

Numéro spécial Rapport d'activité

Numéro 10
octobre 1995

Dans ce numéro

- 2. Editorial
- 4-5. Le point sur les vaccins
- 6. Gestion et finances
- 9. Autosuffisance en matière de vaccins
- 14. Le point sur le DTC
- 17. Le point sur l'anatoxine tétanique
- 19. Le point sur le vaccin antipoliomyélitique
- 21. Un nouveau directeur pour le PEV
- 22. Le point sur le vaccin antirougeoleux

**Progrès accomplis depuis le Sommet
mondial pour les enfants en 1990**



EDITORIAL

La vision et l'action

2.

Ce numéro de CVI FORUM coïncide avec la cinquième réunion annuelle du groupe consultatif de l'IVE (Initiative pour les Vaccins de l'Enfance), qui se tient à São Paulo au Brésil pour faire le point des progrès accomplis depuis le Sommet mondial pour les enfants en 1990. Les articles de ce numéro spécial, qui est en quelque sorte un "rapport d'activité", décrivent les progrès – mais aussi quelques reculs stratégiques – enregistrés dans les différents secteurs du champ d'action de l'IVE.

Mais, pour moi, en tant que Secrétaire exécutif de l'IVE, les progrès essentiels sont moins d'ordre technique que conceptuel – même si, comme il ressort des encadrés des pages 4 et 5, il y a bel et bien eu des progrès réalisés en matière de vaccins nouveaux et améliorés. Les cinq dernières années ont été marquées par une évolution du cadre conceptuel ou, si l'on veut, du paradigme sur lequel ceux qui s'occupent de la prévention des maladies travaillent et réfléchissent. Or, l'avènement de l'IVE a coïncidé avec cette évolution.

Dès les années 1980, l'enthousiasme soulevé par l'utilisation des antibiotiques comme moyen de prévention des maladies, a commencé à retomber en raison de l'accroissement de la résistance microbienne. Les spécialistes de la santé se sont alors tournés vers les vaccins qui offraient une solution de rechange évidente. Evidente notamment parce que le Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS, en plein essor, apportait les bienfaits de la vaccination à plus de 70% des enfants du monde et parce que, chaque année, la vaccination sauvait à peu près deux à trois millions d'enfants menacés par les maladies transmissibles. Le climat était donc à l'optimisme et l'on comptait sur la science pour maintenir, ou voire même accélérer le mouvement. On pensait en particulier que de nouveaux vaccins pourraient sauver entre cinq et six millions de vies supplémentaires chaque année.

La traduction de cet objectif était un "supervaccin" et l'IVE a reçu pour tâche de transformer cette vision en réalité. On peut bien sûr penser ce qu'on veut d'une idée visionnaire – et les sceptiques ont qualifié de

chimère l'idée du supervaccin – mais elle correspondait tout à fait à l'esprit du temps. A mon avis, elle symbolisait véritablement une aspiration nourrie depuis longtemps: utiliser le pouvoir de la science de façon à ce que les enfants ne meurent plus de causes évitables. Le problème qui a suscité le scepticisme venait de ce qu'il n'y avait pas de plan concret pour indiquer comment la vision deviendrait réalité. Mais ce plan existe aujourd'hui, et les différentes étapes – qui sont nombreuses – commencent à prendre forme.

Où en sommes-nous cinq ans plus tard?

L'IVE est arrivée à maturité grâce à l'élargissement de ses structures directrices, qui comprennent les cinq organisations parrainantes, du début, plus les représentants de huit pays. Elle dispose aussi pour la première fois d'un coordonnateur à plein temps qui s'occupe avec moi de la gestion du secrétariat, des groupes spéciaux et des autres groupes opérationnels. Elle s'est vu aussi confier un mandat beaucoup plus précis par rapport à la communauté mondiale des vaccinologues en général et au Programme mondial de l'OMS pour les vaccins et la vaccination (GPV) en particulier. Elle a d'ailleurs enregistré des progrès sur les deux grands fronts de son action: favoriser le consensus et encourager les travaux sur les vaccins et la vaccination.

Pour ce qui est du consensus, nous avons désormais à l'IVE – et grâce à l'IVE – une véritable coalition, un véritable consensus, pour les vaccins et la vaccination.

Aujourd'hui, les fondateurs – la Banque mondiale, la Fondation Rockefeller, l'OMS, l'UNICEF et le PNUD – ont pris des engagements et travaillent avec les pays et d'autres partenaires réunis en tant que "parties intéressées" pour veiller à ce que le secrétariat de l'IVE maintienne le cap qui lui a été donné.

Quant aux activités concrètes, l'IVE a réuni des chercheurs et d'autres spécialistes travaillant à la mise au point de vaccins dans des domaines différents et parfois très éloignés les uns des autres pour faire converger leur action sur des objectifs précis tels que le développement d'une anatoxine tétanique unidose.

L'IVE a d'ailleurs enregistré des progrès sur les deux grands fronts de son action: favoriser le consensus et encourager les travaux sur les vaccins et la vaccination.

COUVERTURE:
Le drakkar Gaia quitte l'Europe pour l'Amérique latine avec, sur sa voile, la devise inscrite dans la Déclaration de New York, qui a marqué le lancement de l'IVE il y a cinq ans.

Photo: UNICEF/R. Mera



VOUS AVEZ DIT SUPERVACCIN? Oui, et l'IVE est chargée de rappeler au monde ce but visionnaire.

A l'OMS aussi, l'IVE s'emploie à brasser les idées et les énergies, comme en atteste le groupe spécial qu'elle est en train de constituer entre trois divisions ou programmes de l'OMS pour accélérer les travaux sur la mise au point et l'introduction de nouveaux vaccins. L'approche adoptée par l'OMS concernant les vaccins a été très influencée par l'IVE. Ainsi, avant le lancement de l'initiative, jamais l'Organisation n'aurait imaginé s'attaquer au développement des vaccins depuis la recherche fondamentale sur les molécules candidates jusqu'au stade du produit quasi fini. De plus, la nécessité de planifier l'introduction de nouveaux vaccins prêts à l'emploi sur le terrain retenait très peu son attention.

Il ne fait aucun doute que l'IVE contribue à une bonne entente entre le secteur public et le secteur privé et, plus particulièrement, entre l'OMS et l'industrie. L'OMS commence vraiment à mieux appréhender les préoccupations des milieux industriels, par exemple quant aux niveaux de prix nécessaires pour amortir les coûts de la recherche-développement, à la prévisibilité du marché et à la fiabilité des produits, et elle s'emploie à y répondre. L'industrie, quant à elle, s'intéresse davantage aux besoins en vaccins des pays en développement – la volonté de certains fabricants de préparer des vaccins antipneumococciques candidats avec des souches courantes dans les pays en développement illustre bien cette tendance – et elle sera à l'avenir associée à part entière aux travaux de nombreux comités et groupes spéciaux de l'IVE. En outre, dans le souci d'administrer aux enfants du monde entier des vaccins qui soient toujours de grande qualité, l'IVE encourage la

formation de groupements régionaux et favorise la collaboration entre fabricants des secteurs public et privé, d'un côté, et entre fabricants de pays développés et de pays en développement, de l'autre. L'appui apporté par l'IVE au SIREVA, un groupement latino-américain, et à un consortium mondial de fabricants de vaccins (voir page 12) illustre les progrès réalisés en vue de rassembler les producteurs pour améliorer la qualité des vaccins dans les pays en développement.

Il y a aussi des signes évidents de renforcement de l'appui à la recherche sur les vaccins et à la vaccination. L'une des institutions parrainantes, la Banque mondiale, qui jusqu'ici n'avait pas scellé financièrement son engagement moral, vient d'annoncer le versement d'une contribution de US\$2,5 millions au secrétariat de l'IVE pendant trois ans à compter de 1995. Quant au PNUD, organisation qui depuis le début contribue le plus financièrement à l'action du secrétariat de l'IVE, il a investi US\$800 000 dans le nouvel Institut international pour les vaccins, créé à Séoul avec l'aide des autorités coréennes (qui pour leur part y ont investi US\$ 790 000 jusqu'à présent).

Les pays eux aussi réaffirment leur engagement envers l'IVE.

Ainsi, deux des géants économiques du monde, les Etats-Unis et le Japon, ont inscrit les buts de l'IVE dans leur "programme d'action commun", les Etats-Unis se concentrant sur les Amériques et le Japon sur la Région du Pacifique occidental et les pays membres de l'Association des Nations de l'Asie du Sud-Est (ANASE).

Aux Etats-Unis, le montant des fonds consacrés chaque année par les National Institutes of Health (NIH) à la recherche sur les vaccins a plus que doublé, passant de US\$145 millions en 1990 à US\$303 000 environ en 1995 (ce dernier chiffre comprend à peu près US\$121 millions pour la recherche sur des vaccins anti-SIDA). De plus, le montant des fonds consacrés par l'Agency for International Development (USAID) aux vaccins et à la vaccination a augmenté de 45%, passant de US\$51 millions en 1991 à quelque US\$74 millions en 1995. A Atlanta (Georgia), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont reçu du Congrès des Etats-Unis pour 1995 US\$11,2 millions supplémentaires pour appuyer les activités de vaccination dans le cadre de l'effort mondial d'éradication de la poliomyélite.

Deux des géants économiques du monde, les Etats-Unis et le Japon, ont inscrit les buts de l'IVE dans leur "programme d'action commun."

Le lancement de l'IVE
a permis aux
chercheurs en
vaccinologie de
mieux justifier leurs
travaux et d'obtenir
un appui.

4.

Nouveaux vaccins – quelques exemples

Infections respiratoires

- *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) – On est en train de mettre au point avec la technique de conjugaison de nouveaux vaccins qui soient utilisables chez les enfants de tous âges, ce qui n'est pas le cas des vaccins actuels. Certains vaccins candidats dirigés contre des souches courantes dans les pays en développement font actuellement l'objet d'essais d'efficacité.

- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) – Quatre nouveaux vaccins conjugués ont été homologués, l'un d'eux en association avec le vaccin antidiphtérique/antitétanique/anticoquelucheux (DTC). On a obtenu avec un vaccin conjugué une efficacité de 86% contre la méningite associée à Hib lors d'un essai mené au Chili. Un autre vaccin, encore à l'essai en Gambie, semble efficace chez les porteurs de Hib.

SIDA

- Plus de 20 vaccins candidats se sont révélés prometteurs lors d'études sur l'animal et plusieurs vont bientôt être soumis aux essais de phase III dans des pays en développement. Il s'agit pour la plupart de vaccins sous-unités composés de protéines dérivées d'une grande protéine, gp160 ou gp120, de l'enveloppe du VIH.

Dengue et encéphalite japonaise

- Dengue – Plusieurs vaccins monovalents candidats (dirigés contre une souche) se trouvent aux essais de phase I et un vaccin tétravalent (dirigé contre les quatre souches) va sous peu être soumis aux essais de phase III.

- Encéphalite japonaise – Un vaccin vivant atténué a donné une efficacité protectrice de 98,5% lors d'essais à large échelle faits en Chine mais il n'est pas encore disponible ailleurs. Un autre, un vaccin viral inactivé, a été homologué aux Etats-Unis en 1992 mais il coûte encore cher.

Maladies diarrhéiques

- Rotavirus – Deux vaccins candidats vivants donnés par voie buccale ont été soumis à des essais de terrain aux Etats-Unis: leur efficacité était de 70 à 80% dans les cas de maladie grave. La procédure d'homologation devrait débiter l'an prochain aux Etats-Unis.

- ETEC (*Escherichia coli* entéro-invasif) – Un vaccin buccal sous-unités en trois doses fait actuellement l'objet d'essais de phase I en Suède et devrait être soumis aux essais de phase II et III au printemps prochain dans un pays en développement.

- *Shigella* – Un vaccin injectable a donné une efficacité protectrice de 70% lors d'un essai de phase II en Israël et un vaccin buccal semble donner des résultats prometteurs chez des volontaires aux Etats-Unis. La technique utilisée pour fabriquer ces deux vaccins candidats pourrait s'appliquer aux souches qui provoquent la maladie dans les pays en développement.

- Choléra – Deux nouveaux vaccins buccaux ont été récemment homologués en Suède et en Suisse.

Hépatite

- Il y a cinq ans, 20 pays seulement avaient inscrit la vaccination contre l'hépatite B dans leurs programmes de vaccination systématique; aujourd'hui, ils sont au nombre de 75. Des recherches sont en cours sur des vaccins dirigés contre les virus de l'hépatite C et E récemment isolés.

Paludisme

- Six vaccins candidats contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* font ou vont bientôt faire l'objet d'essais cliniques. Un seul, le vaccin colombien SPf66, a été largement étudié lors d'essais sur le terrain qui n'ont pas donné de résultats concluants.

Rougeole

- Voir l'article pages 22-24

Méningite

- due à Hib (voir *Infections respiratoires*)
- due à *Neisseria meningitidis* – Des essais de phase I et II sont en cours sur des vaccins contre les sérogroupes A et C, modifiés chimiquement et conjugués à une protéine de manière à renforcer leur immunogénicité. On travaille d'autre part à la mise au point d'un vaccin contre le séro groupe B, tâche notoirement difficile.

Poliomyélite

- Voir pages 19-20

Schistosomiase

- Six antigènes de *Schistosoma mansoni* ont montré chez l'animal une efficacité protectrice et l'on va sous peu vérifier leur aptitude à induire des réponses immunitaires cellulaires et humorales dans des échantillons de tissus et de sérums prélevés dans des zones endémiques.

Tétanos

- Voir pages 17-18

Tuberculose

- Trois nouveaux vaccins candidats sont actuellement soumis à des essais sur l'animal et des recherches sont en cours sur les mécanismes immunologiques de la protection.

Fièvre typhoïde

- Un vaccin vivant atténué administré par voie buccale en trois doses protège à 67% dans les zones endémiques et un vaccin polysaccharidique injectable unidose protège à 72% environ au bout de deux ans et à 51% au bout de cinq ans (des rappels sont nécessaires tous les deux ou trois ans). Plusieurs vaccins recombinants vivants de deuxième génération sont en cours de mise au point.

Coqueluche

- Voir l'article pages 14-16

De meilleurs vaccins – quelques exemples

Vaccins de meilleure qualité

- Après avoir fait l'inventaire des fabricants de vaccins, on a déterminé tous ceux qui devaient améliorer la qualité de leurs vaccins. Quatorze pays ont été choisis pour faire l'objet d'une évaluation en profondeur et recevoir une aide visant à renforcer la fabrication de vaccins de qualité (voir pages 9-13). Ils représentent à eux tous environ la moitié de la demande mondiale de vaccin associé antidiphtérique/antitétanique/anticoquelucheux (DTC) et la quasi-totalité des vaccins fabriqués dans le tiers-monde.

Plus grande facilité d'administration

- Des vecteurs buccaux se trouvent à un stade avancé de mise au point pour un certain nombre de vaccins et plusieurs ont déjà fait l'objet d'essais d'efficacité à large échelle.

Moins de doses

- Des formulations d'une plus grande pureté ont été obtenues pour certains vaccins comme les vaccins anticoquelucheux acellulaires qui semblent être plus efficaces et nécessiter moins de doses que les versions présentant une moins grande pureté (voir pages 14-16). On analyse actuellement toute une série de nouveaux adjuvants et moyens de présentation des antigènes afin de voir s'ils pourraient renforcer la réponse immunitaire aux vaccins.

Efficaces chez les tout-petits

- Le fait de lier (conjuguer) des protéines à des antigènes polysaccharidiques provenant de bactéries encapsulées peut ramener à moins de deux ans l'âge auquel les vaccins dirigés contre *Haemophilus*

influenzae type b (Hib), le pneumocoque et le méningocoque peuvent être efficaces.

Moins d'effets secondaires

- Des essais faits récemment avec des vaccins anticoquelucheux acellulaires ont montré qu'ils provoquaient moins d'effets secondaires immédiats que les vaccins anticoquelucheux à germes entiers (voir pages 14-16)

Plus grande stabilité

- On s'est aperçu que l'oxyde de deutérium était un bon agent stabilisant pour certains vaccins viraux. Des recherches se poursuivent également sur les techniques de lyophilisation et l'utilisation de certains vecteurs ayant de bonnes caractéristiques de stabilité.

Protection contre plus de maladies

- Au moins six nouveaux vaccins ont été homologués depuis 1990 (Hib, DTC-Hib, encéphalite japonaise, hépatite A, choléra et varicelle) et neuf au moins font l'objet d'essais cliniques (pneumocoque, rotavirus, leishmaniose, paludisme, virus respiratoire syncytial, herpès, *Escherichia coli* entéro-invasif, *Shigella* et VIH). L'industrie des vaccins s'efforce de résoudre les problèmes chimiques et immunologiques qui empêchent d'associer un maximum de ces nouveaux vaccins. Au moins six approches différentes d'association sont à l'étude, notamment une association chimique avec vecteurs comme la vaccine, le virus poliomyélitique, *Salmonella*, le BCG ou la vaccination à l'aide d'acide nucléique.

Quant au Japon, il n'a cessé d'accroître son appui financier au secrétariat de l'IVE; de US\$500 000 en 1992, sa contribution est passée à US\$750 000 en 1994. Ce pays est aussi devenu un partisan convaincu de la vaccination et il participe notamment à une campagne nationale de vaccination au Bangladesh ainsi qu'aux activités d'éradication de la poliomyélite en Inde.

L'Union européenne investit elle aussi davantage dans la recherche sur les vaccins. Ainsi, le budget de "Biotech", son principal programme de recherche pour la mise au point de vaccins, est passé d'environ US\$500 000 à la fin des années 1980 à plus de US\$2,5 millions ces trois dernières années.

Dans l'ensemble, je pense que le lancement de l'IVE a permis aux chercheurs en vaccinologie de mieux justifier leurs travaux et d'obtenir un appui.

Il y a à ces succès deux raisons principales: d'une part, l'idée visionnaire qui a présidé au lancement de l'IVE a su galvaniser le monde pour l'inciter à agir sans relâche; d'autre part, on a pris conscience de la "valeur ajoutée" d'une IVE qui reste au-dessus de la mêlée, se gardant la liberté de faire avancer les choses.

Pour soutenir voire accélérer le rythme dans les cinq années à venir, je demande à tous les vaccinologues de travailler avec l'IVE dans sa double mission: nous mener sur la voie des vaccins de demain, et nous soutenir dans l'action urgente de tous les jours.

Jong-Wook Lee

Secrétaire exécutif de l'Initiative pour les vaccins de l'enfance

On a pris conscience de la "valeur ajoutée" d'une IVE qui reste au-dessus de la mêlée, se gardant la liberté de faire avancer les choses, de rassembler et d'aider les nombreux collaborateurs.

GESTION ET FINANCES

Un rôle nouveau pour l'IVE: chef d'orchestre

6. **S**ans l'IVE, on pourrait comparer les efforts engagés dans la lutte contre les maladies infectieuses à la tentative d'un groupe de musiciens pour jouer une symphonie sans chef d'orchestre ni partition. Le résultat ? Cacophonie et gâchis de talents. Avec l'IVE, les musiciens jouent ensemble et chacun connaît son rôle dans chacun des mouvements de la symphonie. Le résultat ? Harmonie et réalisation de l'oeuvre grâce à un effort concerté et dirigé. C'est toute la différence entre un "système" et un "non système".

C'est ainsi que le Dr Roy Widdus, nouveau Coordonnateur de l'IVE, conçoit le rôle de l'Initiative. "L'orchestre, en un sens, c'est l'ensemble de la coalition de l'IVE, composée de tous les acteurs impliqués dans le développement, la fourniture, l'assurance de qualité et l'administration des vaccins. Le secrétariat de l'IVE est semblable au chef d'orchestre, qui prend soin de ses musiciens et les encourage. Il veille à ce qu'ils respectent le tempo de la partition; il est le catalyseur pour la musique et le négociateur entre le compositeur, les musiciens et l'auditoire. Mais il ne dicte jamais sa loi aux musiciens, pas plus qu'il ne peut les remplacer car ce sont eux qui possèdent les ressources et le savoir-faire, chacun dans son domaine particulier."

Le Dr Widdus est convaincu que l'IVE va livrer au monde le premier système rationnel de développement de vaccins. "Ce qu'il y avait jusqu'ici, c'était un non système ou plutôt une multiplicité de systèmes, mûs pour beaucoup surtout par des intérêts commerciaux – ce qui est certes un moteur d'innovation – mais dont aucun ne répondait en tant que tel aux besoins du monde du point de vue de la santé publique."

Le rôle de catalyseur de l'IVE, selon le Dr Widdus, réside en partie dans son aptitude à réaliser un consensus sur les priorités. Les organismes de développement du secteur public et les autorités nationales de la santé

seront parmi les bénéficiaires. Le secrétariat de l'IVE ne va coordonner que les activités de financement et de recherche et de développement visant à combler certaines lacunes très précises. De l'avis du Dr Widdus, l'industrie en bénéficiera elle aussi "puisque l'IVE va fournir aux fabricants de vaccins commerciaux une évaluation des marchés du tiers-monde pour leurs vaccins et donc renforcer la prévisibilité de leurs investissements de recherche et de développement pour des produits destinés essentiellement à ces marchés."



Et moi, Est-ce que j'en profiterai? Le "système" de l'IVE répondra aux besoins de toutes les couches de la population, aussi pauvres soient-elles.

Pour s'acquitter de ce rôle – dégager les priorités ainsi que les besoins et les lacunes – l'IVE aura recours à divers outils ou mécanismes, notamment le Groupe consultatif (une tribune annuelle où tous les secteurs de la communauté mondiale des vaccinologues font entendre leur voix), le Groupe consultatif scientifique d'experts de l'IVE (le "SAGE"), qui maintient le cap technique et scientifique pour

Avec l'IVE, les musiciens jouent ensemble et chacun connaît son rôle dans chacun des mouvements de la symphonie.

le secrétariat de l'IVE et ses partenaires, ou encore la Réunion des parties intéressées (le "MIP"), une sorte de comité d'orientation multinational et multidisciplinaire qui supervise d'une année sur l'autre le fonctionnement du secrétariat de l'IVE.

Enfin, il y a le plan stratégique de l'IVE, qui énonce ses objectifs en fonction de telle ou telle échéance. Un modèle pour certains, une bible pour d'autres, le plan stratégique est un document empreint de souplesse qui sera régulièrement mis à jour grâce, notamment, au concours de tous les groupes susmentionnés qui gèrent et conseillent l'IVE. On est en train de constituer un groupe spécial pour la planification stratégique qui s'occupera avec le secrétariat d'adapter le plan stratégique à l'évolution des besoins et des priorités. Un autre groupe spécial à large base – le groupe spécial pour les nouveaux vaccins – analysera en détail les avantages, les coûts et l'utilité réelle de l'introduction de nouveaux vaccins ainsi que leurs stratégies d'utilisation.

Mais réaliser le consensus sur les priorités n'est qu'une des fonctions catalytiques de l'IVE. Le Dr Widdus en distingue trois autres:

- *Rappeler au monde qu'il doit investir massivement dans les vaccins* – parce que ce sont les produits les plus rentables jamais mis au point pour protéger la santé humaine, parce que les sommes actuellement investies dans les vaccins sont sans commune mesure avec l'intérêt qu'ils présentent pour la santé publique et parce qu'il faut beaucoup d'énergie et beaucoup d'argent pour trouver de nouveaux vaccins et améliorer ceux qui existent si l'on veut que tous les habitants de la planète, en particulier les enfants, puissent en bénéficier.

Pour cela, l'IVE va faire appel aux stratégies de communication – séminaires pour les médias, publications, campagnes de sensibilisation, séances d'information directe etc. – les mieux adaptées au moment, au lieu et à l'objectif. Les réunions importantes de l'IVE aussi bien techniques (par exemple sur les problèmes auxquels se heurte la production de vaccins anticoagulants acellulaires dans les pays en développement) qu'administratives (comme la réunion annuelle du Groupe consultatif mentionnée plus haut) sont autant d'occasions de mener cette action de "sensibilisation."

- *Amener les gens à s'entendre sur ce qu'il faut faire (planification) et les inciter à travailler ensemble (coordination) à certaines tâches prioritaires.* La planification du développement des produits et d'autres activités ciblées exigera que soient créés des groupes de développement de produits ou groupes spéciaux composés de personnes choisies pour leurs compétences particulières.

En outre, l'IVE peut se prévaloir de sa relation privilégiée avec de nombreux acteurs – GPV, entre autres – qui ont chacun leur savoir-faire spécifique. L'IVE encourage aussi la création d'un consortium mondial de fabricants de vaccins (voir l'encadré de la page 11) qui reliera des pôles différents (et parfois opposés) de la production de vaccins – secteur public et privé, pays en développement et développés – pour améliorer la qualité des vaccins à travers le monde.

- *Accomplir les tâches nécessaires, si personne d'autre ne s'en charge.* Lorsqu'a été lancée l'IVE, certains y ont vu un programme parallèle à celui de l'OMS dont le rôle était d'assurer la partie développement de la filière recherche-développement. De l'avis du Dr Widdus, la fonction de ce programme pourrait bien avoir changé avec la création de GPV et la perspective que l'IVE laisse à d'autres les tâches concrètes. "Sauf," souligne le Dr Widdus, "s'ils ne se manifestent pas." D'où la poursuite des travaux des groupes de développement de produits de l'IVE sur des vaccins antirougeoleux améliorés (voir pages 22-24), sur une anatoxine tétanique unidose (pages 17-18), et sur un vaccin antipoliomyélitique buccal thermostable (travaux qui pourraient être interrompus, voir pages 19-20) ainsi que de son groupe de travail ad hoc sur le DTC et les associations à base de DTC (pages 14-16). Face à de nouveaux besoins, de nouveaux groupes pourraient être constitués et gérés pour l'IVE par ceux qui sont le plus aptes à le faire.

Telle est la vocation qui se dessine pour la nouvelle IVE. Mais quel va être pour la communauté mondiale le prix de son action?

"Il y a deux niveaux de financement," précise le Dr Widdus, "et il ne faut pas les confondre." Le premier est l'ensemble des sommes que le monde consacre aux vaccins et à la vaccina-

Les sommes
actuellement
investies dans les
vaccins sont sans
commune mesure
avec l'intérêt qu'ils
présentent pour la
santé publique.

Le secrétariat de l'IVE indiquera aux décideurs et aux responsables politiques comment utiliser l'argent pour fournir au monde les vaccins nouveaux et améliorés dont il a besoin.

8.

tion, que l'on évalue aujourd'hui à quelque US\$6 milliards par an. Le second est l'argent versé au secrétariat de l'IVE, montant qui n'a jamais dépassé US\$5 millions." La confusion entre les deux a été due en partie," selon le Dr Widdus, "à ce qu'au départ l'IVE était vue non seulement comme une instance de coordination – une sorte d'organisation faitière – ce qu'elle est encore, mais aussi comme un organisme de développement de vaccins, tâche qu'elle a maintenant en grande partie abandonnée."

Les US\$6 milliards dépensés dans le monde comprennent les programmes de vaccination nationaux, l'ensemble du marché des vaccins dans les pays en développement et les pays industrialisés, la recherche sur les vaccins faite par les organismes nationaux et la recherche et développement sur les vaccins menée par l'industrie – non seulement les firmes géantes qui dominent le marché mais aussi la foule de petites firmes de biotechnologie qui se sont créées pour exploiter les possibilités de la nouvelle génétique moléculaire. "Cela n'atteint bien sûr pas les US\$200 milliards du marché pharmaceutique," fait observer le Dr Widdus, "mais c'est déjà énorme." Et même si l'IVE n'en reçoit qu'une toute petite partie, "l'essentiel pour l'IVE aujourd'hui c'est de déterminer comment cet argent est dépensé et savoir s'il est dépensé dans l'intérêt du monde entier."

En d'autres termes, le secrétariat de l'IVE indiquera aux décideurs et aux responsables politiques comment utiliser l'argent pour fournir au monde les vaccins nouveaux et améliorés dont il a besoin. Telle est sa fonction de définition des priorités et d'instauration du consensus, dont le secrétariat s'acquitte par l'intermédiaire de son groupe spécial pour la planification stratégique (ce groupe pourrait bien recevoir prochainement l'aide du nouveau groupe spécial pour les nouveaux vaccins mentionné plus haut, qui rassemblera des experts de nombreux programmes ou divi-

sions de l'OMS). L'IVE a aussi pour tâche de veiller à ce que l'argent soit mieux utilisé, dans le sens d'un meilleur rapport coût-efficacité. C'est sa fonction de coordination. De plus, l'IVE va s'employer à augmenter le montant des fonds versés. Cela, c'est sa fonction de plaidoyer et de mobilisation des ressources.

Le secrétariat ne devrait pas avoir besoin de plus de US\$5 à 6 millions pour s'acquitter de ces fonctions, d'après les estimations du Dr Widdus; un tiers de ce montant est prévu pour chaque fonction. "C'est peu si l'on compare ce montant aux sommes consacrées aux vaccins dans le monde," ajoute-t-il. "Et aussi, si l'on songe à l'impact que pourrait

avoir l'IVE. En effet, au niveau mondial, nous partons quasiment de zéro. Il n'y a pas de système rationnel pour diriger les ressources là où elles peuvent donner les meilleurs résultats. Nous nous trouvons plus ou moins à la case départ. Si bien que tout ce que fait l'IVE sera de la valeur ajoutée et représentera un formidable pas en avant."

Le problème est que, pour 1995, le secrétariat ne dispose jusqu'ici que d'environ US\$3,5 millions. "Si nous n'arrivons pas à rassembler les US\$5,2 millions calculés pour notre budget de 1996," fait observer le Dr Widdus, "nous devons rogner sur plusieurs activités." Les victimes éventuelles des coupes seraient notamment les activités visant à évaluer le rapport coût-efficacité de nouveaux vaccins et à planifier le financement de leur introduction dans les programmes de vaccination, le renforcement de l'assurance de qualité parmi les producteurs locaux et quelques actions de "promotion" en faveur de la vaccination.

Le monde sans l'IVE

Sans l'IVE, un nombre considérable d'enfants – actuellement huit millions par an – continueront à mourir de maladies infectieuses que les vaccins permettraient d'éviter, et ceci parce que:

- les différents secteurs de la vaccinologie ne réussiront pas à se mettre d'accord sur ce qu'il faut faire à l'échelle mondiale pour protéger davantage d'enfants d'un plus grand nombre de maladies infectieuses;
- les divers groupes mûs par des intérêts divergents travailleront de façon relativement isolée, d'où d'importantes lacunes dans les efforts déployés pour introduire des vaccins nouveaux ou améliorés;
- le potentiel de l'industrie commerciale des vaccins, qui peut contribuer à satisfaire les besoins mondiaux en vaccins en fonction de critères de santé publique, ne sera pas pleinement exploité.

Avis à nos lecteurs

Un thème important – le rôle de l'industrie privée dans la réalisation des objectifs de l'IVE – n'est pas traité en détail cette fois-ci mais sera examiné dans un prochain numéro de *CVI FORUM*.

BUT DE L'IVE - FOURNIR DES VACCINS DE QUALITÉ POUR TOUS LES ENFANTS

Le rythme s'accélère vers l'autonomie en matière de vaccins

Autosuffisance, autonomie, indépendance. On peut l'appeler comme on veut mais l'idée d'encourager les pays à prendre en main leur approvisionnement en vaccins et de mieux maîtriser la gestion est tout-à-fait sensée. Elle est dans l'air depuis que l'IVE a commencé à travailler il y a quatre ans. D'après les analystes de l'UNICEF et de l'OMS, le fait que plus de la moitié des pays en développement achètent une partie ou la totalité de leurs vaccins est très encourageant. "La tendance est indéniable," déclare M. Peter Evans, responsable de la fourniture et de la qualité des vaccins (VSQ) au Programme mondial OMS pour les vaccins et la vaccination (GPV). "De plus en plus de pays payent les vaccins dont ils ont besoin."

Mais ce qui est moins encourageant, comme le souligne Mme Amie Batson, qui travaille avec M. Evans, "c'est que cette évolution est très lente: tous les pays sont en mesure de verser un certain montant pour leurs vaccins mais plus de 50 pays dépendent encore entièrement de l'aide extérieure." Pour elle, cela s'explique par trois facteurs: la rigidité – tout au moins jusqu'à ces derniers temps – de la stratégie de fourniture de vaccins de l'OMS et de l'UNICEF, le manque de volonté politique des pays concernés et l'absence de système permettant de coordonner l'appui des donateurs et de l'orienter vers les différents besoins et capacités des différents pays.

Mais tout cela est en train de changer, selon Mme Batson. "Une véritable révolution est en cours et elle va sortir la communauté internationale de ses ornières en matière d'approvisionnement en vaccins pour l'orienter vers un système plus souple capable de faire face à des situations beaucoup plus hétérogènes."

Cette "révolution" présente plusieurs facettes, dont une stratégie mieux ciblée d'approvisionnement. Traditionnellement, on s'efforçait d'administrer les six antigènes vaccinaux du PEV (Programme élargi de vaccination) à un maximum d'enfants dans le



PAS ENCORE INDEPENDANTS... mais de plus en plus de pays parviennent à satisfaire leurs besoins en vaccins sans aide extérieure.

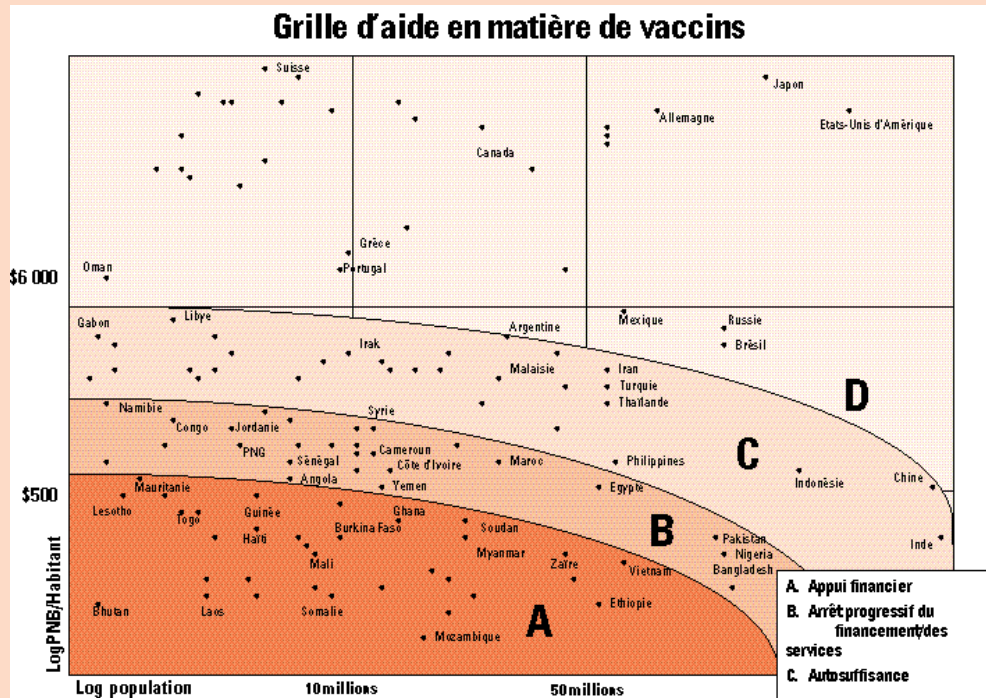
maximum de pays moyennant une approche globale. Maintenant qu'environ 80% des enfants sont vaccinés contre la poliomyélite, la tuberculose, la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la rougeole avant l'âge de 12 mois, on peut dire que cette action a été une remarquable réussite. "Désormais," affirme Mme Batson, "nous en sommes au stade où, pour maintenir les acquis et ouvrir la voie à l'introduction de nouveaux vaccins peut-être plus coûteux, nous devons concevoir une stratégie adaptée à chaque pays. Cela veut dire que les pays doivent prendre en totalité ou en partie la responsabilité de leur approvisionnement en vaccins, chacun selon ses moyens."

L'UNICEF est traditionnellement le principal fournisseur de vaccins des pays en développement, pour un montant de US\$60 millions par an. Mais, du fait qu'apparaissent à l'horizon des vaccins nouveaux plus coûteux, que les prix des vaccins existants augmentent et que les donateurs se font plus réticents, l'organisation encourage particulièrement les pays à gagner en indépendance. Pour ce faire, elle a commencé à appliquer un nouveau plan destiné à confier une partie du fardeau à des pays assez grands ou assez riches pour

"Une véritable révolution est en cours et elle va sortir la communauté internationale de ses ornières en matière d'approvisionnement en vaccins."

10.

Le Projet d'indépendance les oblige à faire une planification rigoureuse et les prépare ainsi à mettre en place un système de gestion efficace.



A CHACUN SELON SES MOYENS. L'UNICEF se sert de cette grille pour adapter son appui aux pays en matière de fourniture de vaccins. La grille distingue les pays qui ont encore besoin d'aide extérieure pour satisfaire leurs besoins en vaccins de ceux qui sont autosuffisants ou pourraient l'être. Positionnés sur la grille en fonction de leur richesse (produit national brut par habitant) et de la taille de leur population (qui reflète théoriquement la possibilité d'assurer durablement une production locale de vaccins), les pays sont regroupés sur cinq bandes: les pays les plus petits et les plus pauvres sont regroupés en bas à gauche de la grille (bande A) tandis que ceux qui sont ou pourraient être relativement autosuffisants se trouvent dans les différentes bandes situées au-dessus. Dans le cadre de sa nouvelle stratégie, l'UNICEF continuerait d'offrir aux pays de la bande A un appui pour les vaccins actuels et futurs tout en insistant pour qu'ils prennent en charge une petite partie des coûts, qui passerait de 10% à 25% sur les trois prochaines années. Les pays de la bande B seraient invités à prendre en charge la plus grande partie du coût des vaccins (de 80% à 100% sur les trois prochaines années pour les vaccins existants et de 50% à 100% pour les nouveaux vaccins). Pour les pays de la bande C, l'aide serait interrompue à la fin de la première année, avec peut-être une seule distribution. Les pays de la bande D devraient désormais compter sur leurs propres moyens. Quant aux pays de la frange supérieure, ils sont déjà bien sûr autosuffisants.

l'assumer et à cibler davantage ses services sur les pays qui ne peuvent manifestement pas encore être autonomes en la matière.

Pour distinguer les pays vraiment dans le besoin de ceux qui pourraient être autosuffisants, l'UNICEF se sert d'une grille (voir ci-dessus) où les pays sont regroupés en fonction de leur richesse et de la taille de leur population et donc, vraisemblablement, de leur potentiel d'autosuffisance en matière de vaccins. Le but de l'UNICEF est de faire passer au cours des trois prochaines années les parts du "gâteau" d'approvisionnement en vaccins allant aux différentes catégories de pays de 30% aujourd'hui (environ US\$20 millions) pour chacune des trois bandes A, B et C à 50% pour les pays les plus nécessiteux de la bande A, les 50% restants allant au vaccin

antipoliomyélique buccal pour le projet d'éradication de la poliomyélite, actuellement en plein essor.

Le Projet d'indépendance en matière de vaccins est un autre moyen conçu par les stratégies de l'UNICEF pour aider les pays – en particulier ceux de la bande B – à passer en trois ans de la dépendance à l'autonomie. Grâce à cette initiative, un pays détermine ses besoins en vaccins sur une période de cinq à sept ans et, après négociation avec les fabricants, l'UNICEF paie ses vaccins moyennant un fonds de roulement. La "valeur ajoutée" du Projet pour les pays qui ne savent pas encore très bien s'occuper de leur approvisionnement

Privé/public – confrontation ou collaboration?

Ce que veut l'UNICEF, c'est acheter pour les pays les plus pauvres les nouveaux vaccins qui coûtent généralement plus cher. Ce que veulent les fabricants de vaccins, c'est faire le plus de bénéfiques possible avec leurs vaccins. Les deux sont inconciliables – à moins de trouver un terrain d'entente. Or, chose étonnante, il semble bien qu'on y soit arrivé. Les deux parties s'accordent sur le fait que le moteur de la production de vaccins, c'est non seulement les prix mais aussi les coûts et que le principal moteur des coûts est la quantité. De grandes quantités de vaccins contribuent à généraliser des coûts fixes, d'où une plus grande efficacité et la possibilité de concilier la nécessité pour les fabricants d'amortir les coûts de développement et une diminution des recettes sur certaines ventes. Les fabricants ont besoin de marchés offrant des prix qui permettent de récupérer la totalité des coûts de développement mais ils peuvent en même temps tirer parti d'un système de prix modulés en vertu duquel certains clients assument la totalité des coûts tandis que d'autres, comme l'UNICEF, paient moins mais achètent de grandes quantités de vaccins.

Le nouvel appel d'offres envoyé en septembre dernier par l'UNICEF aux fabricants repose sur ce principe. Il leur rappelle que l'UNICEF achète beaucoup de vaccins – elle a acheté plus de huit milliards de doses depuis dix ans. Il

offre aux fabricants l'accès à un vaste marché jusqu'ici inexploité pour leurs nouveaux vaccins dans les pays en développement les plus pauvres. Il leur offre la possibilité d'un accord garanti à long terme pour l'achat sur plusieurs années de grandes quantités d'un ou plusieurs des vaccins classiques du Programme élargi de vaccination de l'OMS (PEV). Enfin, il leur permet de regrouper leurs offres pour les vaccins anciens et nouveaux. En revanche, l'UNICEF demande aux fabricants de fournir les nouveaux vaccins à des prix abordables pour les pays les plus pauvres.

Alors que ce numéro allait à l'impression, une douzaine de fabricants avaient répondu en proposant des arrangements originaux pour la fourniture de toute une gamme de vaccins moins "classiques", notamment contre l'hépatite B et *Haemophilus influenzae* type b, une association diphtérie/tétanos/coqueluche (DTC) et hépatite B, une association rougeole/oreillons/rubéole, une association DTC/poliomyélite injectable et une antitoxine diphtérique.

Sur ce nouveau terrain d'entente, les deux parties – secteur public et secteur privé – ont apparemment commencé à réconcilier leurs points de vue, dans l'intérêt de la survie de millions d'enfants.

en vaccins vient de ce qu'elle les oblige à faire – dans certains cas pour la première fois – une planification rigoureuse et les prépare ainsi à mettre en place un système de gestion efficace. Une douzaine de pays se sont joints ou ont annoncé leur volonté de se joindre à l'initiative qui, selon un rapport de l'UNICEF, "prend un excellent départ."

Mais les pays de la bande C, qui ont presque tous les moyens sinon la volonté de devenir indépendants, sont invités à passer à l'autonomie d'ici la fin de 1996. Ils reçoivent toutefois une aide eux aussi dans deux domaines: pour acheter des vaccins auprès de fournisseurs internationaux ou nationaux et pour garantir le contrôle de la qualité des vaccins achetés et, plus spécialement, des vaccins fabriqués localement.

C'est ainsi qu'au nom de l'IVE, les équipes de l'unité VSQ examinent la qualité et les quantités des vaccins fabriqués dans des pays en développement et offrent aux fabricants et aux autorités des conseils techniques et d'autres formes de collaboration pour renforcer la production locale là où elle est économiquement et logistiquement possible.

Ainsi, sur 63 fabricants de vaccin DTC évalués par les équipes dans 42 pays, il s'est avéré qu'au moins la moitié produisaient du vaccin qui ne correspondait pas aux normes de qualité de l'OMS, d'après le Dr Julie Milstien, chercheur à l'unité VSQ.

Pour ce qui est du contrôle de la qualité, les équipes se sont par ailleurs rendues dans 10 des 14 pays "prioritaires" (c'est-à-dire qui fabriquent du vaccin, ont accès à un financement et possèdent un solide potentiel de production mais ont du mal à satisfaire leurs besoins en vaccins de qualité). Elles n'ont trouvé que deux pays où le système de contrôle de qualité fait passer tous les lots de vaccins par l'ensemble des tests jugés essentiels par l'OMS pour produire des vaccins de qualité (les dix pays visités étaient les suivants: Afrique du Sud, Bangladesh, Brésil, Egypte, Inde, Indonésie, Iran, Mexique, Pakistan et Philippines; les quatre où elles doivent encore se rendre sont la Chine, la Russie, la Thaïlande et le Vietnam).

Sur ce nouveau terrain d'entente, les deux parties – secteur public et secteur privé – ont apparemment commencé à réconcilier leurs points de vue, dans l'intérêt de la survie de millions d'enfants.

12.

Le consortium offrirait un moyen de validation internationale de la production locale de vaccins de haute qualité dans le monde en développement.

Un consortium mondial pour la production de vaccins

L'idée est si simple qu'on peut se demander pourquoi personne ne l'a eue plus tôt. On ne sait pas vraiment qui y a pensé le premier mais le Dr George Siber, Directeur des Massachusetts Public Health Biologic Laboratories, est depuis deux ou trois ans l'un des plus ardents défenseurs de l'idée d'un consortium mondial de fabricants de vaccins et il semble bien qu'elle ait des chances de se concrétiser.

A la base, le consortium réunirait en une sorte de fédération les fabricants de vaccins qui, en vertu de leur mandat, travailleraient dans le sens des priorités de la santé publique, en particulier celles de l'IVE visant à mettre sur le marché des vaccins simples et abordables contre les principales maladies de l'enfance. Peuvent s'affilier seuls les fabricants ayant les moyens d'assurer une bonne gestion, la qualité de leurs vaccins et une technologie de pointe.

Selon un rapport publié par le Programme mondial pour les vaccins et la vaccination (GPV), les partisans de l'idée du consortium pensent que "ce pourrait bien être le meilleur moyen d'assurer à longue échéance l'autosuffisance des pays et de réaliser d'autres objectifs pour les pays producteurs de vaccins."

Ils confortent leur conviction en énumérant les atouts que posséderait ce consortium:

- il offrirait un moyen de validation internationale de la production locale de vaccins de haute qualité dans le monde en développement; - il faciliterait aux niveaux national, régional et international le regroupement des ressources en matière de recherche, d'administration et d'action juridique ainsi que des activités de formation, surtout pour créer de bons systèmes de gestion, de contrôle et d'assurance de la qualité ou améliorer ceux qui existent;
- il offrirait aux fabricants de pays en développement une tribune où examiner les problèmes communs – et les solutions proposées;
- il proposerait une aide structurée, notamment à l'aide de fabricants ayant déjà atteint un certain niveau d'excellence, aux fabricants et aux gouvernements désireux de prendre les mesures nécessaires pour produire des vaccins de qualité;

- il offrirait à la communauté internationale un moyen commode de canaliser les financements et de fixer à cet égard des priorités, mais aussi de garantir l'efficacité et la transparence de la gestion;

- il pourrait un jour permettre aux fabricants de pays en développement d'accéder facilement aux progrès de la technique et de la recherche, ce qui renforcerait leur capacité de fabrication de nouveaux vaccins.

Dans un premier temps, le consortium compterait deux catégories de membres: d'un côté, les membres à part entière qui respectent les normes d'excellence technique et ont fait la preuve de leur viabilité économique à long terme, qui disposent d'un système national de surveillance de la qualité des vaccins, qui sont prêts à partager la technologie et d'autres moyens d'accéder à la mise au point de nouveaux vaccins et qui se sont engagés à poursuivre les objectifs du consortium; de l'autre, les membres associés qui disposent d'un organe national de contrôle et s'engagent à devenir un jour membres à part entière.

On a identifié à peu près 25 fabricants qui pourraient se joindre au consortium s'ils le souhaitent, comme le précise le Dr Julie Milstien, qui travaille à l'unité chargée de la fourniture et de la qualité des vaccins à GPV. "Environ cinq d'entre eux pourraient constituer le noyau dur de membres à part entière. Ils représenteraient l'équivalent d'un sceau de qualité de l'OMS, seraient internationalement reconnus comme fabricants de vaccins de qualité et auraient de bonnes chances d'être présents et solvables pendant les cinq prochaines années."

Le but ultime du consortium est d'aider tous les fabricants qui peuvent et veulent arriver à une production de qualité à respecter les critères fixés par les membres à part entière. Toutefois, à court et moyen terme, il faudra être sélectif. "Cela signifie trois choses," précise le Dr Milstien. "Le consortium identifiera les fabricants dont on peut acheter les vaccins. Il aidera ceux qui déploient des efforts pour atteindre leur objectif. Enfin, il aidera ceux qui n'y arriveront jamais, à reconsidérer leurs choix."

Ces évaluations ont permis de dégager cinq étapes essentielles pour pouvoir produire du vaccin de qualité. Les pays qui se lancent dans la production locale doivent:

- examiner de très près les coûts, non seulement pour fabriquer des vaccins de qualité mais aussi pour acquérir, installer, utiliser et entretenir l'infrastructure nécessaire;
- disposer d'un organe national de contrôle indépendant doté d'un bon laboratoire de contrôle;
- faire en sorte que les fabricants soient autonomes en matière de gestion;
- vérifier que les fabricants soient capables de mettre sur pied et de faire fonctionner un bon système de gestion, ce qui suppose une bonne planification stratégique, un personnel qualifié ayant reçu une bonne formation, une technologie et des installations adéquates et enfin le savoir-faire requis;
- vérifier que les fabricants prévoient et fixent les priorités pour l'avenir.

Pour le Dr Milstien, les problèmes de qualité de la production locale sont dus en grande partie au manque d'engagement politique. "Les autorités des pays où le secteur public peut se charger de la production locale doivent être prêts, s'ils veulent vraiment s'engager à concrétiser cette idée, à apporter le soutien nécessaire." Pour Mme Batson, avis et aide techniques ne sont utiles qu'une fois que les fabricants ont formulé un plan stratégique indiquant quels vaccins sont nécessaires en quelles quantités, comment les objectifs seront atteints, avec quels investissements, et quel effectif de personnel, etc. "Jusqu'ici," dit-elle, "on a trop compté sur les solutions techniques. Par rapport à la mise en place et à l'application d'un bon système de gestion, la technique a l'air d'être une solution simple. Mais, dans l'ensemble, ça n'a pas marché. Le monde en développement est inondé de matériels de toutes sortes qui n'ont jamais servi et les rapports de consultants s'accumulent dans les tiroirs. Mais pour une installation gérée efficacement, une solution technique peut avoir un impact énorme."

L'IVE encourage d'autre part les pays, les fabricants et d'autres institutions s'occupant de vaccins (y compris les laboratoires de contrôle de la qualité des vaccins) à s'associer

entre eux. Un système régional pour les vaccins en Amérique latine et aux Caraïbes (SIREVA) a été créé il y a deux ans sous les auspices de l'Organisation panaméricaine de la Santé. Plusieurs pays membres du SIREVA, dont le Brésil, le Chili et le Mexique, ont réuni des fabricants du secteur public pour planifier ensemble le développement de certains vaccins. Le SIREVA encourage aussi la création d'un réseau régional de contrôle de qualité et d'un système régional de certification du vaccin DTC. Par ailleurs, on parle beaucoup ces temps-ci d'un "consortium mondial de fabricants de vaccins." On en est encore au stade du projet mais, de l'avis de M. Evans, "l'idée est accueillie avec enthousiasme." (voir encadré)

Maintenant que l'UNICEF, l'OMS et les pays savent qu'ils doivent unir leurs forces pour que la "révolution" de l'approvisionnement en vaccins porte ses fruits, quel va être le rôle de la communauté des donateurs?

Mme Batson pense que les bailleurs de fonds peuvent participer en appuyant la nouvelle stratégie de l'UNICEF (par exemple, en aidant les pays en fonction de l'approche modulée ou ciblée de l'UNICEF). Ils peuvent aussi assurer une meilleure coordination de leur aide en participant à un fonds mondial pour les vaccins. L'idée est encore à l'étude mais, selon des responsables de l'UNICEF, elle pourrait venir étayer la nouvelle approche de l'approvisionnement en vaccins. D'après eux, un pécule de US\$30 millions, par exemple, permettrait à l'UNICEF d'entreprendre plus efficacement les négociations à long terme avec les fabricants et de parer à l'imprévisibilité ou aux insuffisances de l'aide bilatérale.

Mme Batson rappelle que "de nombreux fonds créés au niveau mondial finissent par servir de façon plus ou moins claire à toute une série d'activités dont certaines n'étaient pas prévues au départ. Le mérite du fonds mondial pour les vaccins dont la création est envisagée réside dans sa transparence: des crédits pourront y être prélevés et dépensés pour un objectif très précis, par exemple un vaccin spécifique dont un ou plusieurs pays ont besoin. On fixe les critères d'utilisation des fonds et l'on vérifie qu'ils sont utilisés d'après ces critères. Tout est transparent, clair et logique."

"On fixe les critères d'utilisation des fonds et l'on vérifie qu'ils sont utilisés d'après ces critères. Tout est transparent, clair et logique."

BUT DE L'IVE – PROTÉGER POUR TOUTE LA VIE AVEC UN VACCIN UNIDOSE

Le vaccin acellulaire redonne vie au DTC

14.

On a des excuses à bailler d'ennui si quelqu'un se lance dans une discussion sur le vaccin DTC lors d'un déjeuner de travail. La vieille association antidiphthérique/antitétanique/anticoquelucheuse que les programmes du monde entier administrent aux enfants depuis 50 ans semble un sujet un peu éculé. Mais attention! D'abord, l'IVE a fait du DTC le pilier de son action pour mettre au point des vaccins uniques contre plusieurs maladies – et elle n'a pas tort (voir encadré). Ensuite, il se passe

depuis un an des choses qui pourraient bien redonner vie à la vieille bête de somme.

Pour le Dr Mark Kane, médecin au Programme élargi de vaccination (PEV) du Programme mondial OMS pour les vaccins et la vaccination (GPV) et secrétaire du groupe spécial de l'IVE pour le DTC et les vaccins associés à base de DTC, "le moment est passionnant pour le DTC." L'événement le plus important, selon lui, a été la validation apparente de vaccins anticoquelucheux acellulaires lors de plusieurs essais faits en Italie, en Suède et en Allemagne depuis trois ans. Les essais ont montré que quatre types de vaccin étaient extrêmement efficaces pour la primo-vaccination (c'est-à-dire l'administration des trois premières doses avant l'âge d'un an) et "remarquablement sûrs," selon le Dr Jann Storsaeter, qui travaille à l'Institut de lutte contre les maladies infectieuses à Stockholm et avait été désigné chercheur clinique adjoint pour l'essai suédois.



SCIENCE PHOTO LIBRARY/INM CHINA

REPLACER LE VIEUX VACCIN DTC par le DTC acellulaire est maintenant possible dans quelques pays. Mais la version classique du vaccin sauve encore plus d'un demi-million de vies chaque année.

Contrairement au vaccin classique, qui est fait d'une préparation brute du micro-organisme *Bordetella pertussis* entier et contient environ 3000 antigènes différents plus tout un assortiment d'autres substances superflues du point de vue de l'immunité, les vaccins anticoquelucheux acellulaires (Ca) ne font appel qu'à quelques unes des structures antigéniques du micro-organisme, toutes choisies en raison de leur pouvoir immunogène et obtenues, purifiées et détoxifiées chimiquement ou par génie génétique. Du fait qu'ils présentent une plus grande pureté, les vaccins acellulaires devraient en principe provoquer moins d'effets secondaires que le vaccin à germes entiers. Depuis 1981, ils remplacent ce dernier au Japon pour la vaccination des enfants. Aux Etats-Unis, deux vaccins DTCa ont été homologués, quoique

L'IVE a fait du DTC le pilier de son action pour mettre au point des vaccins uniques contre plusieurs maladies.

Un nouveau rôle pour le bon vieux DTC

Si un vaccin mérite une médaille pour bons et loyaux services, c'est bien le DTC – l'association antidiphtérique/ antitétanique/anticoquelucheuse qui protège depuis près d'un demi-siècle des millions d'enfants contre trois maladies meurtrières. Adopté il y a une vingtaine d'années par le Programme élargi de vaccination (PEV), qui venait d'être créé, le DTC a permis avec les années de faire chuter de 94% le nombre de cas de coqueluche dans le monde (ainsi que de 29% pour la diphtérie et de 44% pour le tétanos). Dans les pays développés, la chute a été encore plus spectaculaire: aux Etats-Unis, par exemple, avant l'introduction du DTC en 1949, on enregistrait environ 200 000 cas de coqueluche par an, dont quelque 12 000 mortels, alors que ces dix dernières années on a enregistré moins de 5000 cas et une dizaine de décès par an – soit une diminution de 98% du nombre de cas et de 99,9% du nombre de décès.

Le DTC, qui protège aujourd'hui près de 80% des enfants du monde, est généralement considéré comme la pierre angulaire des programmes de vaccination des enfants sur toute la planète. De tous les vaccins existants, c'est le plus largement produit dans le monde en développement, où les fabricants répondent à plus de la moitié de la demande mondiale, évaluée à plus de 900 millions de doses par an. Le DTC ne risque d'ailleurs pas de devenir obsolète dans un avenir proche – ou même plus lointain – car on estime qu'aucune des trois maladies ne peut être éradiquée.

Pour toutes ces raisons, l'IVE considère que le DTC doit être la base de tous les vaccins associés de demain. Mais problème: le DTC manque de pureté, essentiellement à cause de sa composante coquelucheuse, faite d'une préparation brute du micro-organisme *Bordetella pertussis* entier. Il ne semble pas judicieux du point de vue scientifique de prendre un produit impur comme base de vaccins associés. Qui plus est, ce sont les impuretés du DTC qui expliquent les effets secondaires – mineurs pour la plupart mais graves

pour quelques uns – qui ont donné une mauvaise réputation au vaccin et ont empêché certains pays de l'administrer systématiquement. L'avènement des vaccins anticoquelucheux acellulaires, plus purs et moins susceptibles de provoquer des effets secondaires que la version à germes entiers, pourrait bien reconduire le bail du DTC et lui permettre de jouer le rôle envisagé pour lui par l'IVE (voir texte).

Des vaccins associés ayant pour base le DTC acellulaire (DTCa) font déjà leur apparition. Une association DTCa/Hib (*Haemophilus influenzae* type b) a été lancée aux Etats-Unis en avril 1993. Une deuxième association liant le DTCa à HepB (hépatite B) est prête à être homologuée et une troisième liant le DTCa à HepB et VPI (vaccin antipoliomyélitique injectable) va bientôt être soumise aux essais cliniques de phase III. Et ce n'est qu'un début. Certains à l'IVE prévoient un vaccin à antigènes multiples associant au DTC le Hib, le HepB, le HepA et peut-être par la suite le VIH (virus du SIDA) ainsi que des antigènes pneumococciques (contre la pneumonie et la méningite).

Pourquoi s'arrêter là? D'abord, les techniques nouvelles comme celle des vaccins à acide nucléique – voir CVI FORUM No 7, août 1994, pages 7-10 – pourraient offrir de nouveaux et peut-être meilleurs moyens d'associer des antigènes. Ensuite, les possibilités du DTC comme véhicule d'antigènes sont limitées par le fait qu'on ne peut lui fixer que des antigènes non vivants, comme les trois antigènes qui composent le DTC.

Mais, pour l'instant, l'avenir est prometteur pour le DTC et les vaccins à base de DTC. C'est tout au moins l'avis de l'industrie des vaccins, à en juger par l'agitation récente pour constituer des "supergroupes" en vue d'extraire les différents antigènes vaccinaux déjà identifiés d'un fouillis de droits de propriété pour qu'ils puissent être largement utilisés.

seulement pour la quatrième ou cinquième dose de rappel.

L'étude faite en Allemagne a montré qu'un vaccin acellulaire avait une efficacité protectrice de 89% chez 100 enfants qui étaient des contacts domestiques de coquelucheux. Les études faites en Italie et en Suède sur plus de 25 000 nourrissons avec quatre vaccins acellulaires ont montré qu'ils étaient beaucoup plus efficaces que le vaccin classique – efficacité de 84% et 85%, respectivement, pour les vaccins acellulaires des essais italien et suédois contre 36% à 48% pour le vaccin à

germe entier. Plus tôt dans l'année, un autre essai de terrain fait en Suède parmi 3 500 enfants avec un vaccin acellulaire avait montré qu'il était efficace à plus de 70% et ne provoquait pas d'effets secondaires graves.

Pourquoi le vaccin à germe entier a-t-il donné de si mauvais résultats dans les études italienne et suédoise? Cela reste un mystère pour la plupart des experts. De l'avis du Dr John La Montagne, qui dirige la Division de la microbiologie et des maladies infectieuses au

Les vaccins
anticoquelucheux
acellulaires sont plus
purs et moins
susceptibles de
provoquer des effets
secondaires que la
version à germes
entiers.

“Tout porte à croire que l’Europe et l’Amérique du Nord vont passer au vaccin acellulaire. La question est de savoir ce que vont faire les pays en développement.”

16.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) à Bethesda (Maryland), aux États-Unis d’Amérique, “il se peut très bien qu’avec les vaccins anticoquelucheux à germe entier on ait un éventail d’efficacité assez large – probablement situé entre 40% et 90%, selon le vaccin.”

Le Dr Bernard Ivanoff, spécialiste de la coqueluche à GPV, ajoute: “Peut-être les résultats obtenus pour le vaccin à germe entier utilisés dans ces études ne sont-ils pas caractéristiques du DTC à germe entier d’une façon générale. Nous avons par exemple calculé qu’en 1990 l’utilisation du DTC à germe entier a permis de sauver 600 000 enfants qui, sinon, seraient morts de la coqueluche. Cela dit, ce qui est important dans les essais italien et suédois, c’est que les vaccins acellulaires ont été très efficaces et extrêmement peu réactogènes, quelle que soit l’efficacité du vaccin à germe entier.”

Et c’est là que le bât blesse car la réputation du DTC classique est encore ternie dans certains pays par quelques rapports, pour la plupart non confirmés, sur des effets secondaires neurologiques et la fréquence élevée, elle bien documentée – chez 30% à 70% des enfants – d’effets secondaires mineurs. Pour l’essentiel, la réactogénicité du vaccin a été attribuée à l’impureté de sa composante coquelucheuse à germe entier, ce qui explique l’enthousiasme des spécialistes devant le peu de réactions constatées avec les vaccins acellulaires dans les essais faits en Italie et en Suède – elles étaient à peu près 20 fois moins fréquentes pour la rougeur au point d’injection après la première dose, neuf fois moins pour la fièvre, sept fois moins pour les pleurs persistents et sept fois moins pour la douleur locale. Les différences étaient moins frappantes après les deuxième et troisième doses. Quant aux effets secondaires plus graves, six enfants, dont cinq avaient reçu le vaccin à germe entier et un le vaccin acellulaire, ont souffert d’un épisode d’hyporéaction hypotonique. Il est intéressant de noter que les anatoxines diphtérique et tétanique administrées à un groupe témoin d’enfants lors des deux essais ont provoqué aussi peu d’effets secondaires que les vaccins acellulaires, ce qui confirme que la composante coquelucheuse est bien responsable de la réactogénicité.

“Ces résultats ont d’énormes conséquences pour l’IVE et soulèvent des questions cruciales, “déclare le Dr Kane. “Tout porte à croire que l’Europe et l’Amérique du Nord vont passer au vaccin acellulaire. La question est de savoir ce que vont faire les pays en développement.” Le coût est un problème de taille puisque le DTCa pourrait coûter plus de US\$1 par dose alors que l’UNICEF paie aujourd’hui 15 cents pour le DTC classique à germes entiers. Mais, comme le souligne le Dr Kane, “on ne sait pas encore vraiment quel sera le coût ou le prix probable d’un vaccin acellulaire.”

Il se pose alors une autre question: Que va faire l’UNICEF? Continuer à acheter du DTC classique ou passer au vaccin acellulaire?

Il y a aussi des problèmes de technologie et de capacités de production locale. Près des deux tiers des enfants des pays en développement reçoivent du DTC fabriqué localement, et plus de 50% des vaccins DTC utilisés dans le monde sont fabriqués dans ces pays. Une enquête récente parmi des fabricants de DTC a toutefois montré qu’au moins la moitié d’entre eux fabriquaient du vaccin qui ne correspondait pas aux normes de qualité de l’OMS. “Les vaccins acellulaires exigent une technologie plus complexe que le DTC à germe entier”, précise le Dr Kane. “Certains fabricants de pays en développement, notamment les plus grands, vont sans doute essayer de passer à cette production. D’autres vont peut-être se procurer du nouveau vaccin à l’état brut et l’associer avec les anatoxines tétanique et diphtérique qu’ils produisent.” Ce qui soulève encore une autre question: Va-t-on avoir dans le monde un système d’approvisionnement en DTC à deux vitesses?

Ces questions et d’autres vont être examinées prochainement lors de deux réunions: l’une, organisée fin octobre 1995 à Rome par l’Institut italien de la santé (Istituto Superiore di Sanità), se penchera sur les incidences techniques des études faites en Italie et en Suède; l’autre, prévue au début de l’an prochain par le groupe spécial de l’IVE pour le DTC, s’attaquera aux incidences économiques, techniques et logistiques des études en question.

BUT DE L'IVE – PROTÉGER POUR TOUTE LA VIE AVEC UN VACCIN UNIDOSE

En quête d'un vaccin antitétanique unidose: "les choses bougent"

“**N**ous en sommes encore aux débuts mais les choses bougent manifestement.” C’est ce qu’affirme le Dr Teresa Aguado, secrétaire d’un groupe de travail nouvellement créé pour les vaccins antitétaniques unidose. Ce groupe se concentre sur la mise au point d’une anatoxine tétanique qui puisse être administrée en une seule fois au lieu de trois, comme c’est le cas actuellement, l’anatoxine étant généralement administrée avec le vaccin associé antidiph térique/antitétanique/anticoquelucheux (DTC). Mais la technologie et le savoir-faire qu’étudie le groupe seront applicables – espère-t-il – à d’autres antigènes.

Le groupe est né l’an dernier de la fusion d’un organe subsidiaire du comité pour les nouvelles approches vaccinales, qui faisait auparavant partie du Programme OMS/PNUD de développement des vaccins (PVD), et du groupe de développement de produits de l’IVE pour un vaccin antitétanique unidose.

Enrober l’antigène de l’anatoxine tétanique dans de minuscules billes synthétiques appelées microcapsules ou microsphères, telle était l’approche préconisée par l’ancien groupe de développement de produits de l’IVE (voir *CVI FORUM* N° 1, avril 1992, pages 6-7) qui a été adoptée par le nouveau groupe de travail. Les microcapsules sont faites d’un mélange de polymères (le plus souvent acide lactique et acide glycolique) qui, après administration d’une seule dose de la préparation, libèrent l’anatoxine à un rythme et selon un calendrier déterminés par la taille des capsules et leur composition chimique. Elles sont généralement administrées par injection mais les collaborateurs de l’IVE étudient également la possibilité d’utiliser la voie orale. La technique de micro-encapsulation est largement appliquée depuis dix ans pour la libération pulsée de médicaments ou d’hormones.

“Ce que nous recherchons,” précise le Dr Aguado, “c’est un produit qui induit une bonne réponse protectrice en anticorps dans

les semaines qui suivent l’administration d’une seule dose de vaccin. C’est-à-dire une bonne réaction d’amorçage très peu de temps après l’administration et un fort rebond de l’immunité un à deux mois plus tard.” Dans l’idéal, ajoute-t-elle, ce rebond devrait à nouveau survenir à l’âge de huit à douze mois.

Les équipes de recherche qui collaborent avec le groupe de travail se sont mises à l’œuvre il y a cinq ans mais, au bout de trois ans, elles se sont heurtées à un problème. Les premiers essais sur des souris, des cobayes et des singes avaient montré que certaines préparations encapsulées donnaient de fortes réactions d’amorçage protectrices – parfois plus fortes que la première dose de l’anatoxine existante. Mais aucune préparation n’a suscité de rebond suffisant, même lors de la période “primaire” un mois ou deux après l’administration, et encore moins entre l’âge de huit et douze mois.

On ne connaît pas exactement les raisons de cet échec, malgré les nombreux travaux faits pour élucider ce problème. Il se pourrait que des conditions de température ou d’acidité défavorables dans les microsphères fassent perdre à l’anatoxine son immunogénicité. Les chercheurs étudient plusieurs possibilités de solution, notamment une modification chimique de l’anatoxine, l’adjonction d’agents stabilisants à la préparation micro-encapsulée ou encore l’emploi de plus fortes concentrations d’anatoxine.

“Certains de ces travaux ont donné des résultats en partie satisfaisants,” souligne le Dr Aguado, “mais nous n’avons pas encore la solution. La quête se poursuit.” Le groupe de travail a donné jusqu’à la fin de l’année aux équipes qui collaborent avec lui pour présenter leurs “produits candidats les meilleurs” en vue des derniers essais sur l’animal au début de l’an prochain. Parmi ces vaccins unidose

Le groupe de travail a donné jusqu’à la fin de l’année aux équipes qui collaborent avec lui pour présenter leurs “produits candidats les meilleurs” en vue des derniers essais sur l’animal au début de l’an prochain.

“Il s’agit maintenant de ramener la prise pour sélectionner les meilleures pièces.”

18.

candidats figurera un vaccin antitétanique mis au point indépendamment du groupe de travail par une firme australienne, CSL, implantée à Parkville (Victoria). “Notre produit est proche des spécifications visées par l’IVE,” a déclaré à CVI FORUM le Dr Ian Gust, directeur de la recherche-développement à CSL, “et nous souhaitons le soumettre à des essais parallèlement aux autres candidats.”

Suivant une approche héritée du PVD, le groupe de travail étudie d’autre part la possibilité d’utiliser une bactérie vivante atténuée, *Salmonella typhi*, comme vecteur d’un fragment immuno-stimulant de l’anatoxine tétanique. On prévoit de soumettre l’an prochain à un essai de phase I (innocuité) un vaccin recombinant buccal constitué d’un vecteur *Salmonella* abritant le gène qui code pour le fragment C de l’anatoxine tétanique.

Une troisième possibilité est envisagée : remplacer l’adjuvant de l’anatoxine tétanique actuelle, l’alum, par un adjuvant plus puissant. Les essais faits sur l’animal avec le phosphate de calcium ont donné des résultats qui, s’ils sont prometteurs, ne sont toutefois pas concluants. Les essais sur l’être humain prévus pour l’an

prochain devraient apporter une réponse plus précise. Des travaux sont par ailleurs en cours sur un autre adjuvant, le polyphosphazène.

Le groupe de travail finance d’autres projets de recherche qui en sont encore aux tout premiers stades. C’est ainsi que des équipes étudient les possibilités d’utilisation d’autres antigènes avec la technique de micro-encapsulation: les travaux ont débuté sur l’anatoxine diphtérique, la toxine cholérique, des molécules peptidiques du parasite du paludisme, des particules du virus de l’immunodéficience simienne (VIS) et un antigène viral de l’hépatite B. On envisage aussi les moyens d’adapter les préparations de microsphères à l’administration par voie orale. On pourrait par exemple associer aux microsphères une substance immunogène connue, par exemple un fragment de la toxine cholérique, pour accroître leurs chances d’atteindre le système immunitaire de la muqueuse intestinale, qui est mis en jeu après l’administration d’un vaccin par voie orale.

Dans l’ensemble, le groupe de travail “a jeté son filet très large,” selon le Dr Aguado, “et il s’agit maintenant de ramener la prise pour sélectionner les meilleures pièces.”

Un nouveau directeur pour une nouvelle division

CVI FORUM a le plaisir d’annoncer que le Dr David Heymann, qui travaillait jusqu’ici au Programme mondial OMS de lutte contre le SIDA, a été nommé Directeur de la nouvelle Division OMS de la surveillance et de l’endiguement des maladies virales et bactériennes émergentes (EMC).

BUT DE L'IVE – DES VACCINS QUI RÉSISTENT À LA CHALEUR

Vaccin antipoliomyélitique buccal thermostable : en attendant le feu vert

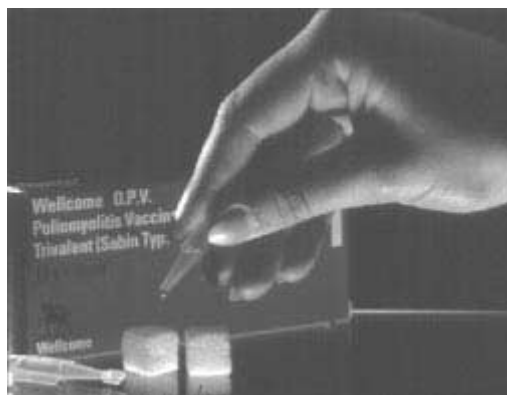
Cette année à la mi-juillet, les travaux entrepris depuis quatre ans par l'IVE pour un montant de US\$750 000 en vue de trouver des moyens de rendre le vaccin antipoliomyélitique buccal (VPO) moins vulnérable à la chaleur semblaient sur le point d'aboutir. Parmi les différentes techniques envisagées, la meilleure solution semblait être de remplacer l'eau ordinaire par de l'eau lourde, ou oxyde de deutérium, au stade final de mélange de la production du VPO. Des recherches financées par le groupe spécial IVE de développement de produits qui s'occupe de ce projet avaient montré que l'oxyde de deutérium pouvait accroître jusqu'à 300 fois la thermostabilité du vaccin à 37°C et au-delà, ce qui correspondait à l'objectif fixé – conservation pendant sept jours à une température de 37°C sans perte d'activité significative.

Si bien qu'au milieu de l'été dernier la voie était libre pour la mise au point d'un vaccin antipoliomyélitique buccal stabilisé à l'oxyde de deutérium (VPOd). D'ici à la fin de l'année, des essais cliniques devaient vérifier l'innocuité et l'efficacité du vaccin et un groupe d'experts devait examiner les données sur l'innocuité (on ne prévoyait pas de problèmes de toxicité ou de perte d'activité). Les analystes du Programme mondial OMS pour les vaccins et la vaccination (GPV) devaient déterminer le rapport coût-efficacité et l'impact du vaccin stabilisé sur les efforts déployés pour chasser la poliomyélite de ses derniers retranchements. Des enquêtes au Royaume-Uni devaient analyser l'attitude des consommateurs face au vaccin (le deutérium est un isotope naturel non radioactif de l'hydrogène mais il est entre autres utilisé comme ralentisseur dans les

centrales nucléaires et risque d'avoir mauvaise presse à cause de cette association avec le nucléaire). Des fournisseurs d'oxyde de deutérium, essentiellement au Canada, en Chine et en Inde, devaient lancer la production à plein régime (on évalue à 100 tonnes par an les quantités requises pour stabiliser les 350 millions à 1 milliard de doses de vaccin jugées nécessaires pour mener à bien d'ici cinq ans l'initiative mondiale d'éradication de la poliomyélite). On était à la recherche de bailleurs de fonds – notamment Ontario Hydro au Canada, le principal fournisseur mondial d'oxyde de deutérium – pour prendre en charge le coût de la stabilisation du vaccin, qui dépasse de US\$0,025 par dose le coût actuel du VPO classique.

“L'essentiel est qu'une décision – qu'elle soit positive ou négative – soit prise d'ici à la mi-1996,” déclarait à CVI FORUM le Dr Julie Miltien, secrétaire du groupe spécial de développement du produit. “Les informations sur lesquelles se fonde cette décision doivent être aussi précises et transparentes que possible.”

Or, la dernière semaine de juillet, lors de leur réunion annuelle au siège des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) à Atlanta (Georgia), aux Etats-Unis d'Amérique,



UN VACCIN PLUS STABLE – est-ce vraiment indispensable pour l'éradication de la poliomyélite?

Au milieu de l'été dernier la voie était libre pour la mise au point d'un vaccin antipoliomyélitique buccal stabilisé à l'oxyde de deutérium.

Les experts ont été impressionnés par les extraordinaires progrès réalisés avec le VPO actuel.



UNE GOUTTE A TEMPS... épargne aux enfants des années de souffrances voire la mort des suites de la poliomyélite.

les experts des CDC et de l'OMS ont formulé "de très vives réserves sur l'opportunité de poursuivre le développement du VPO stabilisé à l'oxyde de deutérium," si bien que l'opération VPO/eau lourde a été quasiment suspendue. Le Dr Jong-Wook Lee, Directeur de GPV, qui assistait à la réunion d'Atlanta, a déclaré que les experts avaient été impressionnés par les "extraordinaires progrès" réalisés avec le VPO actuel et se demandaient si un VPO plus stable était vraiment nécessaire. Qui plus est, ils ont noté qu'à partir de l'an prochain, tous les programmes de vaccination allaient utiliser les indicateurs pour flacons de vaccin, qui permettent de savoir si un vaccin a perdu son activité à cause de la chaleur et réduisent d'autant la nécessité d'un VPO thermostable. D'après le Dr Lee, les experts craignaient aussi que des informations erronées sur l'oxyde de deutérium, "même si elles étaient un jour réfutées, portent un tort considérable à l'effort d'éradication de la poliomyélite en réduisant la couverture dans de vastes groupes de population."

Un sous-comité spécial du Groupe consultatif scientifique d'experts de l'IVE va examiner la question lors de la cinquième réunion du Groupe, prévue fin octobre à São Paulo. Le Dr Lee a précisé qu'il prendrait la décision de poursuivre ou non les travaux sur

un VPO stabilisé après avoir consulté les membres du sous-comité et le président du groupe de développement du produit. Alors que ce numéro de *CVI FORUM* allait à l'impression, les responsables de l'IVE pensaient qu'il déciderait d'interrompre les travaux ou tout au moins chargerait le groupe de développement du produit de se mettre en quête d'un autre agent stabilisant.

Mais, alors, les efforts du groupe de développement du produit ont-ils été vains?

Pas complètement, affirme le Dr Lee: "Nous avons beaucoup appris grâce à lui sur les moyens d'améliorer les vaccins. Nous avons en particulier acquis une précieuse expérience de la collaboration avec les fabricants de vaccins et les services d'homologation, ce qui devrait nous être très utile pour l'introduction de nouveaux vaccins."

Le Dr Milstien ajoute que les recherches financées par le groupe ont apporté des éléments tout-à-fait nouveaux sur la façon dont la chaleur paralyse le poliovirus. "Les travaux se poursuivent d'autre part sur les moyens de conférer une plus grande thermostabilité à d'autres vaccins, notamment le vaccin antirougeoleux."

Un nouveau capitaine à la barre du Programme élargi de vaccination

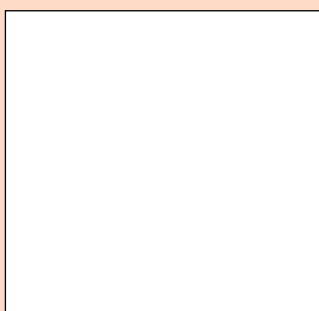
Il règne une ambiance tranquille mais en même temps sérieuse au nouveau bureau de Genève du spécialiste danois de la santé publique, le Dr Bjorn Melgaard (51 ans), appelé cet été à diriger au Siège de l'OMS le Programme élargi de vaccination (PEV), qui fait partie du Programme mondial OMS pour les vaccins et la vaccination (GPV). Les qualificatifs de "méticuleux, méthodique, efficace" semblent bien lui aller, tout comme ceux d'"ouvert, courtois, affable." L'"équilibre" est sans doute ce qui caractérise le mieux son style.

Se considère-t-il tout-à-fait prêt pour les tâches qui l'attendent?

"Mon principal handicap," a-t-il déclaré à *CVI FORUM*, "est le manque d'expérience directe de l'OMS. Pas seulement sur le plan administratif mais aussi pour ce qui est de l'action de l'OMS dans la mise au point de stratégies de vaccination et d'activités de vaccination élargies." Il a en fait travaillé sur le terrain pour d'autres organisations, surtout la DANIDA, l'Agence danoise pour le développement international, et n'a suivi qu'"accessoirement" les activités de l'OMS.

D'ailleurs, l'expérience que possède le Dr Melgaard du terrain est peut-être son meilleur atout. En tant que conseiller principal du ministère de la santé dans plusieurs pays d'Afrique et d'Asie, il est devenu spécialiste de l'élaboration des politiques de santé au niveau national ainsi que de la planification et la gestion de stratégies et programmes nationaux de santé. Comme beaucoup de professionnels de santé scandinaves, il s'intéresse tout particulièrement aux soins de santé primaires. Va-t-il alors reléguer au second rang d'autres activités inscrites au programme de travail du PEV – par exemple, les campagnes d'éradication ou l'adjonction de nouveaux vaccins à l'ensemble classique de vaccins du PEV?

"Sûrement pas. Je suis un peu étonné de constater que le personnel du PEV a eu tendance à polariser ces deux perspectives. Heureusement, on a aussi cherché à voir comment elles pouvaient s'enrichir réciproquement. Elles sont en effet mutuellement



Dr Bjorn Melgaard

bénéfiques et ne s'excluent nullement l'une l'autre."

Qu'en est-il de l'introduction de nouveaux vaccins?

Pour le Dr Melgaard, le PEV doit "élargir son approche de la prévention des maladies," c'est-à-dire "faire leur place à de nouveaux vaccins." Cela signifie qu'il faut "affiner le cadre dont nous disposons pour l'introduction de nouveaux vaccins afin de garantir que les recherches et le mécanisme d'introduction nécessaires soient axés sur les grands problèmes de santé." A son avis, cela concerne avant tout les infections respiratoires aiguës, qui "peuvent et doivent figurer au tout premier rang des priorités dans l'action du PEV sur les nouveaux vaccins."

Invité à citer trois changements qu'il souhaiterait apporter au PEV pendant les cinq années à venir, voici ce qu'a dit le Dr Melgaard:

- Le PEV devrait "se renforcer grâce à un meilleur esprit d'équipe et une coordination plus étroite des activités."
- Les systèmes de surveillance et d'information sur les maladies devraient "être renforcés à titre prioritaire."
- Il faudrait "diversifier encore plus les stratégies du PEV, chacune d'elles devant être, pour chaque activité, adaptée à la situation et aux besoins de chaque pays."

"Il faudrait diversifier encore plus les stratégies du PEV, chacune d'elles devant être, pour chaque activité, adaptée à la situation et aux besoins de chaque pays."

BUT DE L'IVE – DES VACCINS POUR LES TOUT-PETITS

La recherche avance, mais les échéances se rapprochent pour la rougeole

22.

La quête d'un vaccin antirougeoleux amélioré se poursuit activement; la tâche est d'autant plus urgente que le délai fixé pour la réduction du nombre de cas et de décès – moins de 5% du niveau de 1970 d'ici à la fin de cette année – expire très prochainement. Pour certains experts, “les progrès sont enthousiasmants” mais, pour d'autres, moins optimistes, “on n'avance pas assez vite.” Ils se rangent dans un camp ou dans l'autre selon qu'ils sont des mordus de la recherche fondamentale ou des aficionados du terrain.

Mais, dans les deux camps, on reconnaît que, même si la campagne a donné jusqu'ici de bons résultats avec le vaccin actuel – le nombre annuel de cas est passé de 130 millions, évaluation pour 1970, à environ 40 millions l'an dernier et le nombre de décès de 6 ou 7 millions en 1970 à environ un million en 1994 – un vaccin amélioré permettrait d'arriver plus vite aux objectifs. L'argument en faveur d'un vaccin amélioré est encore renforcé par le fait que la campagne d'éradication de la rougeole a repoussé la maladie vers les pays et groupes de population logistiquement les plus difficiles à atteindre et où la surpopulation, les migrations, la pauvreté et d'autres fléaux sociaux favorisent la transmission du virus (voir *CVI FORUM* N° 7, août 1994, pages 2-6): tout ce qui pourrait faciliter cette tâche sera le bienvenu (voir encadré).

Comment devrait se présenter ce vaccin amélioré? Il devrait avoir au moins trois caractéristiques que n'a pas le vaccin actuel (une souche “Schwartz” vivante atténuée du virus de la rougeole, utilisée depuis 1963): ses propriétés immunostimulantes ne devraient pas être atténuées par les anticorps antirougeoleux transmis par la mère que l'on trouve fréquemment chez les nourrissons de moins de six mois et il devrait donc pouvoir être administré à ces petits enfants en même temps que les autres vaccins du Programme élargi de vaccination de l'OMS; il devrait de préférence être administré autrement que par injection, ce qui faciliterait les campagnes de

masse; enfin, il ne devrait pas perdre son activité lorsqu'il est exposé à la chaleur.

De nombreux travaux de recherche fondamentale sont en cours sur les possibilités de mise au point d'un tel vaccin. Lors d'un atelier organisé en août dernier à Bethesda (Maryland), aux Etats-Unis d'Amérique, par la Division de la microbiologie et des maladies infectieuses (DMID), qui fait partie des National Institutes of Health (NIH), des chercheurs ont évoqué les progrès des travaux de recherche sur la rougeole financés par les NIH. Une équipe a fait état de travaux sur des clones infectieux du virus de la rougeole, l'idée étant, entre autres, de créer des souches artificielles pour obtenir de meilleurs vaccins. Un autre groupe a identifié une molécule réceptrice dont se sert le virus pour se fixer sur les cellules, ce qui devrait permettre d'élaborer un modèle animal (souris) pour la maladie (des souris transfectées avec le gène codant pour ce récepteur pourraient être rendues vulnérables à l'infection). Ce modèle pourrait servir à passer au crible de nouveaux vaccins antirougeoleux candidats. D'autres encore étudient la possibilité d'utiliser des vecteurs capables de synthétiser les antigènes vaccinaux désirés, comme le bacille Calmette-Guérin (BCG) ou le virus de la vaccine, ou encore, d'avoir recours à la technique de l'acide nucléique (ADN ou ARN “nu”) pour programmer l'organisme afin qu'il produise lui-même ses antigènes vaccinaux. On met d'autre part au point des modèles animaux qui permettraient aux chercheurs d'analyser certains problèmes – par exemple, l'effet immunodépresseur de certains vaccins antirougeoleux vivants de forte activité ou le grave “syndrome rougeoleux atypique” observé dans les années 1960 chez certains enfants vaccinés à l'aide de vaccins viraux inactivés et qui ont été par la suite infectés par le virus naturel.

Le Dr James Meegan, du service de virologie du DMID, est pour sa part très optimiste: “Ce virus nous posera toujours des problèmes mais nous avançons à un rythme remarquable: il y a

Même si la campagne a donné jusqu'ici de bons résultats avec le vaccin actuel, un vaccin amélioré permettrait d'arriver plus vite aux objectifs.

trois ans, quasiment rien n'avait été fait. Aujourd'hui, la recherche ouvre vraiment de nouvelles possibilités."

Un groupe de travail créé conjointement par l'unité de Développement et de Recherche des Vaccins (VRD) au sein du Programme mondial OMS pour les vaccins et la vaccination (GPV) et l'IVE, cherche les moyens de traverser ou de contourner la barrière des anticorps maternels. Il a financé une étude qui consiste à comparer les réponses immunitaires induites par le vaccin classique et par trois systèmes novateurs mis au point pour administrer à des singes des protéines rougeoleuses immunogènes. Deux de ces systèmes font appel à des virus vivants – le poxvirus de canari (appelé ALVAC) et le virus de la vaccine (NYVAC) – manipulés génétiquement pour exprimer les protéines; le troisième utilise ce qu'on appelle les ISCOM (ou complexes immunostimulants) à la fois comme véhicules pour les protéines et comme adjuvants pour stimuler l'immunité (voir *CVI FORUM* N° 3, février 1993, page 7). L'étude a montré que le vaccin véhiculé par des ISCOM présentait, selon le rapport d'un groupe de travail, "le meilleur potentiel...[parmi ces candidats] pour la vaccination en présence d'anticorps maternels." Toujours d'après ce rapport, le vaccin induisait de fortes réponses immunitaires en anticorps et au niveau cellulaire, même chez des singes auxquels on avait injecté des anticorps antirougeoleux. Le groupe est convaincu que le principal atout des ISCOM est lié au fait qu'ils "pourraient constituer un bon support pour l'administration de plusieurs antigènes vaccinaux."

Le groupe de travail va appuyer d'autres travaux exploratoires sur un vaccin antirougeoleux ISCOM à l'Institut national de santé publique et de protection de l'environnement (RIVM) à Bilthoven, aux Pays-Bas. Les responsables de cet institut pensent que les essais cliniques de phase I/II pourraient commencer en 1998. Parmi les problèmes à résoudre figure l'innocuité du vaccin en soi ainsi que l'absence du risque de provoquer un syndrome rougeoleux atypique. Les chercheurs vont aussi examiner de très près la durée de la réponse immunitaire qu'il induit

(en général brève pour les vaccins non vivants). De plus, selon certains experts, le coût des vaccins ISCOM pourrait être un obstacle de taille qui les empêcherait de remplacer les vaccins actuels. D'autres spécialistes pensent qu'ils ne coûteraient pas plus cher que certains vaccins inactivés actuellement utilisés comme le vaccin antipolio-myélique injectable, qui coûte entre US\$0,70 et US\$1 par dose (contre US\$0,14 actuellement pour le vaccin antirougeoleux classique).

Certains craignent aussi qu'en dépit de l'intérêt que présentent les recherches sur un vaccin amélioré, elles se fassent matériellement et financièrement au détriment des efforts déployés pour améliorer aujourd'hui la couverture vaccinale, particulièrement dans les groupes à haut risque. C'est ainsi qu'un taux de couverture de plus de 95% pourrait être nécessaire dans des régions très peuplées pour maîtriser complètement la maladie, alors que pour l'ensemble du monde on table sur un taux de couverture d'à peu près 80%. Dans certains pays – près de la moitié des pays d'Afrique au sud du Sahara, par exemple – les taux de couverture sont inférieurs à 50%. "Il faudrait mettre en balance les sommes investies dans le développement de nouveaux vaccins et celles qui le sont dans le développement des infrastructures humaines, matérielles et financières nécessaires à la vaccination," selon un article publié dans le *Journal of Infectious Diseases* par deux spécialistes, le Dr Felicity Cutts, de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, au Royaume-Uni, et le Dr Lauri Markowitz, des Centers for Disease Control and Prevention à Atlanta (Georgia), aux Etats-Unis.

Le groupe de travail est aussi à la recherche de moyens plus commodes d'administrer le vaccin antirougeoleux. L'un des plus prometteurs serait l'administration en aérosol sous forme soit de liquide (gouttelettes) soit de fine poudre. Plusieurs fabricants de nébuliseurs ont soumis des propositions que le groupe va examiner avec des responsables du PEV dans les prochains mois.

Les vaccins ne sont pas la seule question à l'ordre du jour du groupe de travail. Il finance également des travaux sur la mise au point d'un test de terrain rapide pour le diagnostic de la rougeole. "Etant donné la stratégie

"Il faudrait mettre en balance les sommes investies dans le développement de nouveaux vaccins et celles qui le sont dans le développement des infrastructures humaines, matérielles et financières nécessaires à la vaccination."

24.

Les campagnes de masse portent un coup fatal à la rougeole

Cuba en a mené une en 1987, tout comme les pays anglophones des Caraïbes en 1990 et le Chili, le Brésil et le Pérou en 1991. Tous les pays d'Amérique centrale en ont mené une en 1992 et 1993, année où la République dominicaine s'y est mise, suivie par l'Argentine, la Colombie, le Mexique et l'Uruguay. De l'autre côté de l'Atlantique, le Royaume-Uni a commencé à en mener une en novembre dernier et le Paraguay cette année.

De quoi s'agit-il? Des campagnes de masse d'éradication de la rougeole, bien sûr, considérées comme le meilleur moyen d'atteindre tous les enfants risquant d'être encore vulnérables à l'infection. Le fait que l'on trouve encore des enfants non immunisés est dû à plusieurs facteurs. D'abord, le vaccin classique n'est efficace qu'à 90% environ, ce qui laisse sans protection à peu près 10% des enfants vaccinés dans chaque génération. Ensuite, à peu près 25% des enfants qui reçoivent leurs premières doses de vaccin contre la poliomyélite, la tuberculose, le tétanos, la coqueluche et la diphtérie entre l'âge de deux et six mois ne se présentent pas pour la vaccination antirougeoleuse, qui ne peut être pratiquée qu'à l'âge de six mois au plus tôt (voir texte). D'autres enfants échappent à la vaccination parce qu'ils vivent dans des zones coupées des services de santé par leur situation géographique (absence de routes, par exemple), par l'exclusion sociale (bidonvilles surpeuplés) ou par la guerre (désorganisation des services sociaux, déplacements de population, etc.).

Les campagnes de masse ont pour but de vacciner tous les enfants d'un pays entre neuf mois et 15 ans, qu'ils aient ou non déjà été vaccinés ou infectés par le virus de la rougeole. En quelques jours, les taux de couverture vaccinale passent à près de 100%. Après une campagne, les agents de santé font tout leur possible pour maintenir des taux élevés de couverture parmi les nouvelles cohortes de nourrissons et dans les groupes de population les plus difficiles à atteindre. On

enclenche aussi un système de surveillance pour déceler et soigner rapidement les nouveaux cas.

Les pays mènent des campagnes de masse essentiellement pour "éliminer" la rougeole autochtone, selon la terminologie de l'OMS. C'est ce qui s'est passé en Amérique latine. Mais ils peuvent aussi le faire pour étouffer dans l'oeuf une flambée naissante; c'est ce qui a convaincu le Royaume-Uni de se lancer dans une campagne. Quelle que soit la raison, les résultats sont là. Il suffit de prendre l'exemple des Amériques: 250 000 cas confirmés en 1990 contre 22 000 en 1994 et moins de 3 000 jusqu'ici (début octobre) pour 1995.

Au Royaume-Uni, les responsables de la santé, après avoir constaté en 1994 une augmentation alarmante du nombre des cas de rougeole, ont craint une épidémie risquant de provoquer 150 000 cas. A la fin de l'année, ils ont mené pour un montant de US\$12,5 millions (le tiers de ce que coûterait une épidémie) une campagne qui a permis de vacciner six millions et demi d'enfants âgés de cinq à 16 ans et de juguler l'épidémie: entre janvier et avril de cette année, 35 cas seulement ont été confirmés en Angleterre et au Pays-de-Galles. Selon un rapport des autorités sanitaires du Royaume-Uni, la campagne "a permis d'interrompre la transmission de la rougeole et a peut-être aussi arrêté la propagation du virus dans la population."

Il faut noter que les succès de la campagne ont été remportés avec le vaccin classique actuellement disponible, qui exige une injection sous-cutanée. Avec un vaccin administré par voie orale ou nasale ou encore en aérosol, la tâche serait plus aisée, surtout dans le tiers-monde, et les campagnes seraient moins coûteuses (les seringues coûtent deux fois plus cher que le vaccin). D'où la nécessité d'accélérer la mise au point de ce type de vaccin (voir texte).

d'élimination adoptée par le PEV, il faut un moyen de déceler rapidement les flambées de rougeole; nous sommes donc à la recherche d'un test diagnostique simple, peu coûteux et facile à pratiquer," comme l'indique le Dr Yuri Pervikov, co-secrétaire du groupe de travail. L'épreuve doit en particulier permettre de distinguer la rougeole d'autres infections qui provoquent une éruption comme la dengue ou la rubéole.

Plusieurs firmes et institutions ont soumis à l'OMS des propositions pour un tel test. Les deux plus intéressants sont fondés sur la détection des anticorps IgM, qui traduisent une infection récente ou actuelle par le virus de la rougeole, dans des échantillons de sang ou de sérum. A la fin de cette année, trois laboratoires indépendants vont examiner des modèles de trousse qui, comme l'a indiqué le Dr Pervikov, pourraient faire l'objet d'essais de terrain dans plusieurs pays en développement au début de l'an prochain.