

Numéro 3  
février 1993

---

L'Initiative pour les Vaccins de l'Enfance (IVE ou, en anglais, CVI pour "Children's Vaccine Initiative") a été mise sur pied en 1991 par le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), le Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD), la Fondation Rockefeller, la Banque mondiale et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour susciter un engagement mondial en faveur de la mise au point d'une nouvelle génération de vaccins de l'enfance qui conféreraient une protection durable contre un large éventail de maladies de l'enfant tout en étant simples à administrer et d'un coût abordable.



## L'IVE est "à la crête d'une vague nouvelle" mais gare aux embûches!

Dans le No 2 de CVI FORUM (octobre 1992, pages 2 à 5), des représentants de l'UNICEF et du PEV se sont exprimés, en privilégiant l'"aval" ou le côté prestation de la vaccination. Dans l'entretien ci-après, Gustav Nossal, Président du Groupe consultatif scientifique d'experts du PVD et Directeur de l'Institut de recherche médicale Walter et Eliza Hall, à Melbourne (Australie), donne son point de vue dans une perspective plus "en amont", c'est-à-dire orientée vers la recherche fondamentale.

Une chance. Une porte entr'ouverte. Une carte de visite.

Avec un sourire aussi lumineux que le pays d'où il vient, le Professeur Gustav Nossal cherche l'image qui rendrait le mieux sa vision de l'IVE.

Le phare de la communauté des vaccinologues.

"C'est bien ça ou, plutôt, c'est ce que pourrait devenir l'IVE."

Pour le Professeur Nossal, le lancement de l'IVE coïncide avec un regain d'intérêt pour les vaccins dans le monde. "Il y a vingt ans, la vaccinologie a peu à peu perdu son prestige au profit des domaines plus théoriques de l'immunologie des tumeurs et de transplantations d'organes. Mais, depuis dix ans, un élan nouveau a incité la communauté

des chercheurs à reconsidérer l'importance des vaccins. L'IVE est portée par une vague nouvelle d'enthousiasme de la part de la communauté des vaccinologues. C'est en ce sens qu'elle peut devenir un phare ou une carte de visite."

L'IVE porte aussi en elle de nouvelles possibilités, selon l'immunologiste australien. Pour lui, peu de gens contestent aujourd'hui que les vaccins soient l'outil de santé publique le plus rentable jamais mis au point. "Or, les responsables de la santé ont des budgets tellement serrés, où la prestation des soins pèse d'un tel poids qu'il est difficile de les intéresser à la prévention." La plupart des pays développés, souligne le Professeur Nossal, consacrent moins d'un pour cent de leur budget de la santé à la prévention. "Aujourd'hui, avec l'IVE, nous avons une chance exceptionnelle d'axer les priorités là où elles doivent être, c'est-à-dire sur la prévention."

Mais gare aux embûches!

Il faut en particulier éviter de faire des promesses trop optimistes. Il est par exemple irréaliste, du moins pour les dix prochaines années, de parler de "vaccin unique contre toutes les infections majeures". "Je crois sincèrement aux possibilités de la technique et je ne vois pas pourquoi, avec le temps, nous n'arriverions pas à ce vaccin unique. Mais soyons réalistes quant au délai. C'est une question de vingt à trente ans." Il ajoute que la faute n'incombe pas seulement à l'IVE. "Les décideurs des organismes de financement et des gouvernements sont notoirement réticents à accepter des calendriers réalistes pour la recherche-développement. Il faut par exemple onze ans en moyenne pour faire passer un médicament du principe théorique à l'usage pratique."

Mais courage, dit-il aux décideurs. "Songez au rôle historique des vaccins que vous aidez à mettre au point. Une fois qu'on aura un vaccin qui débarrassera le monde de la rougeole ou de la poliomyélite, ce sera pour toujours. Pas question de revenir en arrière. Dans cette perspective, on peut accepter l'idée qu'il faut de l'argent et du temps pour que ces vaccins voient le jour."

De l'avis du Professeur Nossal, une mauvaise gestion des "zones d'ombre et des inévitables tensions" liées à la difficulté d'établir les frontières entre les différents programmes de développement de vaccins pourrait être une embûche particulièrement insidieuse.

2.

### Dans ce numéro

#### 2. Point de vue

G. Nossal

#### 4. Dossier

2ème réunion du Groupe consultatif

#### 6. Science & Technique

Les adjuvants, par J.C. Sadoff

Les ISCOM, par A.D.M.E. Osterhaus

#### 10. Le point

des activités des Groupes spéciaux et des Groupes de développement de produits de l'IVE

#### 13. Dépêches IVE

#### 15. Calendrier des Réunions

#### 15. Courrier des Lecteurs

#### Sigles utilisés dans ce numéro

AIF	adjuvant incomplet de Freund
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CTL	lymphocyte T cytotoxique
DTC	vaccin antidiptérique/antitétanique/anticoquelucheux
ISCOM	complexe immunostimulant
IVE	Initiative pour les Vaccins de l'Enfance
LMP	lipide A monophosphorylé
LPS	lipopolysaccharide
NIH	National Institutes of Health (Etats-Unis)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OPS	Organisation panaméricaine de la Santé
PEV	Programme élargi de vaccination (OMS)
PNUD	Programme des Nations Unies pour le développement
PVD	Programme OMS/PNUD pour la mise au point de vaccins
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'enfance
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Note: \$ = US\$ sauf indication contraire



**Gustav Nossal**

Les relations avec le PVD, auquel le Professeur Nossal, qui préside son comité d'experts, s'intéresse particulièrement, sont "très délicates". D'après lui, le PVD est désormais "une grande force coordonnatrice dans le monde pour la recherche en vaccinologie à moyen et à long terme" et il a récemment élargi son mandat pour y inclure toutes les grandes maladies bactériennes et virales, à l'exception du SIDA. Mais il avertit que le PVD n'est pas seulement un programme de recherche fondamentale. "Il doit une partie de sa crédibilité à sa faculté de faire passer les produits de la recherche fondamentale aux premiers essais cliniques." L'IVE ne doit pas essayer de s'adjuger cet aspect "séduisant pour les donateurs" des activités du PVD. D'un autre côté, le PVD n'est pas fait pour organiser des essais de phase III ni développer les relations avec l'industrie. "C'est précisément ce que l'IVE peut très bien faire."

Du côté des prestations, le PEV "est en prise sur la réalité concrète". Le Professeur Nossal pense que l'IVE devrait être à l'écoute du PEV pour rester au courant des besoins et des priorités des pays. "A travers le PEV, l'IVE peut définir ses propres priorités."

Tout compte fait, déclare-t-il, l'IVE doit devenir "une instance mondiale de coordination, le PVD étant l'antenne de recherche fondamentale et le PEV l'antenne assurant les prestations sur le terrain". Investie de la "force morale" des organismes qui l'ont fondée – UNICEF, PNUD, Fondation Rockefeller, Banque mondiale et OMS – et vu

les circonstances de sa création – le Sommet mondial pour l'enfance organisé en 1990 où plus de 150 chefs d'Etat ont entériné ses objectifs – l'IVE a les moyens d'exercer des pressions sur les pays dotés d'importants instituts de recherche médicale et établissements de soins pour qu'ils "jouent franc jeu et se joignent à l'IVE".

Le regard du Professeur Nossal s'attriste: "Non, nous ne vivons pas dans un monde idéal. L'IVE est une porte entr'ouverte mais son fronton est encore bas et certains des "grands" du monde occidental vont avoir du mal à se baisser pour la franchir."

Songeant à l'avenir, le Professeur Nossal évoque quelques prédictions personnelles quant aux progrès de la prochaine décennie:

- poliomyélite et rougeole – "rien ne nous empêche sur le plan scientifique de rééditer dans plusieurs domaines l'exploit de l'éradication de la variole; c'est plus une question de prestations que de recherche."
- maladies diarrhéiques – "les vaccins contre les maladies diarrhéiques mis au point il y a 50 ans ont été dans l'ensemble décevants" mais, avec les "recherches disciplinées" en cours, on devrait disposer de meilleurs vaccins; l'efficacité du vaccin anticholérique est déjà en train de passer de 50% sur six mois à 70% sur 12 mois.
- maladies parasitaires – "les parasites complexes du paludisme et des autres grandes maladies tropicales vont livrer leur secret: c'est un rêve mais je suis tout-à-fait convaincu qu'il se concrétisera d'ici dix ans."

La plupart des pays développés consacrent moins d'un pour cent de leur budget de la santé à la prévention.



*Deuxième réunion du Groupe consultatif***Les partenaires de l'IVE récoltent les premiers résultats concrets mais ne s'interdisent pas de rêver**

4.

L'ambiance n'était plus du tout la même qu'à la réunion de 1991 du Groupe consultatif (voir *CVI FORUM* No 1, pages 5 à 8), où les représentants des partenaires de l'IVE – institutions de santé internationale et de développement, et organismes donateurs, fabricants de vaccins et organisations non gouvernementales – avaient fixé le cadre de l'action future sur un fond de rêves, d'espoirs et de conjectures. A sa deuxième réunion en novembre dernier à Genève, le Groupe a pris connaissance des premiers résultats obtenus – dans la recherche d'un vaccin antipoliomyélitique buccal thermostable et d'un vaccin antitétanique unidose, dans l'analyse des modes d'approvisionnement en vaccins dans le monde et du rapport coût-efficacité de différents vaccins et, enfin, dans les efforts pour trouver des formes nouvelles de collaboration, notamment entre fabricants de vaccins et chercheurs.

Vers la fin de la deuxième journée, alors que la "dure réalité" des rapports et des résultats commençait manifestement à user bon nombre des 200 participants, l'ambiance a tout-à-coup changé lorsque Stephen Simon, de l'Agence canadienne de développement international (ACDI), a insufflé à la réunion un peu de l'élan qui avait présidé au lancement de l'IVE.

L'Initiative, a-t-il déclaré, "est une tentative audacieuse et visionnaire pour canaliser les manifestations les plus vitales de la science et de la technique vers les plus nobles aspirations humaines" et, à ce titre, "elle nous offre un modèle pour envisager un avenir meilleur".

L'appui de l'ACDI à l'Initiative – le don de C\$2 millions annoncé à la réunion de 1991 du Groupe consultatif a fait d'elle le premier grand donateur bilatéral de l'IVE – traduit l'intérêt qu'elle porte à la vaccination en général, a souligné le Dr Simon.

De toutes les interventions sanitaires, a-t-il dit, c'est sans doute la vaccination qui offre la plus grande chance de pérennité et elle peut servir de tête de pont pour toute une gamme de services de santé essentiels. Ses "premiers bénéficiaires" sont les femmes et les enfants, "les plus marginalisés parmi les démunis".

C'est aussi l'un des moyens les plus efficaces de "garantir que les enfants vivent assez longtemps pour bénéficier d'autres facteurs – amour et soutien de leur famille, éducation, nutrition, loisirs, libertés et droits individuels, etc. – qui sont les gages de la santé et de l'intégrité humaines". Autrement dit, elle



Stephen Simon

donne aux enfants un "laissez passer grâce auquel, après les premières années vulnérables, ils peuvent au moins accéder à un continuum menant à un complet bien-être physique, mental et social".

Le Dr Simon a fait part de ces vues lors d'une table ronde qui réunissait les représentants des organisations de financement (d'autres points de vue sont évoqués plus loin).

Dans un discours inaugural, Alain Mérieux, Président-Directeur général de Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins, a mis l'IVE au défi de réconcilier les termes apparemment contradictoires d'un nouveau paradoxe: comment répondre aux besoins mondiaux en vaccins sans mettre en péril la survie de l'industrie.

Les fabricants de produits biologiques, a-t-il souligné, doivent évoluer "dans un environnement nouveau, plus contraignant, qui peut remettre en cause leur finalité mondialiste". Cet environnement – "réglementation envahissante, propriété industrielle omniprésente et lourde responsabilité civile" – pourrait ralentir, voire paralyser l'innovation technologique en matière de production et renchérir les coûts de recherche, de développement et d'essais cliniques.

Dans le même temps, l'industrie des vaccins doit faire face à une explosion de la demande émanant des pays en développement, dont les besoins ont été décuplés ces dix dernières années et représentent

C'est sans doute la vaccination qui offre la plus grande chance de pérennité et elle peut servir de tête de pont pour toute une gamme de services de santé essentiels.



Alain Mérieux

aujourd'hui près de 80% du marché mondial des vaccins. Puisque le transfert de technologie dans ces pays "est jusqu'à aujourd'hui insuffisant", les pays industriels, a fait observer M. Mérieux, sont les seuls à pouvoir "fournir rapidement de grandes quantités [de vaccins], aux normes de qualité internationales et ceci à des prix compétitifs". Avec les "nouvelles contraintes de l'industrie", a-t-il ajouté, de moins en moins de fabricants auront la volonté et les moyens financiers de le faire.

Pourtant, et il a insisté sur ce point, "nous ne devons pas oublier que, chaque jour, des milliers d'enfants meurent dans le monde

faute d'avoir été vaccinés. Nous n'avons ni le temps, ni les moyens, ni surtout le droit de continuer à appliquer les schémas classiques". Seules "de nouvelles règles du jeu" et une approche partenariale globale peuvent permettre de relever les nouveaux défis de l'industrie des vaccins. "L'OMS et les partenaires de l'IVE sont-ils prêts à reconnaître le rôle déterminant de l'industrie? L'industrie est-elle prête à admettre de nouvelles règles du jeu?"

La nouvelle approche, a-t-il expliqué, repose sur des "formes partenariales nouvelles associant public et privé, politique, scientifique et économique". Leur succès, a conclu M. Mérieux, "passe par une finalité retrouvée de l'industrie biologique qui sera alors reconnue pour son apport déterminant à la vaccinologie".

Trois tables rondes ont donné aux participants l'occasion d'exprimer leur point de vue dans l'un des secteurs que coiffe l'IVE – industrie, utilisateurs de vaccins ou organisations de financement.

Quelques notes:

- *du côté de l'industrie*: des vaccins nouveaux sont sous-évalués depuis des années; ils coûteront plus cher mais devront être "valorisés" en tant qu'intervention rentable; il faudra uniformiser la réglementation dans le monde pour que les vaccins



La Présidente de la deuxième réunion du Groupe consultatif de l'IVE, Madame Margaret Catley-Carson, qui va bientôt présider le Conseil de la Population à New-York, s'adresse aux participants, sous le regard du Dr Ralph Henderson, Sous-Directeur général de l'OMS.

"... chaque jour, des milliers d'enfants meurent dans le monde faute d'avoir été vaccinés. Nous n'avons ni le temps, ni les moyens, ni surtout le droit de continuer à appliquer les schémas classiques."

... il faut développer de nouveaux vaccins même s'il n'y a pas de marché pour eux dans les pays industrialisés.

6.

puissent être vendus n'importe où, indépendamment de leur lieu de fabrication; il n'y a pas de pénurie de vaccin antipoliomyélique buccal, antirougeoleux ou anti-hépatite B en vrac et le conditionnement des vaccins en vrac dans les pays en développement pourrait bien être la solution la plus économique au problème de la production locale dans ces pays; le transfert de technologie devrait porter sur les techniques de conditionnement, l'échange d'information et le contrôle de la qualité.

- *du côté des utilisateurs de vaccins:* le prix des vaccins devient un problème sérieux vu les quantités aujourd'hui nécessaires; en 1992, le prix moyen des vaccins pour l'UNICEF et l'OPS a augmenté de 23%; cette même année, le gouvernement marocain, qui s'est joint récemment à l'Initiative pour l'indépendance en matière de vaccins, a pris en charge le financement des vaccins assuré auparavant par des organismes internatio-

naux; le manque de vaccin antipoliomyélique se fait cruellement sentir en Chine, où il faut environ 460 millions de doses par an; le Nigeria a enregistré en 1991 une chute inquiétante du taux de couverture vaccinale, qui est tombé à 60%, contre 80% en 1990; lors d'une flambée de rougeole en 1990, 30% des enfants contaminés avaient été vaccinés, ce qui montre qu'il faudrait améliorer le contrôle de qualité; des taux de gaspillage allant jusqu'à 60% ont été signalés au Nigeria.

- *du côté des organisations de financement:* les politiques générales et les décisions de l'IVE n'accordent pas assez d'attention aux intérêts des enfants du monde ni à la participation des pays en développement; les programmes de l'IVE devraient être dictés par les priorités des pays en développement; il faut développer de nouveaux vaccins même s'il n'y a pas de marché pour eux dans les pays industrialisés.

## S C I E N C E E T T E C H N I Q U E

## Des adjuvants pour les vaccins nouveaux ou améliorés: quelques options pour la recherche

par  
Jerald C. Sadoff

Maintenant qu'on connaît mieux les antigènes capables d'induire une immunité protectrice et qu'on est mieux à même de produire ces antigènes sous forme de vaccins, on prend conscience de l'utilité des adjuvants pour stimuler la réponse immunitaire. Les progrès du génie génétique, par exemple, permettent de mettre au point des vaccins fondés sur de plus petits antigènes mieux caractérisés: non seulement ces vaccins seront plus faciles à fabriquer mais aussi, grâce aux adjuvants, ils auront une plus grande activité.

C'est ce qu'illustrent les tout premiers travaux sur un vaccin expérimental contre l'espèce *Plasmodium falciparum*, parasite du paludisme qui peut provoquer la mort. Bien que ce vaccin fût composé d'une protéine recombinée, génétiquement conçue pour susciter une bonne réponse immunitaire, il n'induisait des taux régulièrement élevés d'anticorps chez l'homme que lorsqu'on lui

adjoignait un système adjuvant approprié.

C'est en 1877 que furent utilisés pour la première fois des adjuvants pour stimuler le système immunitaire, lorsque Louis Pasteur



Jerald C. Sadoff

découvrit qu'en mélangeant certaines substances à un antigène, on pouvait renforcer la réponse immunitaire correspondante. Mais ce fut le vétérinaire français Gaston Ramon, père des premiers vaccins contre la diphtérie et le tétanos, qui 50 ans plus tard avança le premier l'idée de l'immunostimulation: il démontra que l'injection de certains bacilles tués ou extraits bacillaires pouvait accroître les réponses immunitaires de

**Les ISCOM ou complexes immunostimulants : un moyen "explosif" d'administrer des antigènes**

par  
**Albert D.M.E. Osterhaus**

L'ISCOM ou "complexe immunostimulant" est un système nouveau d'administration des antigènes qui offre une gamme étonnante d'atouts immunologiques:

- En premier lieu, contrairement à d'autres véhicules vaccinaux non vivants ou systèmes de présentation, les ISCOM peuvent stimuler les trois composants du système immunitaire: les lymphocytes T "helper" (CD4+) qui reconnaissent les déterminants antigéniques (les parties immunologiquement reconnues des antigènes) en association avec les molécules du "complexe majeur d'histocompatibilité" (CMH) de classe II et qui jouent un rôle dans les réponses immunitaires vis-à-vis des antigènes non synthétisés à l'intérieur de la cellule hôte (comme la plupart des antigènes bactériens); les lymphocytes T cytotoxiques ou tueurs (CD8+) qui reconnaissent les déterminants antigéniques en association avec les molécules du CMH de classe I et qui jouent un rôle dans les réponses immunitaires vis-à-vis des antigènes synthétisés à l'intérieur de la cellule hôte (comme les antigènes viraux); enfin, les lymphocytes B producteurs d'anticorps qui reconnaissent directement les antigènes étrangers.
- En deuxième lieu, l'ISCOM n'est pas seulement un véhicule pour les antigènes vaccinaux; il comporte aussi un adjuvant incorporé qui active la stimulation immunitaire et pourrait expliquer que l'ISCOM induise une réponse immunitaire forte et durable.

C'est le virologue suédois Bror Morein qui a décrit le premier les ISCOM en 1984. Son groupe, qui travaillait avec nous, avait fait des études expérimentales avec le Quil A, un glycoside (sucre végétal) extrait de l'écorce d'un arbre d'Amérique du Sud utilisé couramment comme adjuvant dans les vaccins à usage vétérinaire, et avait constaté qu'une forme purifiée du Quil A formait spontanément une matrice qui piégeait – par interaction polaire hydrophobe – les protéines de surface de virus, de membranes bactériennes ou parasitaires. Cela donne un ISCOM, particule artificielle minuscule (40 nm de diamètre) qui est essentiellement un vaccin sous-unitaire imbriqué dans un adjuvant. Un ISCOM peut comporter 10 à 12 protéines.

Depuis la première description par le Dr Morein, on a beaucoup étudié les ISCOM comme système adjuvant pour les vaccins contre de nombreuses maladies virales, bactériennes et parasitaires. Ils se sont avérés de puissants moyens d'activer des réponses en anticorps spécifiques et durables, même en présence d'anticorps transférés passivement: les résultats d'expériences faites récemment sur l'animal dans notre laboratoire donnent en fait à penser qu'un ISCOM libérant des protéines du

virus de la rougeole pourrait permettre de surmonter l'obstacle des anticorps anti-virus morbilleux d'origine maternelle, qui empêchent d'administrer un vaccin antirougeoleux aux nourrissons de moins de six mois.

On a d'autre part montré que les ISCOM pouvaient très bien être administrés à travers les surfaces des



**Albert D.M.E. Osterhaus**

muqueuses, une voie qui permet aussi de contourner l'obstacle des anticorps maternels circulants chez le nourrisson. L'administration par les muqueuses offre la possibilité d'utiliser les ISCOM pour des vaccins contre les infections des voies respiratoires, voire pour administrer par voie orale des vaccins qui le sont actuellement par injection.

Essentiellement parce qu'ils réussissent à susciter des réponses immunitaires "complètes", les ISCOM ont induit une immunité protectrice dans quasiment tous les systèmes où ils ont été étudiés, même là où d'autres systèmes adjuvants ou de présentation avaient échoué. D'après nos études sur leur potentiel d'induction d'une protection contre les rétrovirus, notamment le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) et le virus de la leucémie féline, ils pourraient jouer un rôle clé dans le développement d'un vaccin contre le SIDA. Dans ce but, nous étudions actuellement le potentiel d'un vaccin expérimental ISCOM-VIH (virus de l'immunodéficience humaine).

**Le Professeur Osterhaus dirige le Laboratoire d'immunobiologie de l'Institut national de santé publique et de protection de l'environnement (RIVM) à Bilthoven, aux Pays-Bas.**

7.

Ils se sont avérés de puissants moyens d'activer des réponses en anticorps spécifiques et durables, même en présence d'anticorps transférés passivement.

l'animal ou de l'être humain. Les travaux de Ramon incitèrent Jules Freund et Katherine MacDermot, aux États-Unis, à mettre au

point au début des années 1940 le célèbre adjuvant de Freund, mélange d'huile minérale, de *Mycobacterium tuberculosis* tué à la chaleur et d'un émulsifiant (lanoline ou Arlacel A).

8.

On étudie actuellement plus de 30 adjuvants ou systèmes adjuvants différents pour voir s'ils sont capables de renforcer les réponses humorales (anticorps) ou cellulaires.

Les adjuvants agissent à travers plusieurs mécanismes. Ils peuvent par exemple prolonger la libération de l'antigène vaccinal, exposer les parties de l'antigène (épitopes) capables de stimuler une réponse immunitaire spécifique, renforcer et diriger les mécanismes grâce auxquels les structures antigéniques sont traitées et présentées au système immunitaire et, enfin, induire la libération des médiateurs cellulaires (cytokines) qui modulent la réponse immunitaire.

On étudie actuellement plus de 30 adjuvants ou systèmes adjuvants différents pour voir s'ils sont capables de renforcer les réponses humorales (anticorps) ou cellulaires. Voici quelques exemples.

#### Stimulation de l'immunité humorale

- L'alum est un sel d'aluminium utilisé pour renforcer l'immunité humorale vis-à-vis du DTC, des vaccins anti-*Haemophilus influenzae* et de divers vaccins expérimentaux. Bien que parfaitement inoffensif – c'est le seul adjuvant autorisé jusqu'ici pour les vaccins humains – l'alum ne s'est pas montré très efficace chez l'être humain lorsqu'il a été utilisé avec des vaccins expérimentaux produits par génie génétique contre le paludisme ou l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), avec des vaccins antipaludiques constitués de peptides de synthèse ou avec le vaccin antiméningocoque groupe B constitué de la protéine de la membrane externe de la bactérie.

- L'adjuvant incomplet de Freund (AIF), qui contient une huile minérale non biodégradable et un stabilisant, l'Arlacel A (mais pas la mycobactérie présente dans l'adjuvant complet de Freund), renforce les réponses immunitaires et a été largement utilisé dans les essais sur l'homme. La nécrose tissulaire locale due à la libération d'acides gras libres provenant de l'Arlacel A a suscité des inquiétudes quant au risque de réactions indésirables, ce qui a limité l'emploi de l'AIF. Mais, récemment, les résultats encourageants d'études sur l'animal donnent à penser qu'il pourrait être employé avec des candidats vaccins recombinés anti-VIH.

- Le lipide A monophosphorylé (LMP), une substance grasse partiellement détoxifiée extraite d'une endotoxine bactérienne (la composante toxique de la paroi de certaines bactéries) possède également une action

puissante – mais apparemment sans effets indésirables – de stimulation des anticorps et c'est l'un des adjuvants les plus prometteurs qui soit parvenu jusqu'ici aux essais chez l'homme. Les liposomes (minuscules sacs artificiels faits de membranes artificielles et d'un compartiment intérieur aqueux) contenant un peptide recombiné d'une protéine du parasite du paludisme (appelée protéine circumsporozoïtaire), conjugués au LMP, se sont révélés capables d'induire des taux élevés d'anticorps spécifiques chez l'être humain et ceci de façon fiable et sans toxicité. Ce sont en fait les liposomes qui permettent d'administrer sans risque des concentrations de LMP qui, sans cela, seraient toxiques. On possède quelques preuves que le LMP exerce son action adjuvante en partie en inhibant ce qu'on appelle les lymphocytes T suppresseurs. Il reste à préciser les posologies et les impératifs économiques.

- Les virosomes, qui sont des liposomes contenant de petites quantités de membrane lipidique virale, offrent un moyen très prometteur de stimuler l'immunité: des virosomes contenant des particules de virus de l'hépatite A inactivé, conjugués à l'hémagglutinine du virus grippal, ont induit des taux élevés d'anticorps anti-hépatite A lors d'essais préliminaires sur l'être humain.

- D'autres systèmes adjuvants comme les divers dérivés peptidiques de l'acide muramique (un important composant de la paroi des mycobactéries), les complexes immunostimulants (voir encadré), ce qu'on appelle les polymères en blocs non ioniques et la formule adjuvante Syntex (SAF) ainsi que l'interleukine 2 (facteur de croissance cellulaire produit par les lymphocytes T) se sont tous révélés prometteurs pour la stimulation des réponses immunitaires chez l'animal. Des essais cliniques s'imposent pour confirmer leur action.

#### Stimulation de l'immunité cellulaire

Pour qu'il y ait une forte réponse immunitaire cellulaire vis-à-vis de nombreux antigènes correspondant à une maladie, il doit y avoir activation des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) ou tueurs (CD8+) qui reconnaissent les cellules envahies par des virus ou d'autres parasites intracellulaires, dans le contexte "restreint" des molécules du soi dans le complexe majeur d'histocompati-



bilité (CMH) de classe I. Pour que des vaccins non vivants induisent cette réponse (appelée réponse TH<sub>1</sub>), il faut mettre en oeuvre des systèmes particuliers de présentation d'antigène sans doute en utilisant des adjuvants.

Par exemple, l'induction des CTL suppose normalement un processus qui se déroule dans la cellule envahie: il scinde l'antigène étranger en petits fragments ou peptides longs de 9 à 11 acides aminés, lie chaque peptide à une molécule CMH de classe I et présente le complexe CMH-peptide à la surface de la cellule où il peut être reconnu par les CTL. Cette tâche complexe est très facilement exécutée par des virus et d'autres parasites qui produisent des antigènes à l'intérieur du cytoplasme cellulaire.

Plusieurs systèmes adjuvants pourraient permettre à des vaccins non vivants d'induire une immunité protectrice contre des maladies comportant une invasion intracellulaire, comme la leishmaniose, le SIDA ou le paludisme:

- des liposomes contenant à la fois du LMP (voir plus haut) et des antigènes produits par recombinaison génétique peuvent induire la formation de CTL CD8+ chez la souris, vraisemblablement en amenant l'antigène aux molécules du CMH de classe I à l'intérieur du cytoplasme cellulaire;
- les ISCOM, qui ont aussi été utilisés pour induire la formation de CTL contre des antigènes du VIH;
- QS21, un adjuvant dérivé du Quil A utilisé pour fabriquer les ISCOM et qui, ajouté à des protéines conjuguées à l'alum, induit également la formation de CTL CD8+ reconnaissant des antigènes dans le contexte de molécules du MHC de classe I chez l'animal.

### Stimulation de l'immunité dans la muqueuse intestinale

Pour induire une immunité locale dans l'intestin avec des antigènes non vivants et non invasifs afin de conférer une protection contre les maladies diarrhéiques, il faudra peut-être aussi des adjuvants. Ainsi, faute d'adjuvant, le lipopolysaccharide (LPS) purifié (un composé produit par des bactéries Gram négatives) provenant de deux bactéries, *Shigella* et *Campylobacter*, et les pili purifiés (appendices filamenteux de bactéries) de *E. coli* ont du mal à susciter une

réponse immunitaire lorsqu'ils sont administrés par voie orale à des animaux. En revanche, des germes cholériques entiers inactivés contenant un fragment recombiné inactif (sous-unité B) de la toxine cholérique sont immunogènes lorsqu'ils sont administrés par voie orale à des sujets humains et peuvent protéger contre le choléra sans adjuvant.

Plusieurs approches sont actuellement étudiées pour les adjuvants:

- la toxine cholérique active ou son équivalent, l'entérotoxine thermolabile d'*E. coli*, lorsqu'elle est administrée par voie orale à des animaux, renforce le pouvoir immunogène d'antigènes tels que le LPS de *Campylobacter*, l'hémocyanine – protéine fortement immunogène extraite de la patelle – et l'hémagglutinine du virus grippal. Cette méthode ne donnera toutefois de résultats que si l'activité adjuvante des toxines est supérieure à leur toxicité dans une mesure compatible avec l'innocuité pour l'être humain.
- le LPS de *Shigella* intégré à des complexes contenant la protéine de la membrane externe de la paroi du méningocoque forme ce que l'on appelle des "protéosomes". Administrés par voie orale à des souris ou des cobayes, ces protéosomes induisent la production locale d'anticorps et stimulent les cellules pour qu'elles sécrètent un anticorps spécifique de l'antigène, conférant ainsi une protection contre le *Shigella*. Outre leur action adjuvante, les protéosomes semblent aussi capables de cibler les antigènes sur les "cellules M" de l'intestin, qui jouent un rôle immunologique.

Des adjuvants seront certainement nécessaires pour bon nombre des vaccins nouveaux ou améliorés actuellement au programme de l'IVE. Peut-être dans certains cas ne feront-ils qu'induire une réponse suffisante pour éviter le recours à des systèmes de libération retard (moyennant une microencapsulation, par exemple) ou à des doses de rappel.

En dernière analyse, l'utilité des adjuvants sera fonction de la spécificité de leur activité, de leur innocuité et de leur coût.

**Le Dr Sadoff, colonel au Service médical des armées des Etats-Unis, dirige la Division des maladies transmissibles et de l'immunologie au Walter Reed Army Institute of Research and Walter Reed Medical Center à Washington, D.C., et préside le Comité d'orientation du PVD sur les vaccins contre les maladies diarrhéiques.**

Des adjuvants seront certainement nécessaires pour bon nombre des vaccins nouveaux ou améliorés actuellement au programme de l'IVE.

## des activités des Groupes spéciaux et des Groupes de développement de produits de l'IVE

### Groupe spécial pour l'établissement des priorités et la planification stratégique

10.

#### Mandat

Conseiller l'IVE quant aux travaux prioritaires pour de nouveaux produits, à la création éventuelle de nouveaux groupes spéciaux ou groupes de développement de produits, à la mise à jour périodique du plan stratégique de l'IVE et à l'affectation des ressources, et suivre les progrès réalisés par d'autres groupes spéciaux et par les groupes de développement de produits.

#### Le point des activités

En novembre dernier, le président du Groupe spécial, le Docteur Suryanarayan Ramachandran, a soumis au Groupe consultatif de l'IVE (voir page 4) des recommandations fondées sur l'analyse exhaustive faite par les dix membres du Groupe spécial en collaboration avec une cinquantaine d'experts du monde entier. En résumé, dans ces cinq recommandations, le Groupe spécial demandait:

- des ressources supplémentaires pour la recherche, notamment pour le PVD et les programmes nationaux de recherche sur les vaccins, en mettant l'accent sur les micro-organismes infectants, les mécanismes de l'immunité, les immunogènes potentiels et les modèles animaux;
- des ressources supplémentaires pour améliorer les systèmes permettant d'inclure de nouveaux vaccins dans les programmes de vaccination et pour évaluer l'impact des vaccins;
- des ressources pour garantir à long terme un approvisionnement continu en vaccins, en insistant sur les capacités de production et de contrôle/d'assurance de qualité des pays en développement;
- un appui durable aux travaux de développement d'un vaccin antipoliomyélitique thermostable, d'un vaccin antitétanique unidose et d'un vaccin antirougeoleux qui puisse être administré peu après la naissance;
- un effort mondial de l'IVE pour développer des vaccins à composants multiples utilisant le DTC comme "base".

Le Groupe spécial a également formulé des recommandations spécifiques à partir de l'analyse des 12 vaccins qu'il avait retenus pour une évaluation immédiate (voir *CVI FORUM* No 1, avril 1992, pages 8-9). Trois autres vaccins – contre le paludisme, l'infection à

*Shigella* et la tuberculose – seront analysés en 1993 par le Groupe spécial. Celui-ci a calculé que, pour appliquer ses recommandations, il faudrait pour les cinq prochaines années entre \$150 et \$270 millions (en plus des investissements actuels), soit entre \$5 et \$9 millions par produit développé.

#### Commentaire

de Richard Mahoney, Secrétaire du Groupe spécial

Des cinq recommandations, le Groupe spécial estime que la dernière – le développement de vaccins à composants multiples utilisant le DTC comme base – est prioritaire et sera la stratégie la plus efficace pour inclure de nouveaux vaccins dans le système de vaccination du PEV. Le Groupe s'appuyait notamment sur les résultats d'une analyse coût-efficacité des 12 vaccins "prioritaires", qui montrent qu'il serait extrêmement bénéfique d'ajouter les vaccins anti-hépatite B et anti-*Haemophilus influenzae* b au DTC.

Les quatre autres recommandations visent à renforcer ce que le Groupe spécial considère comme les cinq "piliers" de l'IVE: 1) la recherche sur les vaccins, 2) la recherche sur l'administration des vaccins et la recherche opérationnelle, 3) l'approvisionnement en vaccins, 4) la production de vaccins et 5) les différents pays.

Les recommandations du Groupe spécial seront soumises officiellement au Comité consultatif de gestion de l'IVE.

En 1993, le Groupe spécial va poursuivre son analyse coût-efficacité parallèlement à la préparation par la Banque mondiale de son Rapport sur le développement dans le Monde en 1993, qui va privilégier la santé. Le Groupe se propose aussi de rassembler davantage de données sur les priorités des pays en développement et continuera à étudier des moyens novateurs de collaborer avec l'industrie.

### Groupe spécial pour le contrôle de la qualité et les procédures de réglementation

#### Mandat

Evaluer et, le cas échéant, renforcer les procédures nationales d'homologation pour garantir la qualité des vaccins utilisés dans les programmes de vaccination.

... les cinq "piliers" de l'IVE: la recherche sur les vaccins, la recherche sur l'administration des vaccins et la recherche opérationnelle, l'approvisionnement en vaccins, la production de vaccins et les différents pays.

### *Le point des activités*

A sa réunion des 12 et 13 novembre 1992, à Genève, le Groupe spécial a examiné les rapports des équipes d'experts qui s'étaient rendus en Chine et au Viet Nam pendant l'été. Il a notamment recommandé que les ministres de la santé de ces pays accordent un rang de priorité plus élevé au contrôle réglementaire des vaccins. Il faudrait aussi qu'ils appuient le personnel de leur service national de contrôle et, si nécessaire, qu'ils renforcent ses pouvoirs.

Pour accroître à l'avenir l'efficacité et le rendement des évaluations dans les pays, le Groupe spécial a recommandé qu'elles soient faites, dans les cas appropriés, par des équipes comprenant des membres des Groupes spéciaux pour le contrôle de la qualité et pour l'analyse de la situation. Il a en outre confirmé qu'il fallait choisir les membres des équipes d'évaluation en fonction de leurs compétences dans les domaines suivants: a) aspects réglementaires et industriels de la production et du contrôle des vaccins; b) prévision de la demande de vaccins sur dix ans; c) impératifs et spécifications pour le matériel de production; d) gestion et administration des usines de production; et e) aspects économiques et financiers des stratégies d'achat par rapport à la production.

Le Groupe a également recommandé qu'un rapport final fondé sur la visite dans le pays soit communiqué aux autorités nationales, qui devraient faire savoir au Groupe spécial dans les deux mois si elles ont l'intention d'appliquer ses recommandations. Dès que le gouvernement se déclarera prêt à les appliquer, le Groupe spécial l'aidera à établir des plans et à mobiliser les ressources nécessaires.

### *Commentaire*

*de David Magrath, Secrétaire du Groupe spécial*

Lorsqu'il a examiné les activités en cours, le Groupe spécial a reconnu qu'il y avait un conflit ou dilemme entre la nécessité de publier ses résultats franchement et sans équivoque et celle de préserver la confidentialité à l'égard des autorités nationales des pays évalués. Le premier terme de ce conflit – la franchise – est un préalable indispensable à la collaboration entre le Groupe spécial et tous ses partenaires de l'IVE de même qu'à la coordination par l'IVE des activités de contrôle de la qualité et de production locale de vaccins. Le second terme – la confidentialité – est indispensable pour que les évaluations du Groupe spécial continuent d'être acceptées par les autorités nationales, qui peuvent légitimement s'opposer à ce que leurs problèmes de contrôle de la qualité soient publiquement révélés avant qu'ils aient la possibilité d'y remédier ou de réagir aux critiques. Résoudre ce dilemme ou apprendre à s'en accommoder, tel sera le souci majeur du Groupe spécial pour l'année à venir.

### *Groupe spécial pour l'analyse de la situation*

#### *Mandat*

Evaluer la situation mondiale concernant la demande, l'offre et le financement de vaccins de l'enfance et faciliter et suivre les efforts menés par les pays pour atteindre une autonomie de production et/ou achat de vaccins.

#### *Le point des activités*

En novembre et décembre 1992, deux équipes conjointes des Groupes spéciaux pour l'analyse de la situation et pour le contrôle de la qualité se sont rendues au Bangladesh et en Egypte pour élaborer, avec les autorités nationales et les donateurs qui participent aux programmes nationaux de vaccination, une stratégie d'approvisionnement en vaccins pour les dix prochaines années.

Au Bangladesh, l'équipe s'est penchée sur la production d'anatoxine tétanique puisque le pays a cessé de fabriquer ce vaccin en 1990. L'équipe a constaté qu'il serait rentable pour le Bangladesh de produire de l'anatoxine tétanique et a recommandé plusieurs moyens peu coûteux d'améliorer les installations de production du pays et de créer un système indépendant d'assurance de qualité.

En Egypte, les installations de production de vaccins semblent plus que suffisantes pour satisfaire les besoins en vaccin antipoliomyélique buccal, pour autant que du vaccin en vrac puisse être fourni. Elles suffiront également à répondre aux besoins du pays en anatoxine tétanique et, ultérieurement, en DTC si les efforts actuels pour améliorer les capacités de production de vaccin anticoquelucheux sont couronnés de succès. L'équipe a formulé des recommandations pour l'application des bonnes pratiques de fabrication et pour la création d'un service national de contrôle indépendant.

### *Groupe de développement de produits pour un vaccin antipoliomyélique buccal thermostable*

#### *Mandat*

Encourager et diriger la mise au point industrielle d'un vaccin antipoliomyélique buccal thermostable capable de résister pendant au moins sept jours à une température de 45°C sans perdre plus de 0,5 log<sub>10</sub> d'activité pour chacun des trois sérotypes de virus utilisés pour le vaccin.

... un conflit ou dilemme entre la nécessité de publier ses résultats franchement et sans équivoque et celle de préserver la confidentialité.

### Le point des activités

A sa deuxième réunion le 14 décembre 1992, le Groupe a pris connaissance de rapports encourageants des équipes de recherche collaborant à ce projet. Des progrès permettent d'entrevoir la réalisation de ses objectifs.

12.

La première approche envisagée – l'utilisation de composés qui se lient à la poche hydrophobe du virion – a débouché sur l'identification de plusieurs candidats. Le plus prometteur, le pirodavir, a été approuvé pour l'utilisation chez l'homme et s'est révélé capable de stabiliser l'antigénicité du vaccin antipoliomyélique buccal pendant une semaine à des températures pouvant aller jusqu'à 42°C (tout juste 3°C de moins que l'objectif fixé). Le pirodavir stabilise aussi l'infectivité du virus pendant cette période mais pas beaucoup plus que les stabilisants actuels. Il est maintenant prioritaire de faire des recherches sur la disparité entre la stabilisation de l'antigénicité et celle de l'infectivité.

La deuxième approche utilise une stratégie nouvelle de séchage faisant intervenir le tréhalose (*alpha*-D-glucopyranosyl-*alpha*-D-glucopyranoside), un disaccharide naturel qui peut remarquablement stabiliser de nombreuses macromolécules biologiquement actives. Par ce biais, les chercheurs ont produit un vaccin antipoliomyélique buccal dés-séché tout-à-fait stable à 45°C pendant une semaine, ce qui correspond à l'objectif fixé pour la stabilité. Le procédé de dessiccation entraîne cependant une perte d'activité de 1,5-2 log<sub>10</sub>.

A la réunion de décembre, les participants ont reconnu qu'un moyen prometteur de résoudre ces problèmes techniques – stabilisation incomplète de l'infectivité et perte d'activité – pourrait bien être de combiner la technique de liaison de la poche hydrophobe et celles de dessiccation. Cette approche va être étudiée au cours des prochains mois.

### Commentaire

de Julie Milstien, Secrétaire du Groupe

La première année, le Groupe a créé un réseau de collaborateurs. Il arrive maintenant à un tournant: les travaux qu'il a déjà appuyés ont débouché sur un vaccin antipoliomyélique buccal de bien meilleure thermostabilité; il reste à savoir si l'une des deux approches suivies, voire l'association des deux, permettra d'accroître la thermostabilité sans perte excessive d'activité.

La production d'un composé se liant à la poche hydrophobe ne devrait pas coûter trop cher car il ne faut que de très petites quantités. En outre, la technique pourrait être partagée assez facilement

avec des laboratoires qui produisent et/ou conditionnent actuellement du vaccin antipoliomyélique buccal.

Un produit desséché, en revanche, serait probablement beaucoup plus coûteux, même si le Groupe encourage le développement de conditionnements nouveaux qui réduiraient les coûts de dessiccation et le gaspillage de vaccin. Il faudrait en outre que la technique de dessiccation envisagée soit accessible à la plupart des laboratoires producteurs de vaccins.

Il apparaît à l'évidence que non seulement un vaccin antipoliomyélique buccal thermostable serait un atout majeur pour l'Initiative d'éradication de la poliomyélite mais aussi qu'il permettrait de passer d'une "chaîne du froid", avec ses compléments indispensables que sont les réfrigérateurs et congélateurs, à une "chaîne du temps" reposant sur un bon système de distribution.

Il se peut aussi que la méthode de dessiccation actuellement étudiée par le Groupe permette d'améliorer d'autres vaccins du PEV comme le vaccin antirougeoleux.

### Groupe de développement de produits pour un vaccin antitétanique unidose

#### Mandat

Encourager et diriger la mise au point industrielle d'un vaccin en une dose à base d'anatoxine tétanique à libération contrôlée qui serait utilisé pour vacciner les femmes enceintes et prévenir le tétanos néonatal.

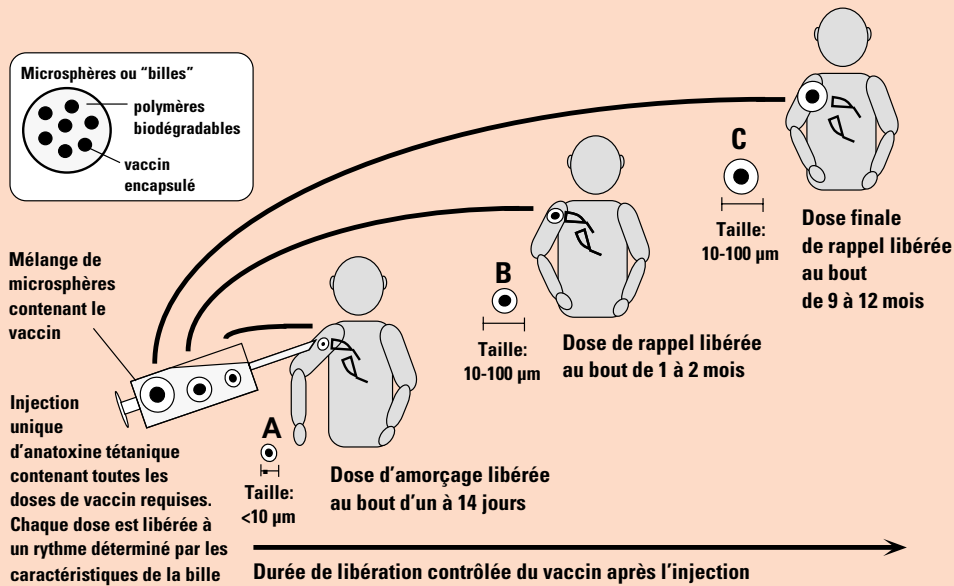
#### Le point des activités

A sa deuxième réunion le 14 octobre 1992 à Genève, le Groupe a décidé que plusieurs questions devaient être étudiées avant que les essais de phase I puissent commencer avec l'anatoxine tétanique microencapsulée. Il s'agit notamment a) des critères d'activité pour les vaccins expérimentaux chez la souris, le cobaye et le singe, b) des critères d'innocuité, y compris la toxicité locale, pour le lapin, des polymères contenant les antigènes et les réactions très graves liées à l'antigène proprement dit, c) de la disponibilité d'anatoxine pure et d) de la stérilisation finale par opposition à une préparation aseptique.

Les rapports de trois équipes de recherche qui collaborent avec le Groupe font état de progrès dans la formulation des trois types de microsphères en cours de développement (type 1 pour l'amorçage, types 2 et 3 pour le premier et le dernier rappel). Les produits n'ont eu aucun effet de rappel chez la souris mais ils augmentent les anticorps capables de neutraliser ou d'inhiber la liaison des toxines et confèrent une certaine protection chez la souris; certaines

... il reste à savoir si l'une des deux approches suivies, voire l'association des deux, permettra d'accroître la thermostabilité sans perte excessive d'activité.



**BUT DE L'IVE À COURT TERME: UN VACCIN ANTITÉTANIQUE UNIDOSE**

A.M.Pearce

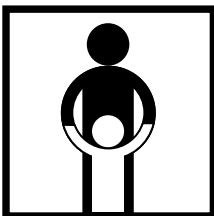
formulations sont capables d'induire une immunité durable avec ce modèle animal. Un des trois groupes qui avait eu du mal à produire une anatoxine tétanique microencapsulée stable à  $37^\circ\text{C}$  semble être sur le point de résoudre le problème en utilisant des polymères purs et un stabilisant.

Une quatrième équipe s'est récemment jointe au projet, à la grande satisfaction du Groupe, puisqu'elle a fait état d'un amorçage et d'un effet de rappel de l'immunité avec les proportions appropriées des polymères de l'acide lactique et de l'acide glycolique utilisés pour administrer un antigène constitué d'entérotoxine staphylococcique B.

**Commentaire**

de Teresa Aguado et Paul-Henri Lambert, Secrétaires du Groupe

Pendant l'année écoulée, l'IVE et le PVD ont financé conjointement le projet du Groupe, un arrangement satisfaisant qui sera maintenu en 1993. Pour l'année à venir, on espère que les fabricants de vaccins vont commencer à travailler avec les équipes collaboratrices pour faire progresser le développement industriel de leurs produits. Plusieurs laboratoires ont réagi positivement aux annonces qu'a fait paraître le Groupe pour trouver des collaborations.

**D É P Ê C H E S I V E****du PEV**

• En octobre 1992, le Groupe consultatif mondial du PEV a prévenu que l'insuffisance des fonds pour acheter du vaccin antipoliomyélitique buccal était désormais

le principal obstacle à l'éradication de la poliomyélite. Ce problème sera vraisemblablement au premier plan des débats de l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 1993. Le Groupe a recommandé à tous les pays d'élaborer un plan pour garantir à long terme l'approvisionnement en quantités suffisantes de vaccin antipoliomyélitique buccal et d'autres vaccins du PEV.

• Il existe maintenant des indicateurs pour flacons de vaccin qui permettent de savoir si un vaccin a été exposé trop longtemps à une température trop élevée, auquel cas il faut le jeter. Ces indicateurs vont beaucoup simplifier la surveillance de l'entreposage, de la manipulation et du transport des vaccins, en particulier du vaccin antipoliomyélitique, le plus thermosensible de tous les vaccins du PEV. Ils réduiront le risque que soit administré à des enfants du vaccin ayant perdu son activité initiale. De plus, pour certains vaccins, ils permettront aussi de réduire les gaspillages (lesquels représenteraient plusieurs millions de dollars) qui se produisent lorsque des flacons ouverts – mais pas encore vides – sont jetés après une séance de

... l'insuffisance des fonds pour acheter du vaccin antipoliomyélitique buccal est désormais le principal obstacle à l'éradication de la poliomyélite.

vaccination. Le défi pour les partenaires de l'IVE, en particulier les fabricants, consiste maintenant à faire appliquer cette technique le plus vite possible.

*Pour plus de renseignements s'adresser au Dr Robert Kim-Farley, Directeur du Programme élargi de vaccination (PEV), OMS, 1211 Genève 27 [tél.: (41-22) 791-4798; fax: (41-22) 788-0591].*

14.

### du PVD



•Plusieurs projets parrainés par le PVD progressent rapidement, notamment en ce qui concerne:

1) un vaccin antiméningococcique groupe A/C destiné à être inclus dans le PEV: un conjugué fait l'objet d'essais cliniques en Afrique et un ou deux autres seront bientôt disponibles; 2) un vaccin antiméningococcique groupe B: deux candidats font l'objet d'un essai d'immunogénicité en Islande; 3) un vaccin antirougeoleux à administrer peu après la naissance: un groupe de travail du PVD récemment créé est en train de mettre sur pied un réseau international de recherche pour accélérer le développement de vaccins sous-unitaires moyennant de nouveaux systèmes d'administration (comme les ISCOM, voir page 7), pour coordonner l'évaluation préclinique de nouveaux vaccins utilisant des vecteurs viraux et bactériens vivants (comme le poxvirus de canari ou le BCG) et pour mettre au point de nouveaux outils génétiques permettant d'atténuer le virus de la rougeole; le PVD a créé une installation centrale à l'Institut néerlandais de santé publique et de protection de l'environnement (RIVM), où de nouveaux vaccins expérimentaux peuvent être essayés, sous la supervision du PVD, sur un modèle primate normalisé; et 4) un vaccin antituberculeux – deux approches sont étudiées: l'une consiste à manipuler génétiquement le BCG pour exprimer les antigènes les mieux capables d'induire une immunité protectrice; l'autre – la plus prometteuse – vise à produire une nouvelle souche de *Mycobacterium tuberculosis* génétiquement atténuée pour induire une immunité protectrice sans provoquer de maladie.

•Actuellement, les priorités de recherche du PVD sont: 1) d'améliorer l'efficacité des vaccins et les systèmes d'administration (y compris les vecteurs de vaccins vivants, l'immunisation au niveau des muqueuses et les systèmes de libération contrôlée); 2) de développer de nouveaux vaccins contre les principales maladies virales et bactériennes (notamment rougeole, diarrhées virale et bactérienne, méningite méningococcique et pneumonie pneumococcique, tuberculose, dengue et encéphalite japonaise).

*Pour tous renseignements, s'adresser au Dr Paul-Henri Lambert, Services d'appui en microbiologie et immunologie, OMS, 1211 Genève 27 [tél.:(41-22) 791-3282; fax:(41-22) 788-2937].*

### des NIH



•La rougeole a récemment fait sa réapparition parmi les problèmes de santé publique aux Etats-Unis et reste une maladie mortelle dans les pays en développement. Le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) aux Etats-Unis a lancé une nouvelle initiative qui vise à développer de nouveaux vaccins antirougeoleux qui soient sans effets indésirables et hautement efficaces lorsqu'ils sont administrés chez le tout petit enfant et qui contribuent à endiguer et finalement éliminer la rougeole. Le NIAID invite des chercheurs à lui soumettre des demandes de subvention pour des travaux axés sur l'étude du virus de la rougeole et sur la réaction de l'hôte à l'infection du point de vue de l'induction sûre d'une immunité protectrice. Cette offre, qui a pour but d'encourager les approches novatrices dans toutes les disciplines de la recherche médicale, privilégie les moyens de surmonter sans danger l'obstacle des anticorps maternels et d'induire une immunité protectrice de longue durée. Six à huit subventions de quatre ans sont prévues avec les \$1,5 million annuel mis à la disposition de l'initiative [Voir NIH Guide for Grants and Contracts, Vol.21(43), décembre 1992].

*Pour tous renseignements, s'adresser au Dr James M. Meegan, Virology Branch, DMID, NIAID, NIH, Solar BLDG, Room 3A15, Bethesda, MD 20892, USA. Tél.:(1-301) 496-7453; fax: (1-301) 496-8030.*

La rougeole a récemment fait sa réapparition parmi les problèmes de santé publique aux Etats-Unis et reste une maladie mortelle dans les pays en développement.

Les lecteurs qui organisent des réunions publiques sur des questions en rapport avec les vaccins sont invités à annoncer ces réunions, en communiquant leur titre exact, la date et le lieu de la réunion ainsi que le nom, l'adresse et le numéro de téléphone et de télécopieur de la personne à contacter, à la rédaction de CVI FORUM (voir l'adresse et le numéro de fax à la dernière page). CVI FORUM décline toute responsabilité en cas d'erreur dans les informations publiées ici. Nous invitons toutefois les lecteurs qui auraient repéré des erreurs à nous le signaler.

1-2 février 1993 Palo Alto, USA

**Techniques de sélection des épitopes pour la mise au point pharmaceutique**

James W. Larrick, Palo Alto Institute for Molecular Medicine, 2462 Wyandotte Street, Mountain View, CA 94043, USA

1-8 février 1993 Taos, USA

**Aspects moléculaires de la différenciation des lymphocytes B**

Keystone Symposia, Drawer 1630, Silverthorne, CO 80498, USA

8-14 février 1993 Taos, USA

**Principes nouveaux pour le développement des vaccins: traitement et présentation des antigènes**

A. Peterson, Keystone Symposia, Drawer 1630, Silverthorne, CO 80498, USA

12-19 mars 1993 Lake Tahoe, USA

**Biologie moléculaire des virus pathogènes pour l'homme**

Peter M. Palese, Keystone Symposia, Drawer 1630, Silverthorne, CO 80498, USA

17-24 mars 1993 Taos, USA

**Immunologie moléculaire des infections virales**

Carol S. Rees, Keystone Symposia, Drawer 1630, Silverthorne, CO 80498, USA

6-8 avril 1993 Centre des Sciences de la santé, Koweït

**Conférence internationale sur les sous-séries de lymphocytes T et les cytokines: interaction dans les maladies infectieuses**

Secretary of TCSC Conference, Faculty of Medicine, Room No. 51, Kuwait University, P.O. Box 24923, Safat, 13110 Kuwait. Tel: (965) 631-9602; Fax: (965) 533-0472/531-8454

23-26 mai 1993 Albany, NY, USA

**Les vecteurs produits par génie génétique dans le développement des vaccins**

Kathleen Cavanagh, Symposium Coordinator, Nucleic Acid Technologies Foundation, Wadsworth Center for Laboratories and Research, P.O. Box 509, Albany, NY 12201, USA. Tel: (1-518) 474-7760; Fax: (1-518) 474-3439

23-26 mai 1993 Aarhus, Danemark

**Sixième réunion annuelle de la Société scandinave d'immunologie**

Jens Chr. Jensenius, Institute of Medical Microbiology, The Bartholin Building, University of Aarhus, DK-8000, Aarhus C, Danemark

24-25 mai 1993 Princeton, USA

**Cinquième conférence de Princeton sur les liposomes: principes fondamentaux et nouvelles avancées**

E. Templeton, Conference Coordinator, c/o The Liposome Company, Inc., One Research Way, Princeton, NJ 08540, USA. Tel: (1-609) 452-7060

24 juin-5 juillet 1993 Plage du Cap Sounion, Grèce

**Ciblage des médicaments: progrès dans la construction des systèmes**

Prof Gregory Gregoriadis, Centre for Drug Delivery Research, The School of Pharmacy, 29-39 Brunswick Square, Londres WC1N 1AX, Royaume-Uni. Tel: (44-71) 753-5822/5820; Fax: (44-71) 278-0622

8-13 août 1993 Glasgow, Royaume-Uni

**Neuvième congrès international de virologie**

D.H. Watson, Chairman, National Organizing Committee, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, Royaume-Uni

6-10 septembre 1993 Paris, France

**Les immunostimulants dans les vaccins modernes**

Mr John Herriot, Meetings Management, Straight Mile House, Tilford Road, Rushmoor, Farnham, Surrey GU10 2EP, Royaume-Uni

12-15 septembre 1993 Londres, Royaume-Uni

**Septième congrès international sur les méthodes rapides et l'automatisation en microbiologie et en immunologie**

Ms Pauline Dudgeon, RAMI-93 Secretariat, Sleights Limited, 14 Dalling Road, Londres W6 0JB, Royaume-Uni

12-17 juin 1994 Barcelone, Espagne

**Douzième réunion européenne d'immunologie (EFIS)**

Département d'immunologie, Dispensaire hospitalier, Villaroel 170, 08036 Barcelone, Espagne. Tel: (34-3) 454-4920; Fax: (34-3) 451-8038

C O U R R I E R D E S L E C T E U R S

**Des vaccins pour – et par – le tiers monde**

Le développement de nouveaux vaccins repose en grande partie sur les connaissances issues de la recherche en laboratoire et de la recherche clinique dans les pays développés. Les pays en développement entrent généralement en lice assez tard, lorsque les vaccins candidats sont essayés sur des volontaires humains. On se retrouve donc souvent avec des vaccins qui ne sont pas l'idéal pour les

pays en développement et ne tiennent pas compte de l'extrême diversité des réactions humaines selon l'appartenance ethnique, l'état de santé et la situation nutritionnelle, pas plus que des conditions qui prévalent localement.

Ainsi, lors de la sélection des souches virales pour le vaccin antipoliomyélitique, si on avait tenu compte de la thermostabilité,

16.

*CVI FORUM* est publié trois fois par an par l'Initiative pour les vaccins de l'enfance (IVE). Tous les documents soumis à *CVI FORUM* sont examinés par la rédaction. Les articles et illustrations publiés dans *CVI FORUM*, qui ne font pas l'objet de droits d'auteurs, peuvent être reproduits, pour autant que *CVI FORUM* soit mentionné et qu'ils ne soient pas utilisés à des fins commerciales. Les articles signés ne reflètent pas nécessairement les vues des institutions parrainantes (UNICEF, PNUD, Fondation Rockefeller, Banque mondiale et OMS).

Rédaction: John Maurice  
Maquette: Marilyn Langfeld  
Bureau de rédaction:  
*CVI FORUM*  
Division des Maladies  
transmissibles  
Organisation mondiale  
de la Santé  
1211 Genève 27, Suisse  
Téléphone:  
(41-22) 791-4144  
Fax:  
(41-22) 788-2736  
Télex OMS:  
415416 OMS  
Télégrammes:  
UNISANTE-GENEVE

peut-être aurait-on choisi des micro-organismes plus résistants. Si l'on avait fait davantage de travaux sur l'immunologie clinique de la rougeole dans les pays en développement, peut-être aurait-on pu prévoir certains des problèmes rencontrés dans l'utilisation du vaccin.

A mon avis, l'IVE devrait veiller à ce que la recherche fondamentale tout comme les travaux d'immunologie clinique nécessaires pour développer des vaccins soient faits en étroite collaboration avec les cliniciens et les immunologistes qui travaillent dans les pays en développement. Ce sera le seul moyen d'arriver à produire des vaccins qui répondent aux besoins, physiologiques et géographiques, de tous les utilisateurs en bout de chaîne.

*Adetokunbo O. Lucas*  
Professeur de santé internationale  
Harvard School of Public Health  
Boston, Massachusetts, USA

### **Vaccins anticoquelucheux acellulaires**

Je voudrais dire quelques mots à propos de la possibilité de fabriquer des vaccins anticoquelucheux acellulaires dans les pays en développement. Il faut prendre en compte au moins trois facteurs avant de se lancer dans une telle entreprise.

Premièrement, il faut montrer que les vaccins acellulaires sont aussi efficaces que les vaccins à germes entiers pour conférer une protection contre un contact massif avec le bacille dans les pays où la coqueluche est endémique. Un vaccin anticoquelucheux acellulaire est en cours de développement au Sénégal et il faut s'en réjouir.

Deuxièmement, les vaccins acellulaires ne devraient pas être beaucoup plus coûteux que les vaccins à germes entiers – ce qui n'est pas le cas actuellement.

Troisièmement, il faudrait que les pays en développement accèdent à un niveau technologique élevé pour pouvoir produire des antigènes purifiés. Or, peu d'usines de production en dehors des pays développés satisfont à ces critères.

*Stanley Plotkin*  
Directeur médical et scientifique  
Pasteur Mérieux Connaught  
Professeur émérite à l'University of  
Pennsylvania (USA)  
Marnes-la-Coquette, France

**Les lettres à la rédaction, qui peuvent être soumises en anglais, en espagnol ou en français, sont publiées dans la mesure où elles intéressent l'ensemble des lecteurs de CVI FORUM. Les lettres retenues pour la publication, qui peuvent subir quelques modifications rédactionnelles pour des raisons d'espace ou de clarté, sont traduites dans les deux autres langues (CVI FORUM paraît en anglais, en espagnol et en français). Veuillez envoyer les lettres, de préférence dactylographiées, à la Rédaction de CVI FORUM, OMS/CDS, avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse.**

## P O S T - S C R I P T U M I L L U S T R E



*Lyssne Maurice*