

Vaccinations : Convergences et divergences Nord-Sud

Journée Scientifique de la SPE

Mercredi 14 novembre 2018



**Vaccinez-vous Pendant la Grossesse
Pour sauver votre enfant du tétanos**



**La vaccination un devoir Pour les Parents
Un droit Pour l'enfant**

*Peinture murale d'éducation sanitaire (2012) – Poste de santé Hamo 5
de Guedjaway, Sénégal, par Mor Fayemurfi2*

Comité scientifique :

Pierre Saliou

Catherine Goujon

Olivier Bouchaud

Jean Delmont

**Institut Pasteur, Amphithéâtre Jacob,
25-28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris**

Fondée en 1908 par Louis-Alphonse Laveran (prix Nobel de médecine 1907), la Société de pathologie exotique (SPE) a pour buts :

- l'étude des maladies exotiques de l'homme et des animaux ;
- l'étude de l'hygiène et des mesures sanitaires destinées à empêcher l'extension des épidémies et des épizooties d'origine exotique ;
- l'étude de tout problème de médecine, biologie et santé tropicales, et de ceux posés par les expatriations et les voyages.

La SPE est membre de :

- la Fédération des Sociétés européennes de médecine tropicale et santé internationale (FESTMIH)
- l'International Federation for Tropical Medicine (IFTM)

La SPE publie un Bulletin depuis 1908

- Depuis sa création, la Société de pathologie exotique publie un Bulletin, recueil d'articles scientifiques et de comptes-rendus de séances.
- La Société de pathologie exotique a toujours un rôle de promotion pour la santé et d'information en pathologie tropicale ; le Bulletin de la SPE est ainsi une référence pour tous les médecins et étudiants francophones originaires de ces pays (africains en particulier).
- Si le Bulletin de la Société de pathologie exotique est avant tout une revue internationale francophone, les articles peuvent être envoyés dans une langue autre que le français dans la mesure où les auteurs ne sont pas francophones.
- Les articles sont à envoyer par e-mail à l'adresse suivante :
bulletin@pathexo.fr

La SPE (association Loi 1901) est reconnue d'utilité publique depuis 1962. Elle est habilitée à recevoir dons et legs.



Vaccinations :

Convergences et divergences Nord-Sud

Institut Pasteur, Amphithéâtre Jacob,
25-28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris

Mercredi 14 novembre 2018

Programme

Divergences Nord-Sud dans la réalisation des programmes de vaccination : dans les pays développés, elle progresse, elle se généralise. Malgré la mise en œuvre par l'OMS en 1974 du Programme Élargi de Vaccination (PEV) censé combler une grande partie de ce gouffre, l'introduction de nouveaux vaccins dans les programmes nationaux a pris beaucoup de retard jusqu'en 2000. Par la suite, l'accès des populations défavorisées aux nouveaux vaccins est devenu plus rapide, grâce notamment à des initiatives comme l'Alliance Mondiale pour les Vaccins et la Vaccination (GAVI). Cependant, d'importantes différences persistent entre le Nord et le Sud.

Convergences Nord-Sud dans l'hésitation vaccinale, malgré des contextes culturels et sociodémographiques très différents, la méfiance envers les vaccins a toujours été et demeure un obstacle universel à la réalisation d'une couverture vaccinale efficace.

Divergences Nord-Sud enfin dans le développement de nouveaux vaccins : alors que les firmes pharmaceutiques du Nord sont réticentes à consacrer de lourds investissements pour des vaccins destinés à des populations peu ou non solvables, la recherche vaccinale devient de plus en plus active et performante au Sud, ce qui soulève la question de la qualité et de la sécurité des vaccins développés à moindre coût. Les progrès de la vaccinologie peuvent-ils atténuer, sinon effacer ces divergences entre les pays du Nord et ceux du Sud ? La méfiance innée vis-à-vis des vaccins est-elle l'inéluctable rançon de leur efficacité ? Les nouveaux vaccins développés au Sud ne préfigurent-ils pas un processus d'innovation inversée ? Ces questions seront débattues autour des meilleurs experts lors de la journée scientifique organisée à l'Institut Pasteur par la Société de pathologie exotique.

8h30 – 9h00 : Accueil des participants

9h00 – INTRODUCTION DE LA JOURNEE : Yves Buisson

SESSION 1 : LES PROGRAMMES DE VACCINATION AU NORD ET AU SUD

(modérateur : Jean Jannin)

9h10-9h30 : L'évolution du Programme Élargi de Vaccination (PEV) au Sud : **Philippe Stoeckel**

9h30-9h50 : L'exemple de la France au Nord : comment, par qui et sur quels critères ? **Jean-Louis Koeck**

9h50-10h10 : Le rattrapage vaccinal des personnes migrantes arrivant sur le territoire français : **Nicolas Vignier**

10h10-10h30 : Discussion

10h30-11h00 : Pause café

SESSION 2 : LA MEFIANCE ENVERS LES VACCINS

(modérateur : Jean Delmont)

11h11h20 : Historique et géopolitique des mouvements anti-vaccinaux : **Anne-Marie Moulin**

11h20-11h40 : Analyse géographique et sociologique de la réémergence de la rougeole en France: **Lucie Guimier**

11h40-12h00 : Discussion

12h00 – 14h00 : Pause déjeuner

SESSION 3 : NOUVEAUX VACCINS ET NOUVEAUX PROTOCOLES VACCINAUX

(modérateur : Jean-Philippe Chippaux)

14h-14h15 : Le contrôle de la rage : enjeux et perspectives : **Hervé Bourhy**

14h15-14h30 : Fièvre jaune : **Paul-Henri Consigny**

14h30-14h45 : Ebola : **Denis Malvy**

14h45-15h00 : Dengue : **Rémy Teyssou**

15h-15h15 : Vaccination contre l'hépatite E : **Yves Buisson**

15h15-15h30 : Paludisme : **Pierre Druille**

15h30-16h30 : Table ronde : « Convergences et divergences Nord-Sud pour le développement des vaccins et pour les stratégies vaccinales, animée par **Jean-Philippe Chippaux**

16h30 – BILAN DE LA JOURNEE ET CONCLUSION : Pierre Saliou

Comité scientifique :

Pierre Saliou

Catherine Goujon

Olivier Bouchaud

Jean Delmont

Introduction

Divergences Nord-Sud dans la réalisation des programmes : en 1970, alors que la couverture vaccinale des enfants progresse dans les pays développés, elle reste insignifiante dans la grande majorité des pays en développement. Malgré la mise en œuvre par l'OMS en 1974 du Programme Élargi de Vaccination (PEV) censé combler une grande partie de ce gouffre, l'introduction de nouveaux vaccins dans les programmes nationaux a pris beaucoup de retard jusqu'en 2000. Par la suite, l'accès des populations défavorisées aux nouveaux vaccins est devenu plus rapide, grâce notamment à des initiatives comme l'Alliance Mondiale pour les Vaccins et la Vaccination (GAVI). Cependant, d'importantes différences persistent entre le Nord et le Sud.

Convergences Nord-Sud dans l'hésitation vaccinale, malgré des contextes culturels et sociodémographiques très différents, la méfiance envers les vaccins a toujours été et demeure un obstacle universel à la réalisation d'une couverture vaccinale efficace.

Divergences Nord-Sud enfin dans le développement de nouveaux vaccins : alors que les firmes pharmaceutiques du Nord sont réticentes à consacrer de lourds investissements pour des vaccins destinés à des populations peu ou non solvables, la recherche vaccinale devient de plus en plus active et performante au Sud, ce qui soulève la question de la qualité et de la sécurité des vaccins développés à moindre coût.

Les progrès de la vaccinologie peuvent-ils atténuer, sinon effacer ces divergences entre les pays du Nord et ceux du Sud ? La méfiance innée vis-à-vis des vaccins est-elle l'inéluctable rançon de leur efficacité ? Les nouveaux vaccins développés au Sud ne préfigurent-ils pas un processus d'innovation inversée ?

Ces questions seront débattues autour des meilleurs experts lors de la journée scientifique organisée à l'Institut Pasteur par la Société de pathologie exotique.

SESSION 1 : LES PROGRAMMES DE VACCINATION AU NORD ET AU SUD

L'évolution du Programme Élargi de Vaccination (PEV) au Sud

Philippe Stoeckel

Président de AMP- AFRIQUE

✉ : j_pstoeckel@aamp.org

Le Programme Élargi de Vaccination (PEV) créé par l'assemblée mondiale de la santé de mai 1974 a évolué de manière saccadée jusqu'à la création en 2000 de GAVI, l'Alliance du Vaccin.

D'abord très discret pendant dix ans, le PEV connaît un réveil controversé, spectaculaire mais exemplaire de 1984 à 1990 sous l'impulsion de l'Unicef qui obtient la création d'un programme de **“Vaccination Universelle des Enfants” (UCI)**. La démonstration va être faite en quelques années seulement de la possibilité de vacciner les trois quarts des enfants de l'Afrique sub-Saharienne contre les six maladies cibles du PEV. Malheureusement la démonstration s'arrête avec le décès de Jim Grant ; la pérennité n'est pas assurée et la couverture vaccinale diminue.

Les années 90 se caractérisent par une incapacité des agences bilatérales et multilatérales de développement de s'entendre pour mettre en place un système fiable de financement, de management et d'implémentation généralisée du PEV.

Préparé par des réunions à Seattle en 1999 organisées par PATH (Programme de Technologies Appropriées pour la Santé) et la Fondation William H. Gates, Bill Gates va annoncer en 2000 à Davos un don de 750 millions de \$ pour la création d'une **“Alliance Mondiale pour les Vaccins et les Vaccinations” (GAVI)**.

Les principaux obstacles au développement des programmes de vaccination dans les pays les plus pauvres vont être abordés de front par GAVI :

- ✓ systèmes pérennes de financement des programmes de vaccination,
- ✓ disponibilité des vaccins (y compris les nouveaux vaccins) en quantités suffisantes et à des prix abordables,
- ✓ appropriation des programmes de vaccination par les nationaux, création de comités techniques nationaux,
- ✓ renforcement de la logistique et de la chaîne de froid,
- ✓ attention particulière à la sécurité des injections,
- ✓ amélioration des pratiques vaccinales, des techniques de monitoring et d'évaluation ainsi que du management des systèmes de santé,
- ✓ mobilisation des communautés et des familles pour la vaccination

De 2000 à 2017 les progrès sont significatifs mais : **GAVI, l'Alliance du Vaccin**, est maintenant une fondation de droit suisse dont l'objet est de financer les programmes nationaux de vaccination. Ce n'est pas une agence technique. Elle tend néanmoins, dans ses pratiques, à supplanter l'OMS et l'UNICEF. Des évaluations permettent de constater :

- ✓ des différences d'application des *“process”* dans l'utilisation des fonds pour le *“Renforcement des Systèmes”* de Santé (RSS),

- ✓ la priorité est souvent donnée à l'introduction de nouveaux vaccins sans que la pertinence et l'appropriation par le pays ne soit assurée ou que l'approvisionnement soit garanti,
- ✓ dans le "*Technical Country Assistance*" les gouvernements ont une insuffisante visibilité sur les contrats signés,
- ✓ enfin les pays francophones et lusophones sont pénalisés par l'utilisation quasi exclusives de pratiques anglo-saxones dont ils ne sont pas familiers et qui, de surcroit, leur sont communiquées en anglais.

On pourra enfin regretter l'absence significative de la France dans ce programme (excepté dans IFFIM) : retrait significatif du gouvernement français, retrait de l'industrie française, absence de professionnels français dans les pays et dans les ONG spécialisées comme l'AMP.

SESSION 1 : LES PROGRAMMES DE VACCINATION AU NORD ET AU SUD

L'exemple de la France du Nord : comment, par qui et sur quels critères?

Jean-Louis Koeck

Direction centrale du service de santé des armées.

✉ : jlkoeck@mesvaccins.net

Les modifications de l'épidémiologie des maladies infectieuses, la mise à disposition de nouveaux vaccins, les données granulaires de couverture vaccinale, l'évolution des connaissances scientifiques sur l'efficacité et la sécurité vaccinale mais aussi l'évolution de la perception des vaccins et du contexte économique et social justifient l'évolution continue des programmes de vaccination. L'évaluation du rapport bénéfices-risques, en particulier, nécessite la prise en compte d'un nombre croissant de critères. Pour prendre les bonnes décisions, il est essentiel d'évaluer toutes les données probantes disponibles avant d'introduire un nouveau vaccin dans un programme national de vaccination, chaque pays ayant la responsabilité de son propre programme. Les recommandations vaccinales doivent être guidées par une évaluation standardisée et transparente des données disponibles dévolue à une commission spécifique, en France la Commission technique des vaccinations (CTV). Cette mission a été intégrée en 2017 au sein de la Haute autorité de santé (HAS), d'une part pour unifier l'expertise dans le domaine des recommandations vaccinales et du remboursement des vaccins au sein d'une même institution, et d'autre part pour renforcer l'évaluation économique dans l'élaboration de ces recommandations. La CTV comporte des membres de droit représentant les différentes directions ou agences d'Etat concernées par la vaccination et des membres qualifiés votants multidisciplinaires (incluant un représentant des usagers ou patients), rigoureusement sélectionnés pour leur absence de conflit d'intérêt. La CTV élabore la politique vaccinale et prépare les recommandations vaccinales selon trois procédures : « RECOVAC », pour établir ou modifier une stratégie vaccinale ; « AVIVAC », en vue de définir les conditions d'intégration d'un vaccin à une stratégie vaccinale établie ; 3) en situation d'urgence (épidémie, crise sanitaire ou tension d'approvisionnement d'un vaccin). Les saisines proviennent surtout du Directeur Général de la santé, mais les associations agréées de patients, les collèges nationaux de professionnels ou les sociétés savantes ont également la possibilité de suggérer des thèmes de travail. Des auto-saisines sont possibles. Une entreprise pharmaceutique commercialisant un vaccin peut adresser une demande au Ministre chargé de la santé et à la HAS pour solliciter son inscription au calendrier vaccinal. La mise en place d'un programme de vaccination doit prendre en compte les spécificités du système national de santé. Comme elle mobilise un nombre important d'acteurs, sa réussite nécessite une logistique administrative performante, de l'agilité et une communication étroite entre toutes les parties prenantes.

SESSION 1 : LES PROGRAMMES DE VACCINATION AU NORD ET AU SUD

Le rattrapage vaccinal des personnes migrantes arrivant sur le territoire français

Nicolas Vignier

MD, PhD

1: Inserm, Sorbonne Université, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Équipe de recherche en épidémiologie sociale, Paris, France

2: Groupe hospitalier Sud Ile-de-France, Service des maladies infectieuses et tropicales, Melun, France

3: Institut Convergences et Migration, Paris, France

✉ : dr.vignier@gmail.com

La France est un pays ayant une tradition d'immigration. Les migrants primo-arrivants (entendus comme les personnes nées étrangères à l'étranger et arrivées depuis peu en France pour s'y installer indépendamment du motif de leur migration) peuvent être exposés à un ensemble de vulnérabilités sociales, juridiques et sanitaires dont un potentiel sur risque d'exposition à certaines maladies infectieuses qui pourraient être, pour certaines, prévenues par la vaccination. Ce sur risque, semble plus lié à la précarité des conditions d'accueil en France qu'à la prévalence des maladies infectieuses dans les pays d'origine, telles que les récentes épidémies observées dans la jungle de Calais ont pu le souligner (1). Par ailleurs, les couvertures vaccinales des enfants et adultes issus de l'immigration semblent plus faibles, en particulier parmi ceux en situation de précarité, ce qui pourrait accroître ces risques (2-4). Plusieurs organisations dont l'Organisation mondiale de la santé, rappellent pourtant l'importance de la vaccination et de son accès pour les personnes migrantes.

Ainsi, parmi les enjeux de santé publique posés par la migration, il y a celui du rattrapage vaccinal des personnes migrantes arrivant de pays où les calendriers vaccinaux diffèrent de celui utilisé en France et où le programme élargi de vaccination créé par l'OMS en 1974 à destination des pays à faible niveau de ressources est plus restreint que ne l'est le calendrier vaccinal français (en particulier pour les adultes vaccinés à une époque où le PEV était plus restreint). Au-delà des difficultés posées par le rattrapage vaccinal dans ce contexte et des difficultés d'accès aux soins, les migrants, qu'ils soient adultes ou enfants, disposent rarement d'un carnet de vaccination. A cette complexité, s'ajoute donc celle de comment mettre en œuvre un rattrapage vaccinal aux personnes migrantes à statut vaccinal inconnu. Peu de travaux se sont intéressés à cette question et il n'existe pas à ce jour de recommandations nationales détaillant la conduite à tenir dans cette situation (le calendrier vaccinal français ne propose qu'un tableau pour le rattrapage vaccinal des personnes n'ayant jamais été vaccinées). A l'international, plusieurs recommandations se sont penchées sur cette question et proposent des conduites à tenir (5-9). En France, le groupe d'experts indépendants Infovac® a aussi proposé une conduite à tenir (10). Malgré l'existence de ces recommandations, les pratiques des médecins français semblent très variables et cette problématique ressort fréquemment dans les besoins de formation formulés par les médecins engagés dans l'accueil sanitaire des migrants primo-arrivants, tout comme la sollicitation de recommandations claires et de moyens dédiés pour leur implémentation. Dans une enquête réalisée auprès de 371 médecins français

avec différents modes d'exercice, en l'absence d'informations sur le statut vaccinal d'une personne migrante, 33% des médecins refaisaient systématiquement une primo-vaccination complète, 26% reprenaient la vaccination selon le calendrier vaccinal en considérant que la primo-vaccination avait eu lieu, 33% avaient recours à une ou plusieurs sérologies pré-vaccinales et 17% utilisaient les sérologies post-vaccinales (plus souvent les médecins exerçant en maladies infectieuses et/ou en centre de vaccination ou en CeGIDD, $p < 0,001$). La majorité des répondants ne faisait pas plus de 2 injections vaccinales le même jour. Le travail d'élaboration de recommandation par la HAS devrait permettre de répondre aux questions posées par les praticiens et d'uniformiser les pratiques.

Références

1. Chaud P, Haeghebaert S, Leduc S, Merlin B, Janssens M, Denoual A, et al. Surveillance des maladies infectieuses dans les populations migrantes accueillies à Calais et à Grande-Synthe, novembre 2015-octobre 2016. Bull Epidemiol Hebd. 2017;2017(19-20):374-81.
2. MDM. Observatoire de l'accès aux droits et aux soins dans les programmes de médecins du monde en France. Rapport 2017. Paris: Médecins du Monde; 2018.
3. Guyavarch E, Le Méner E, Vandentorren S. Rapport d'enquête ENFAMS: Enfants et familles sans logement personnel en Ile-de-France. Paris: Samu social de Paris; 2014.
4. Mipatrini D, Stefanelli P, Severoni S, Rezza G. Vaccinations in migrants and refugees: a challenge for European health systems. A systematic review of current scientific evidence. Pathog Glob Health. 2017;111(2):59-68.
5. OMS. Recommandations techniques communes sur les principes généraux de la vaccination des réfugiés, des demandeurs d'asile et des migrants dans la Région européenne de l'OMS. Genève: Organisation mondiale de la santé, Bureau régional de l'Europe; 2015.
6. ACIP, Kroger A, Duchin J, Vazquez M. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Special situations. Persons vaccinated outside the United States. Atlanta: Advisory Committee on Immunization Practices; 2017.
7. CDC. Guidelines for evaluating and updating immunizations during the domestic medical examination for newly arrived refugees. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Global Migration and Quarantine; 2015.
8. ECDC. Infectious diseases of specific relevance to newly-arrived migrants in the EU/EEA. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015.
9. Robert Koch Institute. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute - 2017/2018. Epidemiol Bull. 2017;34:333-76.
10. Infovac-France. Rattrapage des vaccinations chez l'enfant et l'adulte. Paris: Infovac-France; 2015.

SESSION 2 : LA MEFIANCE ENVERS LES VACCINS

Historique et géopolitique des mouvements anti-vaccinaux

Anne-Marie Moulin

UMR SPHERE 7219 CNRS/Université de Paris VII

✉ : anne.saintromain@gmail.com

La résistance à la vaccination est au Sud comme au Nord un phénomène ancien (Leicester 1869, Rio 1904...), que l'on peut caractériser par un refus de la contrainte étatique, autochtone ou étrangère, et une défiance envers les diktats de la science. Les mouvements de « hesitancy » de ces dernières années, au Nord comme au Sud, témoignent d'une inquiétude voire d'une incompréhension à l'égard de la politique vaccinale.

Depuis la promotion des vaccins dans le cadre du PEV de l'UNICEF en 1974 et leur inscription dans le cadre des soins de santé primaires de la déclaration d'Alma Ata en 1978, la scène vaccinologique a beaucoup évolué, en rapport avec la libéralisation du marché et l'intervention de nouveaux acteurs privés ainsi qu'avec les coûts croissants de la recherche. Les vaccins ne sont plus seulement une technique simple et bon marché, promue dans le cadre de la médecine rurale et communautaire, ils sont devenus des produits innovants distribués par des filières commerciales dans un monde dit globalisé, où des maladies émergentes surviennent qui ne connaissent pas de vaccins et indiquent toujours plus de recherches.

Aujourd'hui, les populations du Sud peuvent à la fois se plaindre de ne pas avoir un accès facile à des vaccins utiles, et ressentir le fait de servir de cobayes, bref manifester une ambivalence à l'égard de produits et de stratégies venues d'ailleurs, d'autant qu'une information incontrôlée déferle sur la toile et alimente des rumeurs diverses. Cette méfiance peut croiser certaines des questions que se posent les populations du Nord vis à vis de l'efficacité, la sécurité et l'opportunité des vaccins. Je plaiderai pour une analyse anthropologique et politique de ces mouvements multifocaux au Sud en m'appuyant sur plusieurs exemples dont le Nigeria et la polio, l'Egypte et le vaccin antipapilloma, Ebola et la Guinée et la RDC...

SESSION 2 : LA MEFIANCE ENVERS LES VACCINS

Analyse géographique et sociologique de la réémergence de la rougeole en France

Lucie Guimier

Docteur en Géopolitique - Institut Français de Géopolitique - Université Paris 8

✉ : lucie.guimier@hotmail.fr

Le contexte géographique du refus vaccinal peut sembler dépassé à l'heure des réseaux sociaux, véritables outils de propagande anti-vaccinale à l'échelle globale. Pourtant, l'utilisation de la cartographie met en évidence que certains territoires sont plus exposés que d'autres à des épidémies de maladies évitables par la vaccination comme la rougeole : ces espaces géographiques sont par conséquent plus concernés par le refus vaccinal.

En France, les autorités de santé publique nous alertent depuis une trentaine d'années sur la fracture entre la France du Midi qui serait moins bien vaccinée que la partie septentrionale du pays. Peut-on ainsi parler de résistance territorialisée ? C'est ce j'étudierai au cours de cet exposé, en évoquant les différents éléments à prendre en compte pour comprendre comment naît et se propage le refus vaccinal.

En présentant les résultats de mon travail doctoral, j'évoquerai les principaux profils sociologiques des résistants à la vaccination rencontrés au cours de mon enquête de terrain en les replaçant dans leur environnement socio-sanitaire et géographique. Enfin, dans une perspective plus globale, je reviendrai sur la responsabilité de certains réseaux influents dans la propagation du vaccino-scepticisme dans la population.

SESSION 3 : NOUVEAUX VACCINS ET NOUVEAUX PROTOCOLES VACCINAUX

Le contrôle de la rage : enjeux et perspectives

Hervé Bourhy

Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie

Centre national de référence de la rage

Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche pour la rage

Institut Pasteur, Paris, France

✉ : herve.bourhy@pasteur.fr

La rage entraîne chaque année le décès d'environ 59 000 personnes et des pertes économiques estimées à plus de 8 milliards de dollars, supportées essentiellement par les deux continents les plus touchés, l'Asie et l'Afrique. Ces nombreux décès humains sont la conséquence de l'absence de contrôle de la rage canine et des difficultés d'accès des populations les plus exposées aux prophylaxies post-exposition (vaccins et immunoglobulines polyvalentes). Ces traitements, et plus particulièrement les immunoglobulines, sont en accès limité et restent très coûteux pour les habitants des pays du Sud où ils sont accessibles uniquement dans quelques centres de soins spécialisés disposant d'une chaîne du froid fonctionnelle. En 2018, les recommandations de l'OMS concernant la prise en charge des patients exposés et les protocoles de prophylaxie post-exposition ont considérablement évoluées. Ces évolutions laissent espérer de profondes améliorations concernant l'accès aux soins des patients. Enfin, des initiatives supportées par des bailleurs internationaux (ex : GAVI) pourraient considérablement réduire le fardeau de la maladie. Cependant, la gratuité de l'offre ne suffirait pas à elle seule à accroître l'accessibilité aux soins de santé. En effet, le manque d'infrastructures pourrait empêcher les populations exposées (notamment celles vivant dans des zones rurales isolées) de se rendre dans des cliniques et d'accéder à la prophylaxie post-exposition, même si les vaccins sont librement disponibles. À cet égard, des investissements supplémentaires sont nécessaires pour améliorer l'accessibilité à la prophylaxie post-exposition via le développement de centres intégrés et décentralisés de prise en charge et de gestion des morsures de chien. La répartition géographique de ces centres est une question cruciale dans de nombreux pays en développement et exigera des efforts importants de la part des autorités nationales.

SESSION 3 : NOUVEAUX VACCINS ET NOUVEAUX PROTOCOLES VACCINAUX

Fièvre jaune

Paul-Henri Consigny

Centre de Vaccinations Internationales, Centre Médical de l'Institut Pasteur, Paris

✉ : consigny@pasteur.fr

La fièvre jaune est une arbovirose endémique en Afrique et en Amérique du Sud tropicales, évoluant par poussées épidémiques d'ampleur variable. La prévention individuelle la plus efficace repose sur la vaccination. Le vaccin anti-amarile, vaccin vivant atténué reposant sur la souche Rockefeller 17D, a une immunogénicité excellente, bien souvent supérieure aux 10 ans de validité initialement recommandés. C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles l'OMS a décidé en 2013 (entrée en vigueur en 2016) qu'une injection unique de vaccin était suffisante pour conférer une immunité à vie. Les arguments scientifiques en faveur de cette décision sont solides : outre son excellente immunogénicité à court comme à long terme, son efficacité est bonne, si l'on se réfère au faible nombre de cas de fièvre jaune chez des personnes préalablement vaccinées. Mais d'autres arguments, de nature économique, ont pu avoir un impact plus direct sur l'issue de cette décision : le vaccin, ancien, de production « empirique », peu « rentable », fait régulièrement l'objet de fortes tensions d'approvisionnement, la production étant notoirement insuffisante pour permettre de répondre à une demande de vaccination de masse liée à une poussée épidémique, ce qui s'est produit lors des dernières grandes épidémies, en Angola et en RDC en 2015-2016, au Brésil en 2016-2018. Si ces stocks limités ont contraint à la pratique de vaccinations à dose réduite, ces dernières se sont avérées capables de générer une réponse immunitaire satisfaisante, même s'il n'est pas possible de dire si elle sera aussi durable qu'à dose pleine. Et cette question de la durabilité se pose aussi dans certaines populations particulières chez qui il est déjà bien connu que la réponse immunitaire est moindre : les enfants de moins de 2 ans, les femmes enceintes et les patients présentant un déficit immunitaire modéré, dont les patients infectés par le VIH. Dans ces populations, comme chez les personnes devant se rendre dans une zone où sévit une épidémie et vaccinées depuis plus de 10 ans, une nouvelle injection s'impose.

SESSION 3 : NOUVEAUX VACCINS ET NOUVEAUX PROTOCOLES VACCINAUX

Ebola

Denis Malvy

Maladies infectieuses et tropicales, CHU de Bordeaux & INSERM 1219,
Université de Bordeaux

✉ : denis.malvy@chu-bordeaux.fr

L'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) qui a sévi en Afrique de l'Ouest en 2013-2016 a été marquée par un développement accéléré de candidats vaccins. Un vaccin recombinant spécifique du virus Ebola Zaïre responsable de l'épidémie a abouti à une évaluation chez l'humain et sur le terrain épidémique. Il s'agit d'un vaccin vectorisé par le virus de la stomatite vésiculeuse (rVSV) et contenant la glycoprotéine du virus Ebola Zaïre, ce à quoi renvoie l'acronyme rVSV ZEBOV. Il est administré en une dose unique par voie inter-musculaire. Le vaccin s'est révélé efficace sur des modèles animaux et immunogène lors d'essais de phase I toujours en cours chez l'humain. Dans les essais de phase 1, sa tolérance a été considérée acceptable, moyennant la survenue d'arthrite réactionnelle fréquemment rapportée dans le groupe des sujets vaccinés en Suisse, et plus rarement dans les populations Africaines. Le vaccin a été évalué comme outil de prophylaxie post-exposition dans le cadre d'un essai de phase III de stratégie vaccinale en anneau conduit en 2015 en Guinée maritime. Dans cet essai comparatif randomisé, 4539 contacts et contacts de contacts (de patients atteints de MVE) constituant 51 clusters (grappes) ont été alloués à un bras 'vaccination immédiate' et 4557 contacts et contacts de contacts constituant 47 clusters ont été alloués à un bras 'vaccination retardée' (21 jours après le tirage au sort). L'efficacité produite était de 100% (IC95%, 68,9-100) pour la stratégie 'vaccination immédiate' versus 64,6% (IC95% : 46,5-91,4) pour la stratégie 'vaccination retardée'. Les données obtenues plaident en faveur de son efficacité, corollaire d'un bénéfice communautaire décliné par sa capacité à interrompre des chaînes de transmission. Ainsi, la faisabilité d'une stratégie de vaccination en anneau en situation d'épidémie de MVE démontrée par l'essai a été confortée dans la réponse à un cluster de recrudescence post-épidémique émergé en Guinée forestière en 2016. La même stratégie en anneau avec ce vaccin a également été mise en œuvre lors des épidémies de 2018 en République démocratique du Congo (RDC) dans le cadre réglementaire fixé par le protocole d'accès élargi (expanded use). A la date de Novembre 2018, plus de cinq mille personnes ont été vaccinées, sachant que l'enjeu majeur conditionnant sa praticabilité est lié à la capacité d'identification et de suivi des contacts de cas de MVE en situation de contexte culturel limitant aggravé par la permanence de conflits armés. Un aspect important de la campagne de déploiement vaccinal en RDC en 2018 est représenté par le fait que, outre la vaccination des contacts et des agents de santé de première ligne, des efforts sont déployés pour atteindre les membres de la communauté susceptibles d'entrer en contact avec des personnes malades, tels que les guérisseurs traditionnels, les chefs religieux et de manière prosaïque mais factuelle les motocyclistes (lesquels sont en règle dévolus au transport de malades symptomatiques et excréteurs). Le déploiement de ce vaccin nécessite la confirmation préalable que le virus Ebola Zaïre est l'agent responsable de l'épidémie concernée afin de garantir que le vaccin utilisé est adapté et sera efficace. Des questions restent en suspens concernant sa tolérance et l'immunogénicité à long terme. Les études visant la

production de corrélats immunitaires de protection seront essentielles pour accélérer l'autorisation de mise sur le marché de ce vaccin prometteur ainsi que l'évaluation des candidats-vaccins à venir. Sur le terrain épidémique, des problèmes logistiques sont également à considérer, notamment la nécessité de stocker à -80 °C, ce qui reste contraignant ou peu réaliste.

Des essais de phase I ont montré qu'un vaccin vectorisé par un adénovirus de chimpanzé (ChAd3) et administré en une seule injection avait un profil de sécurité et d'immunogénicité très favorable. Son immunogénicité à long terme est renforcée par le boost d'un vaccin dérivé de la souche Ankara modifiée du virus de la vaccine (VMA). Un essai de phase III (repositionné en essai de phase II, dénommé PREVAIL I) ayant recours au vaccin rVSV comme comparateur a été inauguré en 2015. Les données disponibles sont en faveur du profil de sécurité et d'immunogénicité (jusqu'à 12 mois de suivi) des deux vaccins. Un vaccin vectorisé par un adénovirus humain (Ad26) boosté par le vaccin MVA s'est également révélé prometteur lors d'essais de phase I. Enfin, l'essai PREVAC évalue le vaccin vectorisé par Ad26 (avec ou sans boost par le MVA) et le vaccin rVSV (avec une ou plusieurs administrations) en Guinée, en Sierra Leone, au Liberia et au Mali, dans le but de fournir des données de sécurité, de tolérance et son immunogénicité à long terme.

A côté de l'évaluation de ces trois vaccins, d'autres candidats ont été développés à partir de la souche associée à l'épidémie de MVE de 2013-2016 en Russie et en Chine. Un vaccin hétérologue «prime-boost» utilisant des vaccins vectorisés rVSV et par Adénovirus-5 (Ad5) et exprimant la glycoprotéine d'enveloppe du variant Makona du virus Ebola Zaïre à l'origine de l'épidémie en Afrique de l'Ouest a été produit et en cours d'autorisation en Russie. En Chine, un vaccin lyophilisé vectorisé par Ad5 et également basé sur le variant Makona a été homologué en vue d'un usage d'urgence (emergency use), sur la base de données produites par des études de phase I en Chine et d'un essai de phase II en Sierra Leone. De nombreux autres vaccins ayant recours à différents types de vecteurs viraux sont en cours de développement.

Plusieurs initiatives ont été entreprises pour assurer des mécanismes de financement pérennes et une coordination internationale, notamment le Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI). Les populations vulnérables portent le double fardeau de moyens de surveillance épidémiologique et de réaction souvent limités et d'un accès à la santé affectés par une instabilité sociale, la précarité et l'incurie. Les paradigmes vaccinaux de prophylaxie post-exposition (le contexte épidémique) et pré-exposition (groupes exposés, professionnels de santé, avec en point de mire les militaires en opération et expatriés internationaux) en sont l'écho.

En 2019, la 'Face Nord' de cette confrontation trouve résonance avec la doctrine déclinable par les volontaires internationaux à l'endroit du seul vaccin disponible et en l'occurrence adapté à la prophylaxie post-exposition. Les éléments en faveur d'une vaccination -de fait volontaire- pré-exposition sont le risque avéré même difficile à évaluer, une létalité élevée de la maladie évitable, la disponibilité d'un vaccin avec schéma à dose unique, une activité sur le virus Ebola Zaïre, le plus fréquemment imparté, une réponse immunitaire protectrice rapide (moins de deux semaines) et pérennisée sur le moyen terme (un an) moyennant une tolérance acceptable. Les éléments en défaveur sont le risque marginal de transmission en conditions d'adoption de mesures-barrière de contact, le spectre restreint au seul virus Ebola Zaïre, un recul de surveillance limité, une protection immunitaire à long terme non établie et des effets indésirables dont la gestion et l'indemnisation doivent être établies.

SESSION 3 : NOUVEAUX VACCINS ET NOUVEAUX PROTOCOLES VACCINAUX

Dengue

Rémy Teyssou

Ancien Professeur agrégé du Val de Grâce

Membre du GED

Unité de Virologie de l'IRBA

✉ : remy.teyssou@gmail.com

La dengue est une maladie causée par un virus appartenant au genre flavivirus. Avec 50 à 100 millions d'infections symptomatiques et plus de 10000 décès annuels, elle représente un problème de santé publique dans les régions tropicales du globe.

Il existe 4 sérotypes du virus de la dengue. Les réponses immunitaires induites par une exposition naturelle à ces 4 sérotypes ne sont que partiellement comprises : après une première infection, l'organisme produit des anticorps à l'origine d'une protection durable homotypique. Au cours de la deuxième infection, causée par un sérotype différent, le risque de développer une forme sévère est plus élevé. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la présence d'anticorps facilitants, produits après la première infection.

De nombreux vaccins sont en cours de développement, mais à l'heure actuelle, un seul a été approuvé dans plusieurs pays. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, tétravalent et recombinant, commercialisé par Sanofi Pasteur, le Dengvaxia®. L'évaluation clinique du vaccin a montré une efficacité de 65,6%, variable en fonction des sérotypes. L'efficacité vaccinale était plus faible chez les enfants de 2 à 5 ans et plus élevée chez les vaccinés séropositifs avant la première dose. L'efficacité pour prévenir une hospitalisation était de 72,7 % tout âge confondu et de 80,8% chez les plus de 9 ans. Le vaccin était bien toléré. Cependant, un signal était observé au cours de la troisième année après la première dose, avec une augmentation du risque d'hospitalisation chez les enfants de 2 à 5 ans. Ce signal a amené Sanofi Pasteur à changer l'indication de l'âge de la vaccination et à proposer une utilisation à partir de 9 ans.

En 2016, l'OMS a émis des premières recommandations pour encadrer l'utilisation de Dengvaxia® et a demandé au fabricant d'apporter de nouvelles données sur son efficacité et sa tolérance chez les sujets séronégatifs. En 2018, Sanofi a communiqué les résultats d'une nouvelle analyse dont l'objectif était d'estimer le risque d'hospitalisation et de dengue sévère chez les vaccinés en fonction de l'âge et du statut sérologique, en utilisant un nouveau test sérologique (NS1 Ab ELISA) ainsi que des approches statistiques complémentaires. Cette analyse confirme, sur un suivi de 5 ans, l'existence d'un risque d'hospitalisation et de dengue sévère plus élevé chez les participants séronégatifs.

L'OMS s'est appuyé sur ces données pour émettre de nouvelles recommandations, préconisant la caractérisation pré-vaccinale du statut sérologique des sujets à vacciner : seuls les individus séropositifs devraient être vaccinés.

SESSION 3 : NOUVEAUX VACCINS ET NOUVEAUX PROTOCOLES VACCINAUX

Vaccination contre l'hépatite E

Yves Buisson

Société de Pathologie Exotique,

Membre de l'Académie nationale de médecine,

Membre associé de l'Académie nationale de pharmacie

✉ : yvesbuisson@hotmail.com

Le virus de l'hépatite E (VHE) est la première cause d'hépatite virale aiguë dans le monde. C'est un virus à ARN transmis par voie féco-orale qui ne comporte qu'un seul sérotype mais quatre génotypes. Au Sud, prédominent les VHE de génotypes 1 et 2, humains, à l'origine d'importantes épidémies hydriques. Au Nord, ce sont les VHE de génotypes 3 et 4, zoonotiques, transmis de façon sporadique par la consommation d'aliments d'origine animale, le génotype 3 dans le monde occidental et le génotype 4 en Extrême-Orient. L'infection par le VHE provoque une hépatite spontanément résolutive en 3 à 6 semaines, mais elle peut évoluer vers une forme fulminante chez les nourrissons et les patients atteints de maladie chronique du foie. Au Sud, le taux de létalité est très élevé chez les femmes enceintes, atteignant 10 à 30% au cours du troisième trimestre de la grossesse. Au Nord, l'infection peut évoluer en hépatite chronique sur terrain immunodéprimé et causer différentes atteintes extra-hépatiques.

L'infection par le VHE protège contre les réinfections mais cette immunité est incomplète et de courte durée. De nombreuses tentatives ont été faites pour obtenir un vaccin capable d'induire une immunité durable contre le VHE, utilisant des protéines recombinantes dérivées du gène de la capsid. Deux candidats vaccins ont été évalués avec succès dans les essais de phase II/III. Au Nord, le vaccin rHEV développé aux États-Unis par le Walter Reed Army Institute of Research, puis par GlaxoSmithKline sous licence Genelabs, est une protéine de 56 kDa exprimée dans le baculovirus. Malgré une efficacité estimée à 95,5% à 2 ans, il n'a pas été commercialisé en raison des incertitudes sur sa rentabilité. Au Sud, le vaccin HEV 239 développé par Xiamen Innovax Biotech est une protéine de 26 kDa exprimée dans *E. coli*. Son efficacité chez l'adulte ayant été estimée à 86,8% à 54 mois, il a été rapidement homologué en Chine, où l'hépatite E est endémo-épidémique, et mis sur le marché dès 2012 sous l'appellation Hecolin®.

Toutefois, cet unique vaccin actuellement disponible contre l'hépatite E n'est pas homologué dans les autres pays en raison de l'insuffisance de données sur son efficacité, son immunogénicité et son innocuité dans les populations à risque ciblées par la vaccination. Ce sont des obstacles économiques qui retardent la réalisation d'essais cliniques complémentaires et l'évaluation de schémas vaccinaux simplifiés, nécessaires pour obtenir la préqualification de l'OMS. L'identification récente de risques autochtones liés au VHE de génotype 3 dans les pays industrialisés suscite un regain d'intérêt pour la prévention vaccinale et devrait inciter les États à lever les fonds nécessaires pour qualifier le vaccin existant ainsi que d'autres candidats vaccins en développement préclinique afin de promouvoir leur utilisation au Nord comme au Sud.

SESSION 3 : NOUVEAUX VACCINS ET NOUVEAUX PROTOCOLES VACCINAUX

Vaccins anti-paludiques: Degenerescences au Nord, Renaissances au Sud

Pierre Druilhe

Ancien Chef du Laboratoire de Parasitologie Bio-Médicale à l'Institut Pasteur
Fondateur et Président de Vac4all

✉ : druilhe@vac4all.org

Les deux dernières décennies ont vu le renforcement d'équipes puissantes au Sud, ayant une réflexion, une volonté et les compétences cliniques, logistiques, bio-statistiques, réglementaires pour mener à bien de rigoureux essais cliniques. Leur défi sera de trouver un flux d'essais suffisant pour conserver ces compétences. A contrario au Nord le nombre d'essais et d'hypothèses scientifiques explorées ne cesse de diminuer. Les investissements massifs de la Fondation-Gates auront éradiqué la plupart des contributions plus modestes. Le paludisme est un objet de démonstrations technologiques capables d'assurer des objectifs de carrière, sans progrès parallèle en santé Publique, ni même pour le marché des voyageurs pourtant plus rentable.

Vac4all a employé une approche qui devrait être évidente, si elle n'était rare, utiliser les conditions cliniques naturelles (Stades érythrocytaires) ou artificielles (Stades Pré-érythrocytaires) d'exposition, dans lesquelles l'être humain acquiert une protection solide contre la maladie, les exploiter pour identifier les mécanismes de protection et de là les molécules les induisant, ou "candidats-vaccins". Ceci a conduit au développement de 3 voies vaccinales dont la première a fait la preuve de son efficacité dans l'un des deux seuls essais cliniques de Phase IIb sur le terrain.

La concurrence est réduite:

- pour RTS'S le mécanisme est inconnu, l'effet de l'adjuvant seul est inconnu, si bien qu'après plus de 70 essais cliniques, plus d'un milliard de dépenses, sans surprise l'efficacité n'a pas progressé et reste insuffisante.
- Le vaccin anti-gamètes proné par la Fondation-Gates est l'un des plus difficiles (épitopes conformationnels, facilitation à dose faible, couverture vaccinale devant être totale, absence de bénéfice pour le vacciné).
- Le candidat Rh5, ignorant là comme ailleurs les leçons du passé, reproduit avec enthousiasme les faux-pas qu'il aurait fallu éviter 40 ans plus tôt avec MSP1 et AMA1.
- Les sporozoites-irradiés de *Sanaria* cumulent à peu près tous les handicaps (très onéreux, transportés en azote liquide, morts à 95%, injectés par voie IV, produits en érythrocytes et serum humain ne pouvant satisfaire l'inocuité)

Le bon sens doit reprendre ses droits: les scientifiques du Sud sont devenus aujourd'hui les mieux placés pour être entendus des diverses instances concernées au Nord.

BILAN DE LA JOURNEE ET CONCLUSIONS

Pierre Saliou

Société de Pathologie Exotique

✉ : salioupierre@orange.fr

