

Les effets non spécifiques des vaccins et leur rôle dans la prophylaxie de la démence. Quelles sont les implications pour les politiques de santé publique ?

Valentin-Veron Toma

Département d'anthropologie culturelle et sociale
Institut d'Anthropologie "Francisc I. Rainer" de l'Académie Roumaine
Bucarest, Roumanie
valitoma2001@yahoo.com

Résumé— Les études menées au cours des quarante-cinq dernières années ont apporté des preuves qui soutiennent l'hypothèse selon laquelle les vaccins courants ont des effets non spécifiques, étant efficaces dans la prévention de maladies autres que celles pour lesquelles ils ont été créés. Certaines recherches ont même montré que le BCG, le zona ou les vaccins contre la grippe peuvent réduire l'incidence de la démence. Cet article vise à répondre à la question de savoir si les preuves accumulées jusqu'à présent peuvent conduire à un changement dans les politiques publiques de prévention de la démence, et de la maladie d'Alzheimer en particulier. La conclusion est qu'il est encore trop tôt pour mettre en œuvre à grande échelle des politiques publiques allant dans ce sens.

Mots-clés— vaccination, effets positifs non spécifiques, facteur de protection, démence, politique fondée sur des données probantes, santé publique, soins de santé.

I. INTRODUCTION

Le fardeau mondial des maladies chroniques non transmissibles est immense. Selon l'OMS, les maladies non transmissibles (MNT) tuent 41 millions de personnes chaque année, soit 74 % de tous les décès dans le monde. Ceux-ci incluent les démences. Les données publiées en 2019 ont montré que 55,2 millions de personnes dans le monde vivaient avec la démence. La Région OMS du Pacifique occidental comptait le plus grand nombre de personnes atteintes de démence (20,1 millions), suivie par la Région européenne (14,1 millions) et les autres régions du monde [1]. Dans une statistique de 2021, la démence figurait parmi les 10 principales causes de décès aux côtés des maladies cardiovasculaires, du cancer, des accidents vasculaires cérébraux ou du diabète. Le nombre de cas de démence dans le monde augmente également, passant de 57 millions de personnes vivant avec diverses formes de la maladie à 153 millions d'ici 2050 [2]. Cependant, la pandémie de COVID-19 a aggravé la situation ; des études récentes indiquant que l'infection par le virus SARS-CoV-2 augmentera le risque de démence dans les décennies à venir, à l'instar des effets d'autres infections qui se sont accompagnées d'un syndrome post-viral chronique et suivi de l'apparition d'une démence de type Alzheimer [3].

Alors que l'objectif fixé en 2015, lors de la première conférence ministérielle de l'OMS sur l'action mondiale contre la démence, de concentrer les efforts de recherche sur la découverte d'un traitement capable d'inverser ou de guérir la démence, s'est avéré irréalisable, les recommandations les plus récentes se concentrent sur la réduction des risques modifiables qui conduisent à la démence. Une nouvelle étude, publiée cette année par la *Commission Lancet*, estime que près de 50 % des cas de démence dans le monde peuvent être évités ou retardés en améliorant 14 facteurs de risque modifiables [4]. Dans quelle mesure les facteurs de risque identifiés jusqu'à présent sont-ils modifiables est une question que certains auteurs considèrent qu'il vaut la peine de se poser [5]. Le problème est que le modèle étiopathogénique sur lequel repose toute la structure des recommandations en matière de politique de santé publique est celui de l'accumulation de bêta-amyloïde avec l'âge, ce qu'on appelle « l'hypothèse de la cascade

amyloïde » [6]. Cependant, ces dernières années, ce modèle a été critiqué et des hypothèses étiopathogéniques alternatives ont été proposées, comme l'hypothèse virale [7] ou, plus généralement, l'hypothèse infectieuse [8].

Ces connaissances proviennent des études menées au cours des trente dernières années et des débats intenses que ces hypothèses ont suscités dans la communauté scientifique [9]. L'avantage de cette approche est que, grâce à des études ciblées, tant les étiologies spécifiques (par exemple, le virus de la grippe ou le virus de l'herpès zoster) que les traitements spécifiques avec des agents antiviraux (par exemple, l'acyclovir contre l'infection aiguë par le virus de l'herpès) peuvent prévenir la chronicité de l'infection et réduit le risque de démence [9].

D'un autre côté, si la théorie des effets non spécifiques des vaccins classiques - ou recombinants - sur le système immunitaire est prise en compte, les bénéfices de la vaccination pourraient devenir évidents, ouvrant potentiellement de nouvelles voies aux politiques de santé publique et à la recherche sur la démence. Selon une contribution récente, les vaccinations systématiques des personnes âgées (p. ex. contre la grippe, le pneumocoque, le tétanos et la diphtérie, le zona, la tuberculose, la typhoïde) ont été associées à un risque réduit de maladie d'Alzheimer et d'autres démences [10].

La question posée dans cet article est la suivante : Compte tenu de l'accumulation de nouvelles études indiquant une corrélation entre l'administration de certains types de vaccins, tels que BCG, zona, grippe, etc., chez les adultes, existe-t-il des preuves suffisantes pour étayer une revue des stratégies de prévention de la démence et, en particulier, de la maladie d'Alzheimer dans les années à venir ? Le but de cet article est de présenter, de manière synthétique : a) les conclusions auxquelles sont parvenus les experts en vaccinologie et en immunologie concernant les preuves empiriques accumulées et b) les implications pour les stratégies de santé publique et les politiques nationales de santé concernant la réduction du risque de la démence grâce à l'utilisation généralisée de vaccins dont les effets positifs non spécifiques ont déjà été prouvés par une série d'études réalisées au cours des dix dernières années.

II. VACCINATION DES ADULTES ET REDUCTION DU RISQUE DE DEMENCE. QUELLES SONT LES PREUVES EMPIRIQUES ?

Les résultats d'études plus approfondies visant à déterminer si les vaccins systématiques destinés aux adultes jouent un rôle dans la réduction du risque de démence encouragent un certain optimisme. En 2022, [11] ont publié un article basé sur une revue systématique et une méta-analyse pour étudier l'association entre les vaccinations et le risque de démence. Ils ont mené une recherche approfondie dans PubMed et d'autres bases de données en ligne pour identifier des recherches originales comparant le risque de démence dans les populations vaccinées et non vaccinées. Ce processus approfondi a initialement récupéré 9.124 enregistrements et inclus 17 études avec 1.857.134 participants

dans leur analyse. L'examen systématique a montré que les vaccinations étaient associées à un risque de démence inférieur de 35 %. Leur étude a conclu que « les vaccinations de routine des adultes sont associées à une réduction significative du risque de démence et peuvent constituer une stratégie efficace pour la prévention de la démence » [11]. De plus, d'un point de vue plus général, [10] ont proposé de répondre à la question formulée dans le titre de leur article : « Les vaccinations influencent-elles le développement de la maladie d'Alzheimer ? ». Leur réponse semble être affirmative, et leur point de vue sur la question, plutôt optimiste : « Bien que des questions demeurent, la prépondérance des preuves à différents niveaux d'investigation - de la boîte de Petri aux modèles murins, en passant par les grandes études pharmaco-épidémiologiques-soutient l'existence d'un effet bénéfique des vaccinations non spécifiques sur le risque de maladie d'Alzheimer. Cet effet souligne le rôle de l'inflammation en tant que processus pathologique central et cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer [10]. Quelles sont les implications pour les politiques nationales de santé publique ?

III. IMPLICATIONS POUR LES POLITIQUES DE SANTÉ PUBLIQUE

Les auteurs d'une étude récente sur le rôle probable des vaccins anti-zona dans la prévention de la démence ont affirmé que : « L'administration du vaccin recombinant contre le zona pourrait bien être un moyen simple et peu coûteux de réduire le risque de maladie d'Alzheimer » [12]. La même conclusion a été tirée par les auteurs d'une étude systématique concernant le rôle de la vaccination dans la prévention de la démence : « La vaccination peut être une intervention peu coûteuse et accessible pour prévenir le déclin cognitif et mérite d'être intégrée dans la gestion des stratégies de prévention de la démence » [11]. Sur la base de ces conclusions, on peut affirmer que cette approche de la prévention peut s'avérer non seulement pratique mais également rentable si certaines conditions sont remplies. Parmi ces conditions, il y a la nécessité de mener des essais cliniques comparant les patients qui reçoivent le vaccin avec ceux qui reçoivent un placebo. Il s'agit du moyen le plus fiable de déterminer l'efficacité d'un vaccin. Il est également nécessaire de déterminer combien d'années l'effet peut durer et si nous devons vacciner les personnes à un plus jeune âge. Dans le même sens argumentatif, on trouve le commentaire de [11], qui ont soutenu que « des études prospectives et des expériences en laboratoire sont nécessaires pour clarifier la relation causale et les mécanismes sous-jacents de cette association » [11].

Le problème d'établir une relation causale entre l'administration de certains vaccins chez l'adulte et une diminution significative du risque de démence est que le recours aux essais cliniques randomisés (ECR) peut s'avérer extrêmement difficile dans le cas de ces pathologies qui évoluent progressivement sur plusieurs décennies. La recommandation est d'accepter l'idée selon laquelle les différences entre les études observationnelles et les ECR dans l'étude de l'impact de différents facteurs sur les résultats en matière de santé ne sont pas très grandes [4].

Dans ce contexte, on pourrait dire que puisque les résultats de plusieurs études observationnelles et quasi-expérimentales aboutissent à la même conclusion, établissant un rôle important des vaccins adultes dans la réduction du risque de démence, on peut provisoirement accepter l'idée que cette méthode de prévention mérite de devenir une priorité dans les recherches futures. On peut également affirmer qu'il s'agit d'une approche étayée par des preuves empiriques qui peut conduire à des politiques publiques visant à prévenir la démence à grande échelle. Une condition nous semble toutefois requise : dépasser le paradigme étiopathogénique de l'accumulation d'amyloïde comme seul mécanisme pathogène

de la maladie et accepter l'étiologie multifactorielle parmi les facteurs impliqués, y compris certains types d'agents pathogènes (virus et bactéries). Comme le soutient [6], nous avons besoin d'une théorie unifiée de la démence qui prenne en compte « toutes les découvertes clés, y compris la longue liste de facteurs de risque environnementaux et comportementaux bien connus, expliquant ainsi l'étiologie et la pathogenèse de cette maladie débilante » [6].

Une question se pose à ce moment-là : pouvons-nous nous attendre à ce que, dans le cas de la démence, au cours des cinq prochaines années, le mécanisme neuro-inflammatoire et le rôle causal de pathogènes spécifiques soient reconnus et largement acceptés et que la vaccination soit recommandée comme méthode de prophylaxie accessible et bon marché ? L'opinion exprimée par les auteurs de la *Commission Lancet* 2024 était qu'à l'heure actuelle, il est encore trop tôt pour envisager cette possibilité. Ils ont inclus la vaccination dans une section spéciale, ainsi que le sommeil, l'alimentation, les infections et l'inflammation systémique, pour lesquels les preuves sont encore insuffisantes. Ils ont même cité une étude de cohorte menée au Royaume-Uni sur la base des dossiers de 13,38 millions de patients de plus de 50 ans, qui ne rapportait aucun effet des vaccins sur la démence après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels [4]. Il est intéressant de noter ici le manque de références aux études sur l'efficacité du vaccin BCG dans la réduction du risque de démence publiées au cours des cinq dernières années [11].

Après cette section, les auteurs de la *Commission Lancet* ont déclaré que : « Les interventions qui aident à éviter l'infection, telles que les vaccinations, le lavage des mains (...), sont bonnes pour la santé générale mais leurs effets sur le risque de démence ne sont pas clairs » [4].

Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir la supériorité de la vaccination par rapport à d'autres types d'interventions. L'objectif des chercheurs dans ce domaine au cours de la prochaine décennie sera de réaliser des études vérifiant systématiquement l'hypothèse d'une neuroinflammation par des mécanismes inflammatoires non spécifiques. Leur rôle sera crucial en indiquant quels vaccins doivent être recommandés, quand et à quelles doses pour réduire de manière significative et durable le risque de démence. Dans une future édition révisée, des études coût-efficacité de la vaccination des adultes seront nécessaires pour inclure cette mesure dans le menu de l'OMS pour les interventions rentables en matière de santé mentale. Cependant, il est important de noter qu'il peut y avoir des défis ou des limites dans la mise en œuvre de la vaccination en tant que stratégie de prévention de la démence, tels que la disponibilité, l'acceptation et l'observance des vaccins, qui doivent être abordés dans les recherches futures.

CONCLUSIONS

L'examen non systématique de la littérature la plus récente, présentée dans cet article, évaluant le rôle des vaccins dans la réduction du risque de démence, suggère que, de manière générale, les résultats sont encourageants. À l'exception des études comme celle mentionnée ci-dessus au Royaume-Uni, les autres recherches, menées sur différents vaccins et sur des populations différentes, indiquent une corrélation incontestable qui ne peut être expliquée par la seule erreur systématique. Bien que certains auteurs estiment que l'hypothèse de l'accumulation de bêta-amyloïde est dépassée et s'est révélée infructueuse pour trouver des traitements efficaces, à partir de l'examen du rapport de la *Commission Lancet* 2024, ou de la stratégie de réduction des risques de démence de l'OMS, il est clair que ce modèle conceptuel reste central pour construire le programme de recherche dans les années à venir.

Bien que les preuves s'accumulent de plus en plus en faveur de la théorie infectieuse et du rôle de l'inflammation non spécifique du système nerveux dans le déclenchement de la cascade de neurodégénérescence qui contribue à l'établissement de tableaux cliniques de type démence, la communauté scientifique continue de considérer que les preuves sont insuffisantes. Cependant, il est urgent et vital de changer de perspective. Le rôle des vaccins dans la prévention de la démence reste à étayer par de nouvelles études systématiques qui dépasseront les limites des connaissances actuelles et s'ouvriront à des applications pratiques efficaces au niveau des politiques de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] World Health Organization. Global Status Report on the Public Health Response to Dementia. In: *Geneva World Heal Organ*, 251. (2021). <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>.
- [2] Chen, S., Cao, Z., Nandi, A., Counts, N., Jiao, L., Prettnner, K., Kuhn, M., Seligman, B., Tortorice, D., Vigo, D., Wang, C., & Bloom, D. E. (2024). The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: estimates and projections for 152 countries or territories. *The Lancet. Global health*, 12(9), e1534-e1543. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00264-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00264-X)
- [3] Sun, Z., Shi, C., & Jin, L. (2024). Mechanisms by Which SARS-CoV-2 Invades and Damages the Central Nervous System: Apart from the Immune Response and Inflammatory Storm, What Else Do We Know?. *Viruses*, 16(5), 663. <https://doi.org/10.3390/v16050663>
- [4] Livingston, G., Huntley, J., Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* (London, England), 404(10452), 572-628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
- [5] Bransby, L., Rosenich, E., Maruff, P., & Lim, Y. Y. (2024). How Modifiable Are Modifiable Dementia Risk Factors? A Framework for Considering the Modifiability of Dementia Risk Factors. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 11(1), 22-37. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.119>
- [6] Nehls M. (2016). Unified theory of Alzheimer's disease (UTAD): implications for prevention and curative therapy. *J. of molecular psychiatry*, 43. <https://doi.org/10.1186/s40303-016-0018-8>
- [7] Bruno, F., Abondio, P., Bruno, R., Ceraudo, L., Paparazzo, E., Citrigno, L., Luiselli, D., Bruni, A. C., Passarino, G., Colao, R., Maletta, R., & Montesanto, A. (2023). Alzheimer's disease as a viral disease: Revisiting the infectious hypothesis. *Ageing research reviews*, 91, 02068. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102068>
- [8] Piekut, T., Huria, M., Banaszek, N., Szejn, P., Dorszewska, J., Kozubski, W., & Predecki, M. (2022). Infectious agents and Alzheimer's disease. *Journal of integrative neuroscience*, 21(2), 73. <https://doi.org/10.31083/jjin2102073>
- [9] Ecamot, F., Boccardi, V., Calcagno, A., Franceschi, C., Fulop, T., Itzhaki, R. F., Michel, J. P., Panza, F., Rainero, I., Solfrizzi, V., Ticinesi, A., Veronese, N., & Maggi, S. (2023). Dementia, infections and vaccines: 30 years of controversy. *Aging clinical and experimental research*, 35(6), 1145-1160. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02409-8>
- [10] Bukhbinder, A. S., Ling, Y., Harris, K., Jiang, X., & Schulz, P.E. (2023). Do vaccinations influence the development of Alzheimer disease?. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 19(2), 2216625. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2216625>
- [11] Wu, X., Yang, H., He, S., Xia, T., Chen, D., Zhou, Y., Liu, J.,
- [12] Liu, M., & Sun, Z. (2022). Adult Vaccination as a Protective Factor for Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review of Population-Based Observational Studies. *Frontiers in immunology*, 13, 872542. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872542>
- [13] Taquet, M., Dercon, Q., Todd, J. A., & Harrison, P. J. (2024). The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. *Nature medicine*, 30(10), 2777-2781. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03201-5>