

COMPTES RENDUS DE SÉANCES

Vaccinologie tropicale.

Société de pathologie exotique, mercredi 11 février 2004,
Institut Pasteur, Paris.

Accueil de P. SALIOU, Président de la Société de pathologie exotique

Le Programme élargi de vaccination (PEV):
Modérateur M. LE BRAS (Bordeaux)

Etat des lieux en 2004, point sur l'introduction des vaccins
contre l'hépatite B, la fièvre jaune et les infections dues à *Hae -
mophilus influenzae b* dans le PEV - P. ZUBER (OMS, Genève)

Intérêt du BCG dans le Programme élargi de vaccination
(PEV) - N. GUERIN (pédiatre, Paris)

Qualité et pérennité des programmes de vaccination dans les
pays en développement - Ph. STOECKEL (AMP, Paris)

La viabilité financière du PEV (GAVI et le Fonds mondial
pour les vaccins) - J. F. MARTIN & V. LAURENT (FMV, Lyon)

Autres sujets majeurs de vaccinologie tropicale:
Modérateur M. REY (Paris)

L'éradication de la poliomyélite: point actuel et perspectives
- F. BOMPART (Aventis Pasteur, Lyon)

Les stratégies de vaccination contre la méningite due au ménin-
gocoque en Afrique tropicale - M. LAFORCE (*Meningitis Vac -
cine Project* - PATH, Ferney-Voltaire)

La rage dans les pays du Sud et sa prévention - N. TORDO,
C. JALLET & P. PERRIN (Institut Pasteur, Paris)

Les vaccins du futur dans les pays tropicaux:
Modérateur P. AMBROISE-THOMAS (Grenoble)

Accélération du développement et de l'introduction de nou-
veaux vaccins dans le monde en développement: approches de
l'OMS - M. P. KIENY (OMS, Genève)

Vaccin contre la dengue: un bilan de 50 années d'efforts - J.
F. SALUZZO (Aventis Pasteur, Lyon)

Vaccination contre les maladies diarrhéiques: est-ce le che-
min qui est difficile ou le difficile qui est le chemin? - Ph.
SANSONETTI (Institut Pasteur, Paris)

Vaccin contre les *Rotavirus*: approches et état du développe-
ment - A. DELEM (GSK Rixensart, Belgique)

Vaccins anti-VIH: état de la question - M. GIRARD (Fonda-
tion Mérieux, Lyon)

Le Programme élargi de vaccination (PEV):

État des lieux en 2004, point sur l'introduction
des vaccins contre l'hépatite B, la fièvre jaune et
les infections dues à *Haemophilus influenzae b*
dans le PEV

Patrick ZUBER

Programme élargi de vaccination, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse.
E-mail: zuber@who.int

Le Programme élargi de vaccination (PEV) a été établi en
1974 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Initia-
lement, le PEV avait été conçu afin de contrôler la mortalité
et la morbidité liées à 6 maladies: la tuberculose, la diphtérie,
le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et la rougeole. En 15
ans, la mise à disposition de vaccins pour la plupart des pays
en voie de développement, par l'intermédiaire de l'UNICEF,
combinée à la mise en œuvre de stratégies de distribution sys-
tématique, avait permis d'augmenter de manière substantielle
la couverture vaccinale mondiale. En 1990, on estimait que près
de 80 % de tous les enfants recevaient 3 doses de vaccin
DTCoq au cours de leur première année de vie.

Les résultats spectaculaires obtenus par le PEV permettent à
ce jour de prévenir 800 000 décès annuels attribuables à la
rougeole et 500 000 décès annuels par le tétanos ainsi que par
la coqueluche. La poliomyélite, responsable de plus de 350 000
cas de paralysie ou de décès à la fin des années 1980, est en
bonne voie d'éradication grâce à une stratégie de vaccination
supplémentaire et de surveillance permettant de compléter
l'impact des services de vaccination de routine. Une initia-
tive mondiale pour le contrôle de la rougeole a déjà réduit de
20 %, au cours des trois dernières années, la mortalité résiduelle
attribuable à cette maladie. Les objectifs de développement des
Nations Unies pour le millénaire visent à faire avancer ces
progrès pour un plus grand nombre d'enfants dans les pays
les moins favorisés.

Le développement de nouveaux vaccins permet d'entrevoir un
impact encore plus significatif des services de vaccination sur
la morbidité et la mortalité attribuables aux maladies infec-
tieuses dans le monde. On dénombre au moins 24 maladies
infectieuses pour lesquelles des vaccins sont disponibles ou pour-
raient être développés. En plus des six vaccins initiaux du PEV, plu-
sieurs font aujourd'hui l'objet de recommandations de l'OMS
afin d'être inclus dans les programmes de vaccination infantiles
mondiaux ou pour des indications géographiques. Les maladies

pouvant être prévenues par ces vaccins comprennent : la fièvre jaune, la rubéole, l'hépatite B, les infections par *Haemophilus influenzae* du type b ainsi que l'encéphalite japonaise. Il existe, de plus, des vaccins à un stade de développement avancé et qui pourraient être introduits dans les calendriers vaccinaux des pays les moins favorisés au cours des cinq prochaines années. Parmi ceux-ci, des vaccins contre les infections dues aux pneumocoques et aux *Rotavirus* ainsi que contre la méningite épidémique.

Afin de réduire les barrières à l'introduction des vaccins récents et à venir, l'OMS a développé une série de stratégies visant à accélérer le développement de nouveaux vaccins, établir des normes et standards de production, standardiser le processus réglementaire et la qualité des produits, faciliter la production, l'approvisionnement et le financement, renforcer les services de vaccination et mettre en œuvre des programmes accélérés, garantir la sécurité des vaccinations et mettre en œuvre le suivi et l'évaluation de la charge des maladies.

Au plan de la mise en œuvre programmatique, des progrès importants ont été réalisés au cours des trois dernières années en ce qui concerne les vaccins contre l'hépatite B, les infections dues à l'*Haemophilus influenzae* de type b et la fièvre jaune. Grâce à l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) à laquelle participe l'OMS, 75 pays parmi les moins favorisés bénéficient d'un soutien financier pour l'introduction des ces vaccins pour une période de cinq ans. Le travail de GAVI a non seulement permis à de nombreux pays d'introduire dans leur calendrier vaccinal des produits économiquement difficiles à envisager, mais permet aussi d'augmenter la demande mondiale en vaccins, stimulant par la même occasion le développement des capacités de production dans des pays en transition économique. Cette augmentation de capacité devrait permettre une réduction substantielle des coûts des vaccins et garantir une meilleure pérennité de l'approvisionnement à l'avenir. Les stratégies développées pour ces trois vaccins ainsi que les leçons tirées de ces expériences récentes devraient permettre à l'avenir une meilleure gestion de la mise à disposition des nouveaux produits vaccinaux. Le partenariat de GAVI devrait donc faciliter la réalisation d'un objectif important de l'OMS, un accès plus étendu et plus équitable aux technologies du futur pour tous les enfants du monde.

Intérêt du BCG dans le Programme élargi de vaccination

Nicole GUERIN

Pédiatre, Paris, France. E-mail : nicole.guerin7@wanadoo.fr

On estime que près d'un tiers de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis* et que 5 à 10 % des personnes infectées présenteront une maladie clinique au cours de leur existence. D'après les estimations 2001 de l'OMS, il y a 16 à 20 millions de cas de tuberculose dans le monde, avec plus de 8 millions de nouveaux cas et 1,8 million de décès chaque année.

Le vaccin préparé à partir du bacille de Calmette et Guérin existe depuis 80 ans et est l'un des vaccins les plus largement utilisés actuellement, avec plus de 80 % des nouveau-nés et nourrissons vaccinés dans les pays où il fait partie du programme national de vaccination.

L'administration du vaccin se fait par voie intradermique, de préférence dans la région deltoïdienne. La concentration en unités vivantes par dose dépend de la sous-souche utilisée. Les nouveau-nés reçoivent la moitié de la dose utilisée pour les enfants plus âgés.

La vaccination par le BCG entraîne, quand elle est correctement effectuée, des réactions locales mineures (érythème, induration, douleur, souvent suivies d'une petite ulcération au point d'injection). La présence de cette cicatrice typique est utilisée comme marqueur d'une vaccination antérieure mais ne constitue pas un marqueur de la protection contre la tuberculose. L'OMS recommande de vacciner le plus tôt possible après la naissance, sans rappel ni tests tuberculiniques de contrôle.

Le vaccin BCG a un effet protecteur démontré contre les méningites tuberculeuses et les tuberculoses de l'enfant. Il n'empêche pas la réactivation d'une infection pulmonaire latente, qui constitue la principale source de propagation du bacille dans la communauté. L'impact du BCG sur la transmission de *M. tuberculosis* est par conséquent limité. La durée de la protection induite par la vaccination néonatale est mal connue mais elle diminue au fil des années et devient probablement insignifiante au bout de 15-20 ans.

Les effets indésirables sont rares. Les réactions locales importantes, ulcération locale étendue ou lymphadénite régionale surviennent dans moins d'un cas sur 1000. Des cas d'ostéites ont été décrits après l'utilisation de certaines souches mais sont devenus très rares. Une dissémination mortelle du BCG peut survenir surtout chez les enfants immunodéprimés, avec une fréquence évaluée par l'OMS à 0,19-1,56 par million de personnes vaccinées.

Du fait que ces effets indésirables graves sont rares, même chez les nourrissons VIH-positifs asymptomatiques, le BCG doit être administré à tous les enfants en bonne santé dans les pays fortement infectés par le VIH.

Les progrès récents enregistrés dans les domaines de l'immunologie et de la génomique des mycobactéries ont stimulé la recherche de nombreux nouveaux vaccins expérimentaux. Actuellement, les stratégies de recherche privilégiées portent sur les vaccins BCG recombinés et modifiés, sur les souches atténuées de *Mycobacterium tuberculosis*, sur des vaccins sous-unités et les vaccins à ADN. Mais il est peu probable qu'un nouveau vaccin soit disponible pour utilisation systématique avant plusieurs années.

Dans l'attente de nouveaux vaccins, il faut insister pour que le présent vaccin soit utilisé au mieux : une dose unique de BCG aux nouveau-nés ou dès que possible après la naissance dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée.

Un milliard et demi d'enfants ont été vaccinés par le BCG dans le monde avant même le lancement du programme élargi de vaccination de l'OMS en 1975. Depuis lors, un million d'enfants sont vaccinés chaque année dans le monde. L'efficacité protectrice contre les méningites de l'enfant est démontrée et les effets indésirables sont très peu nombreux en comparaison avec les bénéfiques.

Bibliographie

1. ORG MONDSANTÉ - VACCIN BCG. *Rel Epidém Hebd*, 2004, **79**, 27-38.

Qualité et pérennité des programmes de vaccination dans les pays en développement

Philippe STOECKEL

AMP, Paris, France. E-mail: pstoeckel@compuserve.com

L'impact des vaccinations sur les maladies cibles a été souvent démontré sous toutes les latitudes ; mais dans les pays en développement, après un effet initial souvent spectaculaire, il n'a pas été durable. Les raisons de cette fragilité ne tiennent pas seulement à l'insuffisance des ressources financières.

Nous examinerons brièvement comment l'amélioration de la qualité de l'offre peut concourir à l'augmentation et à la durée de la demande de vaccinations.

L'alliance mondiale pour les vaccins et les vaccinations, GAVI, et le Fonds qui lui est associé ont mis en place des méthodes et des procédures qui prennent en compte les aspects qualitatifs de l'acte vaccinal, y compris par un effort sans précédent de formation des agents à tous les niveaux de la pyramide sanitaire.

La viabilité financière du PEV (GAVI et le Fonds mondial pour les vaccins)

Jean-François MARTIN & Vanina LAURENT

FMV, Lyon, France. E-mail : jfmartin@vaccinefund.org

Depuis trois ans, la *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI) et *The Vaccine Fund* (VF) qui lui est lié traduisent une volonté renouvelée de la Communauté internationale de lutter par l'immunisation accessible à tous contre les maladies infectieuses. La voie choisie présente d'importantes innovations qui pourraient constituer un modèle pour d'autres initiatives.

Tout d'abord, la volonté politique trouve son expression au sein d'une alliance qui, au plan mondial comme au niveau national, réunit l'ensemble des partenaires.

Un Fonds nouveau, *The Vaccine Fund*, vient mettre au service de cette volonté renouvelée des ressources financières nouvelles. Après une première contribution de la Fondation Gates de 750 M\$, plusieurs gouvernements ont promis de contribuer pendant cinq ans par 550 M\$ additionnels qui doivent permettre de vacciner 80 % de tous les enfants du monde avec les principaux vaccins.

Enfin, un système de management original, basé sur des engagements à cinq ans, permet de lier les contributions financières fournies à l'obtention de résultats mesurables. Le but visé est d'améliorer l'accès à l'immunisation par le progrès des infrastructures et l'introduction des vaccins nouveaux dans un souci de réduire l'inégalité à la naissance face aux maladies infectieuses.

For the last three years, the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) and its partner The Vaccine Fund, have worked to translate into action a renewed will on the part of the international community to make immunization against infectious diseases accessible to all. The path chosen to achieve this aim is an innovative one and could serve as a model for future initiatives.

First, the political will is expressed through an alliance that brings together all the partners on a global as well as a national level. A new fund, The Vaccine Fund, is providing new financial resources to this translate this renewed awareness into action. Following an initial contribution of \$ 750 million from The Gates Foundation, several Governments have committed to contribute \$ 550 million over 5 years, thus allowing GAVI and the Fund to vaccinate 80% of the world's children with crucial vaccines.

Finally, an original management concept, based on a five-year plan, allows GAVI and the Fund to link financial contributions to measurable results. The aim is to improve access to immunization through better infrastructures and the introduction of new vaccines in order to decrease the birth inequalities children in poor countries face from birth.

Autres sujets majeurs de vaccinologie tropicale

L'éradication de la poliomyélite : point actuel et perspectives

François BOMPART

Aventis Pasteur, Lyon, France. E-mail : francois.bompart@aventis.com

L'initiative mondiale d'éradication de la poliomyélite a connu des succès remarquables depuis son lancement en 1988. L'Organisation mondiale de la santé anticipe l'isolement des derniers virus sauvages à la fin de l'année 2004 ou au début de l'année 2005, permettant de certifier le monde libre de polio en 2008. Cette initiative repose essentiellement sur la vaccination de routine par un vaccin vivant atténué, le vaccin polio oral (VPO), complétée par des « activités supplémentaires d'immunisation » avec ce même VPO. L'arrêt de la vaccination, après l'isolement des derniers virus sauvages, principalement motivé par les rares cas de poliomyélite paralytique associés au VPO, était l'objectif ultime de cette campagne. Cet objectif est, depuis peu, compromis par deux événements : la caractérisation des virus dérivés du vaccin polio (« *Vaccine derived polio viruses* » ou VDPV) et une nouvelle perception du risque de bioterrorisme. Les VDPV, caractérisés pour la première fois en 2001, sont des virus issus du vaccin oral, qui ont recouvert par mutation ou par recombinaison des caractères de pathogénicité et de transmissibilité et qui ont conduit à des flambées épidémiques de poliomyélite. Il a aussi été montré que des VDPV peuvent être excrétés pendant plusieurs années par des patients immunodéprimés. Le second changement récent concerne la perception du risque de bioterrorisme. Suite aux envois par courrier de bacilles du charbon (anthrax en anglais) aux États-Unis en 2001, le risque de bioterrorisme n'est plus perçu comme hautement hypothétique. Même si le virus de la poliomyélite n'est pas un agent idéal de bioterrorisme, il s'agit cependant d'un virus facile à obtenir, à conserver et à libérer de façon indétectable dans l'environnement, en particulier dans l'eau. Face à cette menace, aussi minime soit-elle, il est clair que de nombreux pays ne prendront pas le risque de laisser grandir des générations d'enfants sans immunité et utiliseront le vaccin polio inactivé (VPI), déjà utilisé dans la plupart des pays industrialisés. Le VPI, du fait de l'inactivation du virus, a l'avantage sur le VPO de ne pas provoquer de VDPV ni de poliomyélite paralytique.

Le risque de voir la poliomyélite resurgir après l'éradication des virus sauvages, à travers des VDPV a, en janvier 2004, conduit l'OMS à demander que l'utilisation du VPO cesse dès que possible après la certification de l'éradication de la polio. Cependant, la manière dont le VPO devrait être arrêté, en particulier en évitant de créer des situations propices au développement de VDPV, reste à définir. Surtout, se pose la question du maintien de la protection individuelle et collective contre la poliomyélite dans les pays qui n'ont pas encore adopté ou n'envisagent pas d'adopter le VPI après l'arrêt du VPO. Jusqu'à tout récemment, un fort antagonisme existait entre les tenants du VPO et du VPI. Cet antagonisme n'est plus du tout d'actualité. Le dilemme qui va se poser aux pays les plus pauvres est tout à fait inédit : ne pouvant plus utiliser le VPO, arrêteront-ils toute vaccination, ou bien continueront-ils à vacciner avec le VPI leurs populations contre une maladie *a priori* éradiquée, aux dépens d'autres priorités de santé publique ? Le rôle du VPO dans le succès de la stratégie d'éradication de la poliomyélite est absolument indéniable. Ce vaccin est nécessaire partout où les *Poliovirus* sauvages continuent, ou risquent de continuer, à circuler. C'est également le vaccin de choix pour faire face aux flambées épidémiques de poliomyélite. Il nous semble cependant licite de dire que, sans VPI, le succès définitif de l'éradication mondiale de la poliomyélite ne peut pas être assuré. En effet, dans un monde où le virus sauvage aura été éliminé, le VPI sera la seule manière de se prémunir contre les trois risques qui persisteront :

- la circulation de VDPV provenant de régions reculées ou bien excrétés par des patients immunodéprimés ;
- la libération accidentelle de virus provenant d'échantillons de laboratoire ;
- le risque de bioterrorisme.

Les années qui viennent vont être tout à fait cruciales pour déterminer de quelle façon l'on pourra arrêter sans risque le VPO, et quel rôle le VPI peut jouer pour pérenniser le succès de l'éradication mondiale de la poliomyélite.

Les stratégies de vaccination contre la méningite due au méningocoque en Afrique tropicale

Michel LAFORCE

Projet Vaccins Méningite/Meningitis Vaccine Project, Ferney-Voltaire, France.
E-mail : m.laforce@path.org

La méningite est une infection des méninges, les fines membranes de tissu entourant le cerveau et la moelle épinière. Ses symptômes les plus fréquents sont fièvre et frissons, céphalées, raideur de nuque et vomissements. Elle peut être d'origine virale ou bactérienne. Plusieurs bactéries sont responsables des méningites mais *Neisseria meningitidis* (le méningocoque) est la plus dangereuse car c'est la seule qui puisse créer des épidémies.

Les chercheurs ont identifié 13 souches de *N. meningitidis* dont cinq (A, B, C, W135 et Y) sont à l'origine de la plupart des cas de méningite au monde. Si, dans beaucoup de pays, la méningite due aux méningocoques n'apparaît que sporadiquement, sous forme de cas isolés ou de petits groupes de cas, il y a d'autres régions où la maladie sévit sous forme épidémique. Ainsi, depuis plus d'un siècle, l'Afrique subsaharienne souffre d'épidémies de méningite répétées dans la « ceinture de la méningite », une région qui s'étend du Sénégal, à l'ouest, à la Somalie, à l'est.

La méningite se transmet de personne à personne par des échanges de gouttelettes de sécrétions respiratoires ou pharyngées. En Afrique, la transmission de la maladie est favorisée par un habitat familial surpeuplé, la pauvreté des conditions de vie et les vastes mouvements de population engendrés par les marchés locaux ou régionaux. Le taux d'attaque varie de 100 à 800 cas pour 100 000 habitants et entre 80 et 85% des cas de méningite sont dus à la souche A. Les épidémies surviennent pendant la saison sèche selon des cycles qui peuvent durer deux à trois ans et elles éclatent tous les cinq à douze ans. Depuis les années 1980, cependant, les intervalles entre les grandes épidémies sont plus courts et plus irréguliers.

Le tribut humain de ces épidémies est énorme : plus de 188 000 cas et 20 000 décès ont été recensés lors de l'épidémie de 1996. En 2003, près de 40 000 cas et plus de 5 000 décès ont été signalés. Mais ces chiffres ne reflètent pas les ravages qui accompagnent les épidémies de méningite. Des séquelles permanentes affectent 10 à 15% des survivants et même avec une antibiothérapie appropriée, un individu sur quatre décède ou souffre de lourds handicaps tels que surdité, hémiplégie ou retard mental. Du fait que la maladie en Afrique frappe surtout les adolescents et les jeunes adultes, le bouleversement et le chaos collectifs qu'elle entraîne sont considérables. L'impact de la maladie sur les individus et leurs familles est tel qu'une épidémie peut rapidement se transformer en désastre social, humain et économique pour les pays touchés.

Depuis 20 ans, le contrôle des épidémies de méningite repose sur la détection précoce de la maladie et la vaccination de masse des populations à risque avec des vaccins polysidiques disponibles sous forme de diverses combinaisons contre les souches A, C, W135 et Y. Cependant, ces vaccins souffrent de trois défauts importants :

- ils ne protègent pas les nourrissons ;
- ils ne protègent les adultes que pendant trois à cinq ans ;

- ils n'offrent pas d'immunité de groupe.

Ce type d'approche, qui dépend de l'efficacité de la surveillance épidémiologique, de la disponibilité du vaccin polysidique et de la qualité de l'infrastructure sanitaire, n'est pas la plus appropriée pour l'Afrique. Les responsables africains de santé publique se sentent de plus en plus frustrés de devoir répondre aux épidémies de méningite avec des stratégies qui sont, au mieux, modérément utiles, et au pire, inefficaces.

Le Projet vaccins méningite (*Meningitis Vaccine Project* — MVP) est né en 2001 d'une initiative de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) visant à améliorer la prise en charge sanitaire des épidémies de méningite en Afrique après l'épidémie dévastatrice de 1996. Le projet, financé par la Fondation Bill & Melinda Gates, est un partenariat entre l'OMS et PATH (*Program for Appropriate Technology in Health*), une organisation non-gouvernementale basée à Seattle, aux États-Unis. Il a pour mission d'éliminer les épidémies en tant que problème de santé publique en Afrique subsaharienne par le développement, la mise au point, l'introduction et l'utilisation à grande échelle de vaccins anti-méningococciques conjugués. Contrairement aux vaccins polysidiques, les vaccins conjugués sont immunogènes chez les nourrissons, ils procurent une protection de plus longue durée et ils induisent une immunité de groupe. Le vaccin conjugué est obtenu en couplant de manière chimique une protéine à une petite partie de la molécule de sucre composant la capsule d'une bactérie. Le premier vaccin conjugué, un vaccin contre la méningite causée par la bactérie *Haemophilus influenzae b*, a été homologué en 1987 et une étude du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) montre que les quelque 35 pays qui ont intégré le vaccin conjugué Hib dans leur programme d'immunisation ont vu le taux d'incidence de la maladie due à Hib chuter à des niveaux « négligeables ». De même, le vaccin anti-méningococcique conjugué de groupe C a fortement réduit les cas de méningite dus au sérotype C de *Neisseria meningitidis* au Royaume-Uni où il a été introduit en 1999 et en Irlande (2000).

MVP participe au développement d'un vaccin anti-méningococcique conjugué de groupe A qui sera utilisé lors de campagnes de vaccination massive chez les personnes âgées de 1 à 29 ans. Ce vaccin servira à contrôler la méningite de souche A responsable de la grande majorité des épidémies méningococciques en Afrique. Le vaccin pourra aussi être utilisé comme antigène dans le Programme élargi de vaccination (PEV) chez les enfants de moins d'un an.

Rendre ce nouveau vaccin conjugué financièrement abordable aux pays africains est l'un des principes fondamentaux du projet. Les responsables africains de santé publique ont maintes fois souligné l'importance du coût comme facteur restrictif dans l'introduction de nouveaux vaccins et l'utilisation suivie des vaccins en Afrique. C'est particulièrement vrai dans les pays de la ceinture de la méningite qui sont parmi les plus pauvres du monde. MVP a pris en compte ces commentaires et dédie ses efforts au développement d'un vaccin dont le coût cible est fixé à moins d'un dollar US la dose.

Pour garantir la production d'un vaccin de qualité à prix modéré, MVP a créé un modèle de développement de vaccins dans lequel le projet occupe une place centrale en forgeant des partenariats entre divers collaborateurs capables de :

- fournir les matières premières nécessaires à la confection du vaccin ;
- développer et transférer la technologie de conjugaison utilisée pour créer le vaccin conjugué ;
- fabriquer le vaccin à grande échelle.

Selon le modèle créé par MVP, un fabricant produira l'antigène polyoside A et un partenaire concevra une méthode innovatrice de conjugaison par laquelle le polyoside sera conjugué à une anatoxine tétanique. Le fabricant de vaccins utilisera cette technologie de conjugaison pour produire un vaccin conjugué anti-méningococcique de groupe A à grande échelle. Le vaccin sera enregistré et testé dans les pays en voie de développement. Des lots de vaccins seront préparés en 2004 ; les phases 1 et 2 des tests sont programmées pour débuter en 2005.

La stratégie de MVP visant à développer un vaccin bon marché en facilitant et coordonnant de nombreux partenariats entre les secteurs public et privé exige un niveau élevé de responsabilités et de gestion de projet. Cependant, le coût modéré du vaccin ainsi produit rendra son utilisation possible dans les pays de la ceinture de la méningite. Une utilisation diffuse et continue du vaccin est essentielle pour que MVP puisse avoir un impact sur la santé publique en Afrique et atteindre le but qu'il s'est fixé. En outre, cette approche pourrait servir de modèle pour le développement d'autres vaccins, notamment les vaccins « orphelins », dont les premiers marchés sont les pays à faible revenu.

La rage dans les pays du Sud et sa prévention

Noël TORDO, Corinne JALLET & Pierre PERRIN

Institut Pasteur, Paris, France. E-mail: ntordo@pasteur.fr

La rage est une encéphalomyélite à issue fatale dont les agents étiologiques sont regroupés au sein du genre *Lyssavirus*. Les vecteurs sont des mammifères appartenant essentiellement à l'ordre des carnivores (chien, carnivores sauvages) et des chiroptères (frugivores, insectivores, hématophages). Une co-évolution ancienne entre le pathogène et son hôte a généré de la diversité chez les *Lyssavirus* où l'on distingue aujourd'hui sept génotypes (GT) se regroupant en 2 phylogroupes (PG). PG1 comprend les virus de rage classique de répartition mondiale (GT1), les virus de chauves-souris européennes de type 1 (GT5, EBL1) et 2 (GT6, EBL2), australiennes (GT7, ABL), et africaines (GT4, Duvenhage). PG2 comprend les virus africains GT2 (Lagos bat) et GT3 (Mokola). Cette partition phylogénique est en accord avec certains critères de neurotropisme, de pathogénicité et d'immunogénicité: il existe une neutralisation croisée entre *Lyssavirus* du même PG (> 74 % d'identité des acides aminés dans l'ectodomaine de la G) mais pas entre ceux de PG différents (< 62 %).

Au cours des dernières décennies, la lutte vaccinale contre la rage a effectué d'importants progrès :

- en Europe de l'Ouest, les campagnes de vaccination orale de la faune sauvage ont quasiment éliminé la rage vulpine ;
- en Amérique Latine, un programme de vaccination systématique des chiens a notablement réduit la mortalité humaine ;
- en matière de vaccination humaine, l'utilisation de vaccins de très bonne qualité préparés sur culture cellulaire (recommandés par l'OMS) a globalement progressé au détriment des vaccins produits sur cerveaux d'animaux nouveau-nés (souris, type « Fuenzalida ») voire adultes (mouton, type « Semple »), dont l'usage n'est plus recommandé par l'OMS.

Ces succès incontestables ne semblent malheureusement pas avoir eu d'impact significatif sur le tribut payé par la communauté humaine à la maladie, l'estimation restant d'environ 50 000 décès/an. Tout au plus, une évolution épidémiologique régionale a créé une plus grande inégalité. L'Asie continue de déplorer le plus grand nombre de morts (30 000/an), la quasi-totalité consécutives à des morsures de chiens, à tel point que

l'OMS a mis en place une initiative spécifique pour tenter de réduire ce nombre. L'Amérique Latine a virtuellement contrôlé la rage canine et se retrouve désormais dans une situation similaire à celle de l'Amérique du Nord, confrontée à la rage des animaux sauvages terrestres (renards, mouffettes, putois, rats laveurs) et des chauves-souris. L'Europe de l'Ouest a éliminé la rage sauvage terrestre et n'héberge plus qu'une rage aérienne autochtone, transmise par des GT contre lesquels les souches vaccinales classiques sont parfois insuffisantes. L'Europe de l'Est est encore largement colonisée par la rage vulpine et la détérioration économique des pays n'améliore pas la situation. Enfin l'Afrique reste le continent délaissé. La rage du chien y sévit. Les pertes humaines seraient moindres qu'en Asie (population moins dense) mais la situation reste mal connue, la surveillance étant insuffisante. C'est aussi en Afrique que la variabilité des *Lyssavirus* est la plus importante.

Si la consommation des vaccins sur culture cellulaire augmente régulièrement dans les pays en développement (PED), cela se fait au prix d'importants efforts financiers, et ce coût demeure clairement inaccessible aux couches sociales les moins favorisées. Pour celles-ci, on continue de produire localement des vaccins sur tissu nerveux de type « Fuenzalida » (notamment dans certains instituts du Réseau des Instituts Pasteur) voire « Semple » (en Inde). Les chiffres recueillis à l'été 2002 au Vietnam/Cambodge sont éloquentes : un traitement complet contre la rage coûte 30 à 50 fois moins cher en utilisant un vaccin « Fuenzalida » produit localement qu'un vaccin de culture cellulaire importé.

Aussi, le problème est essentiellement d'ordre financier et peut se résumer en une simple phrase : « comment arriver à fournir aux populations qui en ont le plus besoin (les PED) un vaccin de qualité (hors tissu nerveux) à prix raisonnable ». Trois approches (non exclusives) peuvent être envisagées et sont poursuivies :

- « lobbyer » vers les bailleurs de fonds nationaux ou internationaux (Banque mondiale, Fondations) pour l'achat de doses groupées et vers les producteurs majeurs eux-mêmes pour qu'ils baissent leurs prix considérant que le marché est désormais dans les PED ;

- favoriser l'achat/transfert de technologie vers les PED, politique hasardeuse car les intérêts ne s'accordent pas toujours même si quelques tentatives existent, notamment en Inde ou en Chine ;

- favoriser la production locale de vaccin « culture cellulaire » moins onéreux.

En dépit des difficultés, un nombre croissant de PED a choisi cette dernière option et tente de développer un vaccin anti-rabique humain sur culture cellulaire. Ceci d'autant plus qu'un couple virus/cellule (PV/Véro) a été mis à disposition de l'OMS à cette fin, en 1985 (don de P. SUREAU, de l'IP Paris). La technologie cellulaire est souvent déjà maîtrisée par des industriels locaux pour produire des vaccins vétérinaires. Toutefois, le cloisonnement entre santé (et marché) vétérinaire et humaine et la rigueur des normes exigées avant la mise sur le marché pour l'usage humain n'incitent pas les producteurs vétérinaires à s'orienter dans le domaine humain. Certaines productions cellulaires industrielles de vaccins à usage humain commencent cependant à voir le jour, notamment en Inde, en Colombie ou au Brésil. Certains de ces vaccins sont déjà commercialisés, d'autres en essais cliniques, d'autres encore confrontés aux étapes de contrôle. Au sein du Réseau des Instituts Pasteur, l'IP de Tunis possède une solide culture en vaccinologie antirabique, ainsi qu'un bon savoir-faire technologique en culture cellulaire.

Parallèlement à cette priorité internationale majeure: favoriser toute action visant à promouvoir des vaccins (humains et vétérinaires) de haute qualité accessibles financièrement aux pays en développement qui en ont un urgent besoin; une seconde amélioration nécessaire consiste à accroître le spectre de protection des vaccins pour les rendre efficaces contre tous les GTs, notamment ceux de chauves-souris qui émergent épidémiologiquement. En effet, aujourd'hui, les souches vaccinales classiques (PG1) sont insuffisantes à protéger contre les isolats du PG2. Grâce à l'immunisation ADN, des plasmides exprimant des protéines G chimériques (moitié COOH-terminale d'un GT fusionnée à la moitié NH₂-terminale d'un autre GT) ont été construits. Ces plasmides sont capables d'induire une réponse immunitaire complète et une protection chez la souris et le chien. Cette protection s'étend aux deux GTs parentaux, mais aussi aux autres GTs, démontrant ainsi la possibilité d'accroître le spectre des vaccins antirabiques et de les rendre « *anti-Lyssavirus* ». Au delà, la capacité de la glycoprotéine G des *Lyssavirus* à porter des épitopes/antigènes étrangers (polio, LCMV) a été démontrée. Ceci offre des perspectives intéressantes en matière de vaccination ADN multivalente contre plusieurs pathogènes. Ainsi, l'association d'antigènes d'intérêt pour le chien au sein du même plasmide pourrait être envisagée. Par exemple, la glycoprotéine G de *Lyssavirus*, un épitope B de *Parvovirus*, et un épitope Tc de virus de la maladie de Carré. L'association d'antigènes candidats contre la leishmaniose est une autre approche plus risquée (les antigènes protecteurs ne sont pas clairement établis) mais qui pourrait être pertinente dans le Bassin Méditerranéen et en Amérique Latine où le chien est respectivement le vecteur de *Leishmania infantum* et de *L. chagasi*.

Les vaccins du futur dans les pays tropicaux

Accélération du développement et de l'introduction de nouveaux vaccins dans le monde en développement : approches de l'OMS

Marie Paule KIENY

Initiative pour la recherche sur les vaccins, Organisation mondiale de la santé
Genève, Suisse. E-mail : kienym@who.int

Les maladies infectieuses sont responsables d'environ 25 % de la mortalité au niveau mondial, avec une causalité très préoccupante de 63 % chez les enfants de moins de quatre ans. Une grande partie du fardeau des maladies infectieuses pourrait être allégé si des mécanismes appropriés pouvaient être mis en place pour assurer l'accès pour tous les enfants aux vaccins de base, indépendamment de la localisation géographique de leur domicile ou du statut économique de leur famille ou de leur pays. De plus, de nouvelles technologies devraient être mises au point afin d'administrer les vaccins avec plus de sécurité et de manière efficace. Enfin, un nombre important de nouveaux vaccins devrait être développé le plus rapidement possible. L'Initiative pour la recherche sur les vaccins de l'OMS (IVR) collabore avec ses partenaires internationaux dans les secteurs publics et privés pour mettre au point des solutions innovatrices à plusieurs de ces problèmes.

Une partie considérable de la mortalité et de la morbidité liées aux maladies infectieuses au niveau mondial est associée aux maladies contre lesquelles des vaccins sûrs et efficaces sont disponibles, comme l'hépatite B ou la rougeole. Les raisons de ce paradoxe sont principalement opérationnelles, logistiques et économiques. Les manquements dans la chaîne du froid, par

exemple, se traduisent en des niveaux d'immunité insuffisants chez les enfants vaccinés et contribuent de manière significative au gaspillage de vaccins. Par conséquent, l'OMS a entrepris de développer de nouvelles technologies permettant la thermostabilisation des vaccins. L'amélioration de la sûreté de la vaccination par l'élaboration de méthodes d'administration qui ne nécessitent pas l'emploi d'aiguilles est également de la plus grande importance. Ces méthodes (par exemple : administration par voies nasale ou orale ou grâce à un aérosol, vaccination transcutanée) sont de plus susceptibles de réduire les volumes de déchets contaminés et infectieux, et pourraient être mises en œuvre par du personnel non qualifié médicalement.

Le sida/VIH, la tuberculose et le paludisme sont responsables d'environ 50 % des décès dus à des maladies infectieuses. Par conséquent, les activités de recherche et développement (R&D) pour ces trois maladies sont une priorité pour l'OMS. Cependant, l'ampleur de la mortalité associée à une maladie n'est qu'un des aspects soulignant l'urgence de l'investissement dans le développement de nouveaux vaccins. En effet, beaucoup d'autres aspects de santé publique, tels que le potentiel épidémique d'un microbe pathogène (par exemple pour *Neisseria meningitidis* séro-groupe A), l'absence de traitement alternatif (par exemple pour la dengue), sont des justifications amplement suffisantes pour de tels investissements.

Moins de 10 % des dépenses globales pour la recherche en matière de santé, y compris dans la R&D pour de nouveaux vaccins, sont consacrés aux maladies des pays en développement. Ceci est principalement lié au fait que le développement et la production de vaccins sont très onéreux, avec un retour prévu sur investissement insuffisant et des coûts d'opportunité élevés. Pendant longtemps, le secteur public a essayé de corriger ce déséquilibre et a fourni des fonds pour motiver l'industrie pharmaceutique à développer des vaccins pour les maladies infectieuses des pays à faible revenus. Traditionnellement, ces fonds ont été investis dans des incitations de style « Push », c'est-à-dire visant à réduire les risques et le coût des investissements dans la R&D. Cette approche a en effet contribué à développer un certain nombre de candidats vaccins mais, en raison de l'insuffisance des incitations de type « Pull » de la part des marchés, ces vaccins n'ont pas été livrés, ou ne l'ont été que tardivement, aux populations dans le plus grand besoin. Par conséquent, les secteurs publics, privés et philanthropiques ont maintenant uni leurs efforts, notamment sous l'égide de l'Alliance globale pour les vaccins et l'immunisation (GAVI) afin d'assurer que ces vaccins et d'autres, plus en amont dans leur développement, seront développés et déployés dans les pays en développement le plus rapidement possible.

Vaccin contre la dengue : un bilan de 50 années d'efforts

Jean François SALUZZO

Aventis Pasteur, Lyon, France. E-mail : Jean-Francois.Saluzzo@aventis.com

Les virus de la dengue 1 et 2 ont été isolés lors de la seconde guerre mondiale et ceux de la dengue 3 et 4 en 1954. Le développement de vaccin contre cet arbovirus a suivi l'histoire générale des vaccins et notamment des techniques virologiques. En 1945, Albert SABIN expérimenta pour la première fois, chez l'homme, un vaccin vivant atténué préparé sur cerveau de souriceau nouveau-né. Par la suite, dans les années 1960, le développement des quatre sérotypes candidats vaccins fut réalisé sur des cellules de mammifères. Enfin, récemment, de nombreux candidats vaccins, issus du génie génétique, prirent le relais de

ces travaux pionniers. Ainsi, après plus de 50 ans de recherche, il n'existe toujours pas de vaccin commercialisé contre l'une des plus importantes viroses tropicales. Les raisons de ces échecs sont nombreuses et tiennent tout d'abord à l'absence de modèle animal capable de reproduire la maladie humaine. Les critères d'atténuation classiquement utilisés par les virologues consécutivement à des passages du virus, en série, sur des systèmes cellulaires (sensibilité à la température, petites plaques, pouvoir pathogène atténué pour les souris) se sont avérés insuffisants pour prédire l'atténuation des candidats vaccins. Il en résulte une difficulté pour assurer un équilibre entre l'atténuation et la réponse immunitaire. En outre, la complexité de la réponse immunitaire à la suite d'infections successives par les différents sérotypes de virus de la dengue, l'induction d'anticorps neutralisants dits hétérologues, l'apparition d'anticorps facilitant potentiellement l'infection, sont autant de difficultés à résoudre avant d'envisager des études cliniques de phase III à large échelle. En 2000, pour la première fois, un vaccin vivant atténué a été évalué chez les jeunes enfants en Thaïlande avec des résultats prometteurs. Le schéma de vaccination a révélé la nécessité de deux doses suivies d'un rappel afin d'obtenir une séroconversion optimale pour les quatre sérotypes. Les études cliniques concernant ces candidats vaccins se poursuivent, elles sont complétées par des approches nouvelles, résultats des travaux de génie génétique ; parmi ceux-ci, l'utilisation de virus chimères, notamment fièvre jaune 17D/dengue, s'avère très prometteuse. C'est cette longue histoire du développement du vaccin contre la dengue que nous nous proposons de présenter et d'analyser afin de mieux appréhender les difficultés à venir.

Vaccination contre les maladies diarrhéiques : est-ce le chemin qui est difficile ou le difficile qui est le chemin ?

Philippe SANSONETTI

Institut Pasteur, Paris, France. E-mail : psanson@pasteur.fr

Les maladies diarrhéiques demeurent une des premières causes de morbidité et de mortalité infectieuse avec une considérable prédominance au sein des populations pédiatriques (plus de 75 % des cas chez les moins de cinq ans) des pays en voie de développement (99 %). La mortalité, bien qu'ayant baissé ces dix dernières années, en particulier grâce à la généralisation des méthodes de réhydratation orale, demeure aux alentours de trois millions par an, c'est-à-dire au deuxième rang derrière les infections respiratoires aiguës. La situation actuelle, marquée par un accroissement rapide de la population mondiale, surtout dans les zones en sous-développement, une croissance urbaine et périurbaine rapide, sans que suivent les infrastructures, un illettrisme persistant, surtout chez les mères, et la survenue de crises humanitaires parfois massives, font que l'hygiène individuelle et collective stagne et établit une situation favorable, non seulement au maintien de l'endémie diarrhéique, mais aussi à la survenue d'épidémies (choléra, dysenterie, fièvre typhoïde). Cette situation critique est aggravée par l'extension d'une multirésistance des principales bactéries responsables comme *Shigella* et *Salmonella* Typhi.

L'ensemble de ces facteurs fait que la vaccination apparaît comme l'approche potentiellement la plus efficace dans le contrôle des maladies diarrhéiques. La tâche est cependant extrêmement complexe du fait d'un facteur principal : la diversité.

- diversité des situations épidémiologiques et donc des besoins des populations concernées : enfants des régions pauvres de la

planète, bien sûr, mais aussi enfants des pays industrialisés pour l'infection par *Rotavirus* ;

- diversité des espèces de microorganismes responsables : bactéries, virus, parasites, mais aussi diversité des sérotypes, dans une situation où l'immunité protectrice est souvent largement dépendante des sérotypes ;

- diversité des mécanismes physiopathologiques et faible visibilité sur les mécanismes de protection, en particulier le rôle respectif de l'immunité muqueuse et systémique. Cette diversité extrême est cause d'un manque de visibilité qui n'encourage ni la recherche fondamentale qui a du mal à se cibler, ni son soutien par les industriels du vaccin qui perçoivent mal un marché dont la rentabilité apparaît faible.

Afin de mieux focaliser les développements, sur la base d'études sur le poids respectif en santé publique des divers agents responsables de diarrhées, l'OMS a défini cinq microorganismes comme cibles prioritaires pour des développement vaccinaux : *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella* Typhi, *Rotavirus* et *Escherichia coli* entérotoxigènes (ETEC). A eux seuls, ces agents pathogènes représentent plus de 80 % des décès imputables aux maladies diarrhéiques et leur contrôle aurait donc un impact majeur sur le poids des maladies diarrhéiques en santé publique. L'objectif est de concentrer les efforts de recherche et de développement sur ces cinq microorganismes et de tenter d'amener les candidats vaccins issus des travaux respectifs au stade d'essais cliniques, seuls vraiment susceptibles de valider la pertinence des approches. Ceci nécessite des soutiens financiers publics internationaux (institutions de recherche, armées) et privés (Fondations, exemple : *DOMI Program de IVD*) seuls capables de fournir les « push mechanisms » permettant de franchir les étapes requises pour présenter un produit attractif pour un industriel du vaccin.

Dans ce contexte, plusieurs candidats vaccins, dont certains sont extrêmement prometteurs, sont à des stades variés de développement, qu'il s'agisse de vaccins sous-unité administrés par voie parentérale (vaccin Vi ou Vi conjugué contre la fièvre typhoïde, vaccin LPS détoxifié conjugué *Shigella*), de vaccins cellulaires totaux tués administrés par voie orale (vaccins Choléra et ETEC), ou de vaccins vivants de virulence atténuée (vaccin Choléra CVD 103 HgR ou souches « Bengal », vaccins typhoïde Ty-21a et CVD988, vaccins candidats *Shigella* et *Rotavirus*). Il est donc temps de développer une politique cohérente de contrôle des maladies diarrhéiques où la vaccination devrait tenir une place importante.

NB : Philippe SANSONETTI préside le Comité de pilotage des vaccins entériques de l'OMS.

Vaccin contre les Rotavirus : approches et état du développement

Andrée DELEM

GSK Rixensart, Belgique. E-mail : andree.delem@gskbio.be

Les gastroentérites causées par le *Rotavirus* (RV) constituent la cause principale des diarrhées qui affectent les enfants âgés de 6 à 36 mois. On estime que 500000 enfants de moins de cinq ans meurent chaque année des suites d'une diarrhée due à RV. La majorité de ces mortalités se produit dans les pays en voie de développement. Dans les pays développés, la morbidité et les hospitalisations dues aux infections par RV sont importantes. L'amélioration de l'hygiène et des conditions sanitaires n'ont pas permis de réduire de façon significative le nombre de ces infections. Dès lors, diverses organisations ont mené d'importants efforts en vue de développer un vaccin contre cette maladie.

Comme le RV infecte presque exclusivement l'épithélium de l'intestin grêle, l'approche la plus rationnelle en vue de développer un vaccin a été d'administrer par voie orale un antigène capable de stimuler une réponse immunitaire mucoale dirigée contre ce virus. L'approche «jennérienne», c'est à dire la recherche d'une souche atténuée hétérologue à la souche humaine a été utilisée depuis les années 80. Les candidats vaccins obtenus par cette approche et leur état de développement seront exposés, il sera notamment question du premier vaccin enregistré contre les RV qui est un vaccin vivant contenant quatre souches atténuées pour l'homme: la souche simienne « *Rhesus* » ainsi que des réassortants entre cette souche et trois souches humaines (Rotashield). Cependant, ce vaccin fut associé avec une très faible augmentation du taux d'invagination intestinale dans la population vaccinée par rapport à la population non vaccinée. Ce risque d'invagination survenait rapidement après administration de Rotashield. Cette relation causale entre un vaccin contre les RV et un événement clinique rare eut un impact dramatique sur le développement d'autres souches vivantes atténuées, en ce qui concerne la preuve de leur innocuité.

Les recherches cliniques effectuées avec le candidat vaccin de GSK (ROTARIX™) seront résumées. ROTARIX™ est un vaccin vivant atténué contenant une souche de RV humain de type G1P(8), souche RIX4414 basée sur la souche parentale 89-12 dont l'atténuation et l'efficacité furent démontrées. Les études cliniques de phase I et II avec ROTARIX™ furent conduites en Asie, Europe, Amérique Latine et États-Unis. Plus de 9400 sujets recevant généralement deux doses de vaccin ou une préparation placebo à deux mois d'intervalle furent enrôlés dans ces études cliniques. Le vaccin fut bien toléré avec, en ce qui concerne la réactogénicité, une absence de différence significative entre les sujets vaccinés et ceux qui recevaient un placebo. Le vaccin a induit une réponse immunitaire (IgA anti-RV) chez la majorité des vaccinés. Son efficacité fut démontrée en Finlande et en Amérique Latine où de nombreux sérotypes de RV circulent en permanence.

Néanmoins, suite au retrait du vaccin Rotashield du marché américain, les défis posés par le développement clinique de phase III sont énormes car l'absence de risque d'invagination intestinale reste à démontrer.

Vaccins anti-VIH: état de la question

Marc GIRARD

Directeur général honoraire, Fondation Mérieux, Lyon, France.
E-mail: marc.girard36@wanadoo.fr

En dépit de déjà plus de 18 années d'efforts, le développement d'un vaccin efficace contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH/sida) tarde encore. Cela est dû à de très nombreux obstacles, qui tiennent tout d'abord à l'ignorance des éventuels corrélats immunologiques de la protection (anticorps neutralisants, IgA sécrétoires, réponses lymphocytaires T, cytokines, chimiokines?) et à l'absence de modèles animaux appropriés (le chimpanzé est le seul animal sensible au VIH mais il ne développe pas de maladie; le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) induit bien un sida chez le macaque (rhesus) mais le virus est antigéniquement très différent du VIH; on a construit par génie génétique des virus hybrides SIV/VIH («SHIV») qui expriment l'enveloppe du VIH et sont pathogènes pour le singe rhesus, mais ces virus sont hypervirulents: ils induisent la disparition des lymphocytes CD4+ de l'animal en moins de trois semaines!; et, enfin, à l'extraordinaire variabilité génétique du virus: on dénombre deux types de VIH: VIH-1, le plus agressif, et VIH-2, moins répandu;

au moins dix sous-types (ou « clades ») du VIH-1 (dénommés A (Afrique occidentale), B (ubiquitaire), C (Chine, Inde, Afrique australe), D (Afrique centrale), etc. jusqu'à K); et de très nombreuses « formes recombinantes » entre deux ou plusieurs sous-types (A/E en Asie du Sud-Est, A/G en Afrique de l'Ouest, B/C en Chine, etc.). Enfin, si tous les VIH (ou presque) utilisent le récepteur CD4 pour leur attachement à leurs cellules cibles, certaines souches, dites « R5 », utilisent le récepteur de bêta-chimiokines CCR5 pour leur pénétration dans la cellule, tandis que d'autres, dites « X4 », utilisent le récepteur CXCR4: les premières se multiplient dans les macrophages et les lymphocytes T CD4+, mémoire des tissus lymphoïdes, les secondes dans les lymphocytes T CD4+ du sang périphérique. Presque toutes les infections par le VIH sont provoquées par des souches « R5 », les souches « X4 » (ou des souches intermédiaires « R5-X4 ») n'apparaissant que plus tard dans la maladie dont elles précipitent alors le cours. La mise au point d'un vaccin se complique du fait que la plupart des souches « R5 » sont en pratique très résistantes à la neutralisation par les anticorps anti-glycoprotéines d'enveloppe (gp120/gp41).

C'est très vraisemblablement ce qui explique l'échec récent de deux études cliniques de phase III d'un vaccin sous-unités à base de gp120, qui portaient respectivement sur 5500 volontaires aux États-Unis, à Trinidad et en Hollande (gp120 de spécificité B), et 2 500 volontaires en Thaïlande (gp120 de spécificité A/E).

Cependant, de nombreuses observations ont montré que les réponses d'immunité cellulaire, et notamment les lymphocytes T cytotoxiques («CT») CD8+, jouent un rôle important dans le contrôle de l'infection. On observe de fortes réponses CTL spécifiques du VIH chez les personnes infectées qui ne progressent que lentement, voire quasiment pas, vers le sida et qui conservent une très faible charge virale des années durant («LTNP», non-progresseurs à long terme). Il en va de même chez les plus rares personnes (couples séro-discordants, membres de la cohorte de prostituées de Nairobi, etc.) qui demeurent séronégatives et virus-négatives en dépit de contacts constants et répétés avec le VIH. Chez le singe, la réponse CTL détermine la durée du pic de virémie primaire et le niveau de la charge virale au plateau d'équilibre qui s'établit vers le 6^e mois de l'infection par le SIV («set point»), ainsi que l'évolution de la maladie: si l'on bloque la réponse CD8, la charge virale reste très élevée et les animaux progressent rapidement vers le sida et la mort. Ces observations ont poussé au développement de vaccins susceptibles d'induire des réponses T (notamment CTL) VIH-spécifiques. Les meilleurs candidats, à l'heure qu'il est, sont les vaccins à base d'ADN plasmidique, les vaccins vivants recombinants à base de vecteurs bactériens ou viraux, et les vaccins à base de lipopeptides de synthèse. L'utilisation successive de deux de ces types de vaccins dans des stratégies de type «prime-boost» (primovaccination-rappel) permet de surcroît d'augmenter significativement la réponse T chez les vaccinés. C'est notamment ce qu'on observe en combinant un vaccin ADN avec un vaccin vivant recombinant, utilisant pour vecteur un virus pox (canarypox, pox aviaire, ou souche atténuée «MVA» du virus de la vaccine), un Adénovirus non répliquatif, ou encore un Alphavirus. La combinaison prime-boost d'un Adénovirus et d'un canarypox recombinants semble particulièrement avantageuse. Tous ces divers vaccins ou leurs combinaisons sont en cours d'études cliniques de phase I/II. Le canarypox recombinant (ALVAC-HIV d'Aventis-Pasteur) est même en phase III en Thaïlande où l'on prévoit de le combiner en prime-boost avec un vaccin gp120 (Vaxgen). Cette étude, qui

a débuté fin 2003, ne va pas sans soulever de vives critiques de la part d'une partie de la communauté scientifique, le vaccin gp120 ayant fait la preuve de son inefficacité. D'autres vecteurs (BCG, salmonelles, virus de la rougeole, de la stomatite vésiculaire, de la forêt de Semliki, virus Sendai, virus associé aux Adénovirus ou AAV, etc.) en sont à un stade moins avancé de développement. Les expériences réalisées dans le modèle SHIV/maquaque montrent à l'évidence qu'il ne faut pas s'attendre, avec ce type de vaccins, à protéger les vaccinés d'une infection par VIH éventuelle, mais à les rendre capables, en cas d'infection, de mieux maîtriser la réplication de leur virus, donc de maintenir leur charge virale à un niveau très bas, de conserver un taux de lymphocytes CD4+ fonctionnel et de rester dans un état de relative bonne santé pendant de nombreuses années, comme on l'observe chez les « LTNP ». Cela aurait pour conséquence importante en termes de santé publique de rendre ces personnes moins infectieuses pour leur entourage, ce qui devrait avoir un impact majeur sur la propagation de l'épidémie...

On voit ainsi apparaître, avec les vaccins stimulant les réponses des lymphocytes T, un nouveau paradigme vaccinal: il ne s'agit plus de protéger les personnes vaccinées d'une infection éventuelle, mais d'empêcher, ou au minimum de retarder

l'évolution de leur maladie une fois qu'elles se sont infectées. Ce paradigme trouve tout naturellement une possible extension dans le cadre thérapeutique chez les personnes déjà séropositives, chez qui on espère parvenir, en combinant vaccination et chimiothérapie antivirale, à mieux contrôler leurs charges virales, ce qui pourrait permettre, au moins temporairement, d'interrompre leur chimiothérapie sans voir leurs charges virales rebondir. Des résultats préliminaires encourageants ont ainsi été obtenus chez un petit nombre de volontaires séropositifs avec des vaccins thérapeutiques à base de lipopeptides ou de canarypox recombinants.

Il paraît acquis que l'on ne parviendra, en pratique, à se protéger de l'infection par le VIH qu'avec des vaccins capables d'induire aussi des anticorps neutralisant les souches de virus « R5 ». Parmi les molécules à l'étude, on trouve les glycoprotéines de l'enveloppe virale sous forme oligomérique et déletée de la partie de leurs boucles hypervariables (gp140 V2) et la gp120 combinée à des peptides du récepteur CD4... Enfin, une nouvelle approche vaccinale consiste à induire des réponses immunitaires contre les protéines virales non structurales (protéines Tat, Rev, Vif, Nef, etc.) qui sont indispensables à la réplication du virus et jouent un rôle important dans la pathogénèse de la maladie.

Informations SPE/ SPE information

Atelier sur les fièvres hémorragiques virales

• **Leçons apprises des dernières épidémies de fièvre hémorragique due au virus Ebola en Afrique: quelles stratégies adopter pour le contrôle des prochaines flambées?**

Atelier sur les fièvres hémorragiques virales

(organisé par la Société de pathologie exotique en collaboration avec l'OMS et l'Institut Pasteur) [voir pré-programme en 3^e de couverture]

les 7 & 8 septembre 2004 à l'Institut Pasteur, Paris

Objectifs: Discuter les leçons apprises pendant les dernières épidémies d'Ebola et préparer des recommandations pour répondre plus efficacement lors des futures épidémies, en particulier en ce qui concerne la prise en charge des cas et les questions de mobilisation sociale.

Sessions: Réponses aux épidémies: épidémiologie de terrain, contrôle et prévention, surveillance; La prise en charge des cas d'Ebola et les mesures de contrôle de l'infection; Mobilisation sociale et anthropologie médicale; Écologie et histoire naturelle des *Filovirus*.

Inscriptions: Société de pathologie exotique

Séance "Ebola", 25 rue du Dr. Roux,

75015 Paris, France

E-mail: socpatex@pasteur.fr

<http://pasteur.fr/socpatex/agenda.html>

N.B.: L'atelier a été reporté en raison d'une épidémie de FHVE à Hai-Cuba, Yambio au Sud-Soudan, ayant mobilisé sur le terrain les experts concernés.

Nous vous invitons à consulter le site "Ebola"

(www.pasteur.fr/socpatex) présentant bibliographie, photos, vidéos.

Communications libres

• 22 septembre (14 h 30 - 17 h 30)

La leishmaniose viscérale (LV) à Djibouti: à propos d'une série de 41 patients suivis au Centre hospitalier des armées (CHA) BOUFFARD.

Bronstein JA, Galzin M, Hovette P, Simon F, Cellarier G, De Pina JJ, Garnotel E, Koeck JL, Baleyrier F, Bernard F & Boni M

Impact d'un traitement antihelminthique en milieu rural au Paraguay.

BPlanchon C, Gazin P, Gasquet M, Diaz H & Delmont J

Première observation de pénicilliose en RDP Lao.

Clyti E, Sayavong K, Monchy D & Chanthavisouk K

Abcès sous-cutané à *Paragonimus*.

Clyti E, Keosang P, Huerre M, Sayasone S, Bonnet F, Odermatt P, Strobel M & Degremont A

Anticorps recombinants: vers un renouvellement de la sérothérapie anti-scorpionique?

Muzzard J, Aubrey N, Devaux C, Goyffon M & Billiald P

Bilharziose urinaire chez les migrants consultant à Paris en 2003.

Deniaud F, Collignon A & Ayache B

Entomophthoromycose: A propos de deux nouveaux cas à Mayotte.

Receveur MC, Roussin C, Gasnier O, Mienniel B, Malvy D & Lortholary O

Facteurs favorisant et traitement médical de l'acné chéloïdienne de la nuque.

Kanga K

Prise en charge médico-chirurgicale des atteintes céphaliques de l'ulcère de Buruli.

Kanga K

Revue de la littérature sur l'administration simultanée de vaccins: quelle direction pour les futures combinaisons vaccinales utiles au pays en développement?

Fletcher M et al.

Séance délocalisée à Cayenne, Guyane

• 4 novembre 2004

Séance délocalisée à Yaoundé, Cameroun

• 23-25 novembre 2004

Trypanosomose humaine africaine. Meilleure stratégie d'accès aux soins (en collaboration avec l'OMS et l'AUF).

- trypanosomose humaine africaine

- atelier, journée sur le terrain

- autres endémies: leishmanioses, schistosomoses, filarioses, dracunculose

Séance délocalisée à Marseille, France

• 11-15 septembre 2005

• Une séance délocalisée de la Société de pathologie exotique sera organisée dans le cadre du congrès "Medicine and Health in the Tropics".

Au cours de cette séance, une sélection des travaux, soumis pour publication au *Bulletin de la SPE* en 2004 et au cours du premier trimestre 2005, sera présentée par leurs auteurs. Cette sélection sera effectuée par le Comité de rédaction du *Bulletin* lors de sa séance d'avril 2005.