.

En outre, il n'est pas exclu que les vaccins utilisés par le passé aient été moins puissants et aient offert une protection plus courte que ce que l'on pensait initialement. Dans ce cas, il faut parfois revacciner des groupes entiers d'une population.

Dans des cas exceptionnels, il est même possible que les vaccins eux-mêmes provoquent la maladie contre laquelle ils sont censés protéger. Un exemple notoire est le vaccin oral atténué contre la polio (voir l'encadré « La Poliopolis d'Anvers à la base d'un nouveau vaccin contre la polio »

ci-dessous). Dans ce cas, il convient de trouver un juste compromis entre les avantages et les risques d'un programme de vaccination. Ce qui n'est pas une mince affaire dans un monde qui a une aversion toujours plus grande pour le risque, aussi minime soit-il.

## LA POLIOPOLIS D'ANVERS À LA BASE D'UN NOUVEAU VACCIN CONTRE LA POLIO

*La polio n'est encore présente que dans certaines régions du Pakistan et de l'Afghanistan. L'éradication définitive de la maladie semble imminente, grâce au déploiement mondial des vaccins.*

*Il existe deux vaccins contre la polio : un vaccin vivant atténué qui est ingéré oralement sous forme de sirop et un vaccin inactivé qui est injecté. Le premier vaccin étant facile à administrer, peu coûteux et offrant une immunité large et durable, il est utilisé dans plus de 100 pays. En Belgique également, les enfants ont été vaccinés contre la polio à la « cuillère ». Aujourd'hui, le vaccin injectable est utilisé, comme dans la plupart des pays industrialisés.*

*Il peut ainsi être combiné avec d'autres vaccins dans le cadre du programme de vaccination. Mais cela n'a pas été la raison principale du changement. Autour du changement de siècle, il est devenu de plus en plus évident que le poliovirus contenu dans le vaccin oral pouvait muter vers le type sauvage et ainsi provoquer lui-même la polio chez les personnes ayant reçu le vaccin. En outre, il existe un risque que ces personnes transmettent la maladie à d'autres, surtout dans les populations ayant une faible couverture vaccinale<sup>33</sup>.*

*Puisqu'il s'agit de l'une des trois variantes de la polio incluses dans le vaccin, les virologues parlent de « poliovirus circulant dérivé du vaccin de type 2 (cVDPV2) ».*

*Cette remutation de la variante de type 2 du vaccin est rare, et concerne en tout cas moins d'une vaccination sur un million. Ces dernières années, plusieurs dizaines de personnes ont toutefois contracté la polio directement ou indirectement par le biais du vaccin, ce qui est évidemment indésirable et pourrait saper la confiance du public dans le vaccin<sup>34</sup>.*

*L'OMS a pris des mesures en interdisant la souche du virus de type 2 dans le vaccin oral. Par ailleurs, un consortium international, avec le soutien financier de la Fondation Bill & Melinda Gates, travaille sur un vaccin oral amélioré contre la polio. Le projet Poliopolis de l'Université d'Anvers a été un partenaire important dans cette recherche. Dans un environnement de quarantaine fermé, le nouveau vaccin y a d'abord été testé sur des sujets d'expérience<sup>35</sup>.*





La Belgique n'est pas non plus épargnée. En 2017, il y a eu une flambée majeure en Wallonie, ainsi que quelques plus petits foyers en Flandre et à Bruxelles (voir illustration page 28)<sup>37</sup>. Au total, 367 infections ont été détectées. Parmi elles, 10 venaient de l'étranger.

En 2018, le nombre d'infections a de nouveau diminué (n=117), mais des clusters ont continué à apparaître, souvent liés à l'importation du virus en provenance d'un autre pays européen. En 2019, la Belgique a connu une nouvelle recrudescence

: au cours des 9 premiers mois, 405 infections de rougeole ont été enregistrées, soit plus de 3 fois le total de 2018.

Au début de 2019, il s'agissait principalement d'infections liées aux voyages, puis le virus de la rougeole a circulé parmi la population belge, surtout dans les sous-groupes non vaccinés ou incomplètement vaccinés. Heureusement, le nombre de nouveaux cas a nettement diminué depuis le début des vacances d'été de 2019<sup>37</sup>.

## Restaurer la confiance

L'OMS, la Commission européenne et diverses institutions (scientifiques) européennes ont à cœur de restaurer la confiance du public dans les vaccins. Différentes études montrent que la sécurité des vaccins est une préoccupation importante pour le grand public. D'après ces rapports, il semblerait que les gens apportent plus d'importance aux risques potentiels liés aux vaccins qu'à leur efficacité prouvée. De plus, ces risques sont surestimés par rapport au chiffre réels. Le rapport risques-avantages est ressenti différemment de ce que montrent les preuves scientifiques. Cette méfiance à l'égard des vaccins est supportée par des campagnes anti-vaccin et par les « fake news » sur les réseaux sociaux<sup>1</sup>.

Bien qu'une communication publique plus accessible sur des sujets complexes telles que la sécurité et l'analyse risques-avantages soit importante, la (re)construction de la confiance doit aller bien au-delà de la simple communication ou de la fourniture d'informations transparentes et compréhensibles sur les maladies contre lesquelles nous vaccinons. Nous devons mieux comprendre pourquoi les gens se détournent de

la vaccination, pourquoi la méfiance grandit et quelles sont les questions que le public se pose exactement. Nous devons formuler des réponses concrètes et claires à ce sujet. Si la science n'est pas encore capable d'y apporter des réponses complètes, nous devons investir dans la recherche sur ces questions<sup>1 38</sup>.

La pandémie de COVID-19 est sans aucun doute une clé importante pour restaurer la confiance dans les vaccins. Si les scientifiques, les médecins et les firmes pharmaceutiques parviennent à rétablir la normalité dans la vie des gens à travers le monde entier grâce à un vaccin qui protège suffisamment contre le SARS-CoV-2, la confiance du public dans la vaccination et dans la science médicale en général sera fortement améliorée. Nous devons cependant tenir compte de différents écueils : il faudra pouvoir produire et distribuer ces vaccins en quantité suffisante à tous ceux qui peuvent en bénéficier, et le faire à un prix acceptable. Pour en savoir plus sur les efforts mondiaux qui doivent être déployés à cette fin, nous renvoyons au chapitre 7 de ce dossier.

# 4. Comment un vaccin offre une protection

## Les anticorps assurent une immunité...

Le système immunitaire humain est constitué d'un réseau de cellules, de tissus et d'organes qui collaborent pour combattre une infection par des bactéries ou des virus nocifs.

La production et le recours aux anticorps est l'un des moyens par lequel le système immunitaire combat les infections. Les anticorps sont des protéines qui se lient à un virus ou à une bactérie et qui les marquent pour qu'ils soient détruits par d'autres parties du système immunitaire. Chaque anticorps est spécifique à une bactérie ou à un virus déterminé et déclenchera donc une réponse immunitaire ciblée (voir l'encadré « Comme une clé dans une serrure », page 31).

Ces anticorps continueront à circuler dans l'organisme, même après la disparition des virus ou des bactéries de la première infection. Ainsi, si cette personne entre à nouveau en contact avec la même bactérie ou le même virus, le système immunitaire sera prêt à réagir rapidement.

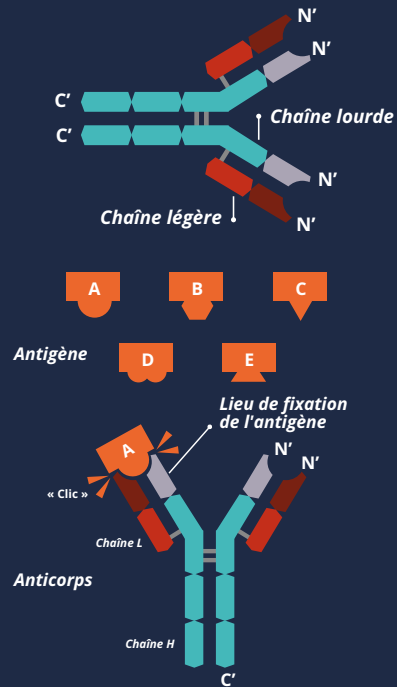
Ce qui précède est la présentation standard du fonctionnement des vaccins et de notre système immunitaire. La plupart des sites Web et des brochures d'information vont rarement au-delà de cette présentation. Cependant, le système immunitaire humaine est beaucoup plus complexe que celui décrit ici. Cela peut déjà être déduit de l'illustration concernant la réponse immunitaire primaire et secondaire au chapitre 1 (voir page 6). Il devient alors évident qu'après une première infection ou une première vaccination, la concentration d'anticorps diminue progressivement et peut même descendre en dessous du seuil de détection. Ce phénomène a été observé chez de nombreux patients présentant une forme légère de COVID-19 après seulement quelques semaines. Pour autant, cela ne signifie pas que ces personnes n'ont pas acquis une immunité à long terme. Tout simplement parce que l'activation de l'immunité est beaucoup plus compliquée que la simple production d'anticorps.

## COMME UNE CLÉ DANS UNE SERRURE

Les anticorps, avec un terme technique appelé immunoglobulines, sont des protéines produites par les globules blancs de type B. Les anticorps se lient aux substances étrangères, dont les bactéries et les virus.

Un anticorps est constitué de deux chaînes lourdes identiques (chaîne H ; en bleu sur le dessin) et de deux chaînes légères identiques (chaîne L ; en rouge-brun). Chacune de ces chaînes a une partie invariable (partie C) et une partie variable (partie N). C'est au moyen de cette partie variable que l'anticorps se lie à la substance du corps étranger.

Un anticorps se liera à la bactérie A, un autre à la bactérie B, et un troisième à un virus. En réalité, l'anticorps reconnaît une biomolécule à l'extérieur de cette bactérie ou de ce virus. Cela peut être un morceau de protéine ou une combinaison d'un morceau de protéine et d'une molécule de sucre. La molécule étrangère à laquelle se lie un anticorps est également appelée antigène. Ainsi, l'anticorps et l'antigène s'assemblent comme une clé dans une serrure. Chaque anticorps ne reconnaîtra et ne se liera donc qu'à un seul antigène.



## ...mais il y a beaucoup plus que des anticorps

Il s'agit en réalité d'une interaction de cellules très diverses qui, ensemble, forment le système immunitaire. Un système qui, d'une part, doit pouvoir s'activer rapidement pour nous protéger contre les intrus, mais qui, d'autre part, est doté de contrôles et d'équilibres pour empêcher le système immunitaire de se surmener ou d'attaquer nos propres protéines et cellules.

Levons un coin du voile sur la manière dont les vaccinations activent le corps humain contre les

agents pathogènes potentiels. Prenons comme exemple le vaccin contre la grippe (voir également le chapitre 7). Bien que tous les vaccins ne fonctionnent pas exactement de la même manière, les processus moléculaires et cellulaires sont très similaires. Ce sont précisément ces grandes lignes que nous esquissons ci-dessous. Nous apprenons ainsi que ce sont principalement les cellules dites à mémoire B qui sont responsables de l'immunité à long terme, parfois même à vie, après une première infection ou après une vaccination<sup>339</sup>.

# COMMENT LE VACCIN CONTRE LA GRIPPE DÉCLENCHE UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE

## Les antigènes « neuraminidases » et « hémagglutinines »

Le virus de la grippe a, sur sa partie extérieure, deux protéines qui agissent comme des antigènes - qui sont donc reconnues par le système immunitaire humain. Ces protéines sont la neuraminidase (NA) et l'hémagglutinine (HA).

Un vaccin contre la grippe contient des particules de virus de la grippe inactivées ou tuées, qui sont injectées dans le corps humain. Ces particules contiennent les protéines NA et HA. Les protéines NA et HA sont reconnues comme des corps étrangers et activent un réseau complexe de cellules immunitaires, parmi lesquelles des cellules dendritiques, des cellules T et des cellules B. Toutes ces cellules appartiennent aux globules blancs ou aux lymphocytes et font partie du système immunitaire.

## Réaction des cellules dendritiques et des cellules T

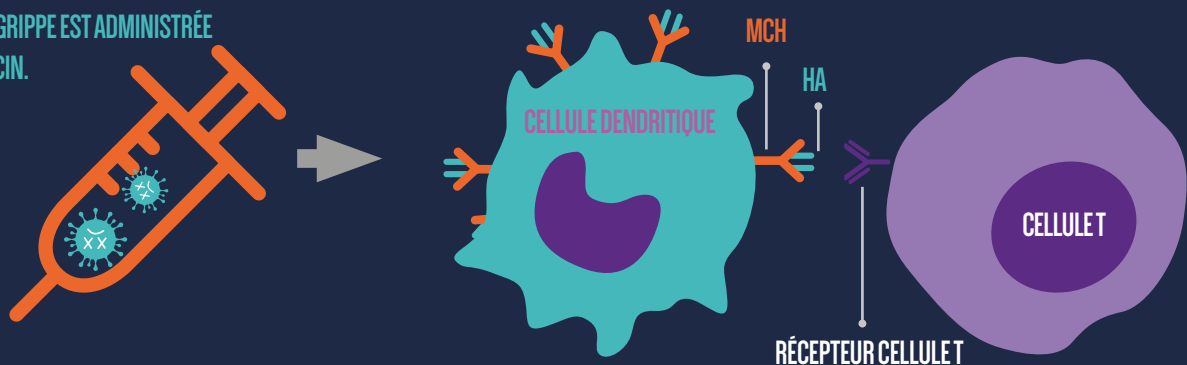
Une première étape importante est franchie par les **cellules dendritiques** qui absorbent les particules virales et coupent les protéines en morceaux. La cellule dendritique apporte des fragments de la protéine HA à sa propre partie extérieure et les « présente » en combinaison avec sa propre protéine réceptrice, le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité).

Une **cellule T** se lie alors à la combinaison de la protéine CMH et du fragment HA à l'extérieur de la cellule dendritique via son récepteur de cellule T. Cette liaison provoque l'activation et la division de la cellule T.

Il en résulte trois types de cellules T :

- Les **cellules T cytotoxiques** sont spécialisées dans le nettoyage des cellules du corps qui ont été infectées par des virus.
- Les **cellules T régulatrices ou cellules T-suppressives** veillent à ce que la réponse immunitaire soit tempérée et ne se dérègle pas.
- Les **cellules T auxiliaires** soutiennent l'activation des cellules B (voir ci-dessous) en émettant des substances de signalisation.

UNE VERSION MORTE OU ATTÉNUÉE DU VIRUS DE LA GRIPPE EST ADMINISTRÉE COMME VACCIN.



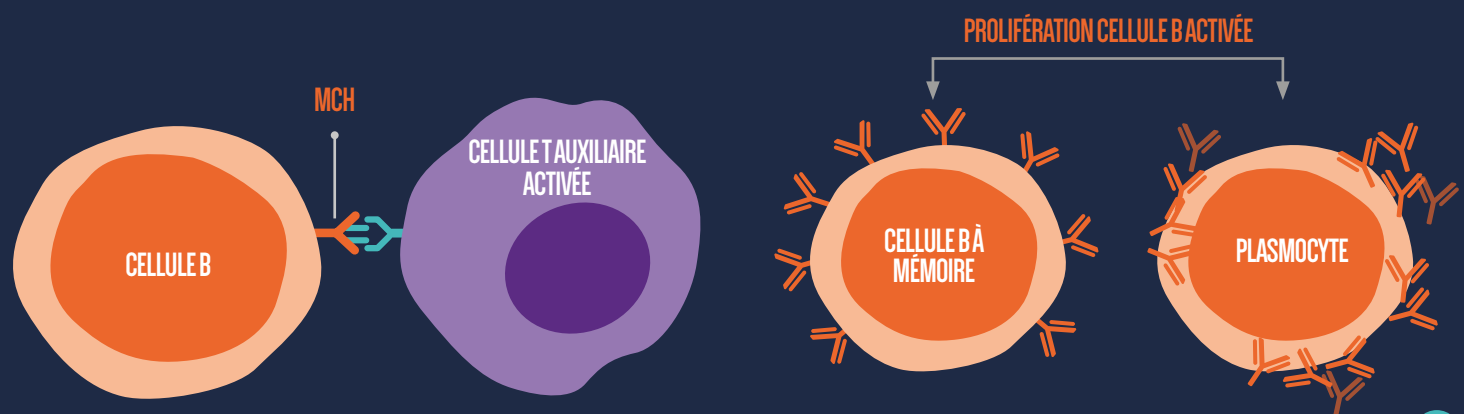


## Cellules B

Les cellules B reconnaissent également la protéine HA du virus. Les **cellules B** le font par l'intermédiaire de leur récepteur antigénique. Chaque cellule B ne possède, sur sa partie extérieure, qu'un seul type de récepteur antigénique qui reconnaît un motif antigénique spécifique. En d'autres termes, ce principe est similaire au principe de « clé dans la serrure » de la liaison anticorps-antigène, décrit précédemment. Ainsi, seules les cellules B ayant un récepteur antigénique correspondant à l'antigène HA s'y lieront.

La cellule B va absorber le fragment de protéine HA et le ramener à l'extérieur en combinaison avec le complexe CMH. Cette combinaison de protéine HA et de complexe CMH à la surface de la cellule B est reconnue par les cellules T préalablement activées par les cellules dendritiques. Il en résulte que les cellules T sécrètent des substances de signalisation (cytokines) qui, à leur tour, activent les cellules B et les poussent à se diviser. Cela crée deux types de cellules B :

- Les **plasmocytes** produisent des anticorps en masse. Ces anticorps portent le même motif que le récepteur antigénique de la cellule B qui s'est initialement lié à l'antigène HA. Ces anticorps vont donc se lier à la protéine HA du virus de la grippe et rendre le virus inoffensif. La plupart des plasmocytes va - une fois l'infection combattue avec succès - disparaître à nouveau du sang. Par conséquent, on ne peut plus trouver d'anticorps dans le sang après un certain temps.
- Les **cellules B à mémoire** expriment les mêmes anticorps sur leur partie extérieure. Ils continuent cependant à circuler dans le corps pendant très longtemps. Lorsque nous subissons une seconde infection par la même bactérie ou le même virus pathogène, les cellules B à mémoire s'activent immédiatement. Elles se divisent très rapidement et certaines d'entre elles se transforment en plasmocytes qui produisent des anticorps en masse contre la protéine HA. Bien que nous n'ayons plus d'anticorps dans le sang après un certain temps, nous pouvons rapidement combattre une autre infection grâce aux cellules B à mémoire.



Le lecteur doit cependant savoir que nous n'avons pas inclus tous les détails du système immunitaire et de la réponse immunitaire dans l'encadré intitulé « Comment le vaccin contre la grippe déclenche une réponse immunitaire ». Comme mentionné précédemment, il s'agit d'un système complexe dans lequel de nombreux tissus, types de cellules et biomolécules jouent un rôle et les cartographier tous nous complexifierait cette étude. De plus, de nombreux aspects du système immunitaire humain sont encore inexplorés et font l'objet d'une recherche fondamentale intensive.

## Le système immunitaire en surmenage

La recherche montre, par exemple, qu'un système immunitaire sain doit non seulement réagir rapidement et vigoureusement, mais aussi et surtout être contrôlé sans quoi il y a dysfonctionnement. Nous savons par exemple que certaines maladies infectieuses peuvent être mortelles en raison d'une réponse excessive du système immunitaire<sup>40,41</sup>. Cette réponse excessive est appelée « tempête de cytokines ».

Les cytokines sont de petites protéines qui agissent comme des agents de signalisation. Elles sont libérées par différents types de cellules, dont les cellules T auxiliaires qui font partie du système immunitaire (voir ci-dessus). Les cytokines aident à coordonner la réponse immunitaire en attirant différents types de cellules immunitaires. Cependant, cette réaction peut parfois être exagérée. Par exemple, lorsqu'un agent pathogène pénètre dans les poumons, il provoque une réponse immunitaire locale. Les cytokines font en sorte que toutes les cellules nécessaires à une réponse immunitaire efficace se précipitent vers la zone attaquée. Une inflammation ou une réaction inflammatoire apparaît localement : un gonflement se produit, la température augmente (fièvre), des stimuli de douleur sont émis, les vaisseaux sanguins se dilatent (rougeur locale), etc.

Chez certains patients, des quantités trop élevées ou incontrôlées de cytokines sont libérées, attirant et activant ainsi trop de cellules immunitaires. Cela provoque une hyper-inflammation qui peut gravement endommager les tissus et même cause le décès du patient. Ces tempêtes de cytokines sont une complication courante des infections des voies respiratoires causées par les

coronavirus tels que le SRAS et le MERS, et donc le SARS-CoV-2 également. Dans le cas de la grippe aviaire de 2005, le taux de mortalité élevé est également associé à des réactions cytokiniques hors de contrôle. Le phénomène a également été observé lors d'infections par le cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr, le virus de la variole, les streptocoques du groupe A et d'autres micro-organismes<sup>41, 42</sup>. Même lors d'essais cliniques au cours desquels de nouveaux médicaments ont été testés sur des sujets d'expérience, une tempête de cytokines est survenue chez des patients<sup>43</sup>.

C'est également l'une des raisons pour lesquelles une grande attention doit être accordée à la sécurité lors du développement des vaccins. L'objectif ne peut pas être qu'un vaccin entraîne une réponse excessive du système immunitaire. Nous attendons d'un vaccin une réponse immunitaire efficace mais équilibrée, qui assure une protection suffisante, mais qui ne conduit pas à des perturbations immunologiques dangereuses.

# 5. La technologie au service des vaccins

La manière dont les vaccins sont composés et produits a connu une évolution majeure au fil des ans. L'époque où les enfants étaient infectés par des virus de vaches atteintes de la maladie de la vache laitière, comme l'a fait Edward Jenner au XVIII<sup>e</sup> siècle, est révolue. Pourtant, même aujourd'hui, nous utilisons encore des « vaccins vivants » avec des variantes atténuées du véritable agent pathogène. Le concept sous-jacent à ces vaccins remonte aux hypothèses de base de Jenner.

En outre, de nombreuses nouvelles techniques ont été développées pour concevoir et produire des vaccins. Tous les vaccins actuellement sur le marché, quelle que soit la technologie utilisée, doivent par ailleurs répondre aux mêmes critères stricts en termes de sécurité et d'efficacité. Vous trouverez ci-dessous une classification couramment utilisée pour classer les vaccins historiques et existants en fonction de la technologie sous-jacente<sup>44</sup>:

## CHRONOLOGIE DES VACCINS<sup>1</sup>



## Pathogènes vivants atténués

Le concept d'incorporation de variantes vivantes, certes affaiblies, d'un virus ou d'une bactérie dans un vaccin est encore largement utilisé aujourd'hui. Il s'agit par exemple des vaccins contre le choléra, la tuberculose, la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la polio, la rubéole et les maladies à rotavirus.

L'important avec ces vaccins est leur faculté à dissocier le caractère virulent ou pathogène du virus ou de la bactérie de sa capacité à déclencher une réaction immunitaire. Souvent, cela se fait en sélectionnant des souches mutantes mais d'autres méthodes consistent à cultiver les souches pathogènes pendant plusieurs générations et à sélectionner des variantes inoffensives.

Les vaccins contenant des souches vivantes affaiblies provoquent généralement une réponse immunitaire à large spectre, tant des macrophages que des cellules B produisant des anticorps (voir chapitre 4). De plus, ils se rapprochent le plus des cycles normaux d'infection et de reproduction de l'agent pathogène virulent. Grâce à cette combinaison, les vaccins contenant des agents pathogènes vivants conduisent à une immunité à long terme, voire à une immunité à vie dans certains cas.

Néanmoins, des problèmes de sécurité peuvent survenir avec les vaccins vivants affaiblis, comme le vaccin vivant contre la polio. Chez certains patients, les virus contenus dans le vaccin mutent à nouveau vers la forme sauvage qui est virulente et qui provoque donc elle-même la polio. Il s'agit évidemment d'un effet secondaire absolument indésirable. C'est pourquoi un certain nombre de pays, dont la Belgique, est passé à un vaccin « mort » contre la polio (voir paragraphe suivant).

Cependant, les vaccins vivants présentent quand même des avantages, aussi un consortium de chercheurs et de sponsors est à la recherche d'un vaccin vivant contre la polio qui serait adapté et génétiquement plus stable que l'ancien vaccin (voir l'encadré du chapitre 4 « La Poliopolis d'Anvers à la base d'un nouveau vaccin contre la polio », page 27).

L'administration de vaccins vivants à des personnes dont l'immunité est réduite peut également présenter un risque de production accrue et/ou d'infection invasive du micro-organisme contenu dans le vaccin, même si affaibli, et pouvant entraîner des complications. Les exemples de vaccins auxquels ces personnes doivent être attentives sont le vaccin oral contre la polio, le vaccin contre la rougeole et le vaccin contre la fièvre jaune.



1900

## Pathogènes inactivés ou tués

Une deuxième méthode couramment utilisée pour produire des vaccins consiste à inactiver ou à tuer le virus ou la bactérie. Tous les antigènes de l'agent pathogène permettant de déclencher une réponse immunitaire restent disponibles, mais le virus ou la bactérie sont rendus inoffensifs. Il s'agit par exemple des vaccins contre la coqueluche, l'hépatite A, la rage et la grippe.

Les composants de ces vaccins ne peuvent plus se multiplier dans le corps de la personne vaccinée. Par conséquent, ils entraînent généralement une réponse immunitaire moins large et moins prononcée que les vaccins vivants atténués. Afin de stimuler suffisamment le système immunitaire, ces vaccins contiennent généralement des additifs (adjuvants - voir ci-dessous), tels que des sels d'aluminium. Mais même dans ce cas, le système immunitaire ne produit par exemple pratiquement pas de cellules T cytotoxiques dirigées contre les antigènes du vaccin (voir chapitre 4).

Cette technologie est souvent choisie pour les vaccins viraux du fait que les particules virales sont faciles à isoler et à purifier des cellules dans lesquelles elles se développent. En outre, le manteau et d'autres protéines virales externes restent intacts pendant l'inactivation. Ils provoquent ainsi une réponse immunitaire très spécifique avec moins de risques d'effets secondaires que les vaccins vivants.

La production de vaccins inactivés est généralement similaire à celle des vaccins vivants. Une fois purifié, le virus ou la bactérie est cependant inactivé/tué par un traitement à base de produits chimiques tels que le formaldéhyde ou la 1,3-propiolactone.

## CHRONOLOGIE DES VACCINS <sup>1</sup>

1955

POLIO (INACTIVÉ, INJECTION)

1963

ROUGEOLE  
POLIO (VIVANT, ORAL)

1967

OREILLONS

1969

RUBÉOLE

1970

PROTÉINE DE L'ANTHRAX

1900

## Vaccins sous-unitaires

Lorsque l'on connaît l'antigène spécifique qui déclenche une réponse immunitaire protectrice optimale après la vaccination, on choisit souvent des vaccins qui ne contiennent que cet antigène et non l'agent pathogène complet. C'est ce que l'on appelle les vaccins sous-unitaires. Ils se répartissent en différentes catégories :

### Vaccins à base d'anatoxine

Les bactéries *Clostridium tetani* et *Corynebacterium diphtheriae*, qui provoquent respectivement le tétanos et la diphtérie, produisent et sécrètent des toxines. Ce sont ces toxines qui provoquent les symptômes et non les bactéries elles-mêmes. On sait depuis longtemps que des anticorps spécifiques sont capables de neutraliser ces toxines. Les symptômes du tétanos ou de la diphtérie n'apparaissent ainsi plus. Sur la base de ces connaissances, des vaccins contenant des variantes « détoxifiées » de ces toxines ont été mis au point. Ces variantes n'ont plus de propriétés pathogènes, mais sont capables de déclencher une réponse immunitaire protectrice. Ces vaccins sont appelés vaccins à base d'anatoxine.

### Polysaccharides et vaccins conjugués

Les anticorps aux molécules de sucre complexes à l'extérieur de certaines bactéries sont également connus pour avoir un effet antibactérien. En langage moléculaire, ces molécules de sucre sont appelées « polysaccharides ». Les vaccins contre, entre autres, les méningocoques (*Neisseria meningitis*) et les pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) sont basés sur des polysaccharides extraits de ces bactéries.

Les vaccins polysaccharidiques sont généralement efficaces chez les adultes, mais moins chez les enfants de moins de 2 ans. Cela est dû au système immunitaire insuffisamment développé des jeunes enfants et au fait que les polysaccharides n'entraînent pas de réaction des cellules T. Ces limitations peuvent être palliées en couplant les polysaccharides aux protéines, ce qui entraîne une réponse des cellules T. On parle alors de vaccins conjugués. Dans le vaccin contre *Haemophilus influenzae* type B, par exemple, des polysaccharides purifiés sont chimiquement liés à une protéine porteuse, ce qui entraîne une réponse immunitaire robuste, y compris chez les très jeunes enfants<sup>45</sup>.



## Vaccins à protéines recombinantes

Les vaccins à protéines recombinantes sont également des vaccins sous-unitaires. Ils sont produits à l'aide de techniques de recombinaison de l'ADN. Des morceaux de matériel génétique provenant du virus ou de la bactérie sont ainsi intégrés dans une autre cellule. Il peut s'agir par exemple d'une autre bactérie, mais aussi d'une cellule de levure ou de cellules provenant d'un insecte. On sélectionne généralement des cellules faciles à cultiver en grande quantité en laboratoire. Les morceaux de matériel génétique des agents pathogènes qui « codent » un antigène ou un groupe d'antigènes qui sont essentiels pour provoquer une réponse immunitaire efficace contre l'agent pathogène complet, sont utilisés à cette fin. On cultive ensuite des cellules hôtes qui produisent l'antigène en masse. Celui-ci est purifié et constitue la base du vaccin.

Ce sont donc des vaccins à protéines pures, il n'y a pas d'ADN dans le vaccin lui-même. Les vaccins recombinants sont par exemple le vaccin acellulaire contre la coqueluche, le vaccin contre le PVH et le vaccin contre l'hépatite B. Les raisons de développer des vaccins sous-unitaires recombinants, en remplacement ou non des vaccins existants, sont nombreuses. Les vaccins protéiques recombinants sont mieux purifiés et présentent moins d'effets secondaires (par exemple, des réactions locales

à l'endroit d'injection), peuvent être modifiés de manière à provoquer une réponse immunitaire contrôlée mais plus puissante (par exemple, le vaccin contre le charbon), sont mieux caractérisés (la séquence/composition complète est connue) et permettent plus facilement une vaccination simultanée contre plusieurs variantes du même agent pathogène (par exemple, le PVH). On parle de vaccins multivalents.

Récemment, le monde de la recherche s'est fortement concentré sur les vaccins produits à l'aide de techniques recombinantes. Les vaccins suivants sont actuellement au banc d'essai : les vaccins contre la bactérie *Francisella tularensis* qui provoque la tularémie ou la peste du lièvre. Il s'agit d'une maladie rare mais dangereuse, qui peut être transmise par les animaux, les mouches, les tiques ou par les eaux de surface. Les recherches visant à relier l'antigène O de *Francisella tularensis* à la protéine porteuse ExoA des souches de *Pseudomonas* par la technologie de l'ADN recombinant ont abouti à un vaccin conjugué qui assure une protection contre la bactérie chez les animaux de laboratoire. Des vaccins expérimentaux similaires sont en cours de développement contre *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli* et *Burkholderia pseudomallei*<sup>45</sup>.

## CHRONOLOGIE DES VACCINS<sup>1</sup>

1985	HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B (POLYSACCHARIDE)	1986	HÉPATITE B (RECOMBINANT)	1987	HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B (CONJUGUÉ)	1989	FIÈVRE TYPHOÏDE (SALMONELLA TY21A)	1991	CHOLÉRA	1992	ENCÉPHALITE JAPONAISE
------	--	------	--------------------------	------	--	------	------------------------------------	------	---------	------	-----------------------

1900



## Additifs ou adjuvants

Le chercheur français Gaston Leon Ramon a découvert en 1925 qu'il pouvait provoquer une réponse immunitaire plus puissante en ajoutant un adjuvant à une anatoxine qu'il avait lui-même développée pour le vaccin contre la diphtérie. Il a introduit le nom d'adjuvants pour les substances qui renforcent les vaccins. Peu de temps après la découverte de Ramon, d'autres chercheurs ont constaté que, entre autres, les sels d'aluminium, mais aussi les émulsions d'eau et d'huile avaient un effet positif sur la réponse immunitaire provoquée par les vaccins inactivés et les vaccins sous-unitaires ou à protéines<sup>46</sup>.

Les adjuvants peuvent améliorer l'efficacité des vaccins de plusieurs manières. Ils peuvent d'une part avoir un effet de « dépôt », ce qui signifie que leurs propriétés physiques ralentissent la libération des antigènes dans le vaccin, de sorte que la

stimulation du système immunitaire dure plus longtemps. D'autre part, ils peuvent provoquer une réaction inflammatoire locale à l'endroit d'injection qui attire davantage de globules blancs<sup>47</sup>.

Aujourd'hui, de nombreuses substances sont étudiées en tant qu'adjuvants potentiels dans le but d'induire aux vaccins une meilleure immunité et plus ciblée, d'étendre les méthodes possibles d'administration des vaccins (au lieu de l'injection à travers les muqueuses de la bouche, des poumons ou à travers la peau) et la possibilité de réduire le dosage afin que les vaccins puissent être produits de manière plus rentable. Les nouveaux adjuvants comprennent notamment des composants de la paroi cellulaire des bactéries, des polymères synthétiques, des gouttelettes de graisse minuscules, etc.<sup>48</sup>

## Vaccins géniques

Une large réponse immunitaire, où autant des cellules T cytotoxiques que des cellules B à mémoire sont formées, a lieu principalement lorsque les antigènes sont produits dans les cellules du corps

de la personne vaccinée. C'est exactement ce qui se passe avec les infections virales « normales » : les virus injectent leur matériel génétique dans les cellules de leur hôte, ce qui produit de nouveaux



1900

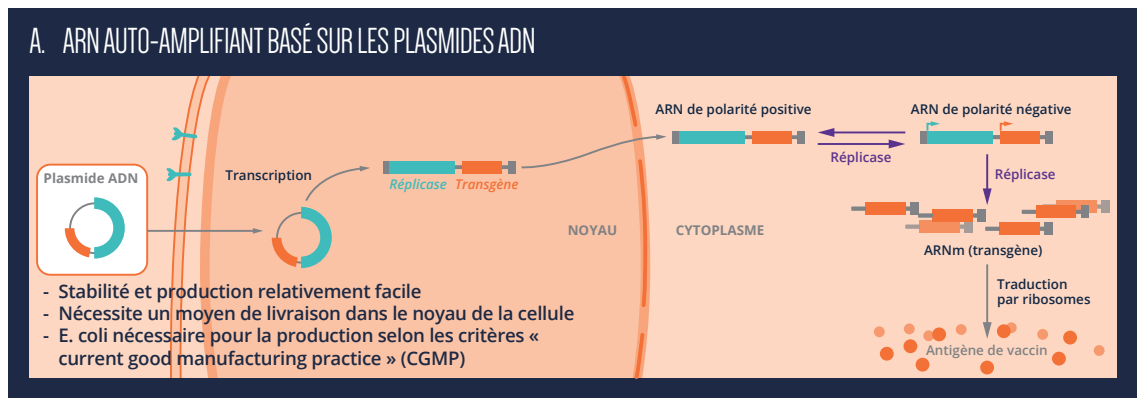
virus avec son propre dispositif. Les vaccins viraux vivants ont conservé ces propriétés. Les vaccins géniques, qui contiennent un morceau d'ADN ou d'ARN provenant de l'agent pathogène veulent également imiter ces caractéristiques<sup>49 50 51</sup>.

Les morceaux de matériel génétique du virus ou de la bactérie sont intégrés dans un vecteur dit « génétique ». Il s'agit d'une molécule d'ADN ou d'ARN construite qui contient les codes nécessaires pour permettre la production d'antigènes dans nos propres cellules. Certains vaccins géniques sont injectés sous forme « nue » (schéma A), d'autres sont conditionnés dans un manteau protéique (par exemple, un virus vide) (schéma B) ou introduits dans une bactérie.

Dans le cas des vaccins géniques « nus », le matériel génétique est administré sous la forme d'ARN ou d'ADN intégré dans un « plasmide ». Dans les deux

cas, l'efficacité d'absorption par les cellules de notre corps est plutôt faible. C'est pourquoi des expériences sont par exemple menées avec des vaccins géniques dont l'ARNm est conditionné dans de minuscules vésicules de graisse qui sont beaucoup plus facilement absorbées (voir schéma page 69).

Les vaccins géniques conditionnés viralement injectent leur matériel génétique avec une efficacité accrue dans leurs cellules cibles (par exemple, les cellules pulmonaires). Le conditionnement viral agit donc comme une sorte de messenger qui livre son paquet génétique à la cellule hôte. Avec les vaccins géniques conditionnés dans une bactérie, on s'attend à ce que la bactérie produise les antigènes et les présente sur sa partie extérieure. Le système immunitaire reconnaîtra ces antigènes comme étant étrangers à l'organisme et y répondra.



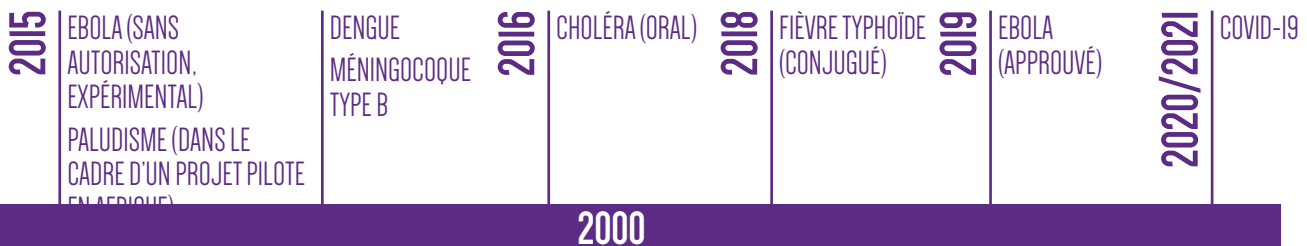
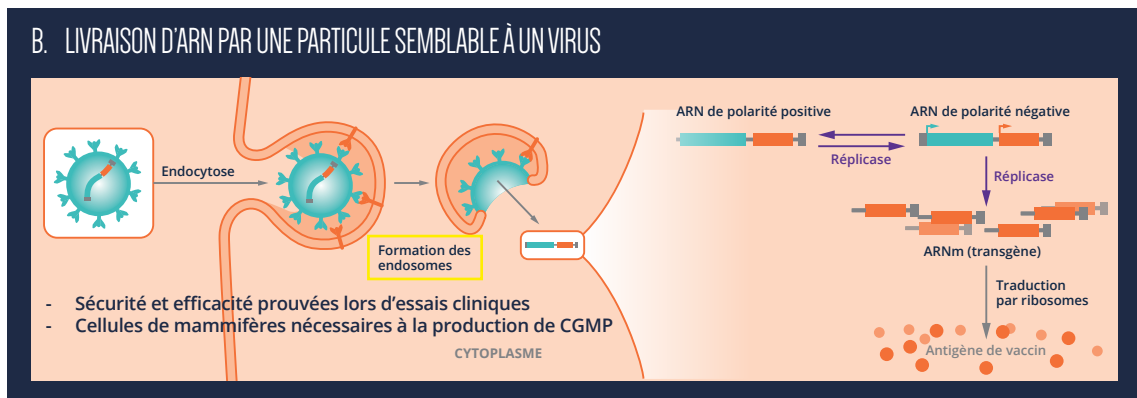
## CHRONOLOGIE DES VACCINS <sup>1</sup>

<b>2006</b>	PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (RECOMBINANT)	ROTAVIRUS (VIVANT, ATTÉNUÉ) ZONA	<b>2008</b>	ROTAVIRUS (MONOVALENT)	<b>2009</b>	MÉNINGOCOQUE TYPE A (MONOVALENT)	<b>2010</b>	PNEUMOCOQUE (CONJUGUÉ, 13-VALENT)	<b>2014</b>	PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (9-VALENT) MÉNINGOCOQUE TYPE B
-------------	-------------------------------------	----------------------------------	-------------	------------------------	-------------	----------------------------------	-------------	-----------------------------------	-------------	--

2000

Bien que la base des vaccins soit constituée d'une substance jusqu'ici totalement nouvelle dans le monde du développement des vaccins, les vaccins géniques tant nus que viraux ou conditionnés dans des bactéries imitent autant que possible une infection naturelle. À l'heure actuelle, hormis le vaccin Ebola de Janssen Pharmaceutica (voir chapitre 6), aucun vaccin génique n'a encore été approuvé par les autorités. Ils font l'objet de nombreuses expérimentations et sont incontestablement efficaces sur les animaux de laboratoire. Des vaccins géniques sont actuellement développés pour le VIH, la rage, la rougeole et la grippe. La recherche mise aussi pleinement sur les vaccins géniques dans le cadre de la récente pandémie COVID-19 (voir chapitre 7).

Les vaccins géniques offrent de nombreux avantages. Les molécules d'ADN et d'ARN sont faciles à fabriquer et grâce à la technologie sophistiquée de l'ADN recombinant (voir, entre autres, le dossier VIB Facts Series « CRISPR-Cas sur le traitement du génome en médecine »), le développement et la production de nouveaux vaccins peuvent être considérablement réduits. En outre, les vaccins géniques à base d'ADN sont plus stables que les vaccins traditionnels à des températures ambiantes normales et plus élevées, ne nécessitant plus de conserver la chaîne du froid. Les vaccins géniques permettent également d'adapter plus facilement la spécificité et la force des réponses immunitaires dans la direction souhaitée. En bref, la plateforme pour le développement des vaccins géniques semble très attrayante, même s'il reste des obstacles à surmonter.



# 6. De la conception à l'impact

## Le trajet de développement d'un vaccin

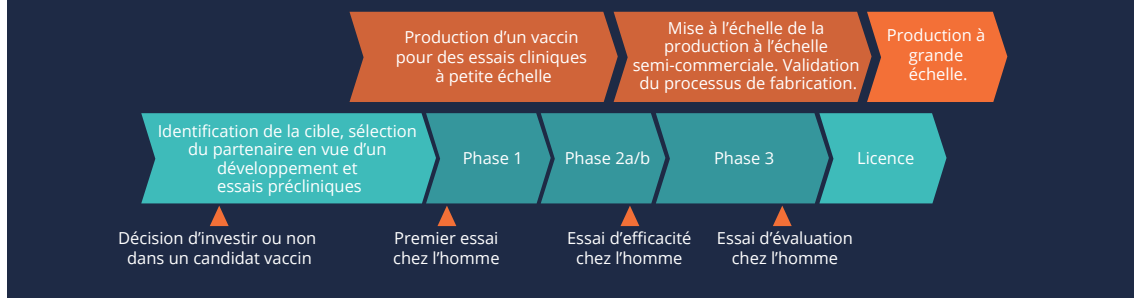
La demande de développer à court terme des vaccins contre le SARS-CoV-2, à l'origine de la pandémie de COVID-19, arrive à un moment où la recherche scientifique s'accélère énormément. Cette accélération a été rendue possible grâce à une série de percées technologiques dans le domaine de la génomique, de la biologie structurale, de la biologie systémique, de la génération et du traitement des données biomédicales, des analyses fonctionnelles au niveau des cellules individuelles, etc. Grâce à la combinaison de ces développements, une nouvelle ère s'ouvre également pour le développement de vaccins. Ces progrès se révèlent être nécessaires au cours d'une décennie où le monde de la recherche et l'industrie des vaccins ont été invitées à réagir rapidement et de manière appropriée non seulement à la pandémie de COVID-19, mais aussi à des épidémies telles que la grippe mexicaine (grippe H1N1), le virus Ebola, le SRAS, le Zika et le MERS.

Malgré l'explosion des connaissances et des possibilités scientifiques, nous constatons pourtant que le développement de vaccins pour de nombreuses maladies demeure très difficile et reste un travail de longue haleine. A titre d'exemple, il n'existe toujours pas de vaccin couramment utilisé contre le VIH/sida ou le paludisme, malgré des décennies de recherche. Deux maladies qui causent pourtant des milliers, voire des centaines de milliers de décès chaque année à l'échelle mondiale, en plus de l'énorme fardeau qu'elles font peser sur les patients, les familles et la société.

Bien qu'il existe des points de comparaison entre le développement d'un médicament et d'un vaccin, il y a aussi des différences en termes de contenu et de processus : avec les médicaments, nous traitons des personnes déjà malades ; avec les vaccins, nous effectuons une intervention médicale sur des personnes en bonne santé dans le but de les protéger contre un risque d'infection et de maladie (grave) à l'avenir. C'est pourquoi nous pensons - au moins instinctivement - que la sécurité des vaccins doit être beaucoup plus élevée que celle des médicaments.

Néanmoins, le développement de vaccins traditionnels suit une trajectoire de recherche similaire à celle des médicaments. Nous pouvons diviser cette trajectoire en différentes phases : la phase de découverte et préclinique, la phase clinique, la phase d'approbation et d'enregistrement, et enfin la phase de production et de mise sur le marché (voir l'illustration « Paradigme traditionnel du développement de vaccins » à la page 45). Chaque phase est suivie d'une période d'évaluation et de concertation afin de prendre la décision de passer à la phase suivante ou d'arrêter les recherches.

## PARADIGME TRADITIONNEL DU DÉVELOPPEMENT DE VACCINS - 5 À 10 ANS <sup>52</sup>



Le développement de vaccins est donc un processus long et coûteux, qui prend de nombreuses années et coûte des centaines de millions d'euros, sans aucune garantie de succès. Dans des circonstances normales, il faut compter 10 à 15 ans avant qu'un nouveau vaccin puisse être mis sur le marché.

### Phase de découverte et préclinique

Chaque développement d'un nouveau vaccin commence par une recherche scientifique fondamentale sur le virus ou la bactérie pathogène, afin de comprendre pleinement ses propriétés, ses fonctions et ses interactions avec le corps humain. Aujourd'hui, nous disposons d'une technologie permettant de lire rapidement l'ensemble du matériel génétique (le génome) d'un virus ou d'une bactérie. Grâce à des analyses informatiques, nous avons immédiatement un bon aperçu des propriétés de l'agent pathogène potentiel. Ce premier aperçu, complété par les résultats d'expériences chimiques et biologiques en laboratoire, permet d'envisager une sélection d'antigènes possibles pour le développement d'un vaccin (phase de découverte).

Sur la base de toutes ces connaissances, on évalue quelle technologie sous-jacente (voir

chapitre 5) a la meilleure chance de produire un vaccin sûr et d'une efficacité optimale. À cet égard, on examine également quels additifs, quelles protéines porteuses et quels vecteurs peuvent améliorer la qualité du vaccin. Ensuite, un ou plusieurs candidats vaccins sont conçus et soumis à un processus de sélection rigoureux basé sur la recherche en laboratoire et sur les animaux de laboratoire (phase préclinique).

Le recours aux animaux de laboratoire est inévitable (voir l'encadré à la page 48). Sans ce recours, aucun nouveau vaccin ne pourrait être correctement évalué, sauf si nous acceptons la mise sur le marché immédiate de candidats vaccins à risque et insuffisamment testés sur l'homme – ce qui semble à ce jour tout à fait inimaginable.

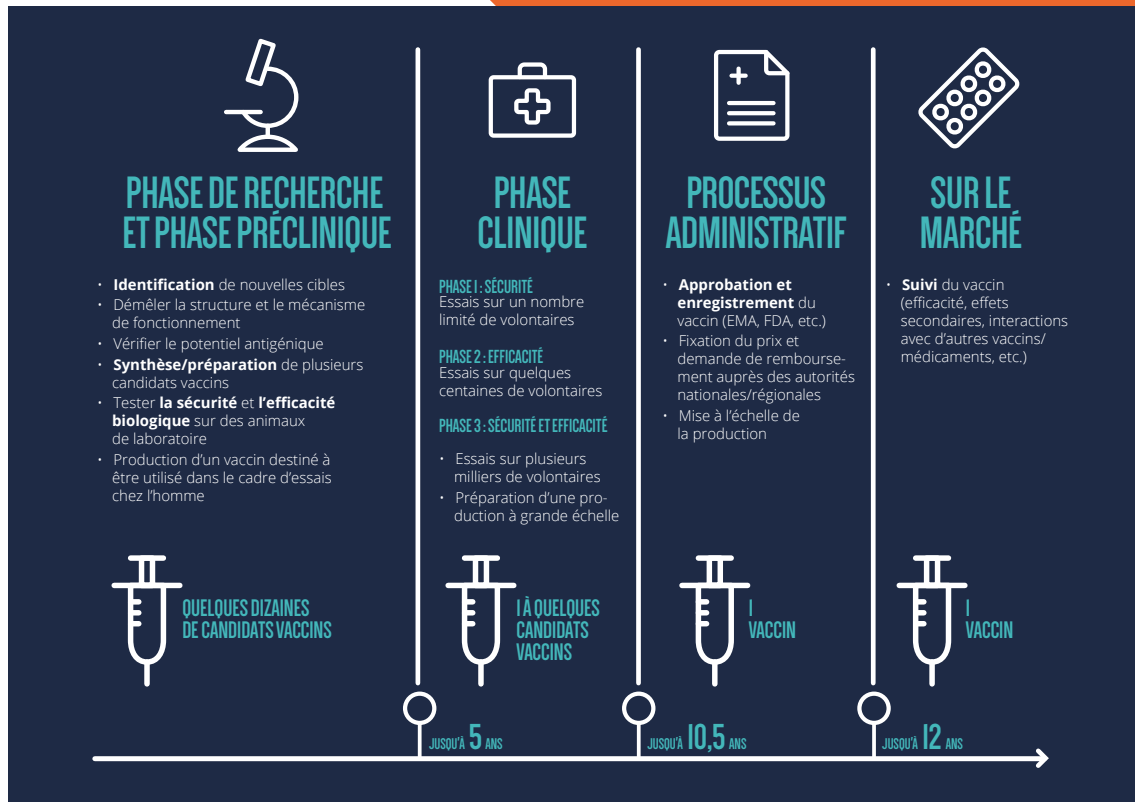
Au cours de cette phase préclinique, un grand nombre de candidats vaccins est éliminé. On estime que moins de la moitié survit à cette phase<sup>53</sup>.

## Phase clinique

Un candidat vaccin évalué comme sûr et prometteur sur la base de la phase préclinique entre ensuite dans la phase clinique, où il est testé sur l'homme. Nous distinguons trois phases différentes :

- Dans une étude clinique de phase 1, la sécurité et l'efficacité du vaccin sont analysées sur un petit nombre de volontaires. On regarde si des effets secondaires graves apparaissent.
- Si ces premiers tests s'avèrent sûrs, le vaccin est testé sur un plus grand groupe de personnes dans le cadre d'études cliniques de phase 2. À cet égard, il est d'abord examiné quelles doses et quel schéma de vaccination peuvent conduire à une protection optimale (par exemple, les bonnes cellules immunitaires sont-elles stimulées, des anticorps neutralisants sont-ils produits, combien de temps restent-ils mesurables et actifs, etc.). En outre, on continue durant cette phase à surveiller les éventuels effets secondaires.
- Si la phase 2 donne des résultats prometteurs, une étude clinique de phase 3 est menée, au cours de laquelle un groupe beaucoup plus important est vacciné. Dans le cadre du développement d'un vaccin, il est question de savoir si les personnes vaccinées sont mieux protégées contre l'infection que des personnes qui n'ont pas été vaccinées. Le vaccin est ainsi testé sur des milliers, voire des dizaines de milliers de personnes. Les tests sont généralement contrôlés par placebo (un groupe reçoit le vrai vaccin tandis qu'un autre groupe reçoit un faux vaccin ou un placebo) et en double aveugle (ni la personne vaccinée ni le professionnel de santé ne savent si quelqu'un a reçu un vrai vaccin ou un placebo). Seuls les chercheurs disposent de ces informations. Une fois de plus, la sécurité reste au cœur des recherches.

La participation à ces études cliniques se fait toujours sur une base volontaire, et les personnes peuvent décider en connaissance de cause.



## Phase d'approbation, d'enregistrement et de production

Ce n'est que lorsque les résultats globaux sont positifs qu'un candidat vaccin est autorisé par les autorités publiques compétentes pour un usage général. Au sein de l'Union Européenne, cette approbation est accordée par l'EMA, l'Autorité européenne des médicaments ; aux États-Unis, par la Food and Drug Administration (FDA) ; pour l'Afrique, c'est l'OMS qui accorde le statut de préqualification.

Après cette autorisation, le fabricant en Belgique doit introduire un dossier auprès du Conseil supérieur de la santé, qui évalue si le vaccin est recommandé pour des groupes cibles spécifiques et/ou s'il est ajouté au programme de vaccination de base. Un dossier doit également être introduit pour son remboursement. En l'absence d'un tel

remboursement, le coût du vaccin est à la charge de la personne vaccinée.

Le fabricant doit également veiller à ce que la production du vaccin soit augmentée afin que des doses suffisantes soient disponibles pour ceux qui ont besoin du vaccin. Enfin, des recherches de suivi ont lieu après la mise sur le marché du vaccin. L'objectif est de détecter de nouveaux effets secondaires, généralement très rares, et de vérifier si le vaccin offre une protection suffisante à long terme. C'est ce que l'on appelle parfois la phase 4 de la recherche clinique.

# LES ANIMAUX DE LABORATOIRE DANS LA RECHERCHE SUR LES VACCINS

## **Une nécessité**

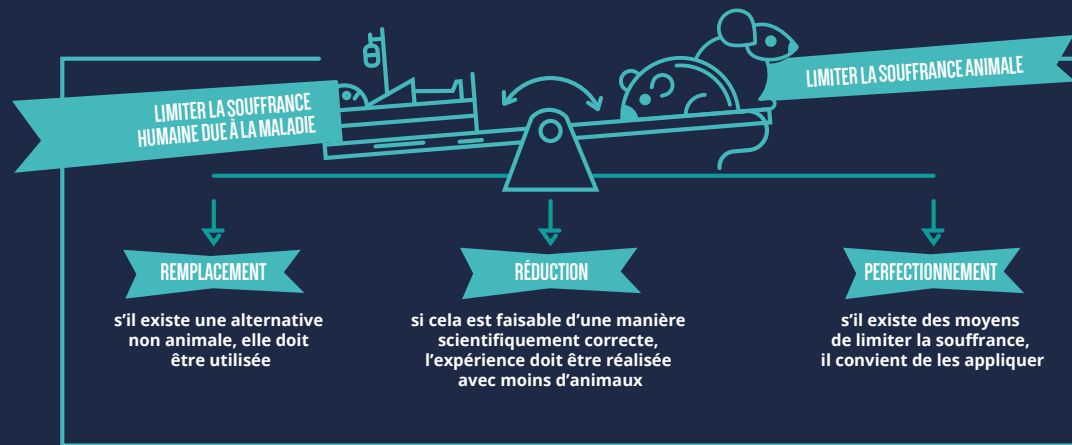
*Une grande partie de la recherche sur la sécurité et l'efficacité des vaccins se fait sans recourir à des animaux de laboratoire. Il s'agit d'expériences en tubes à essai, sur des cultures cellulaires (recherche in vitro) ou avec des modèles informatiques. Cependant, la recherche sur les animaux de laboratoire (recherche in vivo) est non seulement importante, mais inévitable pour mieux comprendre les mécanismes des vaccins et pour évaluer à la fois la sécurité et l'efficacité de nouveaux vaccins avant d'entamer les essais cliniques chez l'homme.*

## **Une utilisation réfléchie**

*Les chercheurs mènent des expériences sur les animaux de manière réfléchie (voir le dossier VIB Facts Series sur l'expérimentation animale). Pour chaque nouveau projet, ils évaluent soigneusement le recours aux animaux de laboratoire par rapport à l'importance pour la santé humaine. En outre, la maximisation du bien-être animal est la première priorité :*

- Les chercheurs ne sont autorisés à travailler avec des animaux de laboratoire que s'ils ont reçu une formation sur le bien-être animal et le recours éthique aux animaux de laboratoire dans les expériences.*
- L'expérimentation animale ne peut débuter que si elle a été approuvée par le « comité éthique sur l'expérimentation animale » de l'université concernée. À cette fin, les chercheurs doivent justifier de la nécessité d'utiliser des animaux pour la recherche, décrire en détail les expériences qu'ils vont réaliser, indiquer combien d'animaux seront utilisés (et pourquoi ce nombre est nécessaire) et démontrer que les expériences n'ont jamais été réalisées auparavant.*
- Les chercheurs sont tenus d'appliquer strictement les principes suivants : remplacement, réduction et perfectionnement de l'expérimentation animale. Concrètement, ils doivent s'efforcer de remplacer autant que possible les tests sur les animaux par des tests en tubes à essai, par des cultures cellulaires ou par des modèles informatiques. Ils doivent également limiter le nombre d'animaux utilisés pour les expériences au strict minimum, mener les expériences de manière à minimiser la souffrance des animaux et promouvoir autant que possible le bien-être animal. De plus, pour chaque expérience, il faut choisir des animaux ayant le niveau de conscience le plus bas possible. On suppose que la souffrance des animaux augmente à mesure que leur niveau de conscience est élevé. Les singes sont mieux classés que les souris, qui sont à leur tour mieux classées que les poissons-zèbres.*
- Il existe d'importantes questions médicales et scientifiques auxquelles les médecins et les chercheurs ne peuvent répondre que par des recherches sur des animaux vivants, et dans lesquelles s'inscrivent toutes les interactions complexes entre les cellules, les tissus et les organes. On ne soulignera jamais assez que la recherche sur les animaux de laboratoire est aujourd'hui l'une des activités de recherche les plus réglementées. On pense souvent qu'il s'agit de recherches sur les singes, les chats et les chiens, mais les animaux d'expérimentation les plus utilisés sont les souris, les mouches à fruits et les poissons-zèbres, qui sont élevés spécialement pour la recherche. Les animaux sont hébergés dans les meilleures conditions. Leur bien-être est même enregistré individuellement (par exemple chez les souris) et surveillé.*





*Une recherche animale réfléchie a sa place dans la recherche de nouveaux vaccins*

## À travers les vallées de la mort

### Lorsque la science s'oppose

Certains considèrent le développement d'un vaccin comme un voyage à travers au moins quatre vallées de la mort : quatre phases au cours desquelles même les vaccins potentiellement prometteurs chutent<sup>1 54</sup>. La phase de conception et préclinique est la première vallée de la mort. Les candidats vaccins chutent du fait que les mauvais antigènes, additifs ou vecteurs ont été choisis, que des aspects de sécurité imprévus surviennent ou que l'efficacité est insuffisante chez les animaux de laboratoire. Avec le recul, il s'avère souvent qu'un manque de connaissances sur le système immunitaire, le micro-organisme ou l'interaction entre les deux est à l'origine des problèmes.

Toutefois, de nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années grâce à des initiatives privées et publiques qui aident à surmonter ce premier obstacle. La « Coalition for Epidemic Preparedness Innovation » (CEPI) en est un

exemple. Ce partenariat mondial innovant entre des organisations publiques, privées, philanthropiques et sociétales a été mis en place à la suite de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014-2015<sup>55</sup>. Les partenaires collaborent pour accélérer le développement de vaccins contre les maladies infectieuses émergentes et pour offrir aux populations un accès équitable aux vaccins lors des épidémies. La Belgique, parmi d'autres pays européens, est un sponsor de la CEPI.

### Lorsque les moyens financiers sont insuffisants pour la (coûteuse) phase clinique

La deuxième vallée de la mort est la phase de recherche clinique au cours de laquelle le vaccin est testé sur des groupes de volontaires de plus en plus importants. C'est de loin la phase la plus coûteuse du développement d'un vaccin, qui représente à elle seule plus de deux tiers du coût

total. La phase finale, en particulier, nécessite des investissements importants.

Une analyse récente du coût des nouveaux vaccins contre 11 maladies infectieuses prioritaires indique que, de la conception à la phase 2, le coût d'investissement par vaccin se situe entre 14 et 159 millions de dollars (13 à 145 millions d'euros)<sup>53</sup>. Ces chiffres ne tiennent toutefois pas compte du « taux d'attrition », c'est-à-dire l'amortissement des candidats qui n'ont pas atteint la mesure finale, mais dans lesquels des investissements ont néanmoins été réalisés.

Mais en tenant compte de l'amortissement de ces investissements et en examinant le coût sur l'ensemble du trajet de développement, y compris les études cliniques de phase 3, l'investissement estimé s'élève à un montant compris entre 137 millions de dollars et 1,1 milliard de dollars par vaccin atteignant la phase d'approbation (entre 125 millions et plus d'1 milliard d'euros)<sup>53</sup>.

Les études cliniques sont si coûteuses car :

- durant cette phase, le vaccin doit être produit dans des conditions hautement contrôlées dans des installations de production spécialisées,
- les essais de phase 3 doivent être réalisés dans différents pays,
- à cette fin, des groupes de personnes de plus en plus importants sont vaccinés, ce qui nécessite l'engagement de nombreux professionnels de la santé, médecins, analystes de données et chercheurs,
- plusieurs partenaires indépendants doivent être impliqués dans la recherche.

Ces efforts financiers substantiels dépassent souvent de loin les moyens des centres de recherche universitaires ou des petites entreprises de biotechnologie. Généralement, seules les grandes firmes pharmaceutiques, les grandes fondations ou les institutions publiques (gouvernements) ont la capacité financière de réaliser de tels essais cliniques.

Cependant, les firmes pharmaceutiques ne sont pas des institutions philanthropiques et un de leurs objectifs est de faire des bénéfices. C'est pourquoi elles sont souvent confrontées à un dilemme : si un investissement aussi important est nécessaire pour un nouveau vaccin, elles veulent également un retour sur investissement suffisamment élevé en cas de succès. Cela s'avère plus difficile lorsque le vaccin se concentre sur un marché limité ou contre des maladies infectieuses qui se produisent principalement dans les pays à faible revenu. À moins que les gouvernements ou des organisations philanthropiques telles que la Fondation Bill & Melinda Gates y contribuent, peu d'entreprises privées sont prêtes à investir dans ces vaccins<sup>56</sup> (voir également l'encadré « Vaccins sur et hors de la bande d'arrêt d'urgence », page 51).

## LES VACCINS SUR ET HORS DE LA BANDE D'ARRÊT D'URGENCE

*Les recherches sur les vaccins contre le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le Zika ont été arrêtées prématurément, car les épidémies ont pris fin avant que le vaccin ne puisse être testé sur de grands groupes. Il n'y avait plus de risque d'infection dans la population puisque les virus s'étaient « spontanément » éteints. Il n'y avait donc plus de population à vacciner et d'efficacité à tester. Ni une population à vacciner après l'approbation éventuelle du vaccin. Plusieurs gouvernements avaient dégagé d'importants budgets pour vacciner leur population contre ces maladies, mais ont retiré ces fonds. Les entreprises qui s'étaient engagées à développer ces vaccins avaient consenti de gros investissements, mais se sont retrouvées sans revenus.*

*Les choses ne se sont pas passées de la même manière pour le vaccin Ebola. Lors des épidémies d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2013-2016, des organisations philanthropiques, des gouvernements et des firmes pharmaceutiques ont uni leurs forces pour rechercher un vaccin efficace. Là encore, l'épidémie a été largement contenue avant que l'efficacité des vaccins n'ait pu être testée de manière approfondie. Ces vaccins risquaient donc aussi de se retrouver sur la bande d'arrêt d'urgence.*

*Certaines entreprises ont toutefois poursuivi leurs efforts de recherche afin que deux vaccins puissent être utilisés sur le terrain lors des récentes épidémies en Afrique centrale, en particulier au Congo et dans les pays voisins. Cela s'est produit à un moment où peu de données à grande échelle sur l'efficacité de ces vaccins étaient disponibles et où aucun gouvernement n'avait donné son accord officiel pour une utilisation généralisée. Les vaccinations ont évidemment été administrées sur une base volontaire et uniquement après consultation et approbation des autorités locales, sous le contrôle d'experts indépendants et en collaboration avec des organisations médicales ayant déjà travaillé sur le terrain (par exemple, Médecins sans Frontières).*

*Il s'agissait, d'une part, d'un vaccin recombinant consistant en une protéine de surface du virus Ebola qui était conditionnée dans un virus vivant atténué. Ce vaccin a été développé par la firme pharmaceutique américaine Merck<sup>57</sup>. L'autre vaccin était un vaccin génique de l'entreprise belge Janssen Pharmaceutica, qui fait partie du groupe américain Johnson & Johnson (J&J)<sup>58-59</sup>. La recherche du vaccin avait coûté à Janssen Pharmaceutica 11 ans et plus de 700 millions de dollars (630 millions d'euros). La Commission européenne et le gouvernement américain en ont payé la moitié. L'entreprise a donc fait don gratuitement d'1 million de doses du vaccin au Congo et à d'autres pays africains<sup>60</sup>.*

*Les vaccins Ebola ont finalement été approuvés par l'EMA, l'Autorité européenne des médicaments, à la fin de l'année 2019. Plus tard, les autorités américaines et plusieurs pays africains ont également suivi. Il faut espérer que ces vaccins permettront d'éviter une nouvelle épidémie d'Ebola.*

## Lorsque le déploiement prend du retard

Une fois qu'un nouveau vaccin est prêt à être utilisé, il se heurte à un troisième obstacle, une troisième vallée de la mort : la réticence des gouvernements nationaux à le déployer de manière généralisée sans avoir une idée de l'équilibre entre la valeur ajoutée médicale et sociale par rapport au coût. Aujourd'hui, il ne suffit plus que la sécurité et l'efficacité d'un nouveau vaccin aient été largement testées. Les gouvernements visent également la rentabilité et demandent aux fabricants de démontrer le rapport coût-efficacité de leur nouveau vaccin. Cela signifie, d'une part, un calcul des gains de santé estimés en termes d'années de vie gagnées et de santé acquise et, d'autre part, le prix financier que la société devra payer. Si les gouvernements trouvent le coût trop élevé par rapport aux gains de santé, ils ne rembourseront pas un nouveau vaccin et/ou ne l'incluront pas dans la liste de conseil pour les vaccinations. Les gouvernements tenteront également de réduire le coût en mettant en concurrence les fabricants de vaccins équivalents par l'intermédiaire de lancement d'appels d'offres auxquels les fabricants peuvent souscrire.

Même si l'analyse coûts-avantages est favorable, une introduction rapide et large peut encore être retardée, même dans les pays industrialisés. Au Royaume-Uni, par exemple, le vaccin contre le méningocoque B a été approuvé en janvier 2013. Il a été recommandé de manière générale en mars 2014. Finalement, ce n'est qu'en mai 2015 qu'il a été annoncé que le vaccin ferait partie du programme de vaccination standard. Il a ensuite fallu 12 mois supplémentaires pour mener à bien la procédure d'appel d'offres et permettre le déploiement<sup>61</sup>.

Un autre exemple est le vaccin contre le rotavirus en Flandre. Le rotavirus provoque des diarrhées infectieuses chez les nourrissons. Jusqu'à l'introduc-

tion du vaccin, plus de 5 000 enfants se retrouvaient chaque année à l'hôpital avec une grave infection à rotavirus. En 2006, deux vaccins vivants ont été approuvés par les autorités européennes. Une étude belge de 2010-2011 montre que les vaccins offrent une protection de 91 % contre une hospitalisation<sup>62</sup>. Malgré la recommandation de la vaccination de tous les nourrissons par le programme de vaccination belge, les vaccins ne sont que partiellement remboursés. Et ce, contrairement à tous les autres vaccins du programme de vaccination de base, qui sont gratuits. Il n'est donc pas surprenant que la couverture vaccinale pour le rotavirus soit beaucoup plus faible que pour les autres vaccinations infantiles<sup>28</sup>.

La question de savoir si un vaccin approuvé finit par parvenir au citoyen est en effet souvent une question d'argent. Les pays qui ne sont pas assez riches pour acheter des vaccins au prix actuel du marché reçoivent le soutien de Gavi, l'Alliance du Vaccin. Gavi est un partenariat entre l'Unicef, l'OMS, la Banque mondiale, la Fondation Bill & Melinda Gates et plusieurs pays. Avec l'aide de Gavi, plus de 760 millions d'enfants des pays les plus pauvres du monde ont été vaccinés. Ces campagnes ont permis de sauver quelque 13 millions de vies à ce jour<sup>63</sup>.

Outre le coût du vaccin lui-même, de nombreux pays ont une capacité limitée à étendre leurs programmes de vaccination. L'inclusion d'un vaccin supplémentaire nécessite du personnel de santé et des infrastructures supplémentaires. Ceux-ci ne sont souvent pas disponibles dans les pays où les soins de santé sont défectueux. L'extension des programmes de vaccination est donc loin de toujours être une priorité, malgré le soutien de Gavi.

## Lorsque des problèmes locaux mettent des bâtons dans les roues

Le quatrième obstacle, souvent appelé « le dernier kilomètre », est local et multidimensionnel. Les questions logistiques telles que la production, l'achat, le transport et l'organisation peuvent poser des problèmes, surtout dans les zones difficiles d'accès. De nombreux vaccins ont en effet une durée de conservation limitée et doivent être transportés et stockés à basse température. Maintenir cette chaîne du froid intacte peut être problématique dans les régions tropicales ou dans les zones où l'électricité n'est pas disponible en permanence.

En outre, il est nécessaire de travailler intensivement avec les communautés locales afin d'accroître l'acceptation des vaccinations et de dissiper les malentendus. Les campagnes de vaccination contre le virus Ebola en Afrique centrale ont ainsi été entravées par la population qui voyait les médecins, infirmiers et soignants comme les instigateurs de la maladie et était opposée à ces travailleurs des soins de santé. De telles situations compromettent évidemment le succès des campagnes de vaccination.

D'autres problèmes locaux peuvent se poser au niveau politique. Il n'est pas rare que les campagnes de vaccination soient utilisées comme un instrument politique, ce qui profite rarement à la large acceptation des vaccins. L'instabilité politique résultant de conflits (armés) et de guerres locales a aussi invariablement un impact négatif sur la couverture vaccinale. Cela conduit parfois à des épidémies catastrophiques de maladies infectieuses parmi les plus vulnérables. Souvent, les parties belligérantes rendent même impossible le travail des travailleurs humanitaires et du personnel de santé. Ainsi, les vaccins visant à protéger les enfants et les adultes contre la maladie et une mort prématurée sont transformés en armes de guerre.

# 7. Quelques objectifs essentiels de la recherche sur les vaccins

## Un vaccin universel contre la grippe

### Symptômes, épidémies et pandémies

On parle de « syndrome grippal » en cas d'infection aiguë des voies respiratoires avec des symptômes généraux tels que de la fièvre, des maux de tête et/ou des douleurs musculaires, et une sensation d'inconfort. Les symptômes plus spécifiques des maladies respiratoires sont la toux, le mal de gorge, l'essoufflement et/ou les rhumes nasaux. Cependant, ce n'est pas seulement le virus de la grippe qui provoque un syndrome grippal ; l'adénovirus, le virus para-influenza, le virus respiratoire syncytial (VRS) ou le rhinovirus provoquent également ces symptômes. La grippe ne peut être identifiée avec certitude que lorsque le virus de la grippe a été détecté chez le patient au moyen d'un test<sup>64 65</sup>.

Il est question d'une épidémie de grippe lorsqu'au moins 15 habitants sur 10 000 présentent ce syndrome grippal. Traditionnellement, une telle épidémie se produit chez nous chaque année entre octobre et avril. En général, le pic intervient au cours des deux premiers mois de l'année. La saison 2009-2010 a été une exception à la règle. À cette époque, la grippe dite « mexicaine » a atteint son pic en octobre et début novembre.

On parle d'une pandémie de grippe lorsqu'une variante du virus de la grippe pénètre dans la population humaine à un endroit précis du monde et se propage rapidement à partir de cet endroit dans le monde entier. En outre, si la variante présente peu ou pas de ressemblance immunologique avec les souches du virus qui se déplacent déjà, la majorité des gens n'a aucune immunité contre le nouveau virus et les pandémies entraînent parfois un grand nombre de malades et de décès.

Les exemples de pandémies de grippe sont la grippe espagnole (1918), la grippe asiatique (1957), la grippe de Hong Kong (1968), la grippe russe (1977) et la grippe mexicaine (2009). Heureusement, la dernière pandémie a été plutôt bénigne, alors que la grippe espagnole de 1918 a fait plus de morts que toute la Première Guerre mondiale.

## LA GRIPPE EN BELGIQUE <sup>66</sup>

- En Belgique, 500 000 personnes en moyenne sont touchées par un syndrome grippal chaque année, soit environ 2 à 8 % de la population.
- Une forte épidémie de grippe touche environ 10 % de la population (1 100 000 sur 11 millions d'habitants).
- En moyenne, 1 patient sur 1 000 patients atteints de la grippe développe des complications nécessitant une hospitalisation. C'est donc une moyenne de 500 par an.
- Plus de 90 % des décès concernent des personnes de 65 ans ou plus.
- Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) estime qu'une souche de grippe peu virulente entraîne 8 décès supplémentaires par 100 000 habitants. Pour les souches virulentes, ce chiffre peut aller de 25 à 45.

### Le virus de la grippe

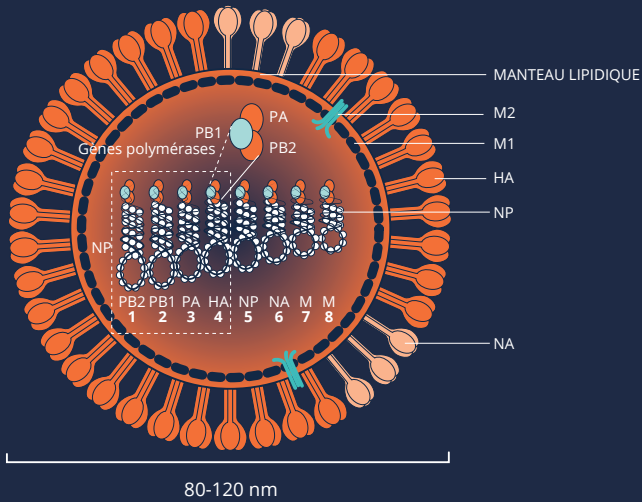
Le matériel génétique du virus de la grippe est constitué de 8 molécules d'ARN. Ces 8 molécules d'ARN sont enveloppées dans un manteau protéique qui est lui-même entouré d'une couche de graisse ultrafine, appelée manteau lipidique ou membrane lipidique<sup>64</sup> (voir l'illustration « Composition du virus de la grippe » à la page 56). Ancrés dans ce manteau lipidique, les virus de la grippe contiennent trois protéines : l'hémagglutinine (HA), la neuraminidase (NA) et la protéine M2 qui forme une structure de canal. Ces protéines sont donc situées à l'extérieur de la particule du virus de la grippe.

Le virus de la grippe chez l'homme est subdivisé en trois types : A, B et C. Les virus de la grippe A sont subdivisés en sous-types selon les variations qui se produisent dans les protéines de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. Il existe 16 sous-types différents de la protéine HA (H1 à H16) et 9 sous-types différents de la protéine NA (N1 à N9) chez les oiseaux et un nombre limité de ces sous-types se retrouvent chez l'homme. Les gripes espagnole,

russe et mexicaine étaient toutes de type H1N1. La grippe asiatique, apparue en 1957, était de type H2N2 et la grippe de Hong Kong (1968) était de sous-type H3N2.

L'homme n'est pas le seul être vivant à être atteint par le virus de la grippe. Les canards, les poulets, les porcs, les chevaux, les chiens et les chats sont également confrontés au même virus. Le virus peut même se transmettre de l'animal à l'homme et de l'homme au porc.

## COMPOSITION DU VIRUS DE LA GRIPPE



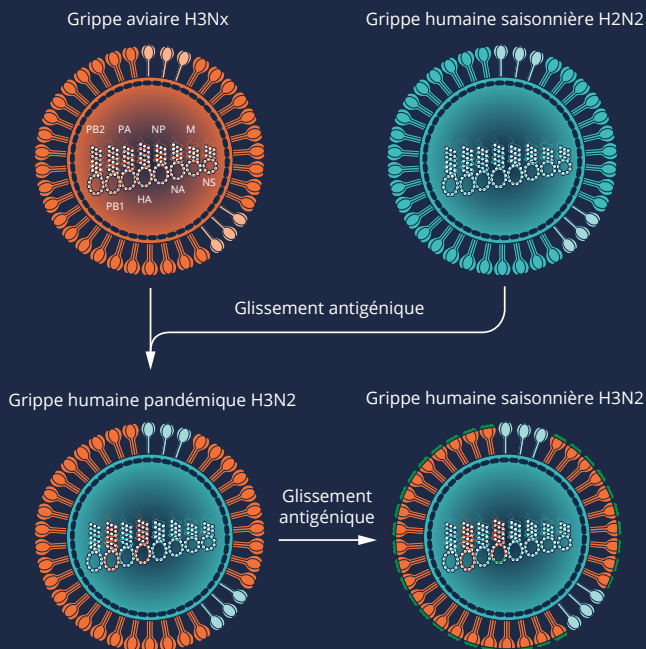
## À PROPOS DES GLISSEMENTS ET DES SAUTS

Les virus de la grippe humaine évoluent très rapidement, car ils subissent fréquemment de nouvelles mutations (glissement antigénique) ou échangent des segments géniques entiers entre les souches de virus (saut antigénique) :

- Le glissement antigénique est le processus par lequel les molécules d'ARN du virus changent légèrement à la suite de mutations spontanées entraînant des changements limités dans les protéines de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase. Ces mutations sont causées par des erreurs de copie lors de la multiplication de l'ARN viral. La plupart de ces erreurs n'est probablement pas utile ou même nuisible au virus. Les erreurs qui sont intégrées dans les gènes codant pour la HA ou la NA peuvent donner au virus un avantage sélectif important.

Elles permettent en effet au virus de contourner le système immunitaire. Ce système immunitaire doit à chaque fois développer une nouvelle réponse contre le virus légèrement modifié. C'est donc la principale raison pour laquelle nous pouvons tomber malade du virus de la grippe chaque année, même si le virus est toujours du même sous-type, par exemple le H1N1. Il y a en effet de légères modifications des protéines H1 et N1 qui font que notre système immunitaire ne les reconnaît pas (ou plus) efficacement.

- Dans le cas du saut antigénique, de nouvelles combinaisons des 8 molécules d'ARN apparaissent à la suite de l'échange de molécules d'ARN entre deux virus de grippe différents. Cela peut se produire lorsqu'un être humain ou un animal est infecté par deux variantes du virus de la grippe en même temps. Lorsque les deux ensembles d'informations génétiques aboutissent dans la même cellule hôte, ils se mélangent spontanément et des virus de grippe apparaissent avec une nouvelle combinaison des 8 molécules d'ARN. Ces sauts sont souvent à l'origine de pandémies.



Source : Référence 64.

Dans l'exemple ci-dessous, nous voyons comment a eu lieu, en 1968, une co-infection d'un virus de la grippe aviaire H3Nx et d'un virus humain H2N2. L'échange de chromosomes a donné naissance à un virus H3N2 contenant des composants tant du virus de la grippe aviaire que du virus de la grippe humaine. L'absence presque totale d'immunité contre ce virus a provoqué ce que l'on a appelé la grippe pandémique de Hong Kong en 1968, car elle a été signalée pour la première fois à Hong Kong - bien qu'il soit probable que son origine se situe quelque part sur le continent chinois. À ce jour, la souche du virus H3N2 revient chaque année sous la forme d'une grippe saisonnière, sa composition changeant légèrement par rapport à l'année précédente en raison du glissement antigénique.



## **Le vaccin contre la grippe, saison après saison**

La vaccination est le moyen le plus simple de prévenir la grippe. Un comité de l'OMS se réunit chaque année pour discuter de la composition du vaccin pour la saison suivante. Sur la base des informations du Réseau mondial de surveillance de la grippe - un réseau de centres de lutte contre la grippe répartis dans 112 pays du monde entier - le comité identifie et caractérise les souches qui ont causé l'épidémie de l'année précédente et tente de prévoir quelles souches seront présentes l'année suivante<sup>66</sup>. Aujourd'hui, cette sélection est grandement facilitée par l'expansion des techniques moléculaires permettant de caractériser en détail les souches du virus en circulation<sup>67</sup>.

Le vaccin pour la saison 2020-2021 comprend quatre souches de virus différentes : deux souches de grippe A (H3N2 et H1N1) et deux souches de grippe B (Victoria et Yamagata). Les vaccins antigrippaux disponibles en Belgique pour cette saison sont tous des vaccins inactivés<sup>68</sup>. Un vaccin antigrippal n'est normalement administré qu'une fois par saison et la réponse immunitaire est généralement assez forte pour résister à la saison de la grippe. Dans la plupart des cas, le vaccin antigrippal ne confère pas de protection pendant plus de six à neuf mois.

Pour concevoir un vaccin antigrippal, les virus sont cultivés en masse. Cela peut se faire de deux manières : dans des œufs de poule fertilisés ou dans des cellules cultivées. La « technologie de croissance des poulets » remonte aux années 1940, mais elle est toujours appliquée à l'échelle industrielle. Cependant, la production de vaccins antigrippaux recourant aux lignées cellulaires est en augmentation. L'avantage de ce système est que le temps de développement d'un nouveau vaccin est réduit et que le système de production est plus fiable. Après avoir

été cultivés dans l'un des deux systèmes, les virus sont inactivés<sup>64 67</sup>.

Des vaccins antigrippaux vivants atténués sont également utilisés dans certains pays. En 2013, un tout nouveau vaccin antigrippal a été approuvé aux États-Unis grâce à la technologie de l'ADN recombinant<sup>69</sup>. Le code génétique des protéines HA des souches de grippe A et B sélectionnées est implanté dans le génome des baculovirus utilisés pour infecter les lignées cellulaires. Ces cellules, qui produisent des protéines HA, se développent, après quoi les protéines HA récoltées sont purifiées et traitées dans le vaccin. La production de ce vaccin permet d'éviter la culture de souches de grippe et l'utilisation massive d'œufs de poule fertilisés.

## **Un vaccin universel, pour tous et non plus annuel**

Les vaccins antigrippaux peuvent être améliorés dans plusieurs domaines<sup>67</sup>, mais la plus grande avancée serait sans aucun doute un vaccin universel, c'est-à-dire un vaccin qui assurerait une protection à long terme contre tous les virus de la grippe, quels que soient les sous-types HA ou NA<sup>70</sup>. En d'autres termes, un vaccin qui pourrait être utilisé comme les vaccins actuels contre la coqueluche, les oreillons ou la rougeole<sup>65</sup>.

Plusieurs groupes de recherche, parmi lesquels des scientifiques du VIB, mènent des recherches sur un vaccin universel. Au lieu de se concentrer sur les parties hautement immunogènes mais en constante évolution des protéines virales HA et NA, ils recherchent des antigènes de la grippe qui sont beaucoup plus stables tout en générant une bonne réponse immunitaire. Les possibilités semblent infinies : la souche de la protéine HA, la région dans laquelle la protéine HA entre en contact avec la cellule hôte, le domaine extracel-

lulaire de la protéine M2 ou certaines parties des protéines M1 et NP<sup>71</sup>. Chacun de ces candidats est examiné de manière intensive dans plusieurs laboratoires. Chaque candidat a ses partisans et ses opposants<sup>67 72</sup>.

Les scientifiques du VIB de Gand ont jusqu'à présent concentré leurs recherches sur la protéine M2<sup>73</sup>. Cette protéine forme un canal ionique qui perce le manteau lipidique du virus. En d'autres termes, il dépasse avec une particule extracellulaire du manteau lipidique et est accessible au système immunitaire. Cependant, la protéine M2 est présente en bien moins grande quantité que la protéine NA et surtout que la protéine HA. De plus, elle se trouve presque littéralement dans l'ombre de ces autres protéines, ce qui en limite l'accès pour le système immunitaire.

Il a pourtant été démontré que les anticorps dirigés contre cette partie externe de la protéine M2 ralentissent effectivement la multiplication du virus. En se liant à la protéine M2, les anticorps activent d'autres parties du système immunitaire (notamment les macrophages alvéolaires) qui neutralisent les particules du virus<sup>74</sup>. Mais cette réponse immunitaire reste beaucoup moins prononcée et robuste que contre les antigènes NA ou HA. Pour augmenter la capacité de défense de la protéine M2, des stratégies alternatives sont envisagées, telles que la fusion avec des protéines porteuses, le conditionnement en nanoparticules, les stratégies d'ADN recombinant, le couplage de plusieurs protéines M2, etc. (voir chapitre 5)<sup>75 76</sup>.

Les animaux de laboratoire - notamment les souris, les furets, les poulets, les porcs, les singes, etc. - qui ont été vaccinés avec la protéine M2 ont constitué une défense à la fois contre la souche du virus d'où provenait la protéine M2 et contre d'autres souches<sup>77</sup>. Plusieurs vaccins M2 ont également fait l'objet d'une première série d'essais cliniques chez l'homme<sup>78</sup>. Cependant, aucun vaccin M2 n'est encore entré dans une phase de recherche ultérieure. Il est toutefois envisagé de mélanger l'antigène M2 avec d'autres antigènes qui sont également conservés<sup>67</sup>, voire avec les antigènes qui sont actuellement utilisés dans les vaccins saisonniers<sup>77</sup>.

Cela pourrait avoir un effet positif en cas de nouvelle pandémie, car nous sommes sûrs d'une chose : tôt ou tard, nous serons à nouveau confrontés à une nouvelle pandémie de grippe. Pour cette seule raison, la recherche de vaccins antigrippaux protecteurs à long terme restera un objectif essentiel de la recherche sur les vaccins.

## Le VIH, un virus très intelligent

### Défenses contournées

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) cible les cellules dites CD4<sup>+</sup>, un groupe de cellules T auxiliaires (voir encadré chapitre 4, page 32). Le virus pénètre dans les cellules CD4<sup>+</sup> et détourne la machinerie moléculaire de la cellule pour sa propre reproduction (voir illustration page 60). Ce détournement conduit finalement à la destruction de la cellule CD4<sup>+</sup>. En raison de la diminution du nombre de cellules CD4<sup>+</sup>, le système immunitaire fonctionne moins bien et le patient devient plus sensible aux infections. Ce processus est lent et peut prendre plusieurs années<sup>79</sup>.

Le sida (syndrome d'immunodéficience acquise) est la dernière étape d'une infection par le VIH. L'organisme et le système immunitaire sont alors tellement endommagés que les personnes infectées ne peuvent plus se protéger contre d'autres virus, bactéries, champignons et même le cancer. Les infections banales peuvent alors s'avérer potentiellement mortelles.

Pourtant, un diagnostic du VIH n'est plus une condamnation à mort de nos jours. Les médicaments actuels contre le VIH donnent aux malades la possibilité de vivre longtemps et en bonne santé, sans atteindre la phase du sida. La thérapie antivirale est très efficace pour ralentir et même arrêter complètement la réplication du VIH. Du moins pour les personnes qui ont accès à ces médicaments et qui suivent fidèlement leur schéma thérapeutique<sup>79</sup>.

Avec une utilisation optimale des médicaments antiviraux, la personne infectée peut même éliminer pratiquement le risque de transmission du VIH. Les médicaments font ainsi partie de la prévention.

Cependant, en raison de l'absence de tests de dépistage du VIH à grande échelle et de l'accès limité à des médicaments efficaces, une grande partie de la population mondiale reste privée d'un dépistage et d'un traitement optimaux (voir l'encadré « Le VIH et le sida en Belgique et dans le monde »). Cela complique la lutte contre la pandémie de VIH. Afin d'y remédier, de meilleures méthodes de prévention et de traitement sont nécessaires et le transfert d'informations validées reste une pierre angulaire des politiques de prévention efficaces<sup>79</sup>.

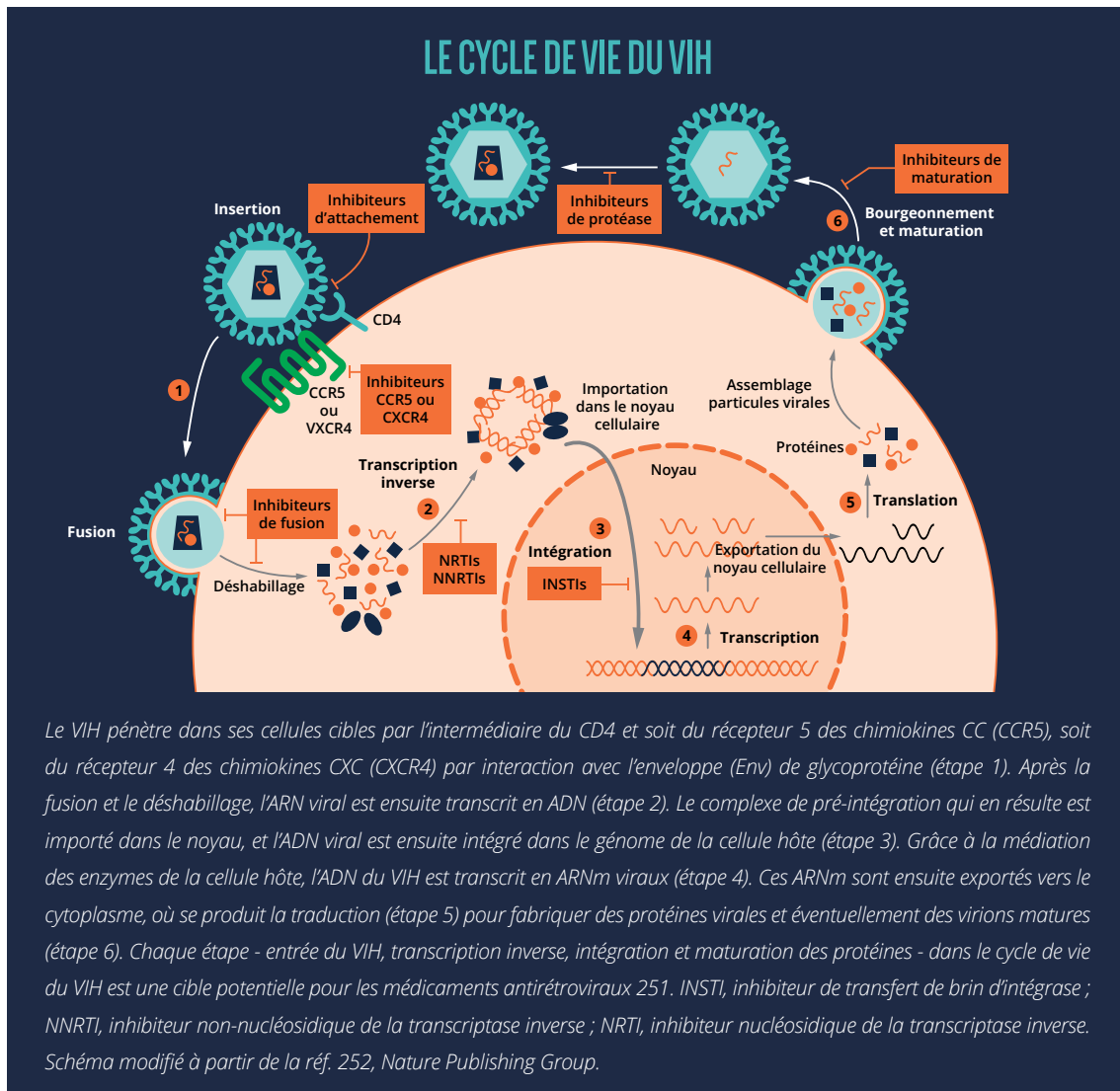
### LE VIH ET LE SIDA EN BELGIQUE ET DANS LE MONDE <sup>80 81 82</sup>

- Sciensano a enregistré 890 infections au VIH diagnostiquées en Belgique en 2017, soit une baisse de 2 % par rapport à 2016 et de 27,5 % par rapport à 2012.
- En 2017, les diagnostics chez les hommes homosexuels représentaient 49 % des nouvelles infections par le VIH enregistrées et les diagnostics chez les hétérosexuels 48 %. La transmission par intraveineuse est exceptionnelle en Belgique et n'a été rapportée que pour 1 % des diagnostics de VIH en 2017.
- Le nombre de personnes vivant avec le VIH en Belgique en 2017 était estimé à un peu moins de 19 000. Cela correspond à une prévalence du VIH de 1,7 personne pour 1 000 habitants. En 2017, près de 17 000 personnes ont été diagnostiquées et environ 2 000 n'ont pas été diagnostiquées. Sur l'ensemble des personnes vivant avec le VIH, 10,9 % ignoraient donc leur infection.
- En 2019, il y avait 38 millions de personnes infectées par le VIH à travers le monde ; 1,7 million de personnes ont été infectées cette année-là. Près de 700 000 personnes sont mortes de maladies liées au sida en 2019. Depuis le début de l'épidémie, plus de 30 millions de personnes sont mortes de cette maladie.
- Fin 2019, 67 % des personnes infectées par le VIH avaient accès à un traitement antiviral. Cela représente une augmentation de 33 % par rapport à 2009. Cependant, 13 millions de personnes séropositives ne bénéficient toujours pas de traitement antiviral.

## Caché dans le génome

Le VIH est un virus à ARN qui convertit son génome d'ARN en une molécule d'ADN dès qu'il pénètre dans sa cellule hôte. En termes virologiques, on parle de « rétrovirus » qui convertissent leur ARN en ADN par « transcription inverse ». Cet ADN peut ensuite être incorporé dans le génome de la cellule hôte, où il est recopié pour la production de nouvelles particules virales. Cette incorporation dans le génome de la cellule hôte rend extrêmement difficile l'éradication du virus chez les personnes infectées<sup>83</sup>.

Les médicaments actuels visent à empêcher la liaison du virus à la cellule hôte, à bloquer la transcription inverse et/ou à freiner la multiplication du virus. Cependant, une fois que le virus s'est intégré dans son ADN, il ne peut pas être éliminé avec la génération actuelle de médicaments. Une forme d'édition génomique serait alors nécessaire pour retirer la séquence du gène viral. Une technologie qui fait l'objet de nombreuses recherches (voir le dossier VIB Facts Series CRISPR-Cas Traitement génomique en médecine).



## Champion de la mutation

Une raison importante pour laquelle la recherche d'un vaccin contre le VIH/sida est si difficile est le degré élevé de variation du virus dû aux mutations<sup>84 85</sup>. On estime que le génome viral comporterait une erreur par cycle de réplication. Cette marge d'erreur élevée, combinée à une production élevée de particules virales, entraîne un grand nombre de variantes des particules du VIH, tant dans le corps d'une personne infectée que dans la transmission d'une personne à une autre.

Des études ont ainsi montré que la séquence protéique du principal antigène viral - la protéine d'enveloppe du VIH (env) - chez une même personne change chaque année de 0,6 % à 1 %<sup>86 87</sup>. Les protéines d'enveloppe entre différents individus peuvent différer jusqu'à 35 %. Cette grande variabilité est sans doute le plus grand obstacle au développement de vaccins préventifs<sup>88</sup>.

## Obstacles supplémentaires

Outre la grande variation de séquence dans la protéine d'enveloppe, le VIH complique le développement de vaccins de nombreuses autres façons. En effet, le virus est capable de protéger les séquences protéiques plus stables de ses protéines d'enveloppe externe en plaçant des groupes de sucres variables sur celles-ci. Il semble en outre que le système immunitaire doive être continuellement stimulé afin d'organiser un système de défense suffisamment souple et dynamique<sup>89</sup>.

La question se pose par ailleurs de savoir quelle est la réponse souhaitable du système immunitaire pour assurer une protection contre le VIH. Une réponse standard est loin d'être suffisante, car les personnes infectées par le VIH produisent une défense anticorps robuste pendant les premiers mois suivant l'infection. Cette réponse ne semble toutefois pas suffisante pour arrêter la propagation du virus à plus long terme<sup>79</sup>.

Un vaccin ne peut offrir une protection suffisante que s'il réussit à bloquer la fusion entre le virus et la cellule hôte. Les virus ne peuvent ainsi plus s'introduire dans la cellule, ni insérer leur matériel génétique dans le génome de la cellule hôte<sup>79</sup>.

## En phase clinique

Malgré tous ces obstacles, les chercheurs ont déjà réussi à assurer une protection à long terme des singes macaques contre l'infection par le VIH grâce à la vaccination<sup>90</sup>. En outre, un certain nombre d'études cliniques de vaccination chez l'homme a déjà été entrepris. Le succès le plus notable a été obtenu dans le cadre de l'étude RV144 en Thaïlande, avec un vaccin recombinant dans lequel le code génétique des protéines gag, env et pol du VIH a été intégré dans le génome d'un virus de la variole des canaris. Ce virus est inoffensif pour l'homme, car il est incapable de se reproduire dans les cellules humaines.

16 000 Thaïlandais et Thaïlandaises ont participé à l'étude. Les sujets ont reçu quatre injections de ce vaccin, suivies de deux injections de la protéine env du VIH. Au bout de 3,5 ans, les vaccinations répétées ont permis de réduire les infections de 31 %<sup>91</sup>. Les personnes qui produisaient des anticorps de type IgG se sont avérées mieux protégées (48 %) que celles qui ne produisaient que des anticorps IgA. Des analyses supplémentaires ont montré que les deux types d'anticorps se faisaient concurrence. Cependant, les anticorps IgG étaient plus efficaces que les anticorps IgA pour stimuler une réaction de destruction du virus par les cellules immunitaires. En outre, si les anticorps IgA étaient déjà liés à un virus, ils bloquaient l'accès aux anticorps IgG<sup>92</sup>.

Cette étude fait référence à deux points d'apprentissage importants : nous apprenons encore chaque jour de nouveaux faits sur l'interaction entre le VIH et le système immunitaire humain. Cette amélioration des connaissances est indispensable à la mise au point de vaccins efficaces contre le VIH. De plus, malgré la protection limitée qui a été générée, cette étude a été une preuve fondamentale que la vaccination contre le VIH peut être un succès. Sur la base de cette preuve de principe, des études cliniques supplémentaires ont été et sont en train d'être mises en place avec des stratégies alternatives pour induire une réponse plus robuste. Ces stratégies comprennent notamment d'autres rappels de vaccins et des rappels ultérieurs, l'utilisation d'anticorps neutralisants et l'accent sur une réponse immunitaire plus équilibrée<sup>93</sup>.

La recherche sur le vaccin contre le VIH est donc loin d'avoir écrit ses derniers chapitres. Le VIH est et reste l'un des virus les plus « intelligents » auxquels nous sommes confrontés. Un virus qui parvient non seulement à contourner les défenses naturelles d'une personne pendant de nombreuses années, mais qui pose également d'immenses défis dans la recherche d'un vaccin sûr et efficace.

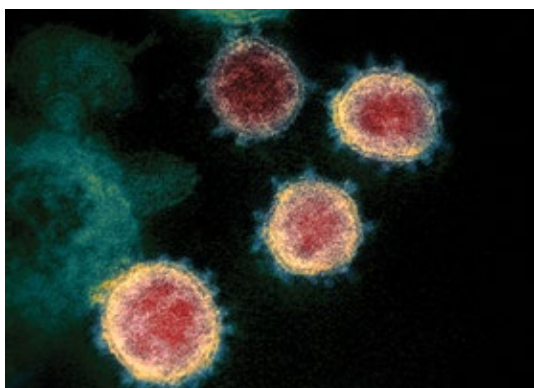
# Un vaccin contre la COVID-19 à la vitesse pandémique

## Un marché à Wuhan

Le 30 décembre 2019, les autorités sanitaires de Wuhan, la capitale de la province chinoise de Hubei, ont signalé un cluster de patients atteints d'une pneumonie d'origine inconnue. Presque tous les patients avaient fréquenté le même marché alimentaire local. Les autorités locales étaient confrontées à une énigme. Le marché a été rapidement fermé, mais la maladie a continué à se propager. Elle s'est transmise d'humain à humain. Mais quelle en était la cause ? Peut-être un nouveau virus.

Quelques jours plus tard, des virologues de Shanghai ont publié la séquence complète du génome du virus de Wuhan sur Genbank<sup>94</sup>, une base de données internationale publique d'informations sur les gènes et le génome. Ces informations étaient incroyablement importantes : c'était le signal de départ pour le développement de tests diagnostiques, pour la recherche de médicaments et pour une course à la recherche d'un vaccin.

L'agent pathogène s'est avéré appartenir aux coronavirus<sup>95 96</sup>. Il s'agit de virus à ARN simple brin, appelés ainsi en raison de la couronne qui entoure chaque particule virale. Il s'agissait toutefois d'un « nouveau » virus présentant un génome de 29 903 lettres d'ARN.



Et pourtant, ce virus n'était pas du tout inconnu. Il s'est avéré être de la famille des virus SRAS et MERS précédemment isolés<sup>97</sup>. C'est pourquoi il a été dénommé SARS-CoV-2. La maladie qui cause le virus a depuis été appelée COVID-19, en référence à la « maladie à coronavirus 2019 ». On suppose que le SARS-CoV-2 s'est transmis de l'animal à l'homme, le virus provenant probablement d'une chauve-souris - il existe en effet plusieurs coronavirus connus chez les chauves-souris. Peut-être y avait-il aussi des hôtes intermédiaires pour faciliter le saut de la chauve-souris à l'homme. Les données moléculaires pointent en direction des pangolins<sup>98</sup>.

La séquence a également donné un aperçu immédiat des propriétés du virus. Immédiatement après la publication de la séquence du génome, les chercheurs ont pu prouver que le virus entrait en contact avec les récepteurs ACE2 des cellules pulmonaires via la protéine la plus importante de sa surface externe - la protéine « S » ou « Spike » - et pénétrait ainsi dans la cellule<sup>98</sup>.

*Protéine E*

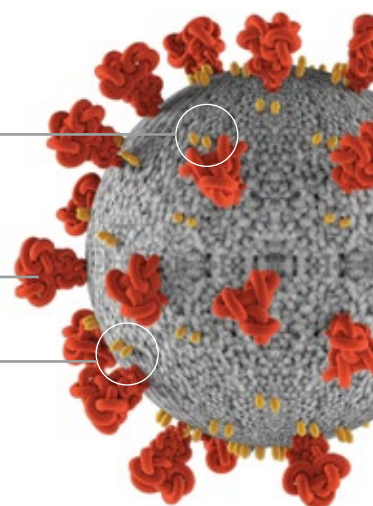
---

*Protéine S ou protéine « Spike »*

---

*Protéine M*

---



## Entre nos quatre murs

Tout le monde a expérimenté la suite de l'histoire. En raison du manque d'immunité de la population locale de Wuhan, le virus s'est rapidement répandu dans la région. Avec les voyages en avion - Wuhan est une métropole de 11 millions d'habitants - le virus a d'abord été exporté dans toute la Chine, puis en Asie et plus tard en Europe et dans le reste du monde.

Le SARS-CoV-2 se transmettant d'homme à homme par des infections à gouttelettes, il est important de voir le moins de personnes possible, de garder ses distances, de porter des masques qui couvrent la bouche et le nez, et de se désinfecter les mains. À partir de mars 2020, la moitié du monde est entrée dans une forme de quarantaine collective pour ralentir la propagation du virus.

Les symptômes de la COVID-19 se rapprochent de ceux de la grippe : fièvre, toux sèche, fatigue, essoufflement, mal de gorge, maux de tête, douleurs musculaires, frissons, nausées, nez bouché et diarrhée. Les symptômes typiques de la COVID-19 sont - généralement de manière temporaire - la perte de l'odorat et du goût. Ces symptômes plutôt bénins peuvent se transformer en pneumonie, hémoptysie, thrombose, blocage des reins, septicémie, infarctus du myocarde et du cerveau, voire en décès.

Certaines personnes infectées sont à peine touchées par le virus, tandis que d'autres - en particulier les personnes âgées - sont plus exposées au risque de complications graves, d'être admises dans une unité de soins intensifs ou de mourir. Pourtant, la COVID-19 peut toucher n'importe qui. Des jeunes sont également morts du virus SARS-CoV-2.

## Un vaccin en 12 mois

Dès le début de l'épidémie - et de la pandémie qui a suivi - il était clair qu'un vaccin protecteur jouerait un rôle clé dans la prévention de la propagation du virus. Seulement, comme nous l'avons souligné au chapitre 6, la procédure normale pour obtenir un vaccin prend entre 10 et 15 ans, un temps que le monde ne pouvait attendre. La pression exercée sur les chercheurs, les développeurs de vaccins et les gouvernements pour accélérer les procédures normales est donc devenue énorme.

Dès lors, des coopérations internationales et des mesures gouvernementales ont rapidement été mises en place pour réduire considérablement la durée de développement des vaccins contre la COVID-19. Et nous maximisé nos chances : des dizaines de laboratoires universitaires, d'instituts de recherche, d'hôpitaux, d'entreprises biotechnologiques et pharmaceutiques se sont immédiatement mis au travail et ont lancé la course à un vaccin. Certains organismes de recherche et certaines firmes pharmaceutiques avaient déjà acquis une expérience avec le SRAS et le MERS, tandis que d'autres utilisaient des plateformes alternatives basées sur leur propre expertise en matière de vaccins.

Dans quelle mesure le temps de développement pourrait-il être raccourci pour obtenir un vaccin contre la COVID-19 à part entière ? La « Coalition for Epidemic Preparedness Innovations » (CEPI) s'est fixée 90 % comme objectif<sup>55</sup>. En l'absence de complications, il devrait être possible de disposer d'un vaccin dans 12 mois. La CEPI a donc tablé sur le courant du printemps 2021. Cela ne sera toutefois possible que si les phases traditionnelles de développement et de production de vaccins, qui se déroulent normalement l'une après l'autre, sont cette fois réalisées en parallèle (voir illustration à la page 66). En outre, les





chercheurs, l'industrie et les pouvoirs publics doivent unir leurs forces et anticiper afin qu'aucun jour, aucune heure et aucune minute ne se perdent en formalités administratives inutiles<sup>52</sup>.

Et en effet, le développement d'un vaccin contre la COVID-19 a pris un envol particulièrement élevé. À la mi-novembre 2020, l'OMS faisait état de 212 vaccins en cours de développement contre la COVID-19<sup>100</sup>. La plupart des vaccins (164) était encore en phase préclinique, mais 48 candidats vaccins étaient déjà entrés en phase clinique. 11 vaccins (voir tableau ci-dessous) étaient en phase 3 des essais cliniques à la mi-novembre. Au cours de cette phase, l'efficacité des vaccins est testée sur de grands groupes de personnes (des milliers à des dizaines de milliers). Il s'agit d'études contrôlées par placebo, où une partie des volontaires reçoit un véritable vaccin et une autre partie un faux vaccin ou un placebo. L'efficacité du vaccin peut être déterminée en comparant le taux d'infection final et les symptômes de la maladie entre les deux groupes.

Parmi les 11 vaccins les plus avancés, on trouve 4 vaccins chinois (dont 2 de la même entreprise publique chinoise Sinopharm), 1 russe et 1 provenant de plusieurs entreprises/instituts de recherche européens ou américains. Ces derniers comprennent des vaccins provenant des hôpitaux universitaires d'Oxford/Astra Zeneca, de Moderna/du gouvernement américain (NIAID), de BioNTech/Pfizer et de Janssen Pharmaceutica (J&J).

BioNTech/Pfizer, Moderna et Gamaleya ont déjà annoncé les résultats intermédiaires de leurs études de phase 3 pour la première moitié de novembre 2019. Il en est ressorti qu'ils offraient une protection de 90 à 95 %. Le vaccin d'Oxford/AstraZeneca offrait une protection entre 60 et 90 %, selon la dose administrée.

Les différents vaccins utilisent des technologies différentes. Les vaccins chinois, en particulier, reposent sur des virus SARS-CoV-2 inactivés. Les vaccins russes et occidentaux utilisent les techniques de l'ADN recombinant et/ou la technologie des vaccins géniques.

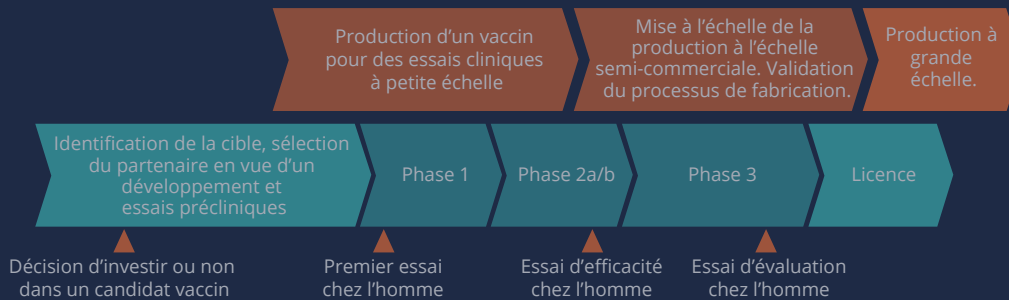
La composition et le trajet de développement du vaccin de BioNTech/Pfizer et du vaccin de Janssen Pharmaceutica sont expliqués plus en détail dans les encadrés des pages 68 et 69.

Lequel de ces vaccins vous sera administré ou vous a déjà été administré en tant que lecteur ? Il est difficile d'y répondre au moment de rédiger ce dossier (novembre 2020). Ce choix dépendra des résultats des études de la phase 3 à grande échelle, de la capacité de production des entreprises à produire des doses suffisantes, de la décision de l'Union européenne quant aux fabricants qui produiront les vaccins et de la manière dont les autorités distribueront les vaccins à la population<sup>104</sup>.

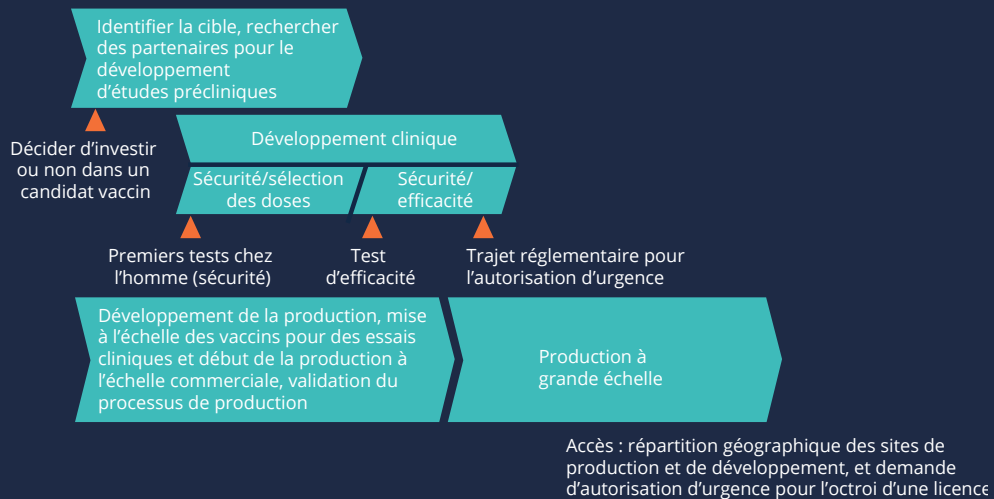
Mais il est clair que toutes les personnes impliquées dans le développement des vaccins ont fait tout leur possible pour que les vaccins contre la COVID-19 soient disponibles le plus tôt possible.

L'évolution des progrès de la recherche d'un vaccin contre la COVID-19 sont rapides, nous vous renvoyons donc à une page Web du VIB qui vous permettra de suivre de près les développements les plus récents : <https://vib.be/nl/covid-19-onderzoek-vib>.

## PARADIGME TRADITIONNEL DU DÉVELOPPEMENT DE VACCINS - 5 À 10 ANS <sup>52</sup>



## PARADIGME PANDÉMIQUE : PHASES EN CHEVAUCHEMENT, DÉVELOPPEMENT < 1 AN



### ***Différence entre le développement de vaccins traditionnels et le développement utilisant un paradigme pandémique***

*Le paradigme pandémique exige que de multiples activités soient menées aux risques financiers des développeurs et des fabricants et sans savoir si le candidat vaccin sera sûr et efficace, y compris l'augmentation de la fabrication à l'échelle commerciale avant l'établissement de la preuve clinique du concept. ID désigne une identification.*

## LA BELGIQUE DANS LE PAYSAGE DU VACCIN CONTRE LA COVID-19

Le vaccin d'Oxford/AstraZeneca a vu le jour dans les hôpitaux universitaires d'Oxford, dirigés par le Belge Bruno Holthof. En outre, le géant pharmaceutique britanno-suédois AstraZeneca s'appuie sur la technologie et les ingrédients de l'entreprise belge Novasep<sup>101</sup> pour la production à grande échelle du vaccin.

La firme pharmaceutique américaine Pfizer travaille avec la société allemande BioNTech et la société chinoise Fosun Pharma sur un vaccin génique pour la COVID-19. Le vaccin pourra être produit à grande échelle sur le site de Pfizer à Puurs<sup>101</sup>. Plusieurs sites de J&J au Benelux ont participé au développement du vaccin de Janssen Pharmaceutica/J&J. La société a réalisé une série de vidéos éducatives « The Road to a Vaccine », dans lesquelles les scientifiques concernés prennent la parole<sup>102</sup>.

L'UZ Gand est l'un des hôpitaux européens qui a testé le vaccin à ARN de la firme allemande CureVac sur des volontaires en bonne santé dans le cadre d'une étude de phase 2b. Dès la deuxième vague de COVID-19, l'hôpital a participé à plusieurs essais cliniques<sup>101</sup>.

## LES VACCINS LES PLUS AVANCÉS CONTRE LA COVID-19 (SOURCE OMS - LE 17 NOVEMBRE 2020)<sup>100</sup>

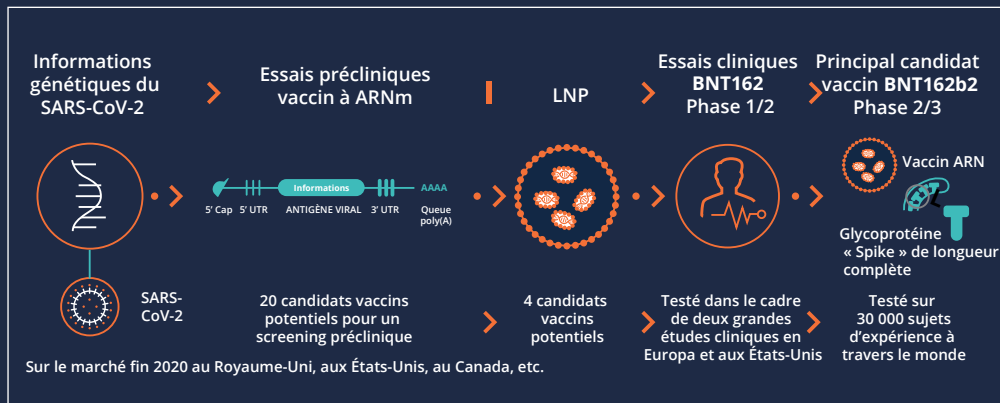
Fabricant	Plateforme de vaccins	Type de vaccin ; nom	Doses ; administration	Étude de protection phase 3 (le 17/11/2020)
BioNTech/Pfizer	ARN	3 LNP-mRNA ; BNT162b2	2 ; 0 et 28 jours	95 % (résultats intermédiaires)
Moderna/NIAID	ARN	ARNm encapsulé dans la LNP ; ARNm-1273	2 ; 0 et 28 jours	95 % (résultats intermédiaires)
Université d'Oxford/AstraZeneca	Vaccin génique	ChAdOx1-S ; AZD 1222	2 ; 0 et 28 jours	60 % à 90 % (résultats intermédiaires)
Janssen Pharmaceutica	Vaccin génique	Vecteur de l'adénovirus de type 26	1 2 ; 0 et 56 jours	En cours
Novavax	Sous-unité protéique	Nanoparticule de glycoprotéine SARS-CoV-2 avec adjuvant	2 ; 0 et 12 jours	En cours
Sinovac	Inactivé	Inactivé	2 ; 0 et 14 jours	En cours
Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products	Inactivé	Inactivé	2 ; 0 et 21 jours	En cours
Sinopharm/Beijing Institute of Biological Products	Inactivé	Inactivé	2 ; 0 et 21 jours	En cours
Bharat Biotech	Inactivé	Particule de virus entièrement inactivée	2 ; 0 et 28 jours	En cours
CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biological Products	Vaccin génique	Vecteur de l'adénovirus de type 5	1	En cours
Gamaleya Research Institute	Vaccin génique	Basé sur l'adénovirus (rAd26-S+rAd5-S) Sputnik V	2 ; 0 et 21 jours	92,5 % (résultats intermédiaires)

## COMMENT LE VACCIN BNT162B2 DE BIONTECH/PFIZER A-T-IL ÉTÉ DÉVELOPPÉ ?

Les coronavirus de type SARS-CoV-2 sont constitués de particules virales rondes recouvertes de protéines - les protéines Spike - qui dépassent de leur surface (voir schéma SARS-CoV-2 : modèle en image à la page 63). Ces protéines Spike donnent au virus son aspect en forme de couronne. Grâce à ces excellentes protéines, les virus se lient aux cellules humaines et s'y introduisent ensuite. Dans la cellule, leur matériel génétique - une molécule d'ARN - est recopié et de nouveaux virus sont formés.

Le vaccin de BioNTech/Pfizer est constitué d'un court segment de matériel génétique, l'ARN messager, qui contient les instructions pour créer une version inoffensive de ces protéines Spike. L'ARN messager est conditionné dans des gouttelettes de graisse ultra petites, appelées LNP, qui signifie Lipid Nanoparticles (nanoparticules lipidiques). Ces LNP protègent l'ARN contre la dégradation, mais veillent également à ce que l'ARN soit plus facilement absorbé par les cellules de notre corps. Une fois dans la cellule, l'ARN messager est traduit en protéines Spike contre lesquelles les cellules immunitaires agissent. En cas d'infection ultérieure par le véritable virus SARS-CoV-2, ces cellules immunitaires reconnaîtront et bloqueront les protéines Spike du virus.

Contrairement aux vaccins vivants par exemple, ces vaccins à ARN ne contiennent pas de virus. Le vaccin de Moderna a été développé avec la même technologie.



Sur la base des informations relatives à la séquence génétique du virus SARS-CoV-2, 20 candidats vaccins à ARN ont été développés. Ceux-ci ont fait l'objet d'études précliniques, après quoi 4 candidats ont été conditionnés dans des nanoparticules lipidiques (LNP) qui ont toutes été testées dans des essais cliniques de phase 1/2. Les essais cliniques de phase 2/3 ont été poursuivis avec l'un de ces candidats, BNT162b2<sup>103</sup>.

## COMMENT LE VACCIN DE JANSSEN PHARMACEUTICA/J&J A-T-IL ÉTÉ DÉVELOPPÉ ?

Pour son vaccin contre le virus SARS-CoV-2, Janssen Pharmaceutica a utilisé la plateforme technologique « AdVac » qu'elle avait initialement développée pour son vaccin contre le virus Ebola. Les chercheurs de Janssen ont en fait intégré le code génétique de la protéine Spike du SARS-CoV-2 dans un adénovirus génétiquement modifié. En d'autres termes, l'adénovirus sert de vecteur, de moyen de transport, pour introduire un morceau de code génétique du virus SARS-CoV-2 dans les cellules de notre corps.

Nous connaissons les adénovirus pour des affections plutôt bénignes telles que le rhume. De plus, l'adénovirus utilisé a été encore affaibli par des modifications génétiques.

Une fois injectées dans l'organisme, les cellules commencent à produire des protéines Spike auxquelles nos défenses sont confrontées. Nous savons grâce à la plateforme AdVac que cela entraîne non seulement une réponse anticorps, mais que des cellules B à mémoire sont également formées, ainsi que des cellules T auxiliaires et des cellules T cytotoxiques (voir chapitre 5).

Grâce à cette large réponse immunitaire, il est possible qu'une seule vaccination soit nécessaire pour ce vaccin. Le vaccin AZD 1222 de l'université d'Oxford/AstraZeneca et le vaccin russe Sputnik V utilisent également des adénovirus comme vecteurs.

### LA PLATEFORME ADVAC COMME BASE DU VACCIN DE JANSSEN



# Conclusions

Quel que soit le livre d'histoire que vous ouvrez, vous êtes rapidement convaincu que le destin de l'humanité a été déterminé par les luttes, les guerres, les soulèvements, les révolutions et la politique. L'épée, la balle et le pouvoir, donc. Mais en est-il vraiment ainsi, se demandent Rudy Burgmeijer et Karel Hoppenbrouwers dans « Handboek vaccinaties, theorie en uitvoeringspraktijk », l'ouvrage de référence sur les vaccinations en région néerlandophone<sup>105</sup>. Non, vous les entendez écrire : les pandémies mortelles ont au moins une part aussi grande dans l'histoire de l'humanité.

Leur argumentation : « L'illustre dynastie des Han en Chine a pris fin en 220 après J.-C. en partie à cause de la peste, importée par les envahisseurs du nord du pays. L'une des causes majeures de la chute de l'Empire romain en 160 après J.-C. a été la peste antonine, qui a causé la mort de sept millions de Romains des suites d'une combinaison de peste, de variole et de rougeole. À la fin du XI<sup>e</sup> siècle, entre un quart et la moitié de la population européenne est morte de la peste, ne laissant personne pour faire la guerre ou pour maintenir la vie économique et sociale. Et puis, il y a Christophe Colomb et ses hommes qui ont tué huit millions de personnes dans les Caraïbes en leur apportant la variole, la grippe, la tuberculose et la gonorrhée. Ou encore Hernando Cortez qui a introduit la variole et la rougeole en Amérique du Sud, qui ont fini par décimer 95 % de la population aztèque. Plus près de nous, il y a eu la grippe espagnole. Avec un bilan de 9 millions de morts, la Première Guerre mondiale a la réputation d'avoir fait plus de victimes que toute autre guerre. Mais la grippe espagnole de 1918 a largement dépassé ce nombre, avec 22 à 40 millions de décès dans le monde selon les estimations »<sup>105</sup>.

L'eau propre, les équipements sanitaires et les vaccins contre les maladies infectieuses ont changé à jamais l'histoire de l'humanité. Et cela nous amène à la première phrase de l'avant-propos de ce dossier rédigé par le prof. dr. Peter Piot, probablement le virologue belge le plus réputé au niveau international. Piot affirme également sans équivoque que les vaccinations contre les maladies infectieuses ont apporté une contribution importante à l'histoire de l'humanité.

La COVID-19 montre cependant que nous devons rester attentifs. La bataille est loin d'être terminée. Les nouveaux virus, bactéries ou autres micro-organismes apportent avec eux de nouveaux dangers. En moins d'un an, le virus SARS-CoV-2 est parvenu à infecter 53,7 millions de personnes et à causer 1,3 million de décès<sup>106</sup>. Et les chiffres ne cessent d'augmenter. Notre plus grand espoir de combattre ce virus et de revenir à une « vie normale » réside dans le développement d'une rapidité inédite de vaccins contre la COVID-19. Une mission que les chercheurs, les médecins, les firmes pharmaceutiques et les gouvernements - au moment de la rédaction de ce dossier - semblent également réussir. Le développement et la distribution d'un vaccin contre la COVID-19 dans un délai d'un an à un an et demi ont été jugés impossibles. Nous en expliquons les raisons en

détail dans ce dossier. Un effort mondial de centaines, voire de milliers de professionnels, a rendu possible ce qui semblait impossible.

Alors que les projecteurs sont braqués sur les vaccins contre la COVID-19, nous oublions sans doute tous les autres bienfaits que les vaccinations nous ont apportés. De l'éradication mondiale de la variole, et bientôt aussi de la polio, à l'endiguement de maladies telles que la rougeole, la diphtérie, la méningite, le tétanos, la fièvre jaune, les maladies à pneumocoques, etc. Tout cela se traduit par moins de maladies et moins de souffrances, une vie plus longue avec une meilleure qualité de vie, moins de frais de maladie, plus d'activité économique grâce à un absentéisme moindre à l'école et au travail. En bref, de nombreux vaccinologues, épidémiologistes, virologues et économistes de la santé concluent, chiffres à l'appui, que la vaccination a été l'un des meilleurs investissements que nous n'ayons jamais réalisés dans le domaine des soins de santé.

L'histoire de la vaccinologie, qui est décrite brièvement dans ce dossier dans différents encadrés, montre non seulement que les vaccins ont permis de réduire les maladies et les décès au cours des cent dernières années, mais aussi que, dans le même temps, cette branche des soins de santé est passée de la médecine « artisanale » à une science hautement innovante utilisant les techniques les plus modernes de la génétique, de l'immunologie, de la chimie et de la pharmacologie<sup>105</sup>.

Pourtant, il nous reste encore des défis majeurs à relever<sup>1</sup>. Si nous voulons atteindre tous ceux qui doivent bénéficier des vaccinations, chaque pays et organisation internationale concernée par la santé devra faire de la vaccination une priorité absolue. Outre l'augmentation du financement structurel de la recherche sur les vaccins, les vaccins prioritaires devront être mieux répartis, surtout dans les pays qui ne disposent pas d'infrastructures et de moyens suffisants à cette fin. Cela nécessitera du leadership des décideurs politiques, de la bonne volonté de l'industrie des vaccins et de l'industrie pharmaceutique et de la créativité des chercheurs, des médecins et des professionnels de la santé.

Les programmes de vaccination peuvent gagner en efficacité s'ils tiennent compte du contexte local, des besoins spécifiques, des particularités culturelles et des conditions caractéristiques des populations vulnérables. Cela nécessite une microplanification, une approche adaptative et des efforts novateurs pour intégrer les programmes de vaccination de manière réfléchie dans les soins de santé, l'enseignement et les soins aux personnes âgées. Nos propres programmes de vaccination des enfants et des jeunes, intégrés dans l'enseignement par le biais des CLB, démontrent qu'une approche intégrée de la vaccination dans des secteurs spécifiques en dehors des soins de santé peut être couronnée de succès. Ils atteignent des taux de vaccination élevés. Un

autre exemple est celui des maisons de repos et de soins qui atteignent une couverture vaccinale beaucoup plus élevée pour la grippe saisonnière annuelle que les personnes âgées qui continuent à habiter chez elles.

Il est nécessaire d'atteindre des taux de vaccination élevés pour obtenir une immunité de groupe. Cela protège également les personnes qui - pour quelle que raison que ce soit - ne sont pas (ou ne peuvent pas être) vaccinées. La vaccination est donc une forme de solidarité envers les personnes vulnérables. Nous devons également faire connaître davantage ce concept au grand public.

Nous touchons ici au domaine d'action le plus sensible : renforcer la confiance dans les vaccinations. Malgré les nombreux succès des vaccinations, le public se méfie de plus en plus des vaccins. Ce phénomène est remarquable et peut être dû à plusieurs facteurs. Nous n'en avons parlé que superficiellement dans ce dossier, car ce thème fait déjà l'objet de nombreux ouvrages. Si nous voulons augmenter (ou du moins maintenir) les taux de vaccination actuels, tant dans notre pays que dans le monde entier, nous devons tenir compte bien davantage des réalités sociales, historiques et politiques au sein des différents groupes cibles. Le simple fait d'informer ne suffit pas à contrecarrer la réticence des personnes à se faire vacciner à temps. Cela nécessitera un nouveau langage et un nouveau modèle d'engagement avec le public. Cela commence par une meilleure écoute et une réponse rapide et adéquate aux préoccupations, aux questions, aux incertitudes et aux fausses vérités.

Cette nouvelle relation avec le public implique également la mise en place de capacités locales, communautaires et citoyennes, l'adoption de la communication numérique et l'engagement de nouveaux partenaires. Pour y parvenir, nous devons nous montrer créatifs. Par exemple, face à l'hésitation entourant la vaccination contre la polio, le soutien des leaders religieux et traditionnels a été d'une aide inestimable. Dans certains pays européens, l'utilisation des médias sociaux par les adolescentes et les influenceuses a eu un effet positif sur l'adoption de la vaccination contre le PVH. Cela peut fonctionner, mais demande un effort différent de celui auquel nous sommes habitués aujourd'hui.

Nous clôturons ce dossier par les mots du prof. dr. Peter Piot avec lesquels nous avons commencé : « La vaccination a peut-être été le meilleur investissement dans le domaine de la santé par le passé. Elle doit continuer à être l'un des meilleurs investissements à l'avenir. Cela ne peut se faire qu'en réservant une priorité permanente à la vaccination dans la recherche, dans l'industrie, dans la santé publique et dans la société. »

Et cela signifie que chacun y a une part de responsabilité.





# Références

- 1 Piot P, Larson HJ, O'Brien KL, N'kengasong J, Ng E, Sow S, Kampmann B. Immunization : vital progress, unfinished agenda. *Nature*. 2019 Nov;575(7781):119-129. doi: 10.1038/s41586-019-1656-7.
- 2 Organisation mondiale de la santé. Vaccines and Diseases. <https://www.who.int/immunization/diseases/en/>, août 2020.
- 3 Akkaya M, Quack K, Pierce SK. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr;20(4):229-238. doi: 10.1038/s41577-019-0244-2.
- 4 Engelen F. De bijzondere geschiedenis van het vaccin. *EOS Wetenschap*. 13 avril 2020.
- 5 Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969 Apr;89(4):405-21. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120954.
- 6 Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief History and Characterization of Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Dec 16;23(3):189-95. doi: 10.1128/CVI.00609-15.
- 7 Gouvernement flamand. Programme de vaccination de base. <https://www.laatjevaccineren.be/basisvaccinatieschema>
- 8 Munoz FM, Van Damme P, Dinleyici E, Clarke E, Kampmann B, Heath PT, Levy O, Leuridan E, Cutland C, Sobanjo-Ter Meulen A, Marchant A. The Fourth International Neonatal and Maternal Immunization Symposium (INMIS 2017): Toward Integrating Maternal and Infant Immunization Programs. *mSphere*. 2018 Nov 7;3(6):e00221-18. doi: 10.1128/mSphere.00221-18.
- 9 Gouvernement flamand. Vaccins et maladies. <https://www.laatjevaccineren.be/ziektes>
- 10 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Pays-Bas. Protéger contre les maladies infectieuses. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/infectieziekten>
- 11 Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, Crowcroft NS. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):e420-e428. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9.
- 12 Parlement flamand et viWTA. Dossier 15. Een prik voor het leven. 2008.
- 13 Lernout T, Theeten H, Leuridan E, Van Damme P. Do vaccines save lives? Yes they do! *Acta Med Port*. 2014 Mar-Apr;27(2):160-2.
- 14 World Health Organization (WHO) Poliomyelitis. <https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis>
- 15 The Centers for Disease Control and Prevention. Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. *JAMA*. 1999 Apr 28;281(16):1482-3.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Apr 2;48(12):243-8.
- 17 Organisation mondiale de la santé. Plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020 [https://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/en/](https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/) (2013).
- 18 Fondation Bill & Melinda Gates. The Goalkeepers Report <https://www.gatesfoundation.org/goalkeepers/report> (2018).
- 19 Organisation mondiale de la santé. Children: reducing mortality. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>
- 20 Reed G, Galindo MA. Cuba's National Immunization Program. *MEDICC Review*, 2007 Fall, 9 (1): 5-7.
- 21 Ambrón LL, Torres LIE, Carreras AP, Santana BMG, Sardiña MÁG, Aguirre SR, Fuentes AT. Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016 [Cuban experience in immunization, 1962-2016] [Experiência cubana em imunização, 1962-2016]. *Rev Panam Salud Pública*. 2018 Apr 24;42:e34. Spanish. doi: 10.26633/RPSP.2018.34.
- 22 Hammit LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, Bwanaali T, Mumbo E, Kamau T, Sharif SK, Scott JA. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Health*. 2014 Jul;2(7):e397-405. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70224-4.

- 23 Ojal J, Flasche S, Hammit LL, Akech D, Kiti MC, Kamau T, Adetifa I, Nurhonen M, Scott JAG, Auranen K. Sustained reduction in vaccine-type invasive pneumococcal disease despite waning effects of a catch-up campaign in Kilifi, Kenya: A mathematical model based on pre-vaccination data. *Vaccine*. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4561-4568. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.019.
- 24 Gessner BD, Kaslow D, Louis J, Neuzil K, O'Brien KL, Picot V, Pang T, Parashar UD, Saadatian-Elahi M, Nelson CB. Estimating the full public health value of vaccination. *Vaccine*. 2017 Nov 1;35(46):6255-6263. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.048.
- 25 Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Brenzel L, Walker DG. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011-20. *Health Aff (Millwood)*. 2016 Feb;35(2):199-207. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1086.
- 26 Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, Mirelman A, Franklin H, Friberg IK, Tam Y, Walker N, Clark A, Ferrari M, Suraratdecha C, Sweet S, Goldie SJ, Garske T, Li M, Hansen PM, Johnson HL, Walker D. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ*. 2017 Sep 1;95(9):629-638. doi: 10.2471/BLT.16.178475.
- 27 Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, Lee BW, Lolekha S, Peltola H, Ruff TA, Santosham M, Schmitt HJ. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ*. 2008 Feb;86(2):140-6. doi: 10.2471/blt.07.040089.
- 28 Vandermeulen C, Hoppenbrouwers K, Roelants M, Theeten H, Braeckman T, Maertens K, Blaizot S, Van Damme P. Studie van de vaccinatiegraad in Vlaanderen. 2016. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Vaccinatiegraadstudie%202016.pdf>
- 29 Devos C, Cordon A, Lefèvre M, Obyn C, Renard F, Bouckaert N, Gerkens S, Maertens de Noordhout C, De-vleeschauwer B, Haelterman M, Léonard C, Meeus P. Performance of the Belgian health system – report 2019 – Supplement. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2020. p. 379-385. KCE Reports 313S. D/2020/10.273/36.
- 30 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Bijwerkingen van vaccinaties. <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/bijwerkingen>
- 31 Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 2019 Sep 24;4:39. doi: 10.1038/s41541-019-0132-6.
- 32 Schenk J, Abrams S, Theeten H, Van Damme P, Beutels P, Hens N. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Sept 1. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30442-4
- 33 Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ*. 2004 Jan;82(1):16-23. Epub 2004 Feb 26.
- 34 Jorba J, Diop OM, Iber J, Henderson E, Zhao K, Sutter RW, Wassilak SGF, Burns CC. Update on Vaccine-Derived Polioviruses - Worldwide, January 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Oct 26;67(42):1189-1194. doi: 10.15585/mmwr.mm6742a5.
- 35 Van Damme P, De Coster I, Revets H, Bandyopadhyay AS. Poliopolis. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):115. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31516-8.
- 36 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Mazelen in Nederland en in Europa. <https://www.rivm.nl/mazelen/mazelen-in-nederland> et <https://www.rivm.nl/mazelen/mazelen-in-europa>
- 37 Sciensano. Tussentijdse analyse mazelen in België. 1/1-30/09/2019. <https://www.sciensano.be/nl/biblio/tussentijdse-analyse-mazelen-belgie-1-1-30-09-2019>
- 38 Larson HJ. *Stuck – how vaccine rumours start, and why they don't go away*. Oxford University Press. 2020.
- 39 Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 Mar;15(3):149-59. doi: 10.1038/nri3802.

- 40 Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- 41 Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012 Mar;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
- 42 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- 43 Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):1018-28. doi: 10.1056/NEJMoa063842.
- 44 Ulmer JB, Valley U, Rappuoli R. Vaccine manufacturing: challenges and solutions. *Wet Biotechnol*. 2006 Nov;24(11):1377-83. doi: 10.1038/nbt1261.
- 45 Kay E, Cuccui J, Wren BW. Recent advances in the production of recombinant glycoconjugate vaccines. *NPJ Vaccines*. 2019 May 1;4:16. doi: 10.1038/s41541-019-0110-z.
- 46 Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K. Handboek vaccinaties. Theorie en uitvoeringspraktijk. Van Gorcum Uitgeverij. 2011.
- 47 HogenEsch H, O'Hagan DT, Fox CB. Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: you might just get what you want. *NPJ Vaccines*. 2018 Oct 10;3:51. doi: 10.1038/s41541-018-0089-x.
- 48 Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med*. 2013 Dec;19(12):1597-608. doi: 10.1038/nm.3409.
- 49 Porter KR, Raviprakash K. DNA Vaccine Delivery and Improved Immunogenicity. *Curr Issues Mol Biol*. 2017;22:129-138. doi: 10.21775/cimb.022.129.
- 50 Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):313-29. doi: 10.1586/14760584.2016.1124762.
- 51 Fuller DH, Berglund P. Amplifying RNA Vaccine Development. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2469-2471. doi: 10.1056/NEJMcibr2009737.
- 52 Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630.
- 53 Gouglas D, Thanh Le T, Henderson K, Kaloudis A, Danielsen T, Hammersland NC, Robinson JM, Heaton PM, Røttingen JA. Estimating the cost of vaccine development against epidemic infectious diseases: a cost minimisation study. *Lancet Glob Health*. 2018 Dec;6(12):e1386-e1396. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30346-2.
- 54 Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature*. 2008 Jun 12;453(7197):840-2. doi: 10.1038/453840a.
- 55 Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI). New vaccines for a safer world. [www.cepi.net](http://www.cepi.net)
- 56 Kaslow DC, Black S, Bloom DE, Datla M, Salisbury D, Rappuoli R. Vaccine candidates for poor nations are going to waste. *Nature*. 2018 Dec;564(7736):337-339. doi: 10.1038/d41586-018-07758-3.
- 57 Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, Carroll MW, Dean NE, Diatta I, Doumbia M, Draguez B, Duraffour S, Enwere G, Grais R, Gunther S, Gsell PS, Hossmann S, Wattle SV, Kondé MK, Kéita S, Kone S, Kuisma E, Levine MM, Mandal S, Maugé T, Norheim G, Riveros X, Soumah A, Trelle S, Vicari AS, Røttingen JA, Kieny MP. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):505-518. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32621-6.
- 58 Anywaine Z, Whitworth H, Kaleebu P, Praygod G, Shukarev G, Manno D, Kapiga S, Grosskurth H, Kalluvya S, Bockstal V, Anumendem D, Luhn K, Robinson C, Douoguih M, Watson-Jones D. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccination Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Uganda and Tanzania. *J Infect Dis*. 2019 Jun 5;220(1):46-56. doi: 10.1093/infdis/jiz070.
- 59 Mutua G, Anzala O, Luhn K, Robinson C, Bockstal V, Anumendem D, Douoguih M. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccine Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Nairobi, Kenya. *J Infect Dis*. 2019 Jun 5;220(1):57-67. doi: 10.1093/infdis/jiz071.

- 60 Schoofs N. Half Miljoen Congolezen krijgen gratis Belgisch ebolavaccin. De Standaard, 6 novembre 2019.
- 61 Findlow J. Vaccines for the prevention of meningococcal capsular group B disease: What have we recently learned? *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(1):235-8. doi: 10.1080/21645515.2015.1091131.
- 62 Agentschap Zorg en Gezondheid. Vaccination contre le rotavirus. [https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinatie\\_tegen\\_rotavirus\\_08072013.pdf](https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinatie_tegen_rotavirus_08072013.pdf)
- 63 Gavi, l'Alliance du Vaccin. [www.gavi.org](http://www.gavi.org)
- 64 Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jun 28;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
- 65 VIB Fact Series Grippe. <https://www.yumpu.com/nl/document/read/31159666/facts-series-griep-vib>
- 66 Sciensano. La grippe, en chiffres. <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/influenza/chiffres>
- 67 Yamayoshi S, Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med.* 2019 Feb;25(2):212-220. doi: 10.1038/s41591-018-0340-z.
- 68 Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre la grippe saisonnière. Saison hivernale 2020-2021. Mai 2020. CSS n° 9581.
- 69 Centers for Disease Control and Prevention. Flublok seasonal influenza (flu) vaccine. CDC [https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa\\_flublok-vaccine.htm](https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm) (2017).
- 70 Paules CI, Marston HD, Eisinger RW, Baltimore D, Fauci AS. The Pathway to a Universal Influenza Vaccine. *Immunity.* 2017 Oct 17;47(4):599-603. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.007.
- 71 Rajão DS, Pérez DR. Universal Vaccines and Vaccine Platforms to Protect against Influenza Viruses in Humans and Agriculture. *Front Microbiol.* 2018 Feb 6;9:123. doi: 10.3389/fmicb.2018.00123.
- 72 Wei CJ, Crank MC, Shiver J, Graham BS, Mascola JR, Nabel GJ. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Apr;19(4):239-252. doi: 10.1038/s41573-019-0056-x. Epub 2020 Feb 14.
- 73 Neiryneck S, Deroo T, Saelens X, Vanlandschoot P, Jou WM, Fiers W. A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein. *Nat Med.* 1999 Oct;5(10):1157-63. doi: 10.1038/13484.
- 74 El Bakkouri K, Descamps F, De Filette M, Smet A, Festjens E, Birkett A, Van Rooijen N, Verbeek S, Fiers W, Saelens X. Universal vaccine based on ectodomain of matrix protein 2 of influenza A: Fc receptors and alveolar macrophages mediate protection. *J Immunol.* 2011 Jan 15;186(2):1022-31. doi: 10.4049/jimmunol.0902147.
- 75 Kolpe A, Schepens B, Fiers W, Saelens X. M2-based influenza vaccines: recent advances and clinical potential. *Expert Rev Vaccines.* 2017 Feb;16(2):123-136. doi: 10.1080/14760584.2017.1240041.
- 76 Tao W, Hurst BL, Shakya AK, Uddin MJ, Ingrole RS, Hernandez-Sanabria M, Arya RP, Bimler L, Paust S, Tarbet EB, Gill HS. Consensus M2e peptide conjugated to gold nanoparticles confers protection against H1N1, H3N2 and H5N1 influenza A viruses. *Antiviral Res.* 2017 May;141:62-72. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.021.
- 77 Saelens X. The Role of Matrix Protein 2 Ectodomain in the Development of Universal Influenza Vaccines. *J Infect Dis.* 2019 Apr 8;219(Suppl\_1):S68-S74. doi: 10.1093/infdis/jiz003.
- 78 Ramos EL, Mitcham JL, Koller TD, Bonavia A, Usner DW, Balaratnam G, Fredlund P, Swiderek KM. Efficacy and safety of treatment with an anti-m2e monoclonal antibody in experimental human influenza. *J Infect Dis.* 2015 Apr 1;211(7):1038-44. doi: 10.1093/infdis/jiu539.
- 79 Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Oct 1;1:15035. doi: 10.1038/nrdp.2015.35.
- 80 Sciensano. Le VIH et le sida en Belgique. <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/vih-et-sida/chiffres-0>.
- 81 Sasse A, Deblonde J, Jamine D, Van Beckhoven D. Epidemiologie van aids en hiv-infecties in België. Toestand op 31 december 2017. Sciensano. <https://www.sciensano.be/nl/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2017>
- 82 UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- 83 Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Mar 16;10(4):279-90. doi: 10.1038/nrmicro2747.
- 84 Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emami EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature.* 1995 Jan 12;373(6510):117-22. doi: 10.1038/373117a0.

- 85 Overbaugh J, Bangham CR. Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. *Science*. 2001 May 11;292(5519):1106-9. doi: 10.1126/science.1059128.
- 86 Shankarappa R, Margolick JB, Gange SJ, Rodrigo AG, Upchurch D, Farzadegan H, Gupta P, Rinaldo CR, Learn GH, He X, Huang XL, Mullins JL. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol*. 1999 Dec;73(12):10489-502. doi: 10.1128/JVI.73.12.10489-10502.1999.
- 87 Piantadosi A, Chohan B, Panteleeff D, Baeten JM, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Overbaugh J. HIV-1 evolution in gag and env is highly correlated but exhibits different relationships with viral load and the immune response. *AIDS*. 2009 Mar 13;23(5):579-87. doi: 10.1097/QAD.0b013e328328f76e.
- 88 Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull*. 2001;58:19-42. doi: 10.1093/bmb/58.1.19.
- 89 Haynes BF, Bradley T. Broadly Neutralizing Antibodies and the Development of Vaccines. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2419-20. doi: 10.1001/jama.2015.2427.
- 90 Hansen SG, Piatak M Jr, Ventura AB, Hughes CM, Gilbride RM, Ford JC, Oswald K, Shoemaker R, Li Y, Lewis MS, Gilliam AN, Xu G, Whizin N, Burwitz BJ, Planer SL, Turner JM, Legasse AW, Axthelm MK, Nelson JA, Früh K, Sacha JB, Estes JD, Keele BF, Edlefsen PT, Lifson JD, Picker LJ. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. *Nature*. 2013 Oct 3;502(7469):100-4. doi: 10.1038/nature12519.
- 91 Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Prensri N, Namwat C, de Souza M, Adams E, Benenson M, Gurunathan S, Tartaglia J, McNeil JG, Francis DP, Stablein D, Birx DL, Chunsuttiwat S, Khamboonruang C, Thongcharoen P, Robb ML, Michael NL, Kunasol P, Kim JH; MOPH-TAVEG Investigators. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009 Dec 3;361(23):2209-20. doi: 10.1056/NEJMoa0908492.
- 92 Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, Zolla-Pazner S, Tomaras GD, Alam SM, Evans DT, Montefiori DC, Karnasuta C, Sutthent R, Liao HX, DeVico AL, Lewis GK, Williams C, Pinter A, Fong Y, Janes H, DeCamp A, Huang Y, Rao M, Billings E, Karasawas N, Robb ML, Ngaay V, de Souza MS, Paris R, Ferrari G, Bailer RT, Soderberg KA, Andrews C, Berman PW, Frahm N, De Rosa SC, Alpert MD, Yates NL, Shen X, Koup RA, Pitisuttithum P, Kaewkungwal J, Nitayaphan S, Rerks-Ngarm S, Michael NL, Kim JH. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1275-86. doi: 10.1056/NEJMoa1113425.
- 93 AVAC, Global Advocacy for HIV Prevention. Trial design in focus. <https://www.avac.org/blog/trial-design-focus>.
- 94 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. NCBI Reference Sequence: NC\_045512.2. [www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC\\_045512](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_045512)
- 95 Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- 96 Sciensano Fact Sheet COVID-19 disease (SARS-CoV-2 virus). 14 June 2020, Version 5. [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_fact\\_sheet\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf)
- 97 Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinat J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1967-76. doi: 10.1056/NEJMoa030747.
- 98 Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, Zhu J, Zhang Q, Wu J, Liu L. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):595-601. doi: 10.1002/jmv.25726
- 99 Sciensano. COVID-19 - Bulletin épidémiologique du 17 novembre 2020.
- 100 Organisation mondiale de la santé (OMS). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- 101 Roelens T, Cockx R, Fluit A. De race naar het vaccin. *De Tijd*. 3 septembre 2020.
- 102 Janssen. The Road to a Vaccine. <https://www.janssen.com/belgium/fr/covid19>
- 103 Site Web de BioNTech, COVID-19. <https://biontech.de/covid-19>
- 104 Sertyn P, Eckert M. De eindspurt naar het coronavaccin. *De Standaard*. 5 septembre 2020.



Ce dossier a été rendu possible grâce aux précieuses contributions de nombreuses personnes. Nous remercions tout particulièrement Peter Piot (London School of Hygiene & Tropical Medicine), Luc Debruyne (CEPI), Xavier Saelens (VIB-UGent Center for Medical Biotechnology), Mark Stoops (médecin généraliste à Kasterlee) et Fabien Thery (VIB-UGent Center for Medical Biotechnology) pour leur temps et leur expertise.

La **recherche fondamentale dans les sciences de la vie**, c'est l'activité principale du VIB. Le VIB est un institut de recherche indépendant où quelque 1 500 scientifiques de haut niveau, belges et étrangers, mènent des recherches fondamentales révolutionnaires. Ils repoussent ainsi les limites de nos connaissances sur les mécanismes moléculaires qui régulent le fonctionnement du corps humain, des plantes et des micro-organismes.

Grâce à une étroite collaboration avec les universités flamandes UGent, KU Leuven, UAntwerpen, Vrije Universiteit Brussel et UHasselt, et à un solide programme d'investissement, le VIB réunit l'expertise scientifique collective de tous ses groupes de recherche dans un seul institut. Les résultats de ces recherches se traduisent par un transfert de technologie en applications concrètes pour la société, telles que de nouveaux diagnostics, médicaments, méthodes de traitement et innovations agricoles. Ces applications sont souvent développées par de jeunes entreprises start-up issues du VIB ou par le biais d'une collaboration avec des entreprises existantes. De cette manière, des emplois supplémentaires sont également créés et nous faisons le lien entre la recherche et l'esprit d'entreprise.

Le VIB participe en outre activement au débat public sur la biotechnologie en développant et en diffusant des informations scientifiquement fondées.

Plus d'informations sur [www.vib.be](http://www.vib.be).

---

## VIB

Rijvisschestraat 120

9052 Gand

Belgique

Tél. +32 9 244 66 11

Fax +32 9 244 66 10

[info@vib.be](mailto:info@vib.be)

Plus d'informations sur [www.vib.be](http://www.vib.be)

R.E. Jo Bury, Rijvisschestraat 120, 9052 Gand, Belgique - D/2019/12.267/4