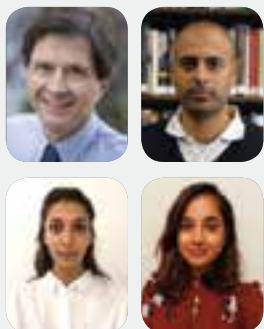


ÉTABLIR L'IMPORTANCE DES VACCINS CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL DANS LA PRÉVENTION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS

PROFESSEUR DAVID HEYMANN CBE, CHEF ET SENIOR FELLOW, CENTRE ON GLOBAL HEALTH SECURITY, CHATHAM HOUSE ;
DR OSMAN DAR, DIRECTEUR DE PROJET, ONE HEALTH PROJECT, CENTRE ON GLOBAL HEALTH SECURITY, CHATHAM HOUSE ;
AFIFAH RAHMAN-SHEPHERD, ANALYSTE EN RECHERCHE, CENTRE ON GLOBAL HEALTH SECURITY, CHATHAM HOUSE ;
 ET **NABILA SHAIKH**, ASSISTANTE EN RECHERCHE, CENTRE ON GLOBAL HEALTH SECURITY, CHATHAM HOUSE



Il est urgent d'envisager et de mettre au point des solutions à long terme, durables, qui tiennent compte des déterminants complexes de la RAM dans les secteurs humain, animal et environnemental. Les vaccins représentent l'une de ces solutions, mais leurs avantages potentiels pour la santé et l'économie restent largement sous-explorés.

En 2017, le Centre on Global Health Security à Chatham House a organisé une réunion pour examiner les connaissances et les actions en cours sur le rôle des vaccins dans la lutte contre la RAM, et pour examiner les questions liées à la modélisation de la manière dont leur valeur, par rapport à cet objectif, pourrait être établie. Une deuxième réunion est prévue en 2018 pour examiner plus spécifiquement le rôle et l'impact potentiel des vaccins vétérinaires dans la réduction du fardeau mondial de la RAM.

La résistance aux antimicrobiens (RAM) – mécanisme par lequel un agent pathogène s'adapte de façon à rendre un médicament utilisé contre lui inefficace – est un processus naturel qui existe depuis aussi longtemps que l'usage des antimicrobiens. La capacité d'un agent pathogène à développer une résistance a évolué, c'est un moyen pour survivre aux agressions environnementales qui se déclenche en réponse à l'utilisation et à l'action des antimicrobiens (1). L'accélération de l'apparition et de la propagation de la RAM est attribuée à l'utilisation inappropriée d'agents antimicrobiens dans le secteur agricole, dans la santé (chez l'homme et l'animal), et dans le secteur de l'environnement (2). La complexité de ce problème de santé mondiale, où s'entremêlent disciplines, secteurs et populations du monde entier, a nécessité des approches et des recommandations sur de multiples fronts pour lutter contre la RAM, de plus en plus au premier plan des discussions politiques internationales et des programmes de santé mondiaux depuis dix ans (3,4).

Bien que les vaccins aient été reconnus comme faisant partie de la solution – en 2015 dans le Plan d'Action mondial sur la RAM de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et en 2017 par le Plan d'action « Une Seule Santé » de la Commission européenne contre la RAM, par exemple – on

a très insuffisamment exploré leur impact potentiel dans la prévention de la RAM et la diminution du fardeau des infections pharmaco-résistantes (5,6).

Au niveau politique, on s'est donné comme principal objectif de tenter de prolonger l'utilisation des antibiotiques en renforçant les mesures de sensibilisation et de surveillance, en améliorant les pratiques d'hygiène et d'assainissement, en encourageant la mise au point de nouveaux outils de diagnostic et d'antibiotiques, et en modifiant les habitudes de prescription et de consommation d'antimicrobiens dans les secteurs de la santé humaine et animale (7,8). Le maintien de cette orientation est d'une grande importance, mais ne devrait pas définir le problème et la solution autour des antimicrobiens de telle sorte que les options alternatives en termes de recherche développement (R-D) soient négligées. En 2016, environ 500 millions de dollars de nouveaux fonds ont été alloués à la RAM à partir de 13 initiatives nouvelles ou pré-existantes avec pour principal objectif d'accélérer la mise au point de nouveaux antibiotiques (9).

Or, les nouveaux médicaments sont confrontés au même processus évolutif qui a conduit à la résistance pour les médicaments actuels, et la majorité de ceux qui sont actuellement en cours d'élaboration sont simplement des

modifications de classes de médicaments existantes et, par conséquent, « insuffisantes pour atténuer la menace de RAM » (10,11). Il est nécessaire d'innover, non seulement en établissant les meilleures pratiques en matière d'utilisation des antimicrobiens dans les secteurs de la santé humaine et animale, mais aussi en examinant l'étendue des solutions pratiques et rentables de R-D qui peuvent réduire la dépendance aux antibiotiques dans les deux secteurs. Les vaccins sont l'une de ces solutions potentiellement rentables.

Les vaccins pour le contrôle de la RAM

Le potentiel des vaccins dans la lutte contre la RAM chez l'homme est triple :

Premièrement, les vaccins existants peuvent prévenir les infections qui nécessiteraient autrement des médicaments antimicrobiens ;

Deuxièmement, les vaccins existants peuvent réduire la prévalence des infections primaires virales qui sont souvent traitées de manière inappropriée par des antibiotiques et qui peuvent également donner lieu à des infections secondaires nécessitant un traitement antibiotique ;

Troisièmement, la mise au point et l'utilisation de vaccins nouveaux ou améliorés peuvent prévenir des maladies qui deviennent de plus en plus difficiles à soigner, ou qui sont en fait incurables du fait de la RAM (7,12). De même, chez les animaux, les vaccins antibactériens préviennent les infections qui, autrement, nécessiteraient un traitement antimicrobien ; pour les vaccins antiviraux, l'effet positif sur l'utilisation des antimicrobiens est obtenu par la prévention des maladies virales et du risque associé d'infections bactériennes secondaires. Il existe un certain nombre de mécanismes par lesquels les vaccins peuvent réduire le fardeau de la RAM chez l'homme et les animaux, mais tous partent du principe qu'une infection évitée par la vaccination est « un cas pour lequel, par définition, le fardeau de la RAM est réduit, la nécessité d'une antibiothérapie est éliminée et le risque de résultats médiocres est évité » (7).

Panorama de la vaccination chez l'homme

Le rapport O'Neill de 2016 contenait trois recommandations relatives au développement et à l'utilisation des vaccins : (i) utiliser plus largement les produits existants chez l'homme et l'animal, (ii) donner un nouvel élan à la recherche fondamentale et (iii) maintenir un marché viable pour les produits nécessaires.

Chez l'homme, Il existe des vaccins actuellement utilisés contre un certain nombre de maladies microbiennes couramment acquises dans la population générale, y compris la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type B (Hib) et *Streptococcus pneumoniae*, que l'on appelle

les Infections Acquises dans la Communauté (IAC) (7,8). Les vaccins conjugués ciblant ces maladies, en particulier Hib et *S. Pneumoniae*, ont considérablement réduit la prévalence mondiale des maladies bactériennes invasives où le risque de mortalité est le plus élevé, et, ce faisant, ont éliminé le besoin de traitement antimicrobien (13). Si le vaccin antipneumococcique est universellement déployé, on estime qu'environ 11,4 millions de jours d'utilisation d'antimicrobiens chez les enfants de moins de cinq ans seraient éliminés dans 75 pays à revenu faible et moyen, en plus de la prévention d'une surmortalité infantile (6,14). Toutefois, la couverture universelle de ces vaccins demeure un défi et varie selon que les pays sont à revenu faible ou élevé. À l'heure actuelle, le vaccin antipneumococcique est inclus dans 128 programmes nationaux de vaccination, mais la couverture mondiale pour les trois doses n'a atteint que 42 % en 2016 avec des disparités significatives selon le baromètre économique ; dans les pays à faible revenu, la couverture est de 68 % alors que dans les pays à revenu intermédiaire, elle est de 24 %.

La couverture mondiale de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC), définie comme la proportion d'enfants ayant reçu trois doses complètes de DTC, était de 86 % en 2016. Toutefois, un certain nombre de pays à faible revenu, tels que le Congo, le Guatemala et l'Irak, n'ont pas atteint leurs objectifs de vaccination pour plusieurs raisons, allant du sous-investissement, des conflits et des troubles civils, à l'apparition d'épidémies et à l'affaiblissement général des systèmes de santé. Les vaccins DTC et Hib sont typiquement utilisés en combinaison, ce qui permet d'atteindre des niveaux de couverture similaires dans les pays ayant des programmes nationaux de vaccination de routine, bien que la couverture mondiale du vaccin Hib soit toujours en retard, avec un taux de 64 %.

Dans le cas de pays à revenu élevé comme la Roumanie, l'Italie et la France, le taux de vaccination des maladies évitables par la vaccination a récemment baissé en raison du lobbying anti-vaccination, qui a provoqué une recrudescence des cas de rougeole et de tétanos et conduit à l'adoption de lois de vaccination obligatoire pour plus de dix maladies (15).

L'AMR Review de 2016 identifie trois autres catégories de vaccins susceptibles de prévenir la RAM : les vaccins destinés à prévenir les infections nosocomiales, qui sont souvent mortelles et pour lesquelles il n'existe pas actuellement de vaccins homologués, les vaccins destinés à prévenir les infections virales et les infections secondaires associées, et les vaccins destinés à prévenir les infections chez l'animal. Il faudrait élaborer une liste de priorités en matière de vaccination, qui soit fondée sur des données probantes, à même de faire une estimation quant à la valeur des vaccins par rapport au fardeau et au coût de la RAM dans différents

contextes géographiques et socio-économiques, ce besoin est reconnu (14). Cette tâche comporte plusieurs défis. Premièrement, comment définir et mesurer avec précision un tel impact d'un point de vue sanitaire et économique, en tenant compte des mécanismes directs et indirects par lesquels la vaccination peut avoir un effet sur la RAM (9). Un certain nombre de principes clés ont été adoptés pour faciliter l'établissement des priorités en matière de R-D sur les vaccins pour les animaux, en fonction de l'identification des infections bactériennes et non bactériennes les plus courantes et les plus importantes associées à l'utilisation des antibiotiques, en fonction des profils d'utilisation des antibiotiques en réponse à une indication syndromique ou à une maladie diagnostiquée, de la disponibilité des vaccins (et de leur efficacité) et de la possibilité que des vaccins nouveaux ou améliorés réduisent la nécessité d'un traitement antimicrobien. Ces principes, et le processus suivi pour établir une liste de vaccins prioritaires, constituent un modèle et un atout pour adoption dans le secteur de la santé humaine.

L'hétérogénéité des interactions entre les agents pathogènes et le corps humain, ainsi que la réponse aux vaccins et aux antimicrobiens actuels et potentiels, constituent un défi supplémentaire pour la mise au point de nouveaux vaccins. L'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué, le PCV7, en 2000 aux États-Unis a entraîné une baisse significative de l'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants vaccinés et les personnes âgées, mais elle a également contribué à l'émergence de nouveaux sérotypes contre lesquels le PCV7 n'a pas protégé (14). Ces interactions doivent être comprises et ciblées de manière appropriée, par exemple en considérant tous les sérotypes de pneumocoques dans la R-D de nouveaux vaccins, afin d'avoir un impact durable sur la RAM (14). L'utilisation plus systématique des vaccins bénéficierait d'outils de diagnostic fiables, rapides et peu coûteux sur les lieux d'intervention qui permettraient d'identifier rapidement les groupes de population à risque (9).

De plus, un certain nombre d'intervenants de divers secteurs du système de santé doivent s'engager et se motiver pour la R-D sur les vaccins. Ces complexités nécessitent une recherche plus poussée fondée sur des données probantes pour informer les décideurs et faire participer les principaux intervenants à une discussion sur la valeur des vaccins pour la RAM.

Le panorama de la vaccination chez l'animal

La RAM est une menace intersectorielle qui a de graves répercussions sur la santé et le bien-être des populations animales, ainsi que sur la sûreté et la sécurité des systèmes alimentaires mondiaux. Aux États-Unis, par exemple, « 70 % des antimicrobiens médicalement importants sont utilisés dans l'agriculture » (8,16). Il existe suffisamment de preuves

établissant un lien entre la consommation d'antibiotiques chez les animaux et la RAM chez l'homme pour recommander de « réduire immédiatement les quantités d'antimicrobiens utilisées en agriculture » (8).

Il est bien connu que les vaccins vétérinaires jouent un rôle important dans la protection de la santé animale, la santé publique, le bien-être des animaux et la production alimentaire (17). L'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) est fortement alignée sur les buts et objectifs stratégiques du Plan d'Action mondial de l'OMS sur la RAM, et a fait valoir que les vaccins vétérinaires représentent la contre-mesure médicale la plus rentable qui puisse être utilisée pour faire face à la menace de la RAM (18). Le Groupe ad hoc de l'OIE sur la Hiérarchisation des Maladies pour lesquelles les Vaccins pourraient Réduire l'Utilisation d'Antimicrobiens chez les Animaux a donné la priorité aux maladies des poulets, des porcs et des poissons pour lesquelles un vaccin nouveau ou amélioré pourrait avoir un effet maximal sur la réduction de l'utilisation d'antibiotiques (tableau 1) (18).

Il existe des vaccins vétérinaires commerciaux pour la majorité des agents pathogènes énumérés dans le tableau 1, bien que leur adoption et leur utilisation à grande échelle posent des défis majeurs ; notamment, selon le Groupe ad hoc de l'OIE, d'une population animale à l'autre, la couverture des souches pathogènes est limitée et le degré de protection croisée aussi... En outre, il y a des questions spécifiques à la vaccination et aux animaux, par exemple l'efficacité limitée du vaccin contre le virus de la grippe porcine (VGP) chez les porcelets et les difficultés pratiques liées à la vaccination massive de certaines des principales espèces de poissons en raison des complications liées à la sortie des poissons de l'eau, ce qui nécessite la manipulation et, dans certains cas, l'anesthésie, un personnel qualifié, du matériel spécialisé et des coûts d'application. Les stratégies de vaccination dans les industries norvégiennes du saumon et de la limande à queue jaune du Japon sont des exemples de réduction efficace de l'utilisation d'antibiotiques due à une augmentation de l'utilisation des vaccins dans la production de poisson. Chez les bovins, l'utilisation d'antimicrobiens la plus répandue est le traitement des mammites et des maladies virales dans la production de viande de veau, bien que les agents pathogènes nouveaux (ou ré-émergents) comme *Mycoplasma bovis* requièrent de nouvelles recherches sur les vaccins (17). Une deuxième réunion du Groupe ad hoc de l'OIE est prévue à la fin de 2018 pour discuter des vaccins hautement prioritaires pour les gros animaux d'élevage. Le Groupe a noté un certain nombre de lacunes dans les données lorsqu'il s'est agi de déterminer les domaines prioritaires pour la poursuite de la recherche vaccinale, par exemple l'absence d'une liste à jour de tous les vaccins disponibles autorisés sur le marché, les

Tableau 1: Liste des agents pathogènes primaires pour lesquels des vaccins nouveaux ou améliorés réduiraient sensiblement la nécessité d'utiliser des antibiotiques, tels qu'identifiés par le Groupe ad hoc de l'OIE

Animal	Syndrome principal	Pathogène
Poulets	Systémique (poulets de chair)	<i>Escherichia coli</i> infection du sac vitellin, aérosacculite, cellulite
	Systémique (éleveurs, pondeuses)	<i>Escherichia coli</i> (aérosacculite, cellulite) (salpingite et péritonite)
	Entérique (poulets de chair, éleveurs, pondeuses)	Coccidiose <i>Clostridium perfringens</i>
Porcs	Systémique (respiratoire)	<i>Streptococcus suis</i>
	Respiratoire	<i>Pasteurella multocida</i> (pour les maladies pulmonaires)
		<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
		Virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin (infections bactériennes secondaires)
		Virus de la grippe porcine (infections bactériennes secondaires)
	Entérique (sevrés / engraisés)	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Lawsonia intracellularis</i>
		Rotavirus (infections secondaires bactériennes)
Poissons	Bactérioses systémiques	<i>Aeromonas hydrophila</i> et autres espèces
	Bactérioses cutanées / maladie des taches rouges	<i>Pseudomonas spp.</i>

quantités d'antibiotiques utilisées pour différentes infections et l'incidence relative des différentes infections dans le monde. Ainsi, le Groupe s'est principalement appuyé sur les avis d'experts disponibles et non sur des données probantes étayées par une modélisation épidémiologique des coûts-avantages et du rapport coût-efficacité des stratégies de vaccination.

L'examen conjoint de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) des mesures prises dans l'UE pour réduire la nécessité et l'utilisation des antibiotiques a mis en lumière des défis plus généraux liés aux vaccins vétérinaires existants disponibles sur le marché. Les principales limites des vaccins vivants et modifiés atténués vivants sont liées au risque de retour potentiel à la virulence, qui peut être surmonté en utilisant la technologie de l'ADN pour ajouter plus d'une modification atténuante, par exemple le dernier vaccin à virus vivant modifié contre le virus BVD II, qui comporte deux modifications distinctes. Les vaccins autogènes, principalement utilisés chez le porc, la volaille et le poisson, sont dérivés des agents pathogènes spécifiques qui infectent un troupeau ou une horde et sont utilisés lorsqu'il n'existe aucun vaccin homologué contre l'agent pathogène

(ou sérotype) ou lorsque les vaccins existants sont jugés inefficaces. En dépit de leur utilisation répandue dans l'UE, les États membres présentent des différences considérables en ce qui concerne les conditions réglementaires de production et d'utilisation des vaccins autogènes ; des conflits surgissent entre les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication, qui spécifient qu'un seul lot de vaccins peut être produit à un moment donné dans une installation et la production individuelle de vaccins spécifiques à la horde. Si les réglementations ne peuvent pas être harmonisées dans toute l'UE, il existe un risque accru d'alimentation incontrôlée (et illégale) de fèces et/ou d'intestins d'animaux infectés à des animaux sains dans le même troupeau, appelée "back feeding", une pratique largement répandue et controversée aux États-Unis pour lutter contre les infections entériques chez les porcs (17). D'autre part, les vaccins DIVA – des vaccins qui différencient les animaux infectés des animaux vaccinés (DIVA) – constituent un exemple de mise au point de vaccins innovants qui répondent aux normes réglementaires sans compromettre le statut sanitaire du troupeau infecté et qui ont joué un rôle clé dans les stratégies d'éradication, par exemple la maladie d'Aujeszky en Allemagne, aux Pays-Bas, en Italie, en Espagne, au Portugal et en Irlande (17).

Conclusion

Malgré le nombre de vaccins vétérinaires existants, des études rigoureuses pour évaluer et documenter l'effet de la vaccination sur l'utilisation des antimicrobiens ont rarement été menées, sans parler de l'impact mesurable que cela pourrait avoir sur le fardeau mondial de la RAM (17). Il existe une lacune similaire dans la littérature sur le secteur de la santé humaine, en plus des défis persistants à la couverture universelle des vaccins contre les infections acquises dans la communauté. Démontrer le rapport coût-bénéfice des vaccins humains et vétérinaires demeure l'un des paramètres les plus critiques pour une application réussie dans les structures de santé humaine et les secteurs agricoles. Il s'agit d'un élément particulièrement crucial qui guide l'adoption des vaccins dans les pays à revenu faible ou moyen, où il n'existe souvent pas de système de réglementation solide pour appuyer les contrôles sur l'utilisation et la vente des antibiotiques, ce qui les rend souvent moins coûteux et donc d'accès plus facile que les vaccins.

Les progrès technologiques peuvent être sans conséquence étant donné les dépenses, le temps et la difficulté d'autoriser et d'enregistrer un vaccin nouveau ou amélioré. Cela permet inévitablement à de nombreux « vieux » vaccins, avec leurs limites, de rester sur le marché pendant de nombreuses années. En raison de ces coûts (financiers ou autres), le maintien d'une perspective économique dans l'argumentation en faveur d'une utilisation accrue des vaccins peut aider à attribuer des valeurs à la contribution des vaccins humains et vétérinaires à l'évitement de la RAM, et il est essentiel d'offrir des incitations politiques à la R-D et de soutenir leur utilisation. Le mécanisme innovant de Garantie de marché (Advance Market Commitment) adopté par GAVI (Global Vaccine Alliance Initiative) a accéléré le déploiement mondial du vaccin antipneumococcique et fournit un exemple d'approches alternatives pour encourager le développement et la production de vaccins. Les collaborations mondiales et régionales, telles que l'EMA et ses partenaires du Réseau européen de Réglementation des Médicaments qui mettent actuellement en œuvre un plan d'action conjoint visant à accroître la disponibilité des vaccins vétérinaires dans l'UE, et les partenariats avec le secteur privé sont de plus en plus nécessaires pour relever les défis exacerbés par les cloisonnements sectoriels et les différences contextuelles.

Pour s'attaquer à la RAM, il faudra un effort concerté à l'échelle mondiale pour combler les lacunes dans la base actuelle de connaissances et de données probantes, maximiser les ressources existantes et identifier les domaines les plus appropriés pour de nouveaux investissements. Une étape clé vers la réalisation de ces objectifs consiste à exploiter pleinement le potentiel des vaccins dans la santé humaine et

vétérinaire pour réduire le fardeau mondial de la RAM. ■

Professeur David Heymann, CBE, Chef et Senior Fellow, Centre on Global Health Security, Chatham House.

David Heymann est actuellement professeur d'épidémiologie des maladies infectieuses à la London School of Hygiene and Tropical Medicine ; Directeur du Centre on Global Health Security à Chatham House, Londres, et président de Public Health England, Royaume-Uni.

Auparavant, il a été directeur général adjoint de l'Organisation mondiale de la Santé pour la sécurité sanitaire et l'environnement et représentant du directeur général pour l'éradication de la poliomyélite.

Dr Osman Dar, directeur de projet, One Health Project, Centre on Global Health Security, Chatham House.

Osman Dar est membre du Collège royal des médecins (Edimbourg) et de la Faculté de santé publique du Collège royal des médecins (Londres).

À Chatham House, il est directeur du projet One Health du Centre on Global Health Security, terme générique qui recouvre le travail du Centre sur la résistance aux antimicrobiens, le bétail et le projet IDRAM.

Nabila Shaikh, Assistante en recherche, Centre on Global Health Security, Chatham House.

Nabila Shaikh est titulaire d'un Master ès sciences en Contrôle des maladies infectieuses de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, avec un intérêt particulier pour la résistance aux antimicrobiens; avant d'occuper son poste actuel d'Assistante de recherche à Chatham House, Nabila Shaikh a effectué des travaux de terrain dans le cadre du rapport du Centre de résistance aux antimicrobiens au Secrétariat pour la RAM de l'Organisation mondiale de la Santé.

Afifah Rahman-Shepherd, Analyste en recherche, Centre on Global Health Security, Chatham House.

Afifah Rahman-Shepherd est titulaire d'un Master ès sciences en Contrôle des maladies infectieuses de la London School of Hygiene and Tropical Medicine et, en tant qu'analyste de recherche, elle dirige et coordonne la recherche sur plusieurs projets en cours dans le domaine « Une seule santé ». Avant d'occuper ce poste, Afifah était impliquée dans l'activité Contrôle et investigation sur les épidémies de maladies infectieuses au Centre de Santé Globale, Institut Pasteur, Paris.