

Vaccins  
Hib

Vaccins  
végétaux



Numéro 12

Août 1996

---

## Dans ce numéro

### 2. Nouveaux vaccins

Des vaccins Hib pour  
le tiers-monde

### 10. Nouvelles technologies

Que peut-on espérer des  
vaccins végétaux ?

### 14. Coût-efficacité des vaccins

Un vaccin contre la  
schistosomiase

### 15. En bref

Les prochaines réunions  
de l'IVE

Les conclusions des  
précédentes réunions

Publications de l'IVE

L'IVE crée deux prix

---



## Des vaccins Hib pour le tiers-monde

2.

Un vaccin a presque éliminé un des agents responsables de deux maladies mortelles dans le monde industrialisé. Il est maintenant prêt pour un lancement massif dans les pays en développement, où il pourrait empêcher chaque année de 250 000 à 500 000 décès d'enfants.

Ce vaccin appartient à une nouvelle génération de vaccins "conjugués" qui protègent contre *Haemophilus influenzae* de type B (Hib), la bactérie responsable de nombreux cas, parfois mortels, de pneumonie et de méningite. Grâce à ce vaccin, indique un rapport de l'IVE<sup>1</sup>, les maladies graves dues au Hib ont presque disparu de l'Europe, de l'Amérique du Nord et de l'Océanie.

L'IVE s'est assurée l'aide d'experts du monde entier pour élaborer un plan de mise en application. Ce programme tire parti de 10 ans de travaux accomplis sur les maladies à base de Hib par un grand nombre d'équipes, et définit les étapes nécessaires pour accélérer la diffusion du vaccin.

Aux Etats-Unis, où le premier vaccin Hib conjugué a été homologué en 1987, la vaccination de routine a réduit l'incidence annuelle de plus de 99 % – 20 000 cas au milieu des années quatre-vingt contre 82 cas confirmés par laboratoire en 1994<sup>2</sup>. L'économie annuelle est estimée à 400 millions de dollars.

Le Dr Jong-Wook Lee, secrétaire exécutif de l'IVE, se dit persuadé que "le vaccin est prêt pour une utilisation plus large. Il s'agit maintenant de savoir si le monde en développement est prêt à l'utiliser."

Le premier vaccin Hib non conjugué, apparu lui aussi aux Etats-Unis au milieu des années quatre-vingt, présentait un

inconvenient majeur : pas d'efficacité chez les moins de deux ans, tranche d'âge la plus touchée par les maladies Hib invasives, du moins dans le monde en développement (en Gambie, par exemple, 83 % des cas de méningite Hib se déclarent chez les enfants de moins d'un an). Cet inconvenient était prévisible puisque l'action immuno-stimulante (ou immunogène) du vaccin reposait uniquement sur la capsule de la bactérie, une molécule de sucre (polysaccharide) appelée polyribosyl-phosphate (PRP), dont l'inefficacité comme antigène vaccinant chez les tout-petits est connue.

Les vaccins conjugués Hib, ainsi appelés parce qu'ils combinent le PRP à des protéines "porteuses" à fort pouvoir immunogène – comme les toxines inactivées chimiquement (anatoxines) des bactéries de la diphtérie ou du tétanos – déclenchent une réponse immunitaire bien plus satisfaisante.

Sur le plan de la santé publique, le vaccin conjugué est un atout majeur : il peut empêcher la bactérie de s'installer dans le nez et la gorge (nasopharynx) de son hôte, et de s'y tapir plusieurs mois sans provoquer de maladie. De 1 à 4 % des enfants du monde industrialisé, et près de 33 % des enfants du monde en développement sont des porteurs asymptomatiques du Hib et – ce qui est plus grave pour la santé publique – propagent le microbe. (Seul un faible pourcentage d'individus porteurs sont victimes de la maladie invasive.) En diminuant – voire en éliminant – la présence de l'organisme dans le nasopharynx, le vaccin semble créer un état d'immunité collective dans une population, et empêche ainsi la propagation de la maladie. Aux Etats-Unis, par exemple, l'immunité collective a fait chuter de 40 % l'incidence de la méningite chez les nourrissons non vaccinés. Le premier vaccin PRP non conjugué n'induisait pas d'immunité collective.

L'Initiative pour les vaccins de l'enfance (IVE) rassemble des agences nationales et internationales, des gouvernements, des organisations non gouvernementales et des fabricants de vaccins des secteurs public et privé. Créée en 1991, elle a pour objectif d'encourager, de coordonner et d'accélérer la mise au point et l'introduction de vaccins nouveaux et améliorés afin que les enfants du monde entier soient mieux protégés contre les maladies infectieuses.

Couverture: UNICEF/P. McCloskey

Avant l'apparition de ces vaccins, seuls les antibiotiques permettaient de lutter contre les maladies Hib. Dans le monde industrialisé, ils ont contribué à réduire de 40 % les décès par Hib. Dans le monde en développement, le traitement aux antibiotiques a été la base de la lutte contre les infections respiratoires aiguës, et il a permis de réduire considérablement la mortalité par Hib (de 60 % dans certaines régions). Cependant, la médaille a son revers : le Hib offre une résistance croissante aux antibiotiques dans nombre de régions du monde en développement. A ce problème s'ajoute le manque de soins adéquats : dans ces pays, 20 % des enfants hospitalisés meurent de pneumonie, et 40 % de méningite. De plus, selon certains spécialistes, la création ou l'entretien des structures qu'exigent des soins efficaces pourraient revenir plus cher que la logistique et les ressources nécessaires à la vaccination. Malgré cela, pour la plupart des responsables de la santé publique, l'argument décisif en faveur de la vaccination est sa capacité démontrée dans les pays industrialisés à ramener l'incidence des maladies Hib à un chiffre proche de zéro, trois ou quatre ans après sa mise en place.

Dans les pays industrialisés, les vaccins conjugués Hib ont parfaitement démontré leur efficacité (plus de 90 % de gens vaccinés protégés contre la maladie, lors d'essais rigoureux), leur fiabilité (95 % des enfants protégés sur "le terrain") et leur impact (chute de l'incidence des maladies supérieure à 99 %).

Pour le Dr Roy Widdus, coordinateur de l'IVE : "Le vaccin conjugué Hib a prouvé qu'il était un outil de santé publique très sûr et très puissant contre un microbe qui menaçait des millions d'enfants du monde

industrialisé. [...] Il faut maintenant l'introduire au plus vite dans le monde en développement, où le microbe tue encore des centaines de milliers d'enfants et de nourrissons."

## Au tour du tiers-monde

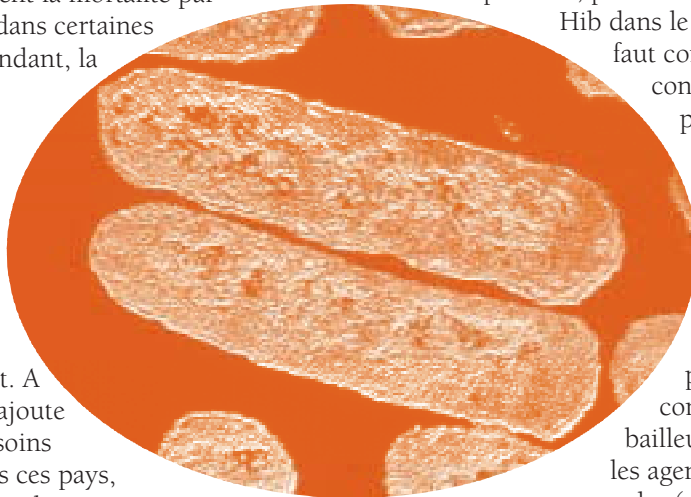
Cependant, pour introduire le vaccin Hib dans le tiers-monde, il faut convaincre les pays concernés que le problème Hib est une réalité, et que le vaccin constitue une solution à ce problème et doit figurer parmi leurs priorités. Il faut convaincre les bailleurs de fonds et les agences internationales (notamment l'UNICEF) d'aider les pays les plus pauvres à

acheter le vaccin. Il faut convaincre le Programme mondial des vaccins et de la vaccination (GPV) de l'OMS et, surtout, le Programme élargi de vaccination (PEV) d'aider les différents pays sur le plan de la logistique et de la gestion pour que le vaccin parvienne aux enfants qui en ont besoin.

"Il s'agit d'information : l'obtenir, la communiquer et la traduire en actes," affirme le Dr Roy Widdus. Information sur l'ampleur du problème des maladies Hib dans le tiers-monde, sur la façon dont Hib permettrait de résoudre efficacement le problème, sur le coût-efficacité du vaccin, et sur les moyens d'aider les pays concernés à se procurer le vaccin et à l'utiliser.

## L'ampleur du problème Hib dans les pays en développement

De nombreuses études épidémiologiques réalisées dans le monde industrialisé ont fourni des données sur l'incidence annuelle des maladies Hib invasives (de 34 à 130 cas pour 100 000 enfants de moins de cinq ans), et ont incité les responsables de la santé publique à adopter la vaccination Hib.



*Haemophilus influenzae de type B (Hib). Photo CNRI*

Pour introduire le vaccin Hib dans le tiers-monde, il faut convaincre les pays concernés que le problème Hib est une réalité, et que le vaccin constitue une solution à ce problème et doit figurer parmi leurs priorités.

On ne pense pas au Hib, on ne le diagnostique pas et, en général, il est noyé dans la masse des autres maladies et de la mortalité infantiles.

4.

Mais dans les pays en développement, en dehors de quelques initiés, peu de gens connaissent le Hib. On n'y pense pas, on ne le diagnostique pas et, en général, il est noyé dans la masse des autres maladies infantiles. Un diagnostic nécessite en effet des installations et des laboratoires perfectionnés, ainsi qu'une infrastructure hospitalière qui font défaut dans la plupart de ces pays.

Quoi qu'il en soit, c'est en partie à cause de l'absence de données sur les maladies Hib que les pays en développement ne réclament pas de vaccin Hib. Les maigres informations dont on dispose sur neuf de ces pays montrent que l'incidence des maladies Hib invasives dans le tiers-monde s'inscrit dans une fourchette très large : entre 20 cas pour 100 000 enfants de moins de cinq ans en Argentine, et 104 cas pour 100 000 dans la population noire sud-africaine (fourchette sensiblement identique à ce qu'ont révélé 15 études réalisées dans 13 pays industrialisés). Cette information n'est pas d'un grand secours pour les 130 autres pays en développement qui s'interrogent sur l'opportunité de la vaccination Hib. Certains signes montrent toutefois que la mortalité par méningite Hib est plus élevée dans les pays du tiers-monde que dans les pays industrialisés, et qu'elle frappe des tranches d'âge plus jeunes.

Au début de la présente décennie, avant que les travaux sur le plan d'introduction Hib ne commencent, l'unité Recherche et développement des vaccins (VRD) du GPV, en collaboration avec des chercheurs américains des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a élaboré un protocole de base permettant aux pays en développement d'évaluer l'importance des maladies Hib auxquelles ils étaient exposés. On dispose déjà d'un protocole de ce type pour la méningite Hib<sup>3</sup>.

Le plan d'introduction appelle aussi à la surveillance des infections Hib invasives, avec les laboratoires et la logistique nécessaires. En se fondant éventuellement sur le protocole de la VRD, il est urgent de réaliser des études dans les régions du monde pour

lesquelles on ne dispose d'aucune donnée, ou pour celles dont les autorités sanitaires doutent de la nécessité d'un vaccin Hib. Les régions prioritaires sont l'Asie, les pays de l'ex-URSS, l'Europe orientale et l'Afrique du Nord.

## Le vaccin Hib sera-t-il efficace et sans danger pour le tiers-monde ?

Certaines données pourraient nous permettre de répondre par l'affirmative.

Lors d'une expérience pilote effectuée à Santiago au Chili, un vaccin conjugué Hib a été administré à 38 741 nourrissons âgés de deux, quatre ou six mois : 90 % d'entre eux ont été protégés contre toutes les maladies Hib invasives, 91 % contre la méningite Hib, et 80 % contre la pneumonie Hib.

Homologué par les autorités sanitaires chiliennes, le vaccin a été administré dans le cadre du système des soins de santé primaires. Il a été injecté en même temps que le DTC (vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux), sans effets négatifs sur l'innocuité ou l'efficacité du "mélange" de vaccins ou de ses composants. Le 1<sup>er</sup> juillet dernier, après l'analyse du test par les autorités sanitaires chiliennes et des experts du Center for Vaccine Development de l'Université de Maryland, feu vert a été donné au lancement national du vaccin. Deux autres pays d'Amérique latine, le Costa Rica et l'Uruguay, l'ont inclus dans leur programme national de vaccination.

On dispose également des résultats d'une étude (sous presse) qu'une équipe du Medical Research Council (Royaume-Uni) a réalisée en Gambie de 1993 à 1995. Le vaccin a été donné à plus de 20 000 nourrissons de 11, 18 ou 24 semaines. Presque tous ont été protégés contre les maladies Hib invasives, et le pourcentage de porteurs Hib asymptomatiques a fortement diminué. Prolongée de six mois grâce à des subventions de l'IVE et d'autres organismes, l'étude a aussi montré que la vaccination avait entraîné une baisse importante de l'incidence des cas de pneumonie confirmés par examen radiologique, toutes causes confondues. Pour le Dr Kim Mulholland, un des



**Nourrisson recevant le vaccin conjugué Hib lors de la vaccination pilote en Gambie**

faire leur propre évaluation, le plan d'introduction Hib prévoit un protocole de base pour déterminer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin. Il préconise aussi une étude comparative des différentes formulations du vaccin (liquide, lyophilisé, conjugué à tel ou tel porteur), des différentes combinaisons (avec le DTC

responsables de l'équipe qui travaille aujourd'hui à la division de l'OMS de la Santé et du Développement de l'enfant (CHD), ce résultat "non seulement nous apprend que le vaccin est efficace, mais aussi qu'une proportion importante des cas de pneumonie recensés dans le tiers-monde serait due au Hib." Au regard du chiffre estimé de 3 à 3,5 millions de décès annuels par pneumonie bactérienne, cette proportion indique, toujours selon le Dr Mulholland, que le Hib ferait chaque année plus de 600 000 morts par pneumonie, soit presque le double de "l'estimation de travail" jusqu'ici retenue.

Le Dr Mulholland pense aussi qu'il faudrait aussi multiplier par deux le chiffre estimé de 40 000 décès par méningite que l'on attribue généralement au Hib. Cette estimation est fondée sur un taux moyen de létalité – le risque moyen de décès par cas de maladie – de 18 % : "En Gambie, environ 30 % des enfants atteints de méningite Hib meurent, même lorsqu'ils reçoivent des soins corrects, et 100 % lorsqu'ils n'en reçoivent pas. En ajoutant les 80 000 décès par méningite Hib aux 600 000 décès par pneumonie Hib, on approche les 700 000 décès annuels par maladies Hib."

Mais, évidemment, il faudrait connaître le comportement du vaccin dans les pays du tiers-monde. Pour aider les pays concernés à

ou le vaccin contre l'hépatite B), des différents dosages (deux doses, au lieu des trois doses actuelles, par exemple), et des divers systèmes de déploiement (dans le cadre de la campagne nationale de vaccination du PEV, avec ou non la chaîne du froid, etc.).

## Coût-efficacité d'un vaccin Hib dans le tiers-monde

Selon les calculs du Dr Mark Miller, médecin des CDC détaché provisoirement auprès de l'IVE, dans le monde en développement, un vaccin Hib conjugué capable d'induire une immunité collective et coûtant 1 \$ la dose pour les pays les plus pauvres, permettrait de gagner une année de vie corrigée du facteur d'invalidité (AVCI) – mesure de la qualité de la vie gagnée et de décès évités – pour un coût total moyen de 35 \$. Mais, si le vaccin n'induit pas d'immunité collective, chaque AVCI reviendrait à 50 \$. Le Dr Miller fonde son analyse sur l'hypothèse d'une incidence annuelle des maladies Hib supérieure à 3 millions de cas avec 377 470 décès annuels dans le tiers-monde. Il estime que le vaccin, à en juger par son efficacité dans les pays industrialisés, éviterait 2, 5 millions de cas et 310 000 décès, et permettrait ainsi une économie annuelle de 105 millions de dollars en frais d'hospitalisation et de traitement. S'il faut multiplier par deux le nombre des cas de Hib et des décès, comme

**Le Hib ferait chaque année plus de 600 000 morts par pneumonie, soit presque le double de "l'estimation de travail" jusqu'ici retenue.**

6.

Jusqu'à 30 % des enfants qui survivent à une attaque grave de méningite Hib souffrent d'incapacité neurologique chronique, depuis la perte de l'audition jusqu'à l'arriération mentale.

### **Un dangereux microbe encore trop peu connu**

L'*Haemophilus influenzae*, ainsi appelé parce que accusé de tort d'être à l'origine d'une pandémie massive de grippe à la fin du siècle dernier, est une petite bactérie mince en forme de bâtonnet qui, à un certain moment de sa vie, est entourée d'une capsule. Constituée d'une molécule de sucre (polysaccharide), cette capsule se présente sous six types différents, de a à f, mais c'est le type b qui provoque la plupart des maladies chez l'homme.

Le Hib se réfugie de préférence dans le nez, la bouche et la gorge (voies respiratoires supérieures). Il s'y multiplie, se propage dans l'air, et fait de nouvelles victimes. La méningite et la pneumonie sont les conséquences les plus fréquentes, et souvent mortelles, de l'infection Hib. La pneumonie peut se déclarer lorsque la bactérie se déplace ou qu'elle est aspirée depuis les voies respiratoires supérieures dans les voies respiratoires inférieures, la méningite lorsque la bactérie entre dans la circulation sanguine et envahit le cerveau.

Jusqu'à 30 % des enfants qui survivent à une attaque grave de méningite Hib souffrent d'incapacité neurologique chronique, depuis la perte de l'audition jusqu'à l'arriération mentale. Près de 7 % des malades qui survivent à la pneumonie Hib connaissent des problèmes respiratoires chroniques, dont la dilatation des bronches (bronchectasie) et divers autres complications.

La vaccination protège non seulement des attaques de pneumonie et de méningite Hib, mais aussi de leurs séquelles persistantes, ainsi que d'autres formes de maladie Hib – quoique moins fréquentes et moins mortelles – susceptibles de rendre infirme. Il peut s'agir de l'inflammation de la bouche (notamment de l'épiglotte), des tissus qui entourent les yeux (tissus périorbitaux), des articulations (arthrite septique), de la peau (cellulite), des os (ostéomyélite), de la membrane qui enveloppe le cœur (péricardite) ou des poumons (emphysème). Le Hib peut aussi provoquer des inflammations gênantes mais rarement mortelles de l'oreille moyenne (otite moyenne, cause de la perte auditive), des sinus (sinusite) ou des bronches (bronchite).

le pense le Dr Mulholland (voir plus haut), cette économie serait encore plus importante et les AVCI gagnées reviendraient encore moins cher. Pour les analystes de la Banque mondiale, le vaccin Hib serait avantageux même à 50 \$ l'AVCI (voir note 4, p. 14).

Mais est-il réaliste d'envisager une dose à 1 \$ pour les pays les plus pauvres ?

Les quatre vaccins conjugués homologués aux Etats-Unis ont un prix secteur public de 4,60 \$ la dose : à eux seuls, les coûts de production représentent de 1 à 1,50 \$, droits de propriété intellectuelle inclus.

Certes, avec le processus de conjugaison – et celui du "contrôle de qualité" – les nouveaux vaccins Hib sont plus chers à fabriquer que les vaccins classiques, mais le prix de vente pourrait diminuer, à quatre conditions :

- si le vaccin réalise son potentiel de "vente" dans le monde en développement. D'après une première estimation du Dr Julie Milstien, spécialiste de l'unité VSQ (approvisionnement et qualité des vaccins) du GPV, pour les cinq années à venir, environ 100 millions de doses de vaccin conjugué Hib seront nécessaires chaque année aux 119 millions d'enfants du tiers-monde âgés de moins de cinq ans. Puis, toujours selon le Dr Milstien, lorsque tous les pays concernés utiliseront les vaccins Hib, il faudra probablement produire 350 millions de doses par an. Un marché de cette importance devrait permettre à l'industrie de répartir progressivement les coûts fixes sur une production relativement importante et d'abaisser le prix unitaire. Comme plusieurs fabricants sont sur les rangs pour ce marché – et que certains fabricants du tiers-monde pourraient les rejoindre malgré la complexité technique du processus de fabrication –, les prix pourraient baisser ;

- si le PEV adopte le nouveau vaccin. Celui-ci réfléchit sur l'adoption de plusieurs vaccins dans son "système", dont le vaccin conjugué Hib. Mais certains directeurs de programmes nationaux de vaccination craignent que le PEV ne soit déjà trop occupé à faire diffuser les vaccins contre l'hépatite B et la fièvre jaune pour prendre en charge un nouveau venu ;

**Plan d'introduction du vaccin Hib dans le monde en développement d'ici l'an 2000**

ACTIVITE		CALENDRIER				
		1996	1997	1998	1999	2000
<b>Fardeau de la maladie</b>	Meilleure définition du fardeau des maladies Hib (et pneumococciques)					
<b>Efficacité</b>	Protocole d'études d'innocuité et d'immunogénicité					
	Études complémentaires d'efficacité					
	Évaluation d'une formulation à quantité d'antigène réduite					
	Évaluation des combinaisons avec les vaccins pneumococciques, etc.					
<b>Introduction</b>	Réunion internationale sur la vaccination					
	Protocole d'études de coût-efficacité et d'aide à l'utilisation					
	Aide et surveillance pour les premiers pays à adopter le vaccin					
	Discussions régionales et nationales sur l'introduction du vaccin Hib					
	Travail de "sensibilisation"					
<b>Approvisionnement</b>	Analyse de la disponibilité des différentes formulations du vaccin Hib					
	Spécifications recherchées					
	Normes de contrôle de qualité					
	Prix différentiels, approvisionnement par l'UNICEF, entre autres, et financement					
	Estimation de la demande mondiale d'après la demande nationale					

*Ce plan est destiné à accélérer la prévention mondiale de la maladie Hib : il a été élaboré avec l'aide d'un grand nombre d'autorités compétentes, dont des experts de la division de l'OMS de la Santé et du Développement de l'enfant (CHD), du Programme mondial des vaccins et de la vaccination (GPV) de l'OMS, des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des Etats-Unis, et de l'Agence américaine pour le développement international (USAID). Ce document n'est pas définitif et sera revu lors d'une réunion de l'IVE rassemblant toutes les parties concernées – dont des cadres de l'industrie – qui doit avoir lieu dans les mois prochains. Les commentaires sont les bienvenus. On peut se procurer le dossier complet en contactant le Dr Roy Widdus, coordinateur de l'IVE, à Genève en Suisse, par télécopie (+41 22/791 48 88) ou par courrier électronique (cvi@who.ch).*

► si l'UNICEF apporte son soutien. La nouvelle stratégie de fourniture de l'UNICEF et son appel d'offres "groupées" (voir CVI FORUM, n° 10, octobre 1995, p. 10, et n° 11, juin 1996, p. 13-18) pourraient permettre à l'industrie du vaccin de proposer un prix de 1 \$ la dose environ pour les pays le plus pauvres, et des

prix proportionnellement plus élevés pour les pays plus riches, ce qui permettrait de récupérer les frais de recherche-développement (le nouvel appel d'offres a déjà débouché sur une proposition de Pasteur Mérieux-Connaught : plusieurs millions de doses de vaccin conjugué Hib gratuites en échange d'un achat important de DTC) ;

La nouvelle stratégie de fourniture de l'UNICEF et son appel d'offres "groupées" pourraient autoriser un prix de 1 \$ la dose environ pour les pays le plus pauvres, et des prix proportionnellement plus élevés pour les pays plus riches.

8.

Faut-il attendre les bras croisés que le prix du Hib baisse naturellement ? Cela est impensable alors que des centaines de milliers d'enfants meurent chaque année.

► si les stratégies envisagées pour réduire les coûts réussissent. Plusieurs solutions sont à l'étude pour réduire le coût des vaccins Hib. On pourrait diminuer le nombre de doses administrées, deux au lieu de trois. Ou bien, lorsqu'il est administré en même temps que le DTC, le vaccin Hib ne serait donné qu'avec la deuxième et la troisième des trois doses habituelles de DTC : la première dose – qui contient une anatoxine diphtérique ou tétanique – "amorcerait" l'immunité du vacciné à une anatoxine tétanique PRP Hib ou à une anatoxine diphtérique PRP données avec les deuxième et troisième doses de DTC. On pourrait encore fabriquer un PRP synthétique (et donc moins cher) pour remplacer la molécule naturelle utilisée actuellement dans les vaccins conjugués. Enfin, on pourrait réduire la quantité d'antigène PRP dans le vaccin sans affaiblir son effet protecteur.

En tout état de cause, une chose est sûre : le prix du vaccin tend à diminuer à mesure que le processus de fabrication se perfectionne. Le vaccin contre l'hépatite B, par exemple, vendu 40 \$ la dose lors de son apparition en 1986, ne coûte aujourd'hui que 1 \$ la dose pour les pays en développement. Alors, faut-il attendre les bras croisés que le prix du Hib baisse naturellement ? Cela est impensable alors que des centaines de milliers d'enfants meurent chaque année.

Le programme Hib prévoit donc d'examiner les moyens d'aider les pays à se procurer le vaccin le plus rapidement possible. On envisage un système d'échelonnement des



Une douleur nécessaire : vaccination d'un enfant au Chili

UNICEF

prix (selon les différents niveaux de pouvoir d'achat des pays concernés) : les prix appliqués à chaque niveau seraient déterminés par les producteurs et les acheteurs, dont l'UNICEF pour les pays les plus pauvres. Un autre système, plus novateur, est à l'étude : l'échelonnement des droits de propriété qui serait élaboré avec l'industrie, en particulier l'industrie des biotechnologies. Et puis, bien entendu, on pourrait aider les pays à fabriquer leurs propres vaccins (mais le système des droits et la nécessité d'utiliser des biotechnologies complexes mettraient cette solution hors de portée de la plupart des pays du tiers-monde), ou bien, ce qui est plus vraisemblable, les aider à conclure des accords de partenariat ou d'autre nature (par exemple pour le conditionnement) avec les fournisseurs de pays industrialisés.

L'IVE et la Fondation Rockefeller doivent réunir en février prochain à Bellagio, en Italie, des économistes, des juristes, des industriels, des directeurs techniques, ainsi que d'autres experts pour étudier les différentes options.



## Passer des besoins à la demande et de la demande aux actes

Les principaux responsables de la santé publique sont convaincus que le Hib prélève un lourd tribut en maladie et en mortalité sur les pays en développement, et que les vaccins Hib peuvent alléger ce fardeau, sinon les en libérer. Selon le programme Hib, l'IVE et ses collaborateurs doivent encourager les pays les plus touchés à bien cerner l'ampleur de leur problème Hib et de leurs besoins en vaccins.

Cependant, les besoins en vaccins n'induisent pas forcément une demande de la part des pays concernés. On l'a vu avec le vaccin contre l'hépatite B : il importe avant tout un engagement de la part des décideurs de la santé publique et des hommes politiques. Et l'engagement politique (le cas du sida l'a montré) est effectif uniquement lorsque les besoins ont été suffisamment médiatisés – on peut appeler cela sensibilisation ou éducation – localement, là où ils se font le plus sentir.

Par le biais de réunions internationales, régionales et nationales, ainsi que par la mise en œuvre d'autres moyens de sensibilisation, l'IVE et ses partenaires tenteront de mobiliser les acteurs clés. Une grande réunion internationale aura lieu au début de l'année prochaine. Du côté des demandeurs, on attend des hauts fonctionnaires de différents pays, des directeurs de programmes de vaccination, des organisations non gouvernementales, des universités et des groupes d'action locaux. Du côté des fournisseurs, l'IVE appellera à participer, entre autres, des organismes donateurs, des gouvernements, des instances nationales d'homologation, des fabricants de vaccins et des agences internationales pour la santé et le développement.

Ainsi que le souligne sir John Wilson, médecin et expert britannique, c'est en faisant le bruit qu'il faut, là où il faut, quand il le faut que l'on s'approchera du moment "où les gens réclameront le droit à la vaccination avec la même passion qu'ils réclament aujourd'hui le droit de vote."

Cette affirmation s'applique tout particulièrement à la vaccination Hib.

<sup>1</sup> Development, Evaluation, and Implementation of Hib Vaccines for Young Children in the Developing Countries : Current Status and Priority Action, mai 1996 (non publié officiellement mais disponible sous forme provisoire auprès du secrétariat de l'IVE).

<sup>2</sup> The Jordan Report, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, 1995.

<sup>3</sup> MMWR. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), p. 545-550, 1995.

<sup>4</sup> On peut se procurer gracieusement un exemplaire de ce document (référence WHO/VRD/GEN/95.03, 1995) auprès de la VRD (télécop. : +41 22/791 48 60). Les suggestions et les commentaires sont les bienvenus.

<sup>5</sup> R. Lagoset al., " Large-scale, post-licensing, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine : practicality and effectiveness in preventing invasive *Hæmophilus influenzae* type B infections "Pediatric Infectious Disease Journal, 15, 1996, p. 216-222.

**"C'est en faisant le bruit qu'il faut, là où il faut, quand il le faut que l'on s'approchera du moment où les gens réclameront le droit à la vaccination avec la même passion qu'ils réclament aujourd'hui le droit de vote."**

# Que peut-on espérer des vaccins végétaux ?

10.

*Qu'ils finissent ou non par remplir leurs promesses, les vaccins comestibles n'ont pas manqué de faire les délices des journalistes depuis leur apparition en 1992 dans les publications scientifiques, ainsi qu'en témoignent certains titres relevés dans la presse spécialisée : "Quand la cuisine vaccine", "Une banane qui vous veut du bien", etc. Dans l'entretien que nous publions ici, le Dr Charles Arntzen, pionnier de cette technique toute nouvelle, nous donne un avant-goût des possibilités de celle-ci. Le Dr Arntzen est président-directeur général du Boyce Thompson Institute for Plant Research et professeur de biologie à l'université Cornell, Ithaca, NY, USA.*

"Une fois à l'intérieur de la machinerie génétique, ou ADN, de la plante, les gènes forcent celle-ci à produire les antigènes vaccinaux qui nous intéressent."

## En quoi consistent les vaccins comestibles ?

Il s'agit de vaccins incorporés à des plantes comestibles. On manipule génétiquement des plantes pour qu'elles portent des gènes de microbes pathogènes. A l'intérieur des microbes, ces gènes contrôlent la production de molécules, ou antigènes, dont on sait qu'elles déclenchent une réponse immunitaire chez les individus infectés par ces microbes. Une fois à l'intérieur de la machinerie génétique, ou ADN, de la plante, les gènes forcent celle-ci à produire les antigènes vaccinaux qui nous intéressent.

## Les plantes seraient donc des usines à vaccins ?

Pas seulement des usines, mais aussi des vecteurs pour transporter ceux-ci dans le corps du sujet qui les consomme.

## Ce ne seraient pas les premiers organismes vivants à servir de producteurs ou de vecteurs de vaccins.

Non, mais les plantes sont les premières à produire et à transporter des vaccins. Les fabricants de vaccins utilisent de la levure pour fabriquer l'antigène incorporé au vaccin recombinant contre l'hépatite B homologué aux Etats-Unis. C'est d'ailleurs le seul microbe producteur d'antigènes destinés à l'homme qui est autorisé par les autorités sanitaires américaines. Une bactérie

qui habite l'intestin, *Escherichia coli*, sert aussi à faire de nombreux antigènes de vaccins, mais, dans ce domaine, les chercheurs en sont encore au stade expérimental. Et on étudie actuellement un certain nombre de microbes uniquement pour leur capacité supposée à véhiculer des vaccins tels le BCG (le bacille



Le Dr Charles C. Arntzen

employé contre la tuberculose), la *Salmonelle*, responsable de la fièvre typhoïde, ou même des virus humains comme le poliovirus, ou encore les adénovirus responsables des affections des voies respiratoires supérieures, voire le virus de la vaccine utilisé pour le vaccin antivariolique.

## Quelles sont les plantes susceptibles de produire et de véhiculer le vaccin ?

Evidemment, on pense avant tout à celles qui ont bon goût, qui sont bon marché et que l'on peut consommer crues, puisque la chaleur risque d'inactiver les antigènes protéiques. Ce qui exclut les feuilles de tabac et les pommes de terre crues utilisées dans les premières expériences et que

les bébés n'aiment pas vraiment. Mais nous avons montré récemment que l'on pouvait introduire des antigènes dans l'ADN de la banane, fruit qui présente le double avantage de plaire aux bébés et d'être disponible en grandes quantités.

### Q *Peut-on fabriquer un vaccin végétal contre n'importe quelle maladie ?*

R Le choix des antigènes se limite à ceux dont on sait qu'ils induisent une immunité protectrice lorsqu'ils sont administrés par voie orale, ceux dont on a fait le clonage des gènes, et ceux qui conservent leurs propriétés immunostimulantes, ou immunogènes, lorsqu'ils sortent de la chaîne de fabrication génétique de la plante. Il faut aussi veiller à choisir des antigènes dont les gènes correspondants ne risquent pas d'être endommagés au cours de la manipulation génétique de la plante.

### Q *S'agit-il de techniques nouvelles ?*

R Pas du tout. C'est en 1983 que l'on a réussi le premier épissage de gènes étrangers dans l'ADN d'une plante. A l'heure actuelle, il existe plus de 40 aliments transgéniques différents, dont certains sont testés en vue de leur consommation par l'homme. Ce qui est nouveau, c'est l'utilisation de la biotechnologie recombinante pour faire des vaccins végétaux.

### Q *En quoi les vaccins végétaux sont-ils plus avantageux que d'autres types de vecteurs ?*

R Il naît chaque année 125 millions d'enfants. Chacun a besoin de 16 doses de vaccins au maximum (le BCG, la rougeole et la fièvre jaune demandent chacun une dose, le DTC, l'hépatite B et l'*Haemophilus influenzae* de type b trois doses, la poliomyélite quatre). Cela fait deux milliards de doses de vaccins nécessaires chaque année. On peut raisonnablement considérer qu'une banane peut contenir 10 doses de vaccins. Il faudra donc 200 millions de bananes, soit 200 000 tonnes (10 000 bananes par tonne) pour vacciner tous les enfants du monde. Cela ne

représente qu'une fraction, 1/450 ou 0,2 %, de la production mondiale annuelle de bananes (9 millions de tonnes). Mais, quel que soit le nombre de fruits nécessaires, la culture des bananes serait une source de vaccins moins chère que les agents de fermentation microbiens utilisés aujourd'hui dans les usines de production de vaccins.

### Q *Pourquoi cela ?*

R Aujourd'hui, les vaccins recombinants sont fabriqués avec différents agents de fermentation, dont des cellules animales infectées par des microbes. Or ces cellules risquent d'être également infectées par des virus animaux qui pourraient contaminer le vaccin. Celui-ci doit donc être soigneusement purifié, ce qui coûte cher. Avec les vaccins végétaux, la purification est inutile puisque les virus végétaux ne peuvent pas infecter l'homme. Par ailleurs, les bactéries subissent un grand nombre de modifications génétiques durant la fermentation : un contrôle de qualité sévère et coûteux est nécessaire si l'on veut que les antigènes obtenus soient conformes aux normes. Les antigènes végétaux passent par un grand nombre de cycles mais ils sont moins exposés que les microbes aux agents de fermentation et ils sont donc très stables. En outre, on n'aurait plus besoin des systèmes de réfrigération coûteux que nécessitent nombre de vaccins actuels. Il suffirait de cultiver les plantes près de l'endroit où l'on a besoin du vaccin. Cette méthode présente donc un autre avantage : dans le monde en développement, on peut faire pousser des plantes n'importe où, pour pas cher, et il suffit de cueillir les vaccins en même temps que les fruits, alors que beaucoup de vaccins, surtout les nouveaux vaccins complexes, demandent des techniques avancées dont seuls les pays industrialisés disposent.

### Q *Quels sont les autres avantages des vaccins végétaux ?*

R J'en vois surtout trois. D'abord, on peut introduire dans les plantes un grand nombre de gènes étrangers, le record actuel étant de 150. Ensuite, ils seraient administrés par voie orale puisqu'ils se trouvent dans des aliments. Enfin, si nos premiers

"Dans le monde en développement, on peut faire pousser des plantes n'importe où, pour pas cher, et il suffit de cueillir les vaccins en même temps que les fruits."

12.

En fin de compte, il n'y a que les essais sur l'homme qui puissent révéler une véritable protection et — ce qui est peut-être plus important — la durée de cette protection.”



Des souris grignotent leur dose quotidienne de vaccin.

Graphic Communications Group

pommes de terre crues. Il existe une autre cause habituelle de diarrhée, en particulier dans le monde industrialisé, le virus de Norwalk : nous avons introduit dans des pommes de terre le gène codant pour la protéine constituant l'enveloppe externe, ou capsid, de ce virus et, là encore, les souris qui avaient mangé des pommes de terre produisaient une réponse immunitaire.

résultats obtenus sur les souris se confirment sur l'homme, les vaccins végétaux pourraient stimuler non seulement l'immunité cellulaire et humorale générale qui protège contre la plupart des microbes pathogènes, mais aussi le système immunitaire local de l'intestin — ce qu'on appelle l'immunité muqueuse — qui est sans doute la première ligne de défense idéale contre de nombreux microbes responsables des diarrhées. Soit dit en passant, ces trois qualités — cibles pathogènes multiples, administration orale et immunité muqueuse — sont aussi trois des priorités de l'IVE pour les nouveaux vaccins de l'enfance.

### Quels résultats avez-vous obtenu jusqu'ici ?

Nous avons manipulé des plants de Tabac pour produire l'antigène de surface de l'hépatite B : l'antigène végétal semble presque identique à celui que l'on utilise actuellement dans le vaccin recombinant contre l'hépatite B, et on a constaté chez des souris inoculées avec des extraits de ces feuilles la réponse immunitaire complète observée chez l'homme vacciné avec le vaccin contre l'hépatite B. Nous avons aussi manipulé des pommes de terre pour produire l'antigène d'une forme particulièrement toxique (entérottoxique) de *Escherichia coli* (ECET), responsable d'un grand nombre de maladies diarrhéiques dans les pays en développement : les souris ont présenté une immunité à l'antigène après avoir mangé les

### S'agit-il d'immunité protectrice ?

C'est là tout le problème. Les études faites jusqu'ici sur les souris ne permettent pas de répondre à cette question parce que ces rongeurs ne sont pas vulnérables aux infections dont nous parlons : hépatite B, ECET ou virus de Norwalk. Une étude non publiée a montré que les anticorps prélevés sur les souris qui avaient mangé des pommes de terre contenant un antigène ECET pouvaient neutraliser la toxine de la maladie ; sans être une preuve de protection, c'est un résultat encourageant. Et, bien entendu, nous pourrions essayer notre vaccin végétal contre l'hépatite B sur un chimpanzé à condition d'y mettre le prix. Mais, en fin de compte, il n'y a que les essais sur l'homme qui puissent révéler une véritable protection et — ce qui est peut-être plus important — la durée de cette protection.

### Justement, à quand les essais sur l'homme ?

Cet été, nous demanderons à la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis l'autorisation d'effectuer des essais sur des volontaires. Ces essais pourraient avoir lieu avant la fin de l'année.

**Q** Est-ce que d'autres chercheurs travaillent sur les vaccins comestibles ?

R Pas à ma connaissance. Plusieurs équipes étudient le potentiel des virus végétaux comme vecteurs de différents antigènes vaccinaux contre la malaria, le sida, les caries dentaires, par exemple, et même comme vaccins contraceptifs. D'autres équipes se servent de plantes pour fabriquer des anticorps utilisés dans l'"immunisation passive", contre le choléra, par exemple, ou contre des maladies animales du pied et de la bouche, ou encore comme système de guidage pour les médicaments anticancéreux.

**Q** Tout cela a l'air trop beau pour être vrai. Quels sont les inconvénients ?

R Eh bien, les plantes ne peuvent produire tous les types de vaccins. Je pense, par exemple, aux vaccins conjugués qui sont très immunogènes parce qu'ils lient un antigène à une protéine immunogène grâce à un processus de conjugaison biochimique complexe (voir p. 2). En tout cas, selon nous, les vaccins végétaux ne remplaceront pas les autres types de vaccins. Ils représentent néanmoins une option particulièrement adaptée à la production locale dans le tiers-monde.

**Q** Craignez-vous de rencontrer des obstacles ?

R Nous devons surmonter des obstacles, sans aucun doute. Par exemple, les essais sur l'homme devront montrer que les vaccins végétaux ingérés avec la nourriture stimulent l'immunité locale de l'intestin plutôt que de l'affaiblir par un mécanisme d'immunotolérance. Ce mécanisme pratique une brèche naturelle dans le système immunitaire à travers laquelle la nourriture passe dans le corps.

Ensuite, les choses pourraient être difficiles sur le plan de la réglementation. Pour les autorités compétentes, il s'agit d'un terrain encore vierge. Elles devront désigner ou créer le service qui homologuera ces vaccins végétaux : médicaments, aliments, technologie agricole ou autres. D'autre part, quel ingrédient du vaccin les services de réglementation devront-ils autoriser : l'antigène, le fruit manipulé génétiquement, la récolte ou les graines ?

Et puis il y a le problème du dosage. Nous pourrions mesurer le contenu antigénique des aliments, mais nous devons d'abord nous assurer que les conditions de croissance végétale dans telle ou telle partie du monde ne changent pas le taux d'antigènes désiré.

Enfin, il faut prendre en compte le sentiment antibiotechnologie fortement présent dans certains pays, tels les Etats-Unis ou l'Allemagne, qui pourrait inciter les gouvernements à plus de sévérité dans la réglementation sur les vaccins végétaux.

**Q** Ces obstacles semblent presque insurmontables.

R Avec le temps, et à mesure que la technologie des vaccins végétaux fera des progrès, on devrait pouvoir y faire face. N'oublions pas que cette technique est jeune, elle n'a que quatre ans. Pour le moment, les perspectives sont passionnantes. Nous nous occuperons des obstacles quand nous les rencontrerons. Ou bien nous appellerons l'IVE pour qu'elle s'en charge !

*Pour en savoir plus*

- H. S. Mason et Ch. C. Arntzen, "Transgenic Plants as Vaccine Production Systems", *Trends in Biotechnology*, 13, 1993, p. 388-392 ;
- T. A. Haq et al., "Production of an orally immunogenic bacterial protein in transgenic plants : Proof of concept of edible vaccines", *Science*, 268, 1995, p. 714-716 ;
- H. S. Mason et al., "Expression of Norwalk virus capsid protein in transgenic tobacco and potato and its oral immunogenicity in mice", *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 93, 1996, p. 533-534 ;
- Y. Thanavala et al., "Immunogenicity of transgenic plant-derived hepatitis B surface antigen", *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 92, 1995, p. 3358-3361 ;
- L. Richter et al., "Production of Oral Vaccines for Diarrheal Disease in Transgenic Plants", *J. Travel Med.*, 3, 1996, p. 52-56 ;
- G. D. May et al., "Generation of Transgenic Banana (*Musa Acuminata*) Plants via *Agrobacterium*-mediated Transformation", *Bio/Technology*, 13, 1995, p. 486-492.

*Note 1 : Les travaux sur les plantes transgéniques effectués par l'équipe du Dr Arntzen bénéficient de subventions de la Thrasher Foundation, de l'OMS, de la Banque mondiale et des National Institutes of Health (NIH) des Etats-Unis.*

*Note 2 : L'IVE prévoit de tenir d'ici 12 mois une réunion d'experts pour étudier les possibilités de cette nouvelle technologie.*

"Cette technique est jeune, elle n'a que quatre ans. Pour le moment, les perspectives sont passionnantes."

## COUT-EFFICACITE DES VACCINS

## Un vaccin contre la schistosomiase

14.

On estime à 20 millions le nombre d'individus gravement atteints ou handicapés par la schistosomiase, et la maladie tue 50 000 individus par an. On dispose d'un médicament bon marché et efficace, le praziquantel, mais le risque de réinfection après traitement est élevé et exige une reprise du traitement de longue durée.

Les travaux sur la mise au point d'un vaccin ont permis de découvrir plusieurs molécules immunostimulantes (antigènes) chez un des vers (*Schistosoma mansoni*) responsables de la maladie chez l'homme. Six de ces antigènes ont été testés sur des animaux afin de déterminer leur potentiel protecteur en tant que vaccins ou constituants de vaccins, avec des résultats inégaux et décevants. Mais les tests effectués sur leur capacité à produire une réponse immunitaire protectrice chez les individus des régions d'endémie sont prometteurs.

Dans la zone d'un pays pauvre où la prévalence de la maladie est élevée, un vaccin contre la schistosomiase administré à 80 % des enfants au moins et protégeant au moins 90 % de ceux qui recevraient la dose complète coûterait entre 64 et 405 \$<sup>1</sup> par AVCI<sup>2</sup> (à peu près l'équivalent d'une année de vie saine) gagnée. Mais trois conditions doivent être remplies : le vaccin doit protéger pendant 10 ans au moins, son prix ne doit pas dépasser 5 \$ par enfant complètement vacciné, y compris le coût d'administration du vaccin (en plus du coût des vaccins actuels du PEV<sup>3</sup>), et la vaccination doit se faire dans le cadre du PEV.

Ce vaccin contre la schistosomiase serait assez rentable, comparé à la chimiothérapie de masse (au praziquantel) pour les enfants âgés de 6 à 15 ans, qui coûte entre 431 \$ et 17 324 \$ par AVCI gagnée. On notera que le vaccin antipoliomyélitique oral plus la combinaison diphtérie-tétanos-coqueluche (DTC) coûtent 20 \$ par AVCI gagnée, le vaccin antirougeoleux entre 2 \$ et 15 \$, et le vaccin contre l'hépatite B entre 25 \$ et 50 \$<sup>4</sup>.



Un cas sérieux de schistosomiase

Mais si la protection d'un vaccin contre la schistosomiase ne durait qu'un ou deux ans, et que la vaccination ne pouvait pas se faire par le biais du PEV, son coût par AVCI gagnée serait de 548 \$ à 10 567 \$ ! Il ne serait donc pas rentable comparé au traitement.

*Il convient de préciser que cette conclusion se fonde sur une analyse de rentabilité réalisée par le Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS pour la recherche et la formation concernant les maladies tropicales (TDR).*

1. La fourchette est fonction des limites supérieures et inférieures d'un certain nombre de variables, comme la valeur (importance) accordée à l'invalidité, le coût par enfant et par année de chimiothérapie, le coût d'administration du vaccin, et la durée de protection qu'il confère.

2. L'AVCI, année de vie corrigée du facteur d'invalidité, est une mesure combinant la perte de qualité de la vie due à la maladie ou à l'invalidité, et la perte de la vie elle-même.

3. Le PEV (Programme élargi de vaccination), mis en œuvre par les programmes de vaccination nationaux, offre actuellement une couverture de base d'environ 50 % des enfants du monde avec des vaccins contre la coqueluche, la poliomyélite, la diphtérie, la rougeole, le tétanos et la tuberculose.

4. Selon D. H. Jamison et al. (ed.), *Disease Control Priorities*, Oxford, Oxford University Press (pour la Banque mondiale), 1991, pour lesquels un coût inférieur à 25 \$ est idéal, et un coût compris entre 25 \$ et 50 \$ raisonnable.

Les travaux sur la mise au point d'un vaccin ont permis de découvrir plusieurs molécules immunostimulantes (antigènes) chez un des vers responsables de la maladie chez l'homme.

## Les prochaines réunions de l'IVE

9-10 décembre 1996, Dakar, Sénégal

### Réunion du groupe consultatif de l'IVE



C'est en Afrique qu'aura lieu cette année la réunion du groupe consultatif de l'IVE, à l'invitation du gouvernement sénégalais. Y participeront des représentants de l'industrie, des programmes nationaux de vaccination, des organisations non gouvernementales, des organisations internationales, des donateurs, des instituts scientifiques et des ministères de la Santé. Au cours des séances plénières et des ateliers, seront abordés, entre autres, les sujets suivants : l'engagement comme clé de l'élargissement de la vaccination, le point sur l'éradication de la poliomyélite, la sensibilisation aux vaccins et à la vaccination, la fourniture de vaccins, le financement des vaccins, les vaccins prioritaires pour l'Afrique (voir aussi p. 16).

Pour plus de détails, s'adresser à Molly Abruzzese, coordinatrice du groupe consultatif de l'IVE, par télécopie (+41 22/791 48 88) ou par courrier électronique (cvi@who.ch).

9-10 janvier 1997, Genève, Suisse

### Elaboration d'un programme pour l'introduction mondiale d'un vaccin à rotavirus

(organisé en collaboration avec l'unité Recherche et développement en matière de vaccins du Programme mondial des Vaccins et Vaccinations de l'OMS).

## Les conclusions des réunions précédentes

### Arrêt des travaux sur le VPO thermostable

Lors de leur réunion des 6 et 7 février 1996, les membres du Groupe de développement de produits (PDG) de l'IVE constitué pour la mise au point d'un vaccin antipoliomyélique oral (VPO) thermostable ont préconisé la dissolution du groupe. Cette recommandation, qui a été entendue, se justifie principalement par les doutes qui pèsent sur la nécessité d'un vaccin plus stable au regard des progrès accomplis dans l'éradication de la poliomyélite avec les vaccins existants. D'autres facteurs ont joué un rôle dans la décision, dont les nouvelles pastilles de contrôle du vaccin et la crainte qu'une nouvelle formulation soit mal accueillie par le public. Les participants ont fait remarquer que le travail du groupe avait été riche d'enseignements, en particulier pour ce qui concerne la collaboration avec les fabricants de vaccins.

## Publications de l'IVE

Les publications de l'IVE sont disponibles gracieusement auprès du secrétariat de l'IVE. Pour toute commande, veuillez indiquer le titre et la référence (donnée entre parenthèses).

- Secrétariat de l'IVE, *Report on 1995 activities* (CVI/GEN/96. 04) ;
- Secrétariat de l'IVE, *Financial report on the biennium 1994-1995* (CVI/GEN/96. 05) ;
- *Proposed CVI Secretariat Budget for 1996 and Tentative Budget for 1997* (CVI/GEN/96. 06) ;
- *An agenda to expedite prevention of Haemophilus influenzae type B (Hib) disease* (DIP/96. 19) ;
- *An agenda to expedite global prevention pneumococcal disease in infants and children* (DIP/96. 21) ;
- *Report of the Fifth Meeting of the CVI Consultative Group, Sao Paulo, Brazil, October 25-26, 1995* (DIP/96. 19) ;
- *CVI FORUM*, n° 10 (octobre 1995) : numéro spécial sur les progrès accomplis ;
- *CVI FORUM*, n° 11 (juin 1996) : numéro spécial sur l'industrie du vaccin ;
- *CVI FORUM*, n° 12 (août 1996).

## L'IVE crée deux prix

16.



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

Rédaction: John Maurice  
Maquette: Marilyn Langfeld

Bureau de rédaction:  
*CVI FORUM*  
CVI Secrétariat  
c/o Organisation mondiale  
de la Santé  
1211 Genève 27, Suisse

Téléphone:  
(41-22) 791-4799

Fax:  
(41-22) 788-4888

E-mail:  
cvi@who.ch

aura lieu lors de la réunion annuelle du groupe consultatif de l'IVE qui se tiendra cette année les 9 et 10 décembre à Dakar, au Sénégal (voir p. 15).

Une sous-commission spéciale du groupe consultatifs d'experts scientifiques (SAGE) de l'IVE et du Programme mondial pour les vaccins et la vaccination (GPV) de l'OMS désignera les lauréats.

### POST-SCRIPTUM ILLUSTRE



*Vivre au soleil de Gambie.*

UNICEF