



Vaccins et vaccination : la situation dans le monde

Troisième édition



Organisation
mondiale de la Santé



BANQUE
MONDIALE

Citation proposée: OMS, UNICEF, Banque mondiale. Vaccins et vaccination: la situation dans le monde, 3^{ème} édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010.

Le présent ouvrage est dédié à tous ceux qui travaillent sans relâche à améliorer et à sauver des vies par les vaccins et la vaccination.

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS:
Vaccins et vaccination: la situation dans le monde. -- 3^{ème} ed.

1.Programmes de vaccination. 2.Immunisation. 3.Vaccins. 4.Recherche biomédicale. 5.Enfant. 6.Nourrisson. 7.Relation interinstitutionnelle. 8.Coopération internationale. 9.Pays en développement. I.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 256386 3

(NLM classification: WA 110)

© Organisation mondiale de la Santé 2010

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone: +41 22 791 3264; télécopie: +41 22 791 4857; adresse électronique: bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci dessus (télécopie: +41 22 791 4806; adresse électronique: permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention ou l'illustration photographique de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé en France

Vaccins et vaccination: la situation dans le monde

Troisième édition

Remerciements

Rédacteurs

Le principal rédacteur de cette 3^{ème} édition de *Vaccins et vaccination : la situation dans le monde* est John Maurice. Des remerciements lui sont dus pour le travail de recherche, de rédaction et d'édition considérable qu'il a fait pour la préparation de nombreux avant-projets de ce document. Il a été secondé par Sheila Davey, qui s'est chargé du travail rédactionnel au cours des derniers mois de révision. Le zèle dont elle a fait preuve, avec un calendrier très serré, pour la prise en compte des observations formulées par les nombreux membres du comité de lecture a été très apprécié.

Auteurs

Divers auteurs ont apporté leur contribution au texte du rapport, à savoir Jeffrey Bates (sections relatives à la communication au chapitre 3), Julian Bilous (lutte contre l'hépatite B en Chine), Logan Brenzel (chapitre 4), Michel Greco (section relative à l'industrie des vaccins au chapitre 2), Patrick Lydon (chapitre 4) et Rob Matthews (pour les questions concernant la fourniture de vaccins).

Comité de rédaction

Le comité de rédaction, composé de: Amie Batson, Brent Burkholder, Peter Folb, Rehan Hafiz, Tatu Kamau, Ruth Levine et Kevin Reilly, a donné de précieux conseils au cours des premiers stades de la préparation. C'est au cours d'une retraite de deux jours en Suisse que le comité a fourni l'essentiel de son travail. Il a également émis des observations écrites au sujet des différentes versions.

Comité de lecture

Les nombreuses personnes qui ont consacré beaucoup de temps à relire le document ont également droit à notre reconnaissance: Teresa Aguado, Mercy Ahun, Bruce Aylward, Sona Bari, Madeline Beal, Lahouari Belgharbi, Adwoa Bentsi-Enchill, Janice Bernat, Julian Bilous, Bjarne Bjorvatn, David Bloom, Rob Breiman, Julie Buss, Logan

Brenzel, Peter Carrasco, Diana Chang-Blanc, Thomas Cherian, Liliana Chocarro, John Clemens, Alejandro Costa, Maritel Costales, Alya Dabbagh, Nora Dellepiane, Philippe Duclos, Laure Dumolard, Tony Dutson, Chris Dye, Linda Eckert, Rudi Eggers, Chris Elias, Godwin Enwere, Armin Fidler, Martin Friede, Uli Fruth, Marta Gacic-Dobo, François Gasse, Tracey Goodman, Judy Heck (graphiques), Melinda Henry, Edward Hoekstra, Joachim Hombach, Maria Ieroianni, Bernard Ivanoff, Suresh Jadhav, Naroesha Jagessar, Steve Jarrett, Miloud Kaddar, Umit Kartoglu, Marie-Paule Kieny, Benny Kim, Nicole King, Ivana Knezevic, Ryoko Krause, Patience Kuruneru, Marc LaForce, Rama Lakshiminarayana, Eric Laurent, Daniel Lavanchy, Orin Levine, Julian Lob-Levyt, Patrick Lydon, Ahmed Magan, Carsten Mantel, Eric Mast, Rob Matthews, Gill Mayers, Pankaj Mehta, Bjorn Melgaard, Lalitha Mendis, François-Xavier Meslin, Julie Milstien, Haydar Nasser, Jennifer O'Brien, Alex Palacios, Georges Peter, Marie-Pierre Preziosi, Lois Privor-Dumm, Eileen Quinn, Oliver Rosenbauer, Alison Rowe, Jeffrey Rowland, Peter Salama, Sarah Schmitt, Nina Schwalbe, Craig Shapiro, Peter Smith, Thomas Sorensen, Duncan Steele, Robert Steinglass, Peter Strebel, Roland Sutter, Daniel Tarantola, Teresa Taube, Christiana Toscana, Nikki Turner, Pierre van Damme, Maya Vandenant, Steve Wiersma, Scott Wittet, David Wood, Simon Wreford-Howard, Mark Young, Patrick Zuber.

Mise en forme rédactionnelle

Des remerciements sont également dus à Cathy Needham pour le soin qu'elle a apporté à la mise en forme rédactionnelle des versions finales.

Graphisme

Mise en œuvre, www.allmeo.com, Suisse.

Photographie

Couverture: Marc-André Marmillod; p.2 Jean-Marc Giboux; p.10 PneumoADIP, photo par Adrian Books; p.16 Corbis; p.28 MVI/David Poland; p.42 Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Thaïlande; p.46 Jean-Marc Giboux;

p.61 OMS/H.Hasan; p.71 OMS/U. Kartoglu; p.74 OMS/H.Hasan; p.82 Istockphoto;
p.106 Amélie Coulombel; p.109 Jim Lin.

Groupe de direction

Alison Brunier, Osman Mansoor, Anthony Measham, Jean-Marie Okwo-Bele, Jos Vandelar et Michel Zaffran ont supervisé la production du document du début à la publication, tout en apportant leurs propres contributions et en donnant des instructions tout au long du processus rédactionnel.

Vaccins

«A l'exception de l'eau potable, il n'y a rien d'autre, même pas les antibiotiques, qui ait eu un effet si important sur la réduction de la mortalité... » ⁽¹⁾

Table des matières

Avant-propos	XIV
Résumé d'orientation	XIX
PARTIE 1 : Réalisation des objectifs mondiaux : progrès et obstacles	1
1. Vaccination et développement humain	2
2. Un nouveau chapitre dans le développement des vaccins	16
Haute conjoncture pour les vaccins	19
Les raisons de cette nouvelle dynamique	19
La technologie arrive à maturité	20
La vaccinologie inverse	21
Technologie de conjugaison	22
Adjuvants	23
Substrats cellulaires	24
Vaccins nouvellement homologués	26
Vaccins en cours de mise au point	27
Fournir des vaccins dans un monde en évolution	30
Un marché en extension rapide	30
Une industrie concentrée	30
Planifier, produire, protéger	31
Vers des vaccins de qualité garantie	35
Etablir des normes de qualité et d'innocuité et les respecter	35
Renforcement des autorités nationales de réglementation	39
Un réseau de responsables de la réglementation pour les pays en développement	40
Harmonisation et normalisation de la réglementation des vaccins	41
Des voies novatrices en matière de réglementation	43

3. Vaccination : pour un bon usage des vaccins	46
Le programme de vaccination reste inachevé	51
Extension équitable des effets bénéfiques de la vaccination à l'intérieur des pays	56
Atteindre davantage d'enfants grâce à des stratégies fondées sur des campagnes	59
Une meilleure prise de conscience stimule la demande	63
Surveillance et suivi : des fonctions essentielles du système de santé	66
Optimiser la distribution des vaccins	69
Lier les interventions les unes aux autres pour en accroître l'impact	72
Combattre les peurs par la connaissance et l'information factuelle	76
Remarquables progrès, énormes difficultés	79
4. Investir dans la vaccination	82
Quel est le coût de la vaccination ?	86
L'investissement en vaut-il la peine ?	89
Qui paie la facture et de quelle manière ?	92
Les gouvernements	93
Donateurs multilatéraux, bilatéraux ou autres	96
L'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite	97
L'Alliance GAVI	98
Nouveaux systèmes de financement	101
La Facilité internationale de financement pour la vaccination	101
Le système de Garantie de Marché	102
Une énigme en guise de conclusion	103
5. Une vision de l'avenir	106

PARTIE 2 : Les maladies et leurs vaccins	117
Le choléra – une étude sur l'utilisation des vaccins existants	118
La diphtérie – maîtrisée grâce au vaccin mais prête à réapparaître	120
Infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) – une attention accrue accordée à ces affections peu connues mais mortelles	122
L'hépatite A – paradoxe et possibilités	125
L'hépatite B – le premier vaccin contre le cancer	126
Le papillomavirus humain – un deuxième vaccin contre le cancer	130
La grippe - les scientifiques réduits aux conjectures	133
L'encéphalite japonaise - un fléau régional en déclin mais toujours là	138
La rougeole – des progrès record mais un gros risque de résurgence	140
Les méningococcies – toujours une menace mortelle en Afrique	143
Les oreillons – pas toujours bénins et pas encore vaincus	147
La coqueluche – beaucoup trop d'enfants qui ne sont pas vaccinés et beaucoup trop de décès non comptabilisés	149
Les pneumococcies – de nombreux décès imputables aux nombreuses souches, mais beaucoup d'espoir grâce aux nouveaux vaccins	152
La poliomyélite – une fin de partie disputée	155
La rage – une mort atroce mais que la vaccination peut éviter	158
Les rotavirus – des vaccins créés pour prévenir un demi-million de décès juvéno-infantiles chaque année	161
La rubéole – éliminer une menace pour les enfants à naître	163
Le tétanos néonatal et maternel – la victoire est en vue	165
La tuberculose – dans l'attente d'un meilleur vaccin	169
La fièvre typhoïde – des vaccins qui sont prêts et d'autres qui sont en attente	171
Varicelle et zona – un seul virus qui peut couvrir pendant toute la vie	173
La fièvre jaune – désarmorage d'une bombe prête à exploser	176

Encadrés

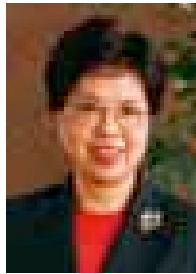
1. La vaccination dans le monde: vision et stratégie (GIVS)	12
2. Qu'ont les vaccins de si spécial ?	14
3. Le SIDA et le paludisme défient la science	21
4. Le rôle de l'industrie dans la Recherche-Développement sur les vaccins	25
5. Partenariats pour le développement de produits	29
6. Sécurité de l'approvisionnement en vaccins	33
7. Que vaut l'autorité nationale de réglementation ?	38
8. Préqualification – les vaccins déclarés bons pour les achats publics	45
9. L'impact de la vaccination	50
10. Renforcement des systèmes de santé: les six éléments constitutifs	55
11. Atteindre chaque district (ACD)	58
12. Mobilisation de masse pour accroître le rayon d'action de la vaccination	62
13. Aller au devant des communautés	65
14. Que faut-il pour mener au succès un programme national de vaccination ?	68
15. Des sites Internet de qualité pour répondre aux questions sur l'innocuité des vaccins	78
16. Renforcement de la surveillance après commercialisation des vaccins nouvellement homologués	81
17. L'avenir de la vaccination	111
18. La lutte contre l'hépatite B en Chine: réduire les disparités	128
19. La grippe pandémique: la menace du virus H5N1	135
20. La grippe pandémique: la menace du virus H1N1	137
21. Un nouveau vaccin antiméningococcique pour juguler la méningite en Afrique	146
22. Zona – le même virus, une maladie différente	174

Figures

1. Tendances de la mortalité des moins de cinq ans dans le monde	6
2. Principales causes de décès évitables par la vaccination chez les moins de cinq ans, 2004	7
3. Quantité de vaccins préqualifiés mis à la disposition de l'UNICEF	33
4. Couverture par les trois doses de DTC dans le monde 1980–2007 et objectifs pour 2008–2010	50
5. Couverture vaccinale et concentration des agents de santé	52
6. Pays mettant en œuvre la stratégie ACD en 2005	59
7. Des centres de santé plus complets permettent une meilleure couverture vaccinale	73
8. Relation entre le nombre d'Etats Membres de l'OMS utilisant le vaccin anti-hépatite B et le prix moyen pondéré de l'UNICEF pour le vaccin monovalent	87
9. Financement public des vaccins pour la vaccination systématique, 2007	95
10. Pays ayant adopté le vaccin anti-Hib (1997 à 2008)	124
11. Nombre estimatif de décès dus à la rougeole pour 2000–2007	142
12. Etat de l'élimination du tétanos néonatal et maternel	168

Sigles et acronymes

ACD	Stratégie « Atteindre chaque district »
AMC	Garantie de Marché
AVCI	Années de vie corrigées de l'invalidité
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cMYP	Plan pluriannuel complet de vaccination
DTC	Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche
FDA	Food and Drug Administration (Etats-Unis)
GIVS	La vaccination dans le monde : vision et stratégie
IFFIm	La Facilité internationale de financement pour la vaccination
IMEP	Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite
OMD	Objectifs du Millénaire pour le développement
OMD1	Premier objectif du Millénaire pour le développement
OMD4	Quatrième objectif du Millénaire pour le développement
OPS	Organisation panaméricaine de la santé
PEV	Programme élargi de vaccination
PVH	Papillomavirus humain
R&D	Recherche-Développement
RNB	Revenu national brut
ROR	Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
SAGE	Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SRC	Syndrome de rubéole congénitale
TAT	Toxine-antitoxine
TMN	Tétanos maternel et néonatal
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'enfance
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPI	Vaccin antipoliomyélitique inactivé
VPO	Vaccin antipoliomyélitique oral
VUE	Vaccination universelle des enfants



Margaret Chan
Directeur général
OMS



Graeme Wheeler
Directeur général
Groupe de la Banque
mondiale



Ann M. Veneman
Directrice générale,
UNICEF

Avant-propos

De toutes les interventions de nature sanitaire, la vaccination est l'une des plus puissantes et des plus efficaces en termes de coût. Elle évite des maladies débilitantes et des invalidités et permet de sauver chaque année des millions de vies. Elle est également d'une importance cruciale pour atteindre les objectifs du Millénaire pour le développement (OMD) – c'est-à-dire les engagements pris en 2000 par les dirigeants de la planète en vue de faire reculer la pauvreté et d'améliorer le développement humain. L'apport de la vaccination est particulièrement déterminant s'agissant de la réalisation du quatrième objectif – à savoir réduire la mortalité des enfants de moins de cinq ans (OMD 4).

Les vaccins peuvent non seulement sauver des vies, mais ils sont également capables de les transformer en donnant aux enfants une chance de grandir en bonne

santé, d'aller à l'école et d'améliorer leurs perspectives d'avenir. Associée à d'autres types d'intervention – comme la supplémentation en vitamine A et la distribution de vermifuges ou de moustiquaires pour protéger du paludisme – la vaccination s'affirme comme un atout majeur en faveur de la survie des enfants.

Depuis l'an 2000, on multiplie les efforts pour atteindre des OMD et ceux, complémentaires, de la GIVS (*Vaccination dans le monde : vision et stratégie*) élaborés par l'OMS et l'UNICEF. Grâce au soutien financier de l'Alliance GAVI et d'autres partenaires, il n'y a jamais eu autant d'enfants qui bénéficient de la vaccination – plus de 100 millions par an ces dernières années. En outre, on dispose de plus en plus de vaccins permettant de protéger les adolescents et les adultes. Il s'agit notamment de vaccins susceptibles de prévenir des affections potentiellement mortelles survenant à l'âge adulte comme la grippe, la méningite ou le cancer.

En même temps, l'accès aux vaccins et à la vaccination devient plus équitable. Les vaccins antipneumococciques et antirotavirus, dont peuvent désormais disposer les pays bénéficiaires de l'aide de GAVI, protègent contre les premières causes des deux principaux responsables de mortalité chez l'enfant – les pneumopathies et les diarrhées. L'introduction de ces vaccins donne la possibilité de faire monter en puissance les interventions en vue de prévenir et de traiter ces deux pathologies et ainsi, de mieux maîtriser la morbidité générale.

En dépit des progrès réalisés, il faut encore redoubler d'efforts pour aller jusqu'à ces 24 millions d'enfants, essentiellement dans des pays en développement, qui se révèlent difficiles à atteindre et à vacciner. Il faut en toute priorité élaborer et mettre en œuvre des stratégies pour surmonter les obstacles qui bloquent l'accès à la vaccination car tout enfant a le droit d'être protégé contre les maladies évitables.

Des systèmes de financement novateurs sont actuellement mis en place pour aider les pays en développement à améliorer leur couverture vaccinale et fournir les nouveaux vaccins qui permettront de sauver encore davantage de vies. Les gouvernements eux aussi se sont montrés à la hauteur en augmentant depuis l'an 2000 les dépenses publiques consacrées aux vaccins et à la vaccination. Nombre d'entre eux se montrent énergiques et efficaces dans leur rôle de chef de file et eu égard à l'appropriation nationale de leurs programmes de vaccination – ce qui est absolument indispensable pour que l'investissement dans la vaccination s'inscrive dans la durée.

Ce sont là des réalisations impressionnantes. Mais encore faut-il assurer la viabilité et les améliorer encore. Nous avons un besoin urgent de vaccins nouveaux ou améliorés pour faire obstacle aux ravages intolérables, en termes de morbidité et de mortalité, causés par des maladies comme le paludisme, la tuberculose ou le SIDA. Il est essentiel de maintenir les investissements pour réaliser des progrès décisifs dans la Recherche-Développement (R&D) consacrée à ces vaccins de nouvelle génération.

De grands efforts vont être nécessaires, au cours des mois et des années à venir, pour faire en sorte que, pendant la crise financière et économique qui sévit actuellement dans le monde, les acquis difficilement obtenus en matière de vaccination soient protégés, et le développement de nouveaux vaccins qui pourraient sauver chaque année encore des millions de vies ne ralentisse pas.

L'expérience des crises économiques précédentes montre qu'elles peuvent conduire les pouvoirs publics à réduire les dépenses sociales, faire reculer l'aide internationale au développement, accroître la pauvreté et multiplier les décès parmi les moins de cinq ans.

Il ne faut plus que cela se reproduise.

Les objectifs à atteindre au niveau mondial n'ont pas changé. La pauvreté, la maladie,

les décès prématurés n'ont pas disparu. L'équité et la justice sociale ne sont pas encore assurées. Ce sont des promesses qu'il faut tenir.

Le présent rapport en appelle aux gouvernements et aux donateurs pour qu'ils maintiennent et accroissent le financement qu'ils accordent à la vaccination afin que les progrès accomplis jusqu'ici dans la réalisation des objectifs mondiaux puissent être poursuivis. Il y aura un prix à payer si cet appel n'est pas entendu et il se paiera en vies d'enfants.



Margaret Chan
Directeur général
OMS



Graeme Wheeler
Directeur général
Groupe de la Banque
mondiale



Ann M. Veneman
Directrice générale,
UNICEF

Résumé d'orientation

Considérations générales

Depuis le Sommet du Millénaire en 2000, la vaccination est venue occuper l'avant-scène, s'affirmant comme l'un des moteurs des efforts déployés en vue de la réalisation des objectifs du Millénaire pour le développement (OMD) – notamment celui qui consiste dans la réduction de la mortalité des enfants de moins de cinq ans (OMD 4).

Les enfants auxquels s'étend désormais la couverture vaccinale sont plus nombreux que jamais : plus de 100 millions chaque année durant la période 2005-2007. En outre, adolescents et adultes bénéficient de plus en plus de la protection qu'elle confère contre des maladies de l'âge adulte comme la grippe, la méningite et les cancers.

Les pays en développement ont davantage de vaccins à leur disposition et le nombre de vies sauvées va s'accroissant. Pour la première fois, depuis qu'on établit des statistiques, le nombre d'enfants qui meurent chaque année est passé sous la barre des 10 millions – un résultat dont on est redevable à une meilleure accessibilité à l'eau potable, à l'extension de la couverture vaccinale et à la mise en œuvre intégrée des interventions sanitaires essentielles.

Il y a davantage de vaccins en cours de développement et d'autres en sont déjà au stade des essais cliniques, faisant de cette décennie la plus productive pour ce qui est du développement de nouveaux vaccins. Des montages financiers novateurs permettent de mobiliser des fonds plus importants en faveur de la vaccination. En outre, des efforts accrus sont déployés en termes de créativité, de connaissances et de savoir-faire technique - sous la forme de partenariats entre secteur public et secteur privé - dans le but de faciliter le progrès vers la réalisation des objectifs mondiaux liés à la vaccination.

Pourtant, en dépit des avancées extraordinaires obtenues dans la progression de la vaccination juvéno-infantile au cours de la décennie écoulée, 24 millions

d'enfants – soit près de 20% des enfants qui naissent chaque année – n'ont pas reçu en 2007 la totalité des vaccins prévus pendant la première année de vie. Parvenir jusqu'à ces enfants vulnérables – qui, généralement, sont ceux qui vivent dans des zones rurales écartées et mal desservies, les quartiers défavorisés des agglomérations urbaines, des Etats fragiles ou des zones de conflit – est essentiel si l'on veut que les OMD soient réalisés de manière équitable.

En réaction à cet état de choses, un important mouvement se déploie au niveau mondial pour faire en sorte que les enfants difficiles à atteindre – vivant pour la plupart en Afrique ou en Asie – puissent être vaccinés. Parallèlement, de nouvelles initiatives sont prises afin d'accélérer la mise au point et la distribution de nouveaux vaccins salvateurs.

L'enjeu est d'importance. Selon les estimations de l'OMS, si tous les vaccins dont on dispose actuellement contre les maladies de l'enfant étaient largement adoptés et que tous les pays puissent amener leur couverture vaccinale à 90% en moyenne dans le monde, on pourrait d'ici 2015 éviter deux millions de décès supplémentaires chez les moins de cinq ans. Les conséquences en seraient considérables pour la réalisation de l'OMD 4, à savoir faire reculer des deux-tiers la mortalité juvénile entre 1990 et 2015. Cela permettrait également une réduction importante de la charge de morbidité et d'invalidités imputable aux maladies évitables par la vaccination et contribuerait à améliorer la santé et le bien-être des enfants tout en réduisant les dépenses d'hospitalisation.

Mais les objectifs mondiaux une fois atteints, encore faudra-t-il évaluer ce succès à l'aune d'un autre critère: la question de savoir si ces résultats sont susceptibles de s'inscrire dans la durée. Une ossature solide est mise en place: renforcement des systèmes de santé et des programmes de vaccination, création de nouveaux partenariats entre secteur public et secteur privé pour le développement de vaccins, nouveaux montages financiers à long terme, stratégies de distribution novatrices et durables, amélioration des stratégies de sensibilisation et de communication – pour

éviter de sacrifier à des gains immédiats des progrès qui doivent s'inscrire dans le long terme.

Il faudra aussi assurer la continuité de l'investissement pour accélérer la recherche sur les vaccins dont on a un urgent besoin : contre des maladies comme le paludisme, la tuberculose et le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) qui, à elles seules, provoquent chaque année plus de quatre millions de décès et représentent une forte charge de morbidité, surtout dans les pays en développement.

La présente édition de *Vaccins et vaccination* : la situation dans le monde est consacrée aux principaux développements intervenus depuis 2000. Dans la première partie (chapitres 1 à 5) sont abordés les effets que la vaccination peut avoir sur les efforts déployés pour réaliser les OMD, notamment celui d'entre eux qui consiste à réduire la mortalité chez les moins de cinq ans. Après un exposé du développement et de l'utilisation des vaccins ainsi que des garde-fous mis en place pour en garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité, sont évoquées les difficultés qui font obstacle à la réalisation des objectifs mondiaux liés à la vaccination avec également un bilan des progrès enregistrés jusqu'ici. Faisant suite à une analyse portant sur le coût du changement d'échelle qu'exige la réalisation de ces objectifs, le rapport indique quels efforts sont encore à consentir pour assurer la viabilité à long terme des résultats obtenus. Enfin, le rapport évoque les changements auxquels on peut s'attendre après 2015 dans le paysage vaccinal.

La deuxième partie passe en revue la vingtaine ou plus de maladies évitables par la vaccination et analyse les progrès réalisés depuis 2000 grâce à l'action menée pour protéger les populations contre ces maladies par la vaccination.

Vaccination et développement humain

Le chapitre 1 donne un aperçu des progrès réalisés au cours de la décennie écoulée en matière de vaccins et de vaccination avec, en toile de fond, un paysage en évolution tant sur le plan sanitaire qu'à l'égard du développement.

En septembre 2000, les dirigeants de plus de 190 pays ont signé la Déclaration des Nations Unies pour le millénaire par laquelle la communauté internationale s'est engagée à réaliser huit objectifs de développement portant sur la réduction de la pauvreté et l'amélioration du développement humain. L'un de ces objectifs est de parvenir à une réduction massive des décès chez les enfants de moins de cinq ans – à savoir faire chuter des deux-tiers le taux de mortalité de ces enfants entre 1990 et 2015. Les efforts consentis pour atteindre ces objectifs portent majoritairement sur les pays en développement où l'on dénombre plus de 90% des décès chez les enfants de cette classe d'âge.

En 2005, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) ont publié un document intitulé *Vaccination dans le monde : vision et stratégie* (GIVS) pour la décennie 2006-2015. Essentiellement motivée par la nécessité d'assurer un accès équitable aux vaccins et à la vaccination, cette stratégie définit les mesures que les acteurs de la vaccination devront prendre pour contribuer à la réduction ciblée de la mortalité qui figure dans les OMD. La mise en œuvre de cette stratégie va devoir s'articuler autour de quatre volets principaux, à savoir : protéger un nombre plus important de personnes ; introduire des vaccins et des technologies nouveaux ; intégrer la vaccination à d'autres composantes du système de santé et procéder à la vaccination dans un contexte mondial d'interdépendance.

Les objectifs mondiaux confèrent aux activités en lien avec la vaccination un caractère d'urgence et ils appellent à un effort renouvelé pour amener à bonne fin, dans la mesure du possible, ce que la GIVS qualifie de « programme de vaccination inachevé ». Les chapitres qui suivent décrivent les progrès accomplis jusqu'ici en vue de l'achèvement de ce programme et la réalisation des objectifs mondiaux.

Un nouveau chapitre dans le développement des vaccins

Le chapitre 2 met en lumière le grand élan donné au développement des vaccins au cours de la décennie écoulée et il en indique les raisons. Après avoir montré, preuves à l'appui, que l'augmentation du volume des vaccins traditionnels de l'enfant actuellement produits dans les pays en développement est sans précédent, il fait le bilan des progrès réalisés sur le plan de la qualité, de la sécurité d'emploi et de l'efficacité des vaccins.

Dans toute l'histoire du développement des vaccins, c'est la première décennie de ce siècle qui s'est révélée la plus productive. Des vaccins salvateurs ont été mis au point contre la méningite méningococciques, les diarrhées à rotavirus, la grippe aviaire due au virus H5N1, les pneumocoques et le cancer du col de l'utérus provoqué par le papillomavirus humain (PVH).

L'industrie des vaccins traverse actuellement une période nouvelle, marquée par un plus grand dynamisme. Depuis 2000, le marché mondial de ces produits a presque triplé – avec plus de 17 milliards de recettes mi-2008, ce qui en fait l'un des secteurs de l'industrie dont la croissance est la plus rapide. Cette expansion est due en majeure partie aux ventes, réalisées dans les pays industrialisés, de vaccins nouveaux et plus coûteux qui représentent plus de la moitié du montant total des ventes de vaccins dans l'ensemble du monde.

L'élan que connaît depuis peu le développement de nouveaux vaccins s'explique en grande partie par trois facteurs d'importance déterminante: le recours à des techniques de fabrication novatrices, l'appui croissant apporté par les partenariats conclus à cette fin entre le secteur public et le secteur privé et enfin des ressources et des montages financiers d'un genre nouveau (voir chapitre 4).

Parallèlement, la contribution des fabricants des pays en développement à la

production des vaccins traditionnels de l'enfant a connu une croissance sans précédent. Globalement, la demande de ces vaccins traditionnels s'est également accrue depuis 2000, en partie pour répondre aux besoins massifs des grandes initiatives qui ont été prises en vue d'éradiquer la poliomyélite et de réduire la charge de morbidité que représentent la rougeole et le tétanos néonatal et maternel.

Depuis le début des années 1990, le marché des vaccins a évolué. Les vaccins utilisés dans les pays en développement et les pays industrialisés étant de plus en plus différents, le nombre de producteurs ayant reculé dans les pays industrialisés et la capacité de production ayant été réduite pour éviter la surproduction, il s'en est suivi une crise des approvisionnements qui a débuté fin 1990. Face à cette situation, l'UNICEF, qui fournit des vaccins à plus de la moitié (55%) des enfants de la planète, a mis en place une stratégie pour la sécurité vaccinale qui vise à assurer un approvisionnement ininterrompu et durable en vaccins abordables et de qualité garantie. Si est vrai que cette stratégie a permis de contrer avec succès le fléchissement des livraisons de vaccins à l'UNICEF, cette organisation ne peut toujours se fournir qu'après d'un nombre limité de producteurs et une vigilance sans faille est donc de rigueur.

Veiller à l'innocuité, à l'efficacité et à la bonne qualité des vaccins est un élément clé du développement et de l'usage de ces produits. Cela commence dès les « premiers balbutiements » du vaccin, généralement au laboratoire, avec des tests d'innocuité et d'efficacité portant sur ses constituants. Viennent ensuite les essais cliniques sur des sujets humains, puis, une fois obtenue l'autorisation de mise sur le marché, les contrôles se poursuivent sous la forme de tests effectués sur les divers lots après commercialisation afin de vérifier la constance du processus de fabrication. Parallèlement à ces contrôles, s'exerce une surveillance à la recherche de tout événement indésirable potentiellement attribuable au vaccin.

L'autorisation de mise sur le marché, c'est-à-dire l'autorisation de l'usage chez l'Homme, constitue l'étape la plus importante de ce processus. L'organisme officiel

qui accorde cette autorisation – c'est-à-dire *l'organisme national de réglementation* – constitue l'instance arbitrale qui détermine si les normes en vigueur ont été suffisamment respectées pour que la qualité du vaccin soit assurée.

Tous les pays industrialisés disposent d'un système fiable de réglementation des vaccins qui fonctionne de manière satisfaisante, mais seulement un quart environ des pays en développement en possèdent un. Sous l'égide de l'OMS, la communauté sanitaire internationale a pris une série d'initiatives afin de faire en sorte que les vaccins utilisés dans les programmes nationaux de vaccination soient «de qualité garantie». Ces initiatives comportent notamment un système de préqualification – c'est-à-dire de préselection - mis en place par l'OMS pour conseiller les organismes d'achat des Nations Unies quant à l'acceptabilité de principe des vaccins qu'ils sont susceptibles d'acquérir et elles portent également sur les dispositions à prendre pour que chaque pays puisse se doter d'un organisme ou autorité national de réglementation qui soit fiable et fonctionne de manière satisfaisante.

Vaccination: pour le bon usage des vaccins

Le chapitre 3 met en lumière les résultats obtenus en matière de vaccination au cours de la décennie écoulée et, s'agissant d'étendre la vaccination à un plus grand nombre de personnes, de renforcer la couverture vaccinale au niveau du district et de parvenir jusqu'aux enfants difficiles d'accès encore non vaccinés, il fait le bilan des efforts consentis et des difficultés qui subsistent. Quelques éléments essentiels d'un programme efficace de vaccination sont également exposés.

Au cours de la dernière décennie, les programmes de vaccination ont ajouté aux six vaccins initiaux – diphtérie, tétanos, coqueluche, rougeole, poliomyélite et tuberculose – un certain nombre de vaccins nouveaux ou encore sous-utilisés. Il s'agit de vaccins contre l'hépatite B, les infections à *Haemophilus influenzae* type b (Hib), les oreillons, les pneumocoques, les rotaviroses et la rubéole – avec, en

plus, dans les pays où ils sont nécessaires, des vaccins contre la fièvre jaune et l'encéphalite japonaise.

On estime que la vaccination permet d'éviter chaque année 2,5 millions de décès d'enfants, mais malgré ce succès, des millions d'enfants vivant dans des pays en développement – près de 20% du total annuel des naissances – ne reçoivent pas la totalité des vaccinations prévues au cours de leur première année de vie.

Pour parvenir à vacciner ces enfants, il va falloir surmonter un certain nombre d'obstacles importants qui freinent les progrès. L'un d'entre eux, et non des moindres, tient à la faiblesse du système de santé de beaucoup de pays en développement. La difficulté de distribuer les vaccins par le canal d'une infrastructure et d'un système de soutien logistique souvent surchargés en constitue un deuxième. Un troisième obstacle est dû à l'incompréhension de l'importance des vaccins – notamment parmi les populations les plus défavorisées – à quoi s'ajoute le fait que l'accès aux services de vaccination ne fait pas l'objet d'une demande très active. Au nombre de ces obstacles au progrès, il faut aussi compter la menace que représentent les rumeurs fallacieuses ou infondées qui courent au sujet de la sécurité d'emploi des vaccins, et c'est également le cas de l'insuffisance prévisible des fonds nécessaires à la réalisation des objectifs mondiaux liés à la vaccination (voir le chapitre 4).

On s'efforce actuellement de surmonter les obstacles à l'extension de la couverture vaccinale en menant des campagnes de vaccination et d'élargir l'action en allant au devant des groupes de population mal desservis par les programmes de vaccination systématique. En outre, des initiatives particulières, comme le projet *Optimize*, ont été prises afin d'aider les pays à maîtriser la complexité de plus en plus grande de la logistique (s'agissant par exemple de la distribution et du stockage des vaccins) sur laquelle s'appuient les opérations de vaccination.

La stratégie « Atteindre chaque district » appelée également ACD ou RED (son sigle en anglais) a pour but de renforcer les services de vaccination au niveau du district

en encourageant les responsables districaux de la vaccination à se conformer aux principes des « bonnes pratiques », qui consistent, par exemple, à rechercher les problèmes qui existent au niveau local et à les résoudre, à organiser périodiquement des opérations de vaccination en périphérie ou encore à faire participer la communauté au bon fonctionnement des services de vaccination.

Une autre stratégie consiste à intégrer les opérations de vaccination aux autres prestations du système de santé. Chaque contact entre un agent de santé et un enfant ou sa mère dans un centre de soins est l'occasion de vérifier l'état vaccinal et le cas échéant, de procéder à une vaccination. Inversement, une équipe de vaccinateurs qui vient vacciner les enfants d'une collectivité peut également distribuer des médicaments, des moustiquaires pour éviter le paludisme et autres produits médicaux ou procéder à diverses interventions sanitaires.

La participation de la communauté est essentielle pour accroître la couverture vaccinale. Sensibiliser la population aux effets bénéfiques de la vaccination et l'amener à les revendiquer est un élément essentiel de tout programme actif de vaccination. Il importe toutefois de veiller à être effectivement en mesure de satisfaire cette revendication.

La mise à disposition de nouveaux vaccins contre les pneumocoques et les rotaviruses ne devrait guère tarder à avoir un effet majeur sur les efforts qui sont déployés dans le monde pour faire reculer la mortalité juvéno-infantile (OMD 4), prévenir les maladies et, dans le cas des pneumocoques, éviter les invalidités. Parallèlement, la vaccination contre ces maladies fournit une excellente occasion de faire activement campagne pour la prévention et le traitement de la pneumonie infantile et de la diarrhée qui, à elles seules, sont responsables de plus d'un tiers des décès chez les moins de cinq ans.

La surveillance et le suivi sont les pierres angulaires des programmes de vaccination et jouent un rôle essentiel dans la planification, la fixation des priorités et la

mobilisation des ressources ainsi que dans le suivi de la charge de morbidité et de ses tendances, ou encore dans l'évaluation de l'impact des programmes de lutte contre la maladie et des progrès accomplis eu égard à la réalisation des objectifs mondiaux. Depuis 2000, devant la multiplication des initiatives de vaccination s'appuyant sur des statistiques (comme la stratégie ACD par exemple) et la nécessité de disposer de données de morbidité pour pouvoir contrôler en continu l'impact des nouveaux vaccins, un renforcement de la surveillance et du suivi s'impose à tous les niveaux.

Les systèmes de surveillance des maladies devraient également permettre d'être averti suffisamment tôt d'une flambée imminente ou en cours. Le Règlement sanitaire international révisé, qui est entré en vigueur en 2007, demande aux Etats Membres de l'OMS d'établir et de maintenir les « principales capacités » (ou plus exactement les capacités essentielles) requises pour la surveillance au niveau local, intermédiaire et national.

Au cours de la décennie écoulée, des progrès ont été réalisés dans la mise sur pied ou l'amélioration de systèmes de surveillance portant sur les maladies évitables par la vaccination. On peut citer, à titre d'exemple d'un système particulièrement performant, le réseau de surveillance de la poliomyélite qui permet la détection rapide des cas dans le monde entier et qui, dans certains pays, a été étendu à d'autres maladies comme la rougeole, le tétanos néonatal, la fièvre jaune et d'autres affections évitables par la vaccination.

Dans l'intervalle, alors que la couverture vaccinale augmentait et que l'incidence des maladies évitables par la vaccination reculait – notamment dans les pays industrialisés – on s'est inquiété des effets secondaires possibles de certains vaccins.

Veiller à ce que les vaccins soient fabriqués, utilisés et testés conformément aux normes admises au niveau international constitue l'un des volets des mesures qui sont prises pour réduire la probabilité d'événements indésirables imputables aux vaccins (voir le chapitre 2). L'autre volet consiste à mettre en place un système

efficace de surveillance et de contrôle après mise sur le marché qui soit capable de repérer et de vérifier rapidement les rumeurs ou les rapports qui attribuent la survenue d'événements indésirables à l'emploi de tel ou tel vaccin.

La plupart des pays industrialisés sont dotés d'un système de ce genre, mais les pays en développement manquent des ressources et de l'expérience nécessaires. Pour résoudre ce problème, l'OMS a créé un Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, composé d'experts indépendants chargés d'évaluer les rapports et les rumeurs concernant la sécurité d'emploi des vaccins et d'apporter des réponses. En outre, l'OMS a créé en 2009 un réseau mondial pour la surveillance après mise sur le marché des nouveaux vaccins préqualifiés nouvellement introduits dans les programmes de vaccination.

Investir dans la vaccination

Le chapitre 4 examine les coûts qu'a entraînés le passage de la vaccination à l'échelle supérieure depuis l'année 2000 et il examine quelle a été la réaction des sources de financement tant nouvelles qu'existantes.

De toutes les interventions sanitaires, la vaccination est l'une de celles dont le rapport coût-efficacité est le plus favorable, mais on peut se demander ce qu'elle coûte réellement et si l'investissement en vaut la peine. Au cours des années 1980, les dépenses annuelles totales des pays en développement au titre de la vaccination étaient estimées à US\$ 3,50 – 5,00 en moyenne par naissance vivante. En 2000, ces dépenses n'avaient que faiblement augmenté, passant à environ US\$ 6,00 par naissance vivante. Depuis cette date, grâce à l'aide financière accordée par l'Alliance GAVI (anciennement Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination), nombre de pays en développement ont pu renforcer leurs systèmes de vaccination systématique et adopter des vaccins sous-utilisés comme les vaccins contre l'hépatite B, les infections à Hib et la fièvre jaune. Sans surprise, les dépenses au titre de la vaccination ont recommencé à augmenter.

On prévoit que d'ici 2010, le coût moyen de la vaccination d'un enfant devrait atteindre environ US\$ 18,00 par naissance vivante. Au-delà de cette date, l'augmentation de la couverture vaccinale par de nouveaux vaccins tels que les vaccins antipneumococcique et antirotavirus – nécessaire pour atteindre les objectifs du Millénaire pour le développement et ceux de la GIVS – devrait vraisemblablement faire passer ce coût à plus de US\$ 30,00 par naissance vivante.

Plusieurs facteurs expliquent cette augmentation du coût. En premier lieu, les vaccins nouveaux ou sous-utilisés sont plus chers que les vaccins traditionnels, même si l'extension du marché et l'accroissement de la demande devraient en faire baisser le prix. Un second facteur tient au fait que l'augmentation de la demande de vaccins exerce une pression considérable sur les circuits de production et d'approvisionnement, ce qui nécessite l'agrandissement des entrepôts et une distribution plus fréquente. En troisième position viennent les coûts « occultes » de l'adoption d'un nouveau vaccin par un programme national de vaccination, par exemple le coût de la formation du personnel, de l'information du public ou encore de l'extension des activités de surveillance et de suivi. Enfin, quatrième élément, il y a aussi l'augmentation du coût due à la fourniture de services de vaccination aux enfants d'accès difficile.

Atteindre les objectifs fixés par la GIVS revient à faire bénéficier les enfants d'une protection contre 14 maladies – diphtérie, coqueluche, tétanos, rougeole, poliomyélite, tuberculose, hépatite B, infections à Hib, rubéole, méningocoques, pneumocoques, rotavirus et (le cas échéant) encéphalite japonaise et fièvre jaune. Si tous les pays vaccinent 90% de leurs enfants de moins de cinq ans contre ces maladies, on estime que deux millions de décès pourront ainsi encore être évités dans cette classe d'âge – une contribution majeure à la réalisation de l'OMD 4.

Dans une analyse publiée en 2008, l'OMS et l'UNICEF ont estimé à combien reviendrait la réalisation des objectifs de la GIVS entre 2006 et 2015 dans 117 des Etats Membres de l'OMS classés comme pays à revenu faible ou à revenu

intermédiaire de la tranche inférieure. La facture totale se monterait à US\$ 76 milliards, dont 32 milliards pour les pays dont le revenu national brut (RNB) par habitant est inférieur à US\$ 1000 (pour 2006). Ces pays ont droit à un financement par l'Alliance GAVI et ils ont bénéficié d'une aide pour introduire des vaccins sous-utilisés ou des vaccins nouveaux dans leurs programmes avec, en outre, un soutien pour le renforcement de leurs systèmes de vaccination.

Cet investissement en vaut-il la peine? Les données relatives au rapport coût-efficacité de la vaccination permettent de répondre par l'affirmative. L'éradication de la variole dans le monde, par exemple, qui a coûté US\$ 100 millions sur dix ans jusqu'en 1977, a permis d'économiser depuis cette époque US\$ 1,3 milliards par an en frais de prévention et de traitement.

Outre la part importante qu'elles prennent dans la mortalité juvéno-infantile, les maladies évitables par la vaccination sont également une cause majeure de morbidité et d'invalidités de longue durée chez l'enfant, aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en développement. La prévention de la poliomyélite paralytique chez des centaines de milliers d'enfants depuis qu'a été prise l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) est un exemple classique de prévention d'une grave invalidité.

En ce qui concerne les nouveaux vaccins, on a montré que le vaccin antipneumococcique avait permis de réduire de 39% les hospitalisations pour une pneumopathie d'étiologie quelconque. Parmi les enfants qui survivent à une méningite à pneumocoques, nombreux sont ceux qui conservent une invalidité de longue durée. De même, on a constaté que la vaccination contre les rotaviroses avaient permis de réduire de 95% les visites au dispensaire et les hospitalisations pour diarrhée rotavirale.

Ainsi, même si les résultats obtenus sur le plan de la mortalité juvéno-infantile légitiment à eux seuls la vaccination des enfants dans les pays en développement, la régression des invalidités de longue durée et les économies réalisées en frais

de visites au dispensaire et en frais d'hospitalisation vont plus loin encore dans la justification de sa pratique chez les enfants de tous les pays.

La vaccination a d'autres avantages d'une grande portée indépendamment de ses effets positifs sur la santé de l'individu et de la communauté. Une étude récente effectuée par une équipe appartenant à l'Ecole de santé publique de l'Université de Harvard a révélé qu'en maintenant les enfants scolarisés et en bonne santé, la vaccination contribue à augmenter l'espérance de vie et le temps consacré à des activités productives – contribuant ainsi à faire régresser la pauvreté (OMD 1).

Qui paie la facture et de quelle manière? En 2007, les 193 Etats Membres de l'OMS ont financé leurs vaccins à hauteur de 71% en moyenne (33% dans le cas des pays à faible revenu). Parmi tous ces pays, 86% ont indiqué avoir une ligne budgétaire distincte pour les vaccins dans leurs comptes nationaux – mesure qui est motivée par l'augmentation de l'enveloppe budgétaire allouée aux vaccins et à la vaccination et par un engagement à long terme en faveur de la vaccination. D'après l'analyse des coûts à laquelle elles se sont livrées, l'OMS et l'UNICEF estiment que les gouvernements nationaux supporteront les coûts de la vaccination à hauteur de 40% au cours de la période 2006–2015.

Depuis 2000, le financement de la vaccination par des sources multilatérales, bilatérales et autres a augmenté de 13% (sans correction de l'inflation). Parallèlement, il y a eu une évolution dans la manière dont les fonds sont distribués et utilisés. Au niveau mondial, un certain nombre de donateurs bilatéraux ont de plus en plus recours à l'Alliance GAVI pour assurer la distribution des fonds. Au niveau des pays, on a abandonné l'approche par projets au profit de systèmes de financement de portée plus large destinés à soutenir le secteur sanitaire dans son ensemble.

Le système de santé en général et le système de vaccination en particulier tirent un bénéfice substantiel des initiatives ciblées de vaccination comme l'IMEP. Une part importante des investissements consacrés à l'éradication de la poliomyélite a été

utilisée pour renforcer la vaccination systématique et le système de santé en général ainsi que pour réaliser les objectifs de la GIVS.

Ces dernières années, plusieurs partenariats novateurs ont été établis entre le secteur public et le secteur privé et de nouveaux montages financiers ont été créés dans le but d'assurer un soutien financier extérieur prévisible et durable qui permette aux pays d'atteindre les objectifs mondiaux en matière de vaccination. L'Alliance GAVI est un partenariat sanitaire mondial associant secteur public et secteur privé qui apporte un soutien aux pays dont le revenu national par habitant est inférieur à US\$ 1000, afin de leur permettre de renforcer leur systèmes de santé et de vaccination, d'améliorer la couverture par la vaccination systématique et d'adopter des vaccins nouveaux ou sous-utilisés. Fin 2008, l'Alliance avait reçu une somme totale d'US\$ 3,8 milliards en liquide ou sous forme d'annonces de contributions de la part de donateurs publics ou privés et elle avait versé un montant d'US\$ 2,7 milliards aux pays remplissant les conditions pour être subventionnés. Au cours de la période allant jusqu'à l'année 2015, on estime que l'Alliance va manquer d'US\$ 3 milliards sur le montant total de 8,1 milliards nécessaire pour assurer intégralement le financement de son programme.

Pendant sa première phase d'activité (2000-2005), l'Alliance s'est attachée à faire adopter des vaccins nouveaux ou sous-utilisés (comme les vaccins contre l'hépatite B, les infections à Hib et la fièvre jaune). Au cours de la deuxième phase (2006- 2015), elle étendra son financement à de nouveaux vaccins (antirotavirus et antipneumococcique). Par ailleurs, le conseil de l'Alliance a accepté l'éventualité d'un financement ultérieur portant sur un ensemble de vaccins à proposer aux pays, au nombre desquels les vaccins contre le papillomavirus humain, l'encéphalite japonaise, la rubéole et la fièvre typhoïde.

Pour apaiser les craintes au sujet de la viabilité de ce financement, tous les pays qui reçoivent un soutien financier de la part de l'Alliance GAVI ont été priés de préparer un plan pluriannuel complet de vaccination désigné par le sigle anglais cMYP. En 2007, l'Alliance a mis en place un nouveau système de co-financement qui impose

aux pays de prendre progressivement à leur charge une part croissante du coût de leurs nouveaux vaccins, calculée en fonction de leur revenu national brut par habitant. Fin 2008, 30 pays avaient commencé à utiliser ce système pour couvrir les frais de l'introduction du vaccin pentavalent DTC–Hépatite B–Hib et des vaccins antirotavirus et antipneumococcique.

La Facilité internationale de financement pour la vaccination (IFFIm) est une nouvelle source de financement d'un caractère novateur qui consiste à émettre, sur le marché international des capitaux, des obligations sur la base d'engagements à long terme et juridiquement contraignants pris par les donateurs. La vente de ces obligations permet de dégager des liquidités que l'Alliance GAVI peut utiliser pour financer les programmes. Début 2008, des investisseurs du monde entier avaient souscrit des obligations pour un montant d'US\$ 1,2 milliards.

Au nombre des autres mécanismes financiers novateurs figure le système de Garantie de Marché (AMC) – une nouvelle manière d'assurer le financement de l'action de santé publique qui vise à accélérer la mise au point et la fabrication de vaccins destinés aux pays en développement. Conçu en 2005 par le Center for Global Development (Centre pour le développement mondial), un système pilote d'engagement d'achat à terme pour le vaccin antipneumococcique a été lancé en 2007 par les gouvernements du Canada, de la Fédération de Russie, de l'Italie, de la Norvège et du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord ainsi que par la Fondation Bill & Melinda Gates, l'Alliance GAVI et la Banque mondiale avec un investissement d'US\$ 1,5 milliards.

La bonne nouvelle, c'est que l'on investit davantage dans la vaccination et la projection des tendances indique que cette croissance va se poursuivre à l'avenir. Mais si la croissance n'est pas au rendez-vous, le financement ultérieurement escompté de la part des gouvernements et des donateurs ne sera pas suffisant pour assurer la pérennité des avancées déjà obtenues dans la progression vers les objectifs de la GIVS et les OMD. Comme l'indique en substance l'analyse effectuée

en 2008 par l'OMS et l'UNICEF, le véritable enjeu sera de savoir dans quelle mesure les gouvernements et la communauté internationale au sens large vont assumer jusqu'en 2015 les rôles et les responsabilités qui sont les leurs dans le financement et la réalisation des objectifs de la GIVS.

Une vision de l'avenir

Le chapitre 5 invite le lecteur à se projeter dans l'avenir et s'interroge sur l'évolution possible du panorama de la vaccination d'ici 2020.

En 2020, les stratégies mises en place en vue d'atteindre les OMD devraient avoir permis de ramener la mortalité des moins de cinq ans à un taux plus bas que jamais. La poliomyélite devrait être éradiquée et la rougeole éliminée dans tous les pays. Le tétanos néonatal et maternel ne devrait plus faire autant de ravages parmi les nourrissons et les mères et des vaccins encore sous-utilisés aujourd'hui comme ceux qui protègent contre les infections à Hib, l'hépatite B et la fièvre jaune devraient avoir éloigné la menace mortelle que ces maladies font peser sur le monde. L'utilisation de nouveaux vaccins contre les maladies dues aux pneumococcies, aux rotavirus, aux méningococcies et aux papillomavirus pourraient avoir inspiré une série de nouveaux objectifs internationaux, plus ambitieux, pour la santé et le développement. Peut-être aura-t-on également mis au point des vaccins susceptibles de renverser la situation face au paludisme, à la tuberculose et au SIDA.

D'ici une décennie ou à peu près, il y aura de plus en plus de pays en développement utilisant les nouveaux vaccins mis sur le marché. Certains d'entre eux – comme le vaccin anti-papillomavirus – seront administrés aux adolescentes; d'autres – comme le vaccin antigrippal – le seront aux adultes. Cela étant, on a encore peu de connaissances ou d'expérience concernant la façon d'atteindre les individus appartenant aux classes d'âge plus avancé dans les pays en développement, si ce n'est par le truchement de campagnes de vaccination spéciales. La vaccination

en milieu scolaire est une solution possible, en particulier du fait que la scolarisation progresse dans nombre de ces pays.

On s'attend également à l'apparition de nouveaux systèmes d'administration des vaccins. Il est possible que des dispositifs utilisant des aiguilles soient largement remplacés par de nouvelles techniques comme la pulvérisation d'aérosols dans le nez - qui se pratique déjà pour un vaccin antigrippal - ou les poumons (comme on l'expérimente actuellement avec plusieurs vaccins), l'application de timbres adhésifs cutanés, le dépôt de quelques gouttes sous la langue ou l'ingestion de pilules.

La mise au point de vaccins thermostables de plus en plus nombreux constitue une autre avancée possible. Ces vaccins, quand ils sont fournis avec un dispositif solide du flacon ou de l'ampoule qui indique s'il y a eu exposition du produit à la chaleur, peuvent être utilisés en dehors de la chaîne du froid – ce qui réduit sensiblement la pression subie par cette chaîne et par le reste de la logistique.

D'ici 2020, il est possible que les producteurs des pays en développement aient acquis la capacité de fabriquer eux-mêmes les vaccins de pointe adaptés à leurs besoins propres. En outre, il n'est pas exclu que leur contribution à l'offre mondiale de vaccins les situe sur un pied d'égalité avec les pays industrialisés – ce qui stimulera probablement la concurrence.

Mais le monde devra aussi faire face à de nouveaux défis. En ce début de l'année 2009, partout dans le monde les pays sont confrontés à une récession économique et à une tourmente financière qui menacent de réduire à néant des gains accumulés avec peine. Le changement climatique progresse à grand pas et il va probablement modifier le paysage épidémiologique dans lequel opèrent les vaccins et la vaccination – créant de nouvelles difficultés sur le plan sanitaire.

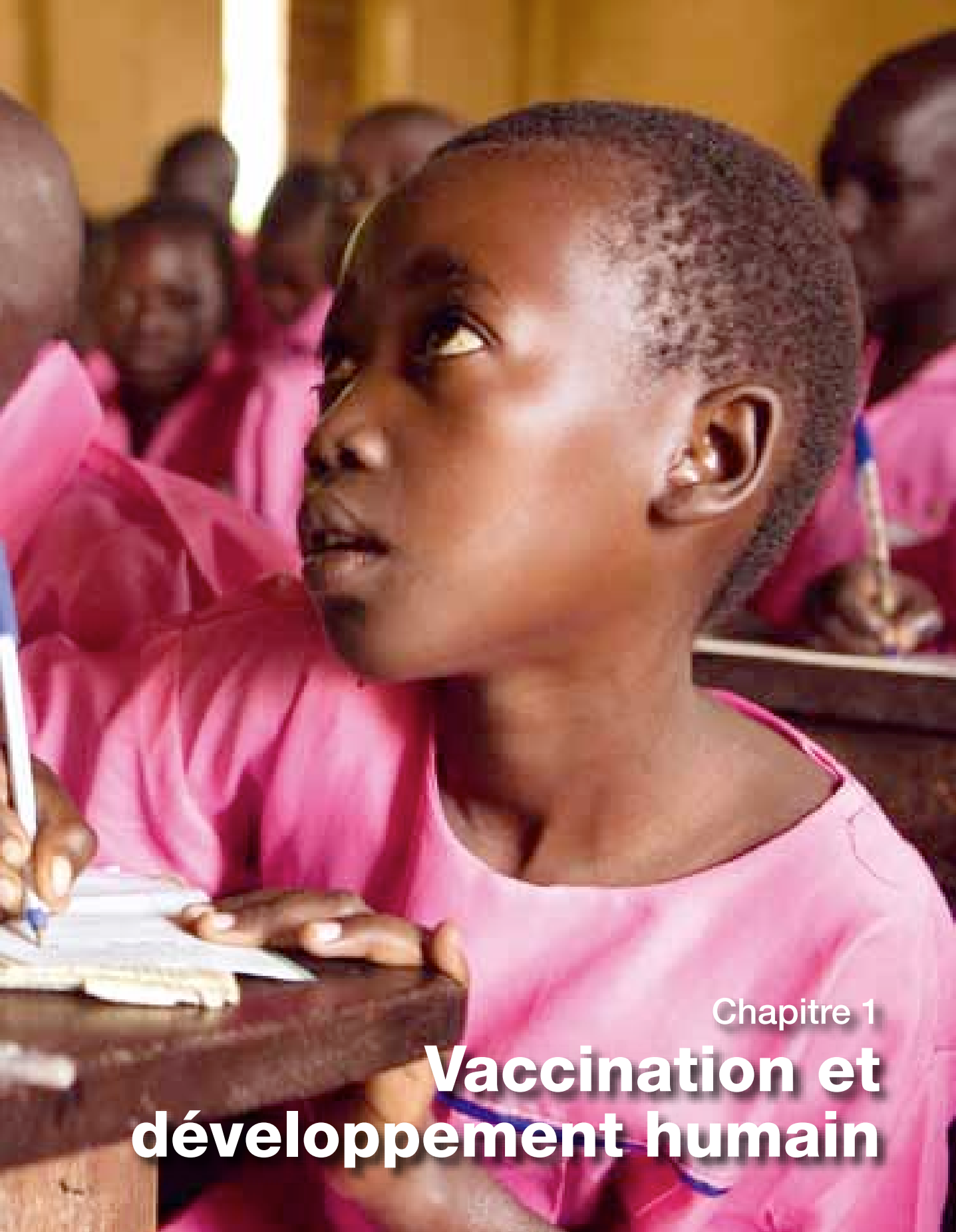
Malgré tout, ce qui émerge de cette perspective d'ensemble, c'est l'optimisme mesuré, l'enthousiasme, l'ardeur et le dévouement de tous les acteurs. Les vaccins peuvent

grandement contribuer à la réalisation des OMD. Eu égard au développement de ces produits, la période actuelle est marquée par le dynamisme et de plus en plus de personnes peuvent bénéficier de la vaccination. Les nouveaux partenariats entre secteur public et secteur privé ainsi que les groupes qui se consacrent au développement des nouveaux produits sont en train de devenir des ressorts importants du développement et de la diffusion des vaccins. En outre, dans les deux prochaines décennies, la demande publique de vaccins et de vaccination va vraisemblablement s'accroître. Dans l'état actuel des choses – et dans un avenir plus lointain – il y a toutes les raisons de penser que la vaccination restera l'un des piliers de l'action de santé publique.

Partie 1 :

Réalisation des objectifs mondiaux : progrès et obstacles





Chapitre 1

Vaccination et développement humain

Messages essentiels

- La vaccination est essentielle pour la réalisation des Objectifs du Millénaire pour le développement (OMD), en particulier celui qui consiste dans la réduction de la mortalité chez les enfants de moins de cinq ans (OMD 4).
- Les vaccins permettent d'éviter la mort de plus de 2,5 millions d'enfants chaque année.
- Les vaccins actuellement disponibles pourraient éviter encore deux autres millions de décès par an chez les enfants de moins de cinq ans.
- L'adoption des nouveaux vaccins antipneumococciques et antirotavirus pourraient faire rapidement sentir leurs effets – en trois à cinq ans – et réduire les ravages causés par la maladie, les invalidités et les décès chez les enfants de moins de cinq ans.
- Plus de 100 millions d'enfants sont vaccinés chaque année avant leur premier anniversaire.
- Il y a encore 24 millions d'enfants de moins d'un an – près de 20% des enfants qui naissent chaque année – qui ne peuvent pas recevoir de vaccins.

Depuis le début du siècle, plusieurs changements positifs se sont produits sur la scène du développement humain. La durée de vie s'est allongée et dans l'ensemble du monde, l'espérance de vie moyenne à la naissance a été portée à 69 ans pour les femmes et à 65 ans pour les hommes (2). Pour la première fois depuis qu'on établit des statistiques, le nombre d'enfants de moins de cinq ans qui décèdent chaque année est passé sous la barre des 10 millions (3). Au sein de la communauté des donateurs, les investissements au titre de la santé ont décollé pour de bon - une tendance qui transparaît dans la constitution de plusieurs grands partenariats mondiaux, comme le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, l'Alliance GAVI et le Partenariat international pour la santé.

Il reste cependant trop de secteurs difficiles où le changement se fait encore attendre. Les inégalités et les iniquités continuent à sévir sans frein partout dans le monde. Quelque neuf millions d'enfants meurent encore chaque année – pour la plupart, dans des pays en développement. La sous-alimentation reste la cause profonde d'environ un tiers de tous les décès juvéno-infantiles. Le SIDA, la tuberculose et le paludisme tuent chaque année plus de quatre millions de personnes appartenant à toutes les classes d'âge. Les infections des voies respiratoires inférieures (pneumopathies, essentiellement) causent plus de quatre millions de décès et les maladies diarrhéiques, plus de deux millions (4). Chaque année, plus d'un demi-million de femmes – habitant presque toutes (99%) des pays en développement – meurent des suites de leur grossesse (5). Et ce ne sont là que quelques exemples.

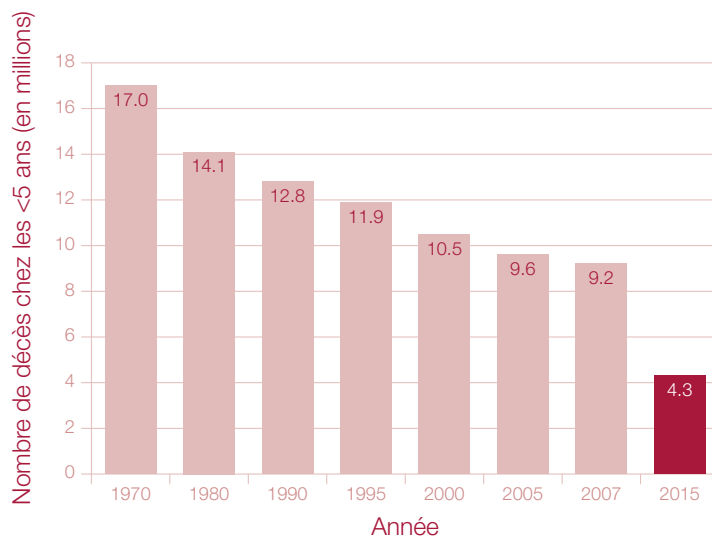
L'année 2000 a marqué un tournant dans la réaction du monde à ces iniquités. En septembre de cette même année, les dirigeants de plus de 190 pays ont signé la Déclaration des Nations Unies pour le millénaire par laquelle la communauté internationale s'est engagée à travailler à l'élimination de la pauvreté, des maladies et des décès prématurés qui maintiennent plus d'un milliard d'individus de cette planète dans des conditions « abjectes et déshumanisantes ». Alléger ce fardeau

inique est l'un des aspects de cette tâche. Réduire la mortalité des enfants de moins de cinq ans en est un autre. Le troisième consiste à débusquer, derrière les indicateurs régionaux ou nationaux prometteurs qui les dissimulent, les îlots de pauvreté, de maladies et de morts évitables qui subsistent parmi certains groupes négligés de la population et à y porter remède.

L'un des huit OMD qui ressortent de la Déclaration du millénaire appelle à une réduction massive des décès chez les enfants de moins de cinq ans, et plus précisément à faire reculer des deux-tiers le taux de mortalité de cette classe d'âge entre 1990 et 2015 (OMD 4). Les efforts déployés pour réaliser cet objectif portent en majorité sur les pays en développement, qui comptent plus de 90% des décès juvénos-infantiles.

Figure 1

Tendances de la mortalité des moins de cinq ans dans le monde



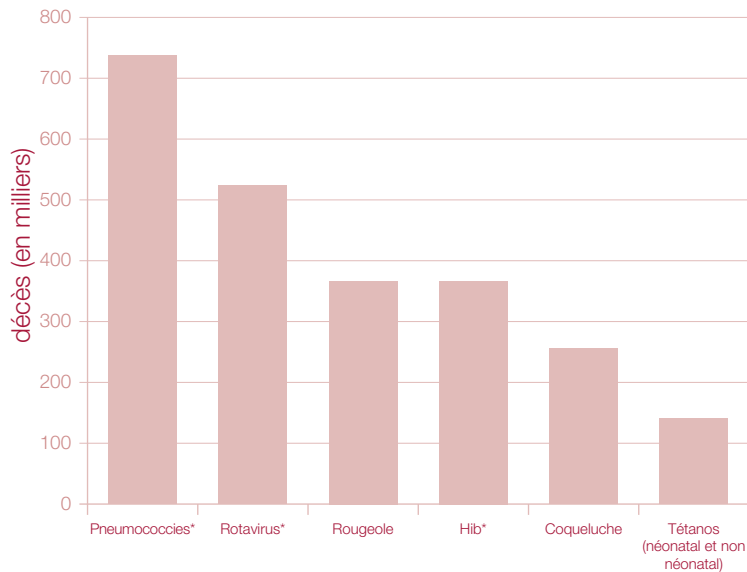
Source: UNICEF, Division des Programmes, 2009

La vaccination joue un rôle essentiel dans la réalisation des OMD, en particulier celui qui consiste à réduire la mortalité des moins de cinq ans (OMD 4). Pour y

parvenir, il faut que les enfants soient plus nombreux, non seulement à recevoir leurs vaccins, mais aussi à recevoir les médicaments qui peuvent les sauver, à être protégés par des moustiquaires, à être scolarisés, à jouir d'un cadre de vie sain ou encore à disposer d'eau potable et d'autres choses essentielles qui sont presque considérées comme allant de soi dans les parties du monde plus favorisées. Il faut également s'attaquer au déséquilibre qui existe dans le monde en ce qui concerne les dépenses de santé, puisque les pays en développement, qui représentent 85% de la population mondiale, ne comptent que pour 12% dans le total mondial de ces dépenses (6).

Figure 2

Principales causes de décès évitables par la vaccination chez les moins de cinq ans, 2004



* OMS/Département Vaccination, vaccins et produits biologiques. Estimations sur les chiffres de la charge mondiale de morbidité, 2004. En ce qui concerne les pneumocoques et Hib, les estimations sont celles de l'année 2000.

Source: (4)

Il s'est toutefois produit un changement qui pourrait mettre gravement en péril les efforts consentis pour combattre les iniquités, les maladies évitables, la mortalité et la pauvreté: il s'agit de l'effondrement des marchés financiers mondiaux survenu durant les derniers mois de 2008 et de la récession économique qui s'est propagée depuis lors à travers le monde. M. Ban Ki-moon, secrétaire-général des Nations Unies, s'est déclaré très préoccupé par l'impact de cette crise « en particulier sur les plus pauvres d'entre les pauvres et par le sérieux revers qu'elle risque d'infliger aux efforts déployés pour atteindre nos principaux objectifs ».

Cela dépendra en grande partie de l'engagement sans faille des gouvernements et de la communauté internationale à maintenir et à poursuivre leur effort pour améliorer la survie des enfants et atteindre les OMD. Maintenant qu'un renouveau d'ardeur et d'enthousiasme imprègne le paysage vaccinal tout entier, le temps est venu de donner plus rapidement leur place aux vaccins salvateurs et aux interventions sanitaires qui leur sont liées dans l'effort mondial en vue d'atteindre les OMD. Parallèlement, il faut faire en sorte que les effets bénéfiques de la vaccination profitent également et de plus en plus aux adolescents et aux adultes et que ceux-ci puissent être protégés contre des maladies de l'âge adulte comme la grippe, la méningite ou les cancers évitables par la vaccination. En outre, il importe d'intensifier l'effort de recherche et de développement pour accélérer la mise au point des vaccins dont on a un urgent besoin pour lutter contre le paludisme, la tuberculose et le SIDA, maladies qui frappent chaque année des millions de gens et qui contribuent à accroître la pauvreté.

Tous les pays ont des programmes nationaux de vaccination et dans la plupart des pays en développement, les enfants de moins de cinq ans reçoivent les vaccins traditionnels recommandés par l'OMS qui protègent contre huit maladies – la tuberculose, la diphtérie, le tétanos (y compris le tétanos néonatal par la vaccination des mères), la coqueluche, la poliomyélite, la rougeole, l'hépatite B et les infections à *Haemophilus influenzae* type B. Ces vaccins permettent d'éviter

chaque année plus de 2,5 millions de décès juvéno-infantiles. Cette estimation repose sur une hypothèse de non vaccination et sur les taux actuels d'incidence et de mortalité chez les enfants non vaccinés (Organisation mondiale de la Santé, Département de la Vaccination, vaccins et des produits biologiques – données non publiées).

Actuellement, plus de 100 millions d'enfants de moins d'un an reçoivent chaque année les trois doses de vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux (DTC) qui sont nécessaires pour les immuniser. Il y en a cependant 24 millions d'autres à qui on ne parvient pas à administrer ces vaccins : en 2007, plus de 10% des enfants de moins d'un an vivant dans des pays en développement n'ont même pas reçu une seule dose de vaccin DTC, contre 2% dans les pays industrialisés.

La plupart de ces 24 millions d'enfants incomplètement vaccinés ou non vaccinés du tout vivent dans les pays les plus défavorisés, où une multitude de facteurs se conjuguent pour faire échec aux tentatives en vue d'augmenter le taux de couverture vaccinale : une infrastructure médico-sanitaire fragile ou inexistante, un terrain accidenté, la présence de conflits armés, pour n'en citer que trois. Le reste de ces enfants non vaccinés vit dans des pays qui ne manquent pas de moyens mais pour qui l'acquisition ou le maintien de l'infrastructure et des ressources humaines nécessaires à la vaccination n'est pas une priorité. Les autres sont des enfants réfugiés ou sans-abri, qui sont hors d'atteinte par les services de vaccination systématique. Le fait que ces différents groupes d'enfants restent hors de portée de la vaccination compromet les efforts et les investissements considérables qui sont consacrés à l'extension de l'emploi des vaccins actuellement sous-utilisés (comme les vaccins anti-Hib, anti-hépatite B ou anti-amaril) ou aux grandes offensives contre la maladie, telles que l'éradication de la poliomyélite, la réduction de la mortalité juvéno-infantile due à la rougeole ou l'élimination du tétanos maternel et néonatal.



L'infirmière Justina Munoz Gonzalez sur le point de vacciner la petite Olga Damaris, 4 mois, devant chez elle, à proximité du village isolé de San Pablo, près de Murra, Etat de Nueva Segovia, au Nicaragua.

La bonne nouvelle, c'est que des stratégies sont actuellement mises en œuvre pour lever ces obstacles à la vaccination. Certaines d'entre elles ont pour but de renforcer la capacité des systèmes de santé à prodiguer des soins, notamment sous la forme de vaccinations ; d'autres font appel à des campagnes de vaccination et autres actions de ce genre pour atteindre une population plus nombreuse dans les districts où la couverture vaccinale est faible.

En ce qui concerne la mise au point de vaccins, on a également de bonnes nouvelles. Ainsi, depuis 2000, la situation a changé dans le monde en ce qui concerne l'offre de vaccins. Sur le marché des vaccins, la présence des producteurs des pays en développement commence à se faire nettement sentir avec des conséquences positives perceptibles sur l'accessibilité des prix et la pérennité de l'offre. Les fabricants des pays industrialisés accentuent leur présence dans les pays en développement et ils coopèrent de plus en plus avec les organismes sanitaires internationaux en vue de produire des vaccins spécialement conçus pour les pays en développement et à leur portée sur le plan financier. En outre, le développement de nouveaux vaccins ainsi que les mesures prises pour les faire utiliser dans les pays défavorisés sont largement stimulés par la présence de plus d'une douzaine de partenariats secteur public-secteur privé spécialement créés à cet effet. Et, ce qui est extrêmement encourageant, on assiste, comme sous-produit du nouveau

paysage vaccinal, à un afflux de ressources financières nouvelles et à la mise en place de tout un arsenal de stratégies nouvelles et de montages pour pérenniser et gérer ces ressources. Cette évolution a globalement pour effet de stimuler et de relancer le secteur des vaccins dans tous ses aspects – demande, offre et usage.

Au cours de la dernière décennie, on a mis sur le marché de nouveaux vaccins qui protègent contre trois microorganismes : le pneumocoque, le rotavirus, et le papillomavirus humain. Alors que le papillomavirus humain provoque des décès prématurés dus à des cancers qui surviennent à l'âge adulte, les pneumococcies et les diarrhées rotavirales frappent les enfants, entraînant 1,3 millions de décès chez les moins de cinq ans – soit 12% de l'ensemble des décès dans cette classe d'âge – ainsi qu'un taux de morbidité élevé et, dans le cas des pneumococcies, une forte proportion d'invalidités.

Dans une analyse récente (7), l'OMS indique que selon ses estimations, si tous les vaccins dont on dispose actuellement contre les maladies de l'enfant étaient largement adoptés et si tous les pays pouvaient amener leur couverture vaccinale à 90% en moyenne dans le monde, on pourrait d'ici 2015 encore éviter deux millions de décès chez les moins de cinq ans – ce serait là une contribution importante à la réalisation de l'OMD 4. Cette projection repose sur l'estimation de l'effectif prévisible de la future cohorte d'enfants âgés de moins de cinq ans avec une hypothèse de non vaccination et des taux d'incidence et de mortalité chez les enfants non vaccinés qui restent à leur valeur actuelle (données non publiées de l'OMS).

Pour tout pays cependant, la décision d'adopter un nouveau vaccin ne peut pas être prise à la légère : il y a des problèmes de coût, de logistique (locaux de stockage, transport, etc.), de formation du personnel, de pérennisation et d'autres considérations encore. Quoiqu'il en soit, la vaccination – même avec l'adjonction des nouveaux vaccins, plus coûteux – reste, parmi toutes les interventions sanitaires, celle qui offre l'un des meilleurs rapports coût-efficacité. Ce qui pose

problème, c'est de faire utiliser ces vaccins dans les pays où ils sont le plus nécessaires et ce, rapidement.

Face à cette difficulté, l'OMS et l'UNICEF ont publié en 2005 un document intitulé *Vaccination dans le monde: vision et stratégie (GIVS)* pour la décennie 2006-2015 (8).

Encadré 1

La vaccination dans le monde: vision et stratégie (GIVS)

D'ici 2010 au plus tard :

- **Augmenter la couverture.** Les pays parviendront à une couverture vaccinale d'au moins 90% au niveau national et d'au moins 80% dans chaque district ou circonscription administrative équivalente.
- **Réduire mortalité due à la rougeole.** Dans l'ensemble du monde, la mortalité due à la rougeole aura été réduite de 90% par rapport à son niveau de 2000.

D'ici 2015 au plus tard :

- **Pérenniser la couverture.** L'objectif atteint en 2010 en matière de couverture vaccinale aura été pérennisé.
- **Réduire la morbidité et la mortalité.** Dans l'ensemble du monde, la morbidité et la mortalité juvéno-infantiles imputables à des maladies évitables par la vaccination auront été réduites des deux tiers par rapport à leur niveau de 2000.
- **Assurer l'accès à des vaccins de qualité garantie.** Toute personne remplissant les conditions pour être vaccinée dans le cadre d'un programme national de vaccination aura pu recevoir des vaccins de qualité garantie conformément au calendrier national usuel.
- **Adopter de nouveaux vaccins.** Une vaccination au moyen des vaccins nouvellement adoptés aura été proposée à toute la population remplissant les conditions pour les recevoir dans les cinq années suivant l'adoption de ces nouveaux vaccins par les programmes nationaux.
- **Conférer la capacité d'exercer la surveillance et le suivi.** Tous les pays auront acquis à tous les niveaux la capacité d'assurer une surveillance des maladies évitables par la vaccination fondée sur la détection des cas, en s'appuyant le cas échéant

sur des examens de laboratoire pour en avoir confirmation, afin de déterminer avec exactitude la couverture vaccinale et d'utiliser convenablement ces données.

- **Renforcer les systèmes.** Tous les plans nationaux de vaccination auront été élaborés en tant que partie intégrante de plans fixés à l'échelle du secteur pour ce qui concerne les ressources humaines, le financement et la logistique.
- **Assurer la pérennité.** Tous les plans nationaux de vaccination auront été formulés, chiffrés et mis en œuvre de manière à ce que les ressources humaines, le financement et les approvisionnements soient suffisants.

Source: (8)

L'égalité et l'équité sont au cœur de cette façon de voir les choses. La stratégie prônée par la GIVS envisage un monde dans lequel « l'égalité d'accès à la vaccination est assurée à chaque enfant, à chaque adolescent et à chaque adulte » et dans lequel « la solidarité au sein de la communauté mondiale garantit à tous un accès équitable aux vaccins dont ils ont besoin ». La mise en œuvre de cette stratégie s'articule autour de quatre volets principaux : i) protéger un nombre plus important de personnes ; ii) introduire des vaccins et des technologies nouveaux ; iii) intégrer la vaccination à d'autres composantes du système de santé et iv) procéder à la vaccination dans un contexte où santé et développement constituent désormais un système interconnecté et interdépendant à l'échelle planétaire.

Le présent rapport rend compte des efforts déployés depuis 2000 pour mener à bonne fin, dans la mesure du possible, ce que la GIVS qualifie de « programme de vaccination inachevé ». Il est cependant peu probable que ce programme inachevé puisse effectivement être mené à bonne fin car de nouvelles maladies infectieuses vont sans aucun doute faire leur apparition et il faudra donc toujours disposer de nouveaux vaccins, trouver de nouveaux moyens pour surmonter les obstacles à l'utilisation de ces nouveaux produits et par ailleurs, d'autres crises mondiales – comme la débâcle financière dans laquelle a sombré le monde depuis les derniers

mois de 2008 – viendront peut-être menacer la continuité du financement des activités liées à vaccination. Néanmoins, en ce début de l'année 2009 et malgré la récession économique, on reste relativement optimiste dans le monde de la vaccination. Si cet optimisme se révèle justifié, les vaccins et la vaccination auront de bonnes chances de donner corps à leurs potentialités et de contribuer ainsi à faire de ce monde un lieu plus sûr et plus équitable pour tous – pas seulement pour ceux qui y vivent aujourd'hui, mais aussi pour les générations futures.

Encadré 2

Qu'ont les vaccins de si spécial ?

Les vaccins *ont* quelque chose de spécial.

Premièrement, contrairement à d'autres interventions sanitaires, ils aident des individus *en bonne santé* à le rester et par là même, ils contribuent à lever un obstacle majeur au développement humain.

Deuxièmement, ils sont bénéfiques non seulement aux individus mais aussi à la collectivité et même à la population tout entière (l'éradication de la poliomyélite en est un bon exemple).

Troisièmement, la plupart des vaccins ont des effets sur les collectivités et les populations qui se manifestent plus rapidement que ceux des autres interventions sanitaires : entre 2000 et 2007 par exemple, la mortalité due à la rougeole dans le monde a été réduite de 74% (de 750 000 à 190 000 décès (9)). On estime aujourd'hui que les nouveaux vaccins antipneumococciques et antirotavirus pourraient rapidement (en l'espace de trois à cinq ans) réduire la charge élevée de morbidité, d'invalidités (dans le cas des infections à pneumocoque) et de mortalité que l'on observe chez les moins de cinq ans.

Dernièrement, les vaccins, s'ils épargnent des vies, épargnent aussi les finances – selon des données récentes, la vaccination, même au moyen de vaccins d'un prix plus élevé, continue d'être d'un bon rapport qualité-prix (voir le chapitre 4).

Il n'est donc pas surprenant qu'aux Etats-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aient placé la vaccination en tête des dix grandes réalisations du 20^{ème} siècle dans le domaine de la santé publique. De plus, en 2008, un groupe

d'éminents économistes réunis par le Centre pour le consensus de Copenhague – un club de réflexion international qui conseille gouvernements et philanthropes sur la meilleure manière de consacrer des fonds à l'aide et au développement – a placé l'extension de la couverture vaccinale en quatrième place sur une liste de 30 manières financièrement avantageuses de donner davantage de bien-être à la population mondiale (voir le tableau ci-dessous).

Tableau : Les dix solutions les plus financièrement avantageuses pour résoudre les principaux problèmes mondiaux, Consensus de Copenhague 2008

Solution	Problème
1 Suppléments de micronutriments pour enfants (vitamine A et zinc)	Malnutrition
2 Agenda de Doha pour le développement	Echanges commerciaux
3 Enrichissement de la nourriture en micronutriments (fer et sel iodé)	Malnutrition
4 Extension de la couverture vaccinale juvéno-infantile	Maladies
5 Biosupplémentation	Malnutrition
6 Vermifugation et autres programmes nutritionnels en milieu scolaire	Malnutrition & éducation
7 Réduire les frais de scolarisation	Education
8 Développer et améliorer la scolarisation des filles	Femmes et développement
9 Favoriser la nutrition au niveau communautaire	Malnutrition
10 Aider les femmes à assurer leur rôle de génitrices	Femmes et développement

Source : Consensus de Copenhague 2008 (10)





Chapitre 2

Un nouveau chapitre dans le développement des vaccins

Messages essentiels

- La première décennie du 21^{ème} siècle a été la plus productive dans toute l'histoire du développement des vaccins.
- De nouveaux vaccins salvateurs ont été mis au point et d'autres seront bientôt disponibles.
- Il y a urgence à disposer des nouveaux vaccins qui seront nécessaires pour faire reculer la morbidité et la mortalité imputables à des maladies qui constituent un pesant fardeau comme le paludisme, la tuberculose et le SIDA.
- La plupart des vaccins bon marché sont désormais produits par des fabricants de pays en développement.
- Les partenariats alliant secteur public et secteur privé permettent de disposer plus rapidement des nouveaux vaccins.
- Des systèmes ont été mis sur pied pour garantir la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de tous les vaccins.

Haute conjoncture pour les vaccins

Depuis le début de ce siècle, c'est l'enthousiasme qui prévaut parmi les acteurs de la vaccination et ce, pour une bonne raison. Deux maladies sont venues compléter la liste des maladies évitables par la vaccination, qui atteint désormais le chiffre record de plus de 30. En outre l'industrie des vaccins a mis 25 nouvelles formes galéniques vaccinales sur le marché – dont plusieurs sont spécialement conçues pour certaines classes d'âge (les adolescents et les personnes âgées, par exemple) qui jusqu'ici n'étaient pas considérées comme des cibles prioritaires par les producteurs de vaccins. Selon des données récentes encore inédites, le nombre total de « produits » vaccinaux (toutes formes galéniques confondues) a atteint fin 2008 le chiffre record de 120, faisant de la première décennie de ce siècle la plus féconde dans l'histoire du développement des vaccins.

Cet enthousiasme résulte également du nombre exceptionnellement élevé de candidats vaccins qui arrivent aux stades ultimes de la Recherche-Développement (R&D) – plus de 80 si l'on en croît des données récentes encore non publiées. En outre, une trentaine de ces candidats vaccins sont destinés à protéger contre des maladies pour lesquelles il n'existe actuellement aucun vaccin (11).

Les raisons de cette nouvelle dynamique

Comparativement à ce qui se passait encore récemment, il y a eu, de la part de l'industrie des vaccins, un recours accru aux nouvelles technologies dans ses activités de recherche-développement parallèlement à un accroissement des échanges de technologie entre producteurs des pays industrialisés et producteurs opérant sur les marchés émergents, et ces deux facteurs ont joué un rôle notable dans la forte poussée de productivité qu'enregistre actuellement l'industrie mondiale des vaccins. Un autre phénomène est venu également stimuler le développement des vaccins, à savoir l'établissement de partenariats secteur public-secteur privé

qui se sont multipliés au cours de la décennie écoulée: leur nombre approche maintenant la trentaine, dont la moitié se sont constitués depuis l'an 2000. Cette montée en puissance que connaît actuellement le développement des vaccins résulte également de l'apparition de nouvelles ressources financières et de nouveaux systèmes de financement (voir le chapitre 4). Leur entrée en scène traduit l'intérêt nouveau que portent les acteurs mondiaux de la santé et du développement aux besoins non satisfaits des pays en développement en matière de vaccins et de vaccination.

Cela dit, cette croissance sans précédent qu'a connue le développement des vaccins ne s'est pas faite sans un certain nombre de contraintes. C'est ainsi par exemple, que certains vaccins en cours de développement contre des agents pathogènes particulièrement complexes, tels que le parasite responsable du paludisme ou le virus du SIDA, nécessitent des techniques de recherche et de fabrication novatrices qui n'existent que depuis peu de temps (voir l'encadré 3). La montée du coût de production d'un vaccin – plus de US\$ 500 millions (1) – constitue également une contrainte qui s'explique en partie par le contrôle réglementaire de plus en plus rigoureux et les investissements industriels plus lourds dans des technologies plus complexes et plus coûteuses que cela entraîne. Les fabricants de vaccins sont également confrontés à un risque élevé d'échec: sur quatre ou cinq candidats vaccins un seul finit par être commercialisable (12).

La technologie arrive à maturité

Les cadres dirigeants de l'industrie des vaccins attribuent une grande part de la poussée que connaît le développement de nouveaux vaccins à la «maturation» des avancées technologiques au cours des années 1980 et 1990. Une analyse récente (13) met en avant «une révolution technologique [qui a] permis d'éliminer la plupart des obstacles qui avaient jusqu'ici bridé le développement des vaccins» et fait ressortir que «les biotechnologies qui existent dans la phase actuelle de développement des vaccins autorisent des avancées absolument sans précédent dans ce domaine».

Encadré 3

Le sida et le paludisme défient la science

Le plasmodium, qui est le parasite responsable du paludisme et le virus de l'immunodéficience humaine qui est responsable du SIDA sont, l'un comme l'autre, habiles à déjouer les défenses immunitaires humaines. Ces deux agents pathogènes sont capables de modifier la conformation des molécules immunostimulantes (antigènes) dont ils sont porteurs et qui devraient normalement signaler leur présence au système immunitaire de leur hôte. Cette variabilité antigénique n'existe pas seulement chez un même individu, mais aussi d'un individu à l'autre et même d'une zone géographique à l'autre. Le plasmodium possède également une aptitude supplémentaire à échapper aux défenses immunitaires. En passant d'un site anatomique à l'autre de son hôte – être humain ou moustique – elle passe également d'un stade à l'autre de son cycle évolutif, offrant à chaque fois au système immunitaire de l'hôte un ensemble différent d'antigènes.

L'une des propriétés les plus dévastatrices du VIH tient à ce qu'il s'attaque au système immunitaire de son hôte – le système dont le rôle est justement de protéger l'hôte humain contre les infections. Le VIH se caractérise par une variabilité génétique extrême et une évolution rapide. Les souches de VIH peuvent facilement se recombiner pour donner naissance à des virus recombinants complexes ou virus mosaïques – appelés « formes recombinantes circulantes » (CRF) dont certaines peuvent jouer un rôle important dans les sous-épidémies régionales. On dénombre actuellement plus d'une douzaine de sous-types génétiques de VIH et on peut observer jusqu'à 24 formes recombinantes différentes. Les effets de cette énorme variabilité génétique sur les propriétés biologiques du virus, sa transmissibilité, sa pathogénicité et les possibilités de mise au point d'un vaccin ne sont pas clairement définis et cela complique sensiblement l'élaboration de nouveaux outils de prévention dotés d'une large efficacité.

La vaccinologie inverse

Grâce à la génomique, les scientifiques connaissent désormais les séquences complètes du génome de plus de 300 espèces de bactéries – dont la plupart sont à l'origine de maladies humaines (14). Les chercheurs utilisent le génome d'un microorganisme pour repérer les gènes qui ont le plus de chances de correspondre

aux antigènes conservés susceptibles d'être utilisés pour la confection d'un vaccin. Une fois identifiés, ces gènes peuvent être combinés et introduits dans un autre organisme capable de se multiplier rapidement – comme une levure par exemple – afin de produire des candidats antigènes qu'on triera ensuite en fonction de leur aptitude à susciter des réponses immunitaires protectrices. Cette méthodologie porte le nom de « vaccinologie inverse » : elle démarre par la détermination du plan d'organisation génétique du microorganisme et aboutit rapidement aux antigènes recherchés.

A contrario, la méthode classique, plus longue, consiste à commencer par le microorganisme pathogène lui-même, que l'on cultive au laboratoire (un processus de longue haleine que la difficulté de cultiver certains germes au laboratoire vient encore compliquer) et dont on isole un nombre restreint d'antigènes. On soumet ensuite ces antigènes à des tests pour voir dans quelle mesure ils sont capables de susciter une réponse immunitaire potentiellement protectrice.

La vaccinologie inverse n'a pas encore permis de produire un vaccin qui soit homologué mais des chercheurs ont eu recours à cette méthodologie pour développer plusieurs candidats vaccins dont certains en sont actuellement aux stades ultimes des essais cliniques (c'est le cas notamment d'un candidat vaccin contre le méningocoque du groupe B).

Technologie de conjugaison

La technologie de conjugaison a également donné un coup de fouet au développement des vaccins. Utilisée pour la première fois dans les années 1980, cette technologie permet aux chercheurs de conjuguer – c'est-à-dire de fixer – les molécules de sucre présentes sur l'enveloppe externe de certaines bactéries – comme le pneumocoque, le méningocoque ou *Haemophilus influenzae* type b – à des protéines « porteuses » immunogènes. Les premiers vaccins de ce genre

utilisaient les molécules de sucre pour stimuler l'immunité, mais ils ne permettaient généralement pas de susciter une réponse immunitaire protectrice chez les enfants de moins de deux ans. Les nouveaux vaccins conjugués, par contre, sont effectivement capables de protéger les enfants en bas âge. En outre, contrairement aux premiers vaccins, ces nouveaux vaccins conjugués stimulent le type de cellules immunitaires nécessaires pour que le système immunitaire conserve durablement la mémoire de l'agent pathogène : l'immunité conférée par ces cellules peut ainsi être stimulée par l'administration de doses de rappel ou par exposition à l'agent pathogène lui-même. Là encore, contrairement aux vaccins d'ancienne génération, les vaccins conjugués se sont montrés capables de réduire le nombre de porteurs sains dans une communauté, conférant ainsi ce que l'on appelle une «immunité de groupe ou immunité collective» dont l'effet protecteur s'étend même aux individus non vaccinés. L'utilisation aux Etats-Unis d'Amérique du vaccin conjugué antipneumococcique en constitue un bon exemple : un an après son adoption, l'incidence des pneumococcies invasives a reculé de 69% chez les enfants vaccinés de moins de deux ans – mais aussi de 32% chez les adultes (âgés de 20 à 39 ans) et de 18% dans les classes d'âge plus avancé (plus de 65 ans), alors qu'aucun de ces groupes n'avait été vacciné (15).

Adjuvants

En ce qui concerne les adjuvants, la technologie a également progressé. Les adjuvants sont des substances qui renforcent l'immunogénicité du vaccin, c'est-à-dire son aptitude à susciter une forte réponse protectrice. Ils sont également capables de réduire le temps nécessaire à l'organisme pour réagir et se protéger et ils peuvent conférer à la réponse immunitaire un effet protecteur plus large contre plusieurs agents pathogènes. Grâce à une meilleure connaissance de la façon dont le système immunitaire reconnaît les molécules portées par les agents pathogènes, on a pu mettre au point une multitude d'adjuvants. Jusqu'ici, seulement cinq de la vingtaine d'adjuvants en cours de mise au point ont été homologués en vue d'une

utilisation dans des vaccins à usage humain (16). Plusieurs fabricants de vaccins ont fait de gros investissements dans la recherche d'adjuvants efficaces et sans danger, notamment pour les vaccins contre la grippe pandémique et le papillomavirus humain. Le candidat vaccin antipaludique – désigné par le code RTS,S/AS01 – qui devrait entrer en 2009 en phase clinique avancée (essais cliniques de phase 3) en Afrique, a également bénéficié d'un programme de recherche de 15 ans entrepris par son fabricant en vue de produire un système adjuvant novateur constitué de trois types de produits.

Substrats cellulaires

Des cellules d'origine humaine ou animale (par exemple de cellules de rein de singe ou des cellules d'embryon de poulet) sont utilisées depuis plus de 50 ans comme « substrats » sur lesquels on multiplie les virus utilisés pour confectionner des vaccins contre des affections virales (grippe, rougeole, etc.). De récents progrès réalisés sur le plan de la technologie et de la recherche ont amené les fabricants à explorer tout un ensemble de nouveaux substrats cellulaires constitués par exemple de cellules de chiens, de rongeurs, d'insectes, de plantes ou d'autres êtres vivants. Certains de ces substrats sont « immortels » – ce sont des lignées cellulaires continues qui évitent d'avoir à recourir en permanence à des animaux. La finalité de cette entreprise est de trouver des technologies qui permettront de produire des virus vaccinaux avec un meilleur rendement et de les récolter plus facilement sur ces substrats.

Encadré 4

Le rôle de l'industrie dans la Recherche-Développement sur les vaccins

On compte au moins quatre groupes d'acteurs qui sont partie prenante au rôle joué par l'industrie dans la R&D relative aux vaccins :

La grande industrie pharmaceutique – eu égard à la production de vaccins – est représentée par un groupe de cinq grandes firmes pharmaceutiques. Ces entreprises n'investissent pas dans la recherche fondamentale en interne (recherche principalement effectuée par des organismes universitaires) et ne jouent qu'un rôle mineur dans le domaine de la recherche appliquée. Leur rôle consiste essentiellement à évaluer les vaccins. Ce sont de puissants moteurs du développement, de l'industrialisation, de l'homologation et de la commercialisation des vaccins, mais ils externalisent de plus en plus certaines de ces fonctions.

Les « biotechs » (sociétés de biotechnologie) se consacrent à la recherche appliquée, au développement préclinique et au développement clinique jusqu'aux essais cliniques de phase 2. Elles constituent la principale source d'innovation et représentent, en termes de R&D, près de 50% des investissements de la grande industrie pharmaceutique. Ces sociétés devraient jouer un rôle de plus en plus important dans la R&D sur les vaccins, mais leur aptitude à se faire une place en aval dans des activités telles que les essais cliniques de phase 3 est souvent limitée par des contraintes d'ordre structurel, financier ou tenant aux ressources humaines. Comme la récente acquisition de Genentech par Roche l'a montré en 2009, les plus importantes sociétés de biotechnologie qui parviennent à se faire une place sur le marché sont généralement rachetées et absorbées par les grandes firmes pharmaceutiques.

Les producteurs des marchés émergents et des pays en développement sont devenus depuis quelques années d'importants fournisseurs de vaccins traditionnels de l'enfant et également de quelques vaccins associés. Certaines sociétés ont même participé au développement de nouveaux produits. Ils ont renforcé leurs moyens industriels et sont devenus des acteurs crédibles, amenant les grands groupes pharmaceutiques à rechercher des alliances et des partenariats avec eux, même si leur potentiel d'innovation reste limité par le cadre réglementaire dans lequel ils opèrent ainsi que par leurs disponibilités financières. C'est une situation appelée à évoluer.

Les sous-traitants interviennent de plus en plus dans tous les secteurs de l'industrie pharmaceutique, y compris les activités relatives aux vaccins. Fait nouveau important, ont fait leur apparition de gros sous-traitants capables d'assurer une importante production pour le compte de sociétés de biotechnologie et même de grands groupes pharmaceutiques. Des restructurations stratégiques pourraient dans l'avenir permettre à certains de ces sous-traitants de devenir producteurs et fournisseurs de vaccins pour leur propre compte.

La grande industrie pharmaceutique devrait vraisemblablement rester un moteur indispensable de l'innovation dans le domaine des vaccins et de la vaccination. Cela tient au fait que ces entreprises possèdent :

- la capacité de mobiliser rapidement d'importantes ressources financières ;
- une grande compétence dans de nombreux domaines de la technique et de la réglementation ;
- un personnel nombreux généralement compétent et bien formé ;
- des outils de gestion qui les rendent plus compétitives au niveau mondial.

La situation est nullement figée, mais le changement prendra du temps. D'ici là, il est capital que les acteurs non industriels – sans méconnaître le rôle unique joué par l'industrie des vaccins – se montrent capables d'engager le dialogue et de collaborer plus efficacement avec le secteur privé, notamment dans le cadre de partenariats entre ce secteur et le secteur public.

Vaccins nouvellement homologués

Plusieurs nouveaux vaccins et formes galéniques vaccinales sont disponibles depuis l'année 2000. Il s'agit notamment :

- du premier vaccin conjugué contre le pneumocoque, une bactérie qui, selon les estimations de l'OMS pour l'an 2000, provoque chaque année plus de 14,5 millions d'épisodes graves de pneumocoques avec plus de 800 000 décès annuels chez les enfants de moins de cinq ans ainsi qu'un taux élevé d'invalidités dues à la méningite chez les survivants (notamment arriération mentale, convulsions et surdité) ;
- de deux nouveaux vaccins contre le rotavirus (en remplacement du vaccin

précédent qui a été retiré du marché en raison de ses effets indésirables) – un virus qui, selon les estimations de l’OMS pour 2004, est chaque année à l’origine de deux millions d’hospitalisations pour diarrhée sévère chez l’enfant (17) et qui tue 527 000 enfants annuellement ;

- des deux premiers vaccins contre le papillomavirus humain, un virus qui provoque le cancer du col de l’utérus. Selon les estimations de GLOBOCAN, il y a eu en 2002 493 000 nouveaux cas de cancer du col et 274 000 décès liés à ce cancer (18). Les génotypes 16 et 18 du PVH qui sont présents dans ces deux vaccins, sont responsables de 70% des cancers du col et provoquent également des cancers de la vulve, du vagin, de l’anus, du pénis, de la tête et du cou.
- des premiers vaccins DTC associés spécifiquement formulés pour les adolescents et les adultes ;
- des premiers vaccins à usage humain contre la grippe aviaire due au virus H5N1 qui, depuis 2003, a causé la mort et l’abattage de plusieurs dizaines de millions de volatiles et qui jusqu’à mai 2009, avait provoqué plus de 400 cas humains dans 16 pays avec un taux de létalité de 60% (19). Au moment de la rédaction du présent rapport, il n’était pas envisagé d’utiliser ces vaccins dans des groupes importants de population.

Vaccins en cours de mise au point

Un grand nombre de produits vaccinaux sont actuellement en phase de développement et devraient être disponibles d’ici 2012. Selon des données récentes encore inédites, plus de 80 candidats vaccins en sont aux derniers stades des essais cliniques. Une trentaine d’entre eux ont pour but de protéger contre d’importantes maladies pour lesquelles il n’existe encore aucun vaccin homologué, le paludisme et la dengue par exemple. Si les essais de phase 3 relatifs au candidat vaccin antipaludique RTS,S/AS01 se passent bien, ce vaccin pourrait être homologué en 2012. S’il se révèle efficace, ce serait le premier vaccin contre une maladie parasitaire humaine. Plusieurs autres candidats vaccins sont également en cours de

développement contre la dengue, une autre maladie transmise par un moustique qui constitue un grave problème de santé publique. Il n'existe pas de traitement spécifique pour cette maladie qui se manifeste par un syndrome sévère de type grippal susceptible de prendre des formes plus graves, notamment une forme hémorragique. Deux candidats vaccins contre le virus de la dengue ont fait l'objet d'une évaluation sur l'enfant et un autre est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai à grande échelle. Un vaccin efficace doit être capable de conférer une immunité contre la totalité des quatre virus en circulation et l'évaluation de ces vaccins est un processus complexe. Les chercheurs espèrent toutefois que l'on disposera de vaccins contre la dengue d'ici quelques années.

Une cinquantaine de candidats vaccins visent des maladies contre lesquelles il existe déjà des vaccins, comme les pneumococcies (voir partie 2), l'encéphalite japonaise, l'hépatite A et le choléra: toutefois, ces candidats vaccins promettent d'être plus efficaces, plus faciles à administrer et plus abordables que les vaccins existants.



Les participants à un essai de phase 3 du vaccin antipaludique et leurs mères (sur le banc) avec le Dr Salim Abdulla (debout à gauche) et le personnel de vaccination au Centre de formation et de recherche de Bagamoyo, Ifakara Health Institute (République-Unie de Tanzanie).

Encadré 5

Partenariats pour le développement de produits

Les partenariats pour le développement de produits sont des entités en règle générale à but non lucratif qui ont pour mission d'accélérer la mise au point et l'adoption d'un produit donné, un vaccin par exemple. Ils sont financés par des donateurs afin de promouvoir la recherche-développement, souvent en établissant des liens entre les programmes universitaires des pays, les sociétés de biotechnologie et les producteurs de vaccins. Ces partenariats favorisent les investissements dans divers domaines du développement des vaccins, notamment dans des essais cliniques à grande échelle portant sur des vaccins contre les maladies qui sévissent dans les pays les plus pauvres de la planète.

Comme exemples de partenariats pour le développement de produits qui portent principalement sur le développement des vaccins on peut citer:

- L'initiative internationale pour un vaccin contre le SIDA(lancée en 1996)
- L'entreprise mondiale pour un vaccin contre le VIH (lancée en 2004)
- L'Aeras Global TB Vaccine Foundation (lancée en 1997)
- L'initiative européenne pour un vaccin contre le paludisme (lancée en 1998)
- L'initiative PATH pour un vaccin contre le paludisme (lancée en 1999)

Exemples de partenariats pour le développement de produits davantage axés sur l'adoption de vaccins que sur leur développement:

- Le Plan financé par l'Alliance GAVI pour le développement et l'adoption accélérés d'un vaccin antipneumococcique (PneumoADIP)
- Le Plan pour le développement et l'adoption accélérés d'un vaccin antirotavirus (RotaADIP)
- L'initiative pour Haemophilus influenzae type b.

Ces trois partenariats prennent fin en 2009.

Le Projet de vaccin contre la méningite (lancé en 2001) porte à la fois sur le développement et l'adoption de ce vaccin.

Fournir des vaccins dans un monde en évolution

Un marché en expansion rapide

Au cours des huit premières années de ce siècle, le marché mondial des vaccins a pratiquement triplé, pour atteindre, selon des estimations récentes, US\$ 17 milliards de recettes dans le monde à la fin du premier semestre de 2008 (20). Cet accroissement représente un taux de croissance annuel de 16%, ce qui fait de ce marché l'un des secteurs industriels dotés de la croissance la plus rapide – une croissance plus de deux fois plus rapide que celle du marché des produits thérapeutiques. Cette expansion est due pour la plus grande part aux ventes dans les pays industrialisés de vaccins plus récents et relativement plus chers, qui représentent plus de la moitié du montant total des ventes dans l'ensemble du monde (20). Au nombre de ces vaccins figurent les deux vaccins antirotavirus de seconde génération, deux vaccins recombinants contre le papillomavirus humain, un vaccin contre le zona et un vaccin antipneumococcique conjugué (qui à lui seul a représenté des ventes d'un montant total de US\$ 2 milliards entre 2000 et 2007). D'après une analyse récente du marché des vaccins (21), le succès commercial de ces produits « suscite un regain d'intérêt et d'investissements en faveur de l'industrie des vaccins, qui semblait moribonde dans les années 1980 ».

Une industrie concentrée

L'offre de vaccins est dominée par un petit nombre de producteurs multinationaux basés dans des pays industrialisés. Au milieu de 2008, il y avait cinq grandes firmes produisant des vaccins – appartenant toutes à la grande industrie pharmaceutique – qui se partageaient plus de 80% des recettes mondiales produites par la vente des vaccins. Les 20% restants se répartissaient entre plus de 40 producteurs basés dans des pays en développement.

Par contre, en volume, les fournisseurs des pays industrialisés n'assurent que 14% de la demande mondiale de vaccins. Les 86% restants sont couverts par des fournisseurs basés dans des pays en développement. La disparité frappante que l'on observe entre les recettes et les volumes s'explique par le volume important de vaccins bon marché, traditionnels pour la plupart, qui sont produits par ces fournisseurs de pays en développement, principalement pour être utilisés dans leur propre pays ou dans d'autres pays à revenu faible ou intermédiaire – un marché qui représente 84% de la population mondiale.

La croissance de la capacité manufacturière des producteurs basés dans des pays en développement répond également à l'augmentation de la demande émanant de deux organismes d'achat du secteur public et plus précisément des Nations Unies – l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) et l'UNICEF (qui achète également des vaccins pour le compte de l'Alliance GAVI). En valeur, les achats effectués par ces organismes représentent entre 5 et 10% de toutes les doses de vaccin produites dans le monde. A lui seul, l'UNICEF a acheté 3,2 milliards de doses en 2007 pour un montant de US\$ 617 millions (22) – principalement des vaccins traditionnels destinés aux pays en développement. En 2000, 39% des doses de vaccin achetées par ces organismes provenaient de fournisseurs basés dans des pays en développement. En 2007, la proportion avait bondi à 60%. Cette augmentation est due en grande partie à la demande de vaccins émanant des initiatives lancées pour éradiquer la poliomyélite, éliminer le tétanos néonatal et maternel ou encore réduire la mortalité imputable à la rougeole.

Planifier, produire, protéger

Jusqu'à une période située entre le milieu et la fin des années 1990, les fabricants des pays industrialisés fournissaient à l'UNICEF ou à l'OPS des volumes importants de vaccins bon marché destinés aux pays en développement. Il s'agissait en majorité des vaccins traditionnels recommandés par le Programme élargi de vaccination de

l'OMS (PEV), à savoir des vaccins contre le groupe de base des six maladies de l'enfant évitables par la vaccination : diphtérie, coqueluche, tétanos, poliomyélite, rougeole et tuberculose. Il y a trois raisons qui expliquent pourquoi les producteurs étaient en mesure de fournir ces vaccins pour un prix modique. La première c'est qu'à cette époque, pays riches et pays pauvres utilisaient en grande partie les mêmes vaccins : en vendant les mêmes vaccins plus cher dans les pays riches et moins cher dans les pays pauvres (c'est-à-dire par le canal de l'UNICEF ou de l'OPS et selon un système de prix dégressifs ou différenciés), les producteurs étaient en mesure de couvrir leurs coûts de production. La seconde raison tient au fait que, dans le cas de nombreux vaccins traditionnels, les fabricants avaient tendance à rester en surcapacité de production, ce qui leur permettait de livrer des vaccins à bas prix aux pays en développement sans avoir à investir pour accroître leur capacité de production. Troisième raison enfin, jusque dans les années 1980 il y avait sur le marché des vaccins suffisamment de fournisseurs pour que la concurrence s'exerce et maintienne les prix à un niveau modique.

Depuis lors, le marché des vaccins a évolué. Les trois facteurs qui avaient contribué à assurer la modicité des prix ont disparu. Les pays industrialisés et les pays en développement n'utilisent plus les mêmes vaccins. Les pays industrialisés privilégient de plus en plus les vaccins de seconde génération tels que le vaccin associé rougeole-oreillons-rubéole (ROR) ou encore des vaccins nouveaux comme le vaccin antipneumococcique conjugué ou le vaccin antipapillomavirus humain. Les fabricants ne restent plus en surcapacité de production : il doit y avoir adéquation entre l'offre et la demande, car les nouveaux vaccins coûtent cher à produire et ils sont trop coûteux et trop périssables pour être conservés. Par ailleurs, sur le marché des vaccins traditionnels et à l'exception du vaccin contre l'hépatite B, il n'y a plus suffisamment de concurrence entre les fournisseurs pour maintenir des prix bas : dans les pays industrialisés, les fournisseurs sont maintenant beaucoup moins nombreux qu'avant et ceux qui subsistent ont tendance à protéger de plus en plus leurs produits contre la concurrence au moyen de tout un système de brevets et de redevances.

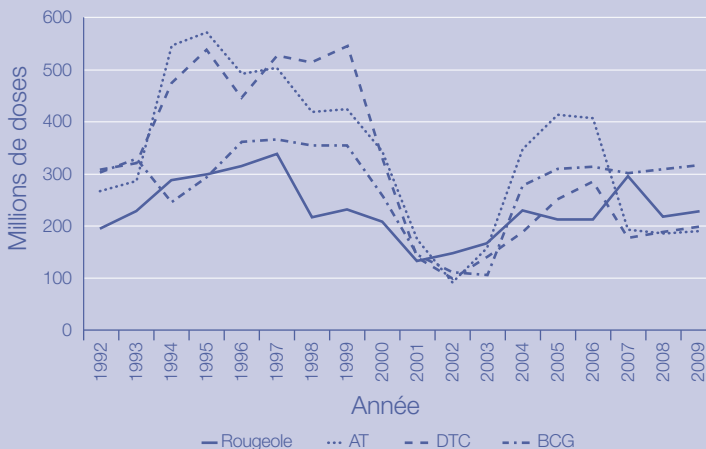
Encadré 6

Sécurité de l'approvisionnement en vaccins

Vers la fin des années 1990, il s'est produit une crise dans l'offre de vaccins qui a mis en lumière la nécessité d'envisager les choses sous un angle nouveau de manière à assurer la continuité et la pérennité de l'approvisionnement en vaccins de qualité garantie. A la veille de cette période, il y a eu une diminution sensible de la quantité de vaccins préqualifiés par l'OMS proposés à l'UNICEF, mettant en péril les programmes de vaccination des 80 à 100 pays qui bénéficiaient des services de l'UNICEF et compromettant à hauteur de plus de 50% la satisfaction des besoins en vaccins traditionnels dans les pays les plus pauvres. En raison de la disparité croissante entre les vaccins utilisés dans les pays industrialisés et ceux dont avaient besoin les pays en développement, certains fabricants avaient cessé de produire les vaccins traditionnels avec, pour conséquence, une offre en chute libre. Devant la situation critique dans laquelle se trouvaient les campagnes de vaccination en raison de la pénurie de vaccin antipoliomyélique oral (VPO), il devenait nécessaire d'envisager sous un autre angle les relations d'affaires avec les producteurs de vaccins.

Figure 3

Quantité de vaccins préqualifiés mis à la disposition de l'UNICEF



Le titre s'entend de la quantité de vaccins préqualifiés par l'OMS mis à la disposition de l'UNICEF.

AT = anatoxine tétanique ; DTC = diphtérie-tétanos-coqueluche ; BCG = Bacille Calmette-Guérin

Source: UNICEF, Division des Approvisionnements, 2009.

Face à cette situation, l'UNICEF a élaboré, en consultation avec les fabricants et avec ses partenaires, une stratégie visant à assurer la sécurité des approvisionnements en vaccins (23). Cette stratégie s'efforce de préserver la continuité et la pérennité de l'approvisionnement en vaccins qui soient à la fois d'un prix abordable et de qualité garantie. L'un des aspects de cette stratégie consiste à assurer la prospérité du marché des vaccins en mettant en œuvre des stratégies d'achat spécifiques et en veillant à ne pas oublier ces éléments clés que sont l'exactitude des prévisions, le respect des délais dans la mise à disposition des fonds et la pertinence des contrats. L'industrie a réagi positivement à ce changement de politique, ce qui a permis d'inverser la tendance de l'offre à se réduire.

Cependant, s'il est vrai que cette stratégie a permis d'inverser avec succès le fléchissement de l'offre de vaccins à l'UNICEF, cette offre est toujours largement tributaire d'un nombre limité de producteurs et il importe donc de rester vigilant.

L'UNICEF est aujourd'hui le plus gros acheteur de vaccins dans le monde pour le compte des pays en développement et sa politique d'achats groupés joue un rôle essentiel dans la sécurisation de l'approvisionnement en vaccins destinés aux enfants les plus défavorisés de la planète. Par le truchement de sa Division des Approvisionnements située à Copenhague (Danemark), l'UNICEF obtient des vaccins pour plus de la moitié (55%) des enfants du monde. La Division des Approvisionnements a également pour tâche d'acheter des vaccins pour le compte de l'Alliance GAVI. En 2007 par exemple, les achats de l'UNICEF pour le compte de l'Alliance GAVI ont augmenté de 76%, atteignant un montant de plus de US\$ 230 millions. Les achats de vaccin antipoliomyélique oral se maintiennent également à un niveau très élevé, avec 2,3 milliards de doses achetées en 2007 pour le compte de l'Initiative pour l'éradication mondiale de la poliomyélite (IMEP).

Vers des vaccins de qualité garantie

Etablir des normes de qualité et d'innocuité et les respecter

Au cours du siècle dernier, on a progressivement mis en place un système de contrôle de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité des vaccins accepté au niveau international. Au début du 20^{ème} siècle, la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats Unis et l'Institut Paul-Ehrlich en Allemagne ont été les premiers organismes de réglementation créés dans le but de veiller à l'innocuité des produits biologiques et en particulier des vaccins.

Aujourd'hui, le système en vigueur dans tous les pays industrialisés et dans un nombre croissant de pays en développement comporte un contrôle en trois phases principales : contrôles précliniques au laboratoire, expérimentation animale et essais cliniques sur des sujets humains. La surveillance prend ensuite le relais une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée par l'organisme de réglementation.

Au cours de la phase de contrôle préclinique au laboratoire, le vaccin est soumis à des tests biologiques et à une évaluation sur des animaux de laboratoire afin, entre autres, de caractériser ses constituants biochimiques, son activité, sa pureté, sa stabilité génétique et biochimique ainsi que son innocuité pour les animaux de laboratoire. Au stade des essais cliniques (sur des sujets humains) il y a encore trois phases distinctes. Lors de la phase I, le vaccin est expérimenté sur quelques volontaires afin de vérifier son innocuité et son efficacité (immunogénicité) et pour avoir une première idée de la bonne dose à utiliser (détermination de la fourchette de doses). Durant la phase II, on pratique des tests sur des volontaires dont le nombre peut atteindre plusieurs centaines pour vérifier l'innocuité, l'aptitude à stimuler l'immunité (immunogénicité) ou encore déterminer la fourchette de doses et l'efficacité du vaccin. Quant aux essais de phase III, ils comportent des tests d'efficacité et d'innocuité sur plusieurs milliers de volontaires.

Une fois que le vaccin est passé avec succès par les différentes phases des essais précliniques et cliniques, il est prêt à être soumis à l'autorité de réglementation en vue d'obtenir son autorisation de mise sur le marché pour usage chez l'Homme. Cet organisme de réglementation va, entre autres, examiner de quelle manière les tests précliniques et cliniques ont été pratiqués et quels en ont été les résultats. Il va ensuite faire inspecter le site de production et procéder à un examen détaillé des conditions de production du vaccin depuis les matières premières jusqu'au produit fini. Il sera même procédé à la vérification des qualifications du personnel.

Après mise sur le marché, intervient une quatrième phase qui est celle de l'évaluation après commercialisation et qui comporte une surveillance des effets indésirables éventuels. Cette phase comporte également des tests sur les lots de vaccin afin de vérifier la constance du processus de fabrication et de s'assurer que ce dernier est toujours conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Ces inspections peuvent avoir lieu à n'importe quel stade du cycle de vie du produit. Au cours de ce cycle, le fabricant peut souhaiter apporter des modifications au processus de fabrication ou être contraint de le faire. Si tel est le cas, ces modifications sont soumises à l'examen et à l'autorisation de l'organisme national de réglementation.

L'OMS s'efforce d'assurer l'innocuité et l'efficacité des vaccins en s'appuyant sur un système qui consiste en premier lieu à établir des normes internationales d'efficacité, d'innocuité et de qualité et en contrôlant ensuite dans quelle mesure tel ou tel vaccin homologué est conforme à ces normes. C'est le Comité d'experts de la Standardisation biologique de l'OMS qui a pour rôle de fixer ces normes internationales. Quant au rôle de l'autorité nationale de réglementation du pays, il consiste à contrôler dans quelle mesure un vaccin produit ou utilisé dans ce pays respecte les normes. En 1981, le Comité d'experts de la standardisation biologique a invité tous les pays à se doter d'un organisme national de réglementation.

Tous les pays industrialisés disposent d'un système de réglementation des vaccins fiable et qui fonctionne de façon satisfaisante, mais seulement le quart des pays en développement en possèdent un. Posséder une autorité nationale de réglementation indépendante et fonctionnelle est un bon début pour un pays désireux de faire en sorte que les vaccins qu'il utilise soient conformes aux normes d'innocuité, d'efficacité et de qualité admises au niveau international. Les vaccins qui ont passé avec succès les contrôles effectués dans le cadre des six fonctions exercées par l'autorité nationale de réglementation (voir encadré 7) «en l'absence de rapports confirmés faisant état de problèmes de qualité et restés sans réponse» sont considérés par l'OMS comme «des vaccins de qualité garantie». En 2008, environ 70% des vaccins se sont révélés conformes au critères de l'OMS garantissant la qualité de ces produits.

Encadré 7

Que vaut l'autorité nationale de réglementation ?

Pour un pays qui utilise ou produit des vaccins, le simple fait de disposer d'une autorité ou organisme national de contrôle ne peut suffire. Il faut aussi que cette autorité ou cet organisme soit en mesure de travailler de manière indépendante (par rapport aux producteurs de vaccins et aux pouvoirs publics, par exemple) ; elle doit avoir un statut juridique qui précise sa mission et avoir la possibilité de faire respecter ses décisions. Elle doit aussi exercer entre deux et six fonctions de base, selon la manière dont le pays se procure ses vaccins.

Dans le cas des pays qui se procurent leurs vaccins par le canal des organismes des Nations Unies (UNICEF, OMS ou OPS), les fonctions de base de l'autorité nationale de réglementation sont les suivantes :

- (1) délivrer les autorisations de mise sur le marché et répondre aux demandes d'agrément pour les installations de production et de distribution des vaccins ;
- (2) veiller à ce qu'une surveillance après commercialisation soit assurée, en vue de rechercher et d'analyser tout événement indésirable imprévu survenant après la vaccination et d'y apporter la réponse qui convient.

Il y a encore deux fonctions de base dans le cas des pays qui se procurent leurs vaccins directement sur le marché intérieur ou international, à savoir :

- (3) vérifier la constance, en termes d'innocuité et de qualité, des différents lots de vaccin qui sortent de la chaîne de production (mise en circulation des lots) ;
- (4) faire appel, si besoin est, à un laboratoire national de contrôle pour pratiquer des tests sur des échantillons de vaccin.

Dans le cas des pays qui produisent des vaccins, il faut encore ajouter deux autres fonctions de base. La sixième fonction est également recommandée à tout pays où se déroulent des essais cliniques :

- (5) inspecter les sites de production et les circuits de distribution des vaccins ;
- (6) autoriser et surveiller les essais cliniques prévus dans le pays.

Cela étant, le problème c'est que dans certains pays, l'autorité nationale de réglementation ne dispose pas des moyens nécessaires – les ressources humaines et matérielles, l'expérience, le savoir-faire ou le soutien politique – pour déterminer et contrôler en continu si un vaccin est effectivement de qualité garantie (c'est-à-dire fabriqué conformément aux BPF, sans danger et efficace). Pour s'attaquer à ce problème, l'OMS a lancé en 1997 une initiative en vue de renforcer la capacité des autorités nationales de réglementation.

Renforcement des autorités nationales de réglementation

Cette initiative qu'a prise l'OMS en vue de renforcer les moyens des pays en matière de réglementation a pour finalité de permettre à tous les pays de disposer d'une autorité nationale de contrôle fiable et qui fonctionne de façon satisfaisante. Pour y parvenir, l'initiative s'est lancée dans un processus de développement des capacités en cinq phases adapté aux besoins particuliers de chaque pays.

1. Définir, puis mettre régulièrement à jour, les éléments de référence et autres outils utilisés pour déterminer si un système national de réglementation est capable de veiller à la conformité aux normes de qualité, d'efficacité et d'innocuité des vaccins utilisés ou produits dans le pays.
2. Utiliser des indicateurs de référence et autres outils pertinents pour évaluer le système national de réglementation.
3. Collaborer, avec les responsables de l'organisme de réglementation et autres hauts fonctionnaires du système de santé, à l'élaboration d'un *plan de développement institutionnel* afin de remédier à toute insuffisance du système de réglementation du pays et de tirer parti des points forts du pays en matière de réglementation.
4. Mettre en œuvre le plan de développement institutionnel, ce qui pourra nécessiter d'assurer un appui technique ou de former le personnel pour qu'il puisse exercer ses fonctions de réglementation.

5. Evaluer à nouveau l'autorité nationale de réglementation dans les deux ans afin de faire un bilan des progrès accomplis.

Lorsqu'en 1997 cette initiative a été lancée, sur les 190 Etats Membres de l'OMS il n'y en avait que 37 (19%) qui disposaient d'une autorité nationale de réglementation fiable et fonctionnant de manière satisfaisante. Fin 2008, leur nombre était passé à 58 (30%) sur 193. Les pays considérés comme prioritaires dans le cadre de cette initiative sont ceux où sont basés des producteurs de vaccins et qui participent ainsi à l'offre mondiale de vaccins. En 1997, 20 des 52 pays produisant des vaccins (38%) disposaient d'une autorité nationale de réglementation fiable et fonctionnant de manière satisfaisante. Fin 2008, il y en avait 33 (69%) sur 48 pays producteurs.

Un réseau de responsables de la réglementation pour les pays en développement

On tire parti de la puissance des réseaux pour tenter de renforcer le contrôle réglementaire dans les pays où la réglementation est inexistante ou insuffisante. Ces pays sont de plus en plus souvent approchés par les fabricants de vaccins qui souhaitent y organiser des essais cliniques de vaccins destinés aux pays en développement. Certes, il faut s'assurer de l'innocuité et de l'efficacité de ces vaccins en situation réelle, c'est-à-dire dans les conditions qui sont celles de ces pays en développement. Mais le risque, c'est que dans des pays n'ayant que peu ou pas de moyens de réglementation, ces essais se déroulent sans que soient suffisamment respectées les normes internationales en matière de bonne pratique clinique et d'éthique et, pour ce qui est de vaccins, les normes d'innocuité, de qualité et d'efficacité.

En 2004, l'OMS a constitué un réseau de responsables de la réglementation dans les pays en développement afin de renforcer les moyens de réglementation dont disposent ces pays pour évaluer les propositions d'essais cliniques et surveiller les essais en

cours. Ce réseau permet à ses membres de mettre en commun leur expertise et leurs informations – notamment des informations sur des problèmes d'innocuité ou d'efficacité qui ont pu surgir au cours d'un essai clinique. Les participants procèdent également à des inspections sur les sites d'essais cliniques afin de vérifier que ces essais se déroulent conformément aux bonnes pratiques cliniques.

En 2006, a été créé le Forum africain pour la réglementation des vaccins qui opère à peu près comme le réseau des pays en développement – des essais cliniques de candidats vaccins contre des maladies telles que le SIDA, la tuberculose et la méningite sont en cours dans les 19 pays du Forum où les contrôles réglementaires ne sont guère poussés, voire totalement inexistantes.

Harmonisation et normalisation de la réglementation des vaccins

Renforcer les moyens de réglementation signifie également uniformiser dans une certaine mesure la pratique des contrôles réglementaires dans les différents pays et, ce qui est plus important encore, uniformiser les normes d'innocuité, d'efficacité et de qualité que ces pays appliquent aux vaccins. Fin 2008, 58 pays disposaient d'une autorité nationale suffisamment fiable, mais tous ne se référaient pas aux mêmes critères réglementaires pour délivrer les autorisations de mise sur le marché. Le problème tient au fait que les fabricants de vaccins – qu'ils soient basés dans des pays industrialisés ou des pays en développement – cherchent de plus en plus à placer leurs produits sur le marché mondial. Il est clair par conséquent que la diversité des critères réglementaires de mise sur le marché, qui varient d'un pays à l'autre, peut sérieusement compliquer le commerce international des vaccins. Les fabricants peuvent également être contraints de demander une autorisation distincte pour chaque marché auquel ils souhaitent accéder – ce qui implique des démarches longues, coûteuses et à l'issue incertaine qui vont à l'encontre des efforts déployés pour accélérer l'adoption des nouveaux vaccins par les programmes nationaux de vaccination. D'où la nécessité d'harmoniser la réglementation.



La Division des produits biologiques du Ministère de la Santé publique de Thaïlande teste la qualité des vaccins.

Dans la Région des Amériques, un Groupe de travail du Réseau panaméricain pour l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique, a été chargé en 2005 de travailler, aux côtés de responsables de la réglementation des pays membres de l'OPS, à l'établissement de principes directeurs relatifs aux critères réglementaires de mise sur le marché des vaccins utilisables dans la Région. En Europe, l'harmonisation est l'un des objectifs majeurs de l'Agence européenne des médicaments, qui est l'autorité régionale de réglementation. Actuellement, les vaccins utilisés dans l'Union européenne sont soumis soit aux dispositions réglementaires de cette agence, soit à celles d'un des Etats Membres de l'Union, auquel cas l'autorisation de mise sur le marché est entérinée, aux termes d'un accord de reconnaissance mutuelle, par tous les autres Etats Membres de l'UE.

Il existe une autre instance dont les objectifs sont, entre autres, d'assurer une meilleure harmonisation de la réglementation : il s'agit de la Conférence internationale des organismes de réglementation pharmaceutique organisée sous l'égide de l'OMS

et qui, depuis 1980, constitue pour les organismes de régulation pharmaceutique des Etats Membres de l'OMS, un forum de discussion et de collaboration en matière de réglementation des produits médicaux, y compris les vaccins.

En 1989, la Conférence internationale des organismes de réglementation pharmaceutique organisée par l'OMS a jeté les plans d'une initiative internationale pour l'harmonisation pilotée conjointement par les autorités de réglementation avec la participation de l'industrie pharmaceutique. Un an plus tard, est née la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (CIH). Cette conférence, qui se tient tous les deux ans, réunit les autorités de réglementation et des spécialistes de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Leur but est d'harmoniser les directives techniques et les exigences relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques, y compris les vaccins. Les points sur lesquels les participants ont choisi de faire porter cette harmonisation concernent les critères d'évaluation de l'innocuité, de la qualité et de l'efficacité de ces produits. On peut porter au crédit de cette conférence d'avoir accompli des progrès substantiels dans l'harmonisation des directives techniques et des demandes d'homologation.

D'une façon générale, les progrès dans l'harmonisation des normes sont lents mais constants. Il est encourageant de constater que les recommandations du Comité d'experts de la Standardisation biologique de l'OMS relatives aux normes réglementaires applicables aux vaccins antipneumococciques conjugués et aux vaccins contre la grippe pandémique – et publiées respectivement en 2005 et 2008 – sont appliquées par pratiquement tous les organismes nationaux de réglementation de la planète.

Des voies novatrices en matière de réglementation

Lorsque l'autorité nationale de réglementation d'un pays en développement se demande si elle doit donner le feu vert à l'adoption d'un nouveau vaccin par le

programme national de vaccination, il est de tradition qu'elle soit favorablement influencée si ce vaccin a été approuvé pour être utilisé chez l'Homme par l'Agence européenne du médicament (EMA) ou par le FDA. Toutefois, l'EMA a décidé en 2004 de ne plus délivrer d'autorisation de mise sur le marché concernant des vaccins destinés à être utilisés exclusivement en dehors de l'Union européenne. On a exprimé la crainte que cette décision n'entrave ou ne retarde la livraison de vaccins salvateurs aux pays en développement, vu l'absence d'une autorisation de mise sur le marché faisant autorité.

En 2005, l'EMA a donc pris une disposition, désignée sous le nom d'« article 58 », par laquelle elle émet une « opinion scientifique » fondée sur la procédure habituelle de l'Agence, mais assortie d'une évaluation du vaccin par des experts, proposés par l'OMS à l'EMA et issus des pays où le vaccin est censé être utilisé. Cette disposition, qui ne va pas jusqu'à accorder une homologation officielle, comporte toutes les étapes de la procédure normale d'homologation. Elle a suffisamment de poids pour dissiper toute crainte de voir le vaccin être adopté sans une évaluation de sa qualité, de son innocuité et de son efficacité pour la population ciblée. De plus, les autorités nationales de réglementation en Europe et aux États-Unis ont accepté de collaborer avec les réseaux régionaux et mondiaux de responsables de la réglementation. Des accords de coopération sont en voie d'être passés pour promouvoir les conseils d'experts venant des responsables de la réglementation en Europe et aux États-Unis, à l'intention des autorités de réglementation des pays en développement dans lesquels ont lieu des essais cliniques ou des examens de dossiers d'homologation pour des vaccins fabriqués sur les territoires relevant de la juridiction des autorités européennes ou américaines.

Encadré 8

Préqualification – les vaccins déclarés bons pour les achats publics

En 1987, l'OMS a mis sur pied un système de préqualification (appelé aussi quelquefois système de présélection) afin de conseiller les organismes d'achat des Nations Unies au sujet de l'acceptabilité de principe des vaccins qui sont mis à leur disposition.

Pour figurer sur la liste des vaccins préqualifiés par l'OMS (24), tout vaccin doit, entre autres, être homologué et soumis au contrôle continu réglementaire exercé par un organisme national de réglementation indépendant et parfaitement opérationnel situé dans le pays où ce vaccin est produit.

Les organismes d'achat des Nations Unies ne lancent d'appels d'offres que pour les vaccins qui figurent sur la liste des vaccins préqualifiés par l'OMS. Par ailleurs, beaucoup de pays qui ne passent pas par ces organismes mais achètent leurs vaccins directement aux producteurs, se réfèrent à la liste de l'OMS pour choisir les vaccins qu'ils souhaitent acquérir.

En plus de l'évaluation de chaque vaccin, le processus de préqualification consiste également à déterminer dans quelle mesure l'autorité nationale de réglementation du pays où le vaccin est produit remplit effectivement sa fonction réglementaire qui est de faire respecter par le fabricant les normes recommandées par l'OMS.

Un vaccin reste en principe préqualifié pendant deux ans après quoi il est réévalué afin de déterminer s'il est toujours conforme aux normes qui le qualifient pour être maintenu sur la liste et si ces dernières sont toujours respectées par le fabricant.

On reconnaît largement à ce système de préqualification le mérite de concourir à accroître le nombre et la proportion de vaccins de qualité fournis par des producteurs de pays en développement tels que le Brésil, Cuba, l'Inde, l'Indonésie et le Sénégal. C'est ainsi qu'au début des années 1990, tous les vaccins achetés par les organismes des Nations Unies étaient fournis par des producteurs de pays industrialisés. En 2008, plus de la moitié de ces vaccins provenaient de fabricants basés dans des pays en développement.

Sans surprise, les demandes d'évaluation en vue d'une préqualification ont monté en flèche ces dernières années. Elles émanent non seulement de producteurs opérant dans des pays en développement mais aussi de fabricants basés dans des pays industrialisés. Vers le milieu de l'année 2008, les cinq plus grosses firmes multinationales appartenant à la grande industrie pharmaceutique commercialisaient toutes des produits ayant subi une évaluation de préqualification.





Chapitre 3

Vaccination: pour un bon usage des vaccins

Messages essentiels

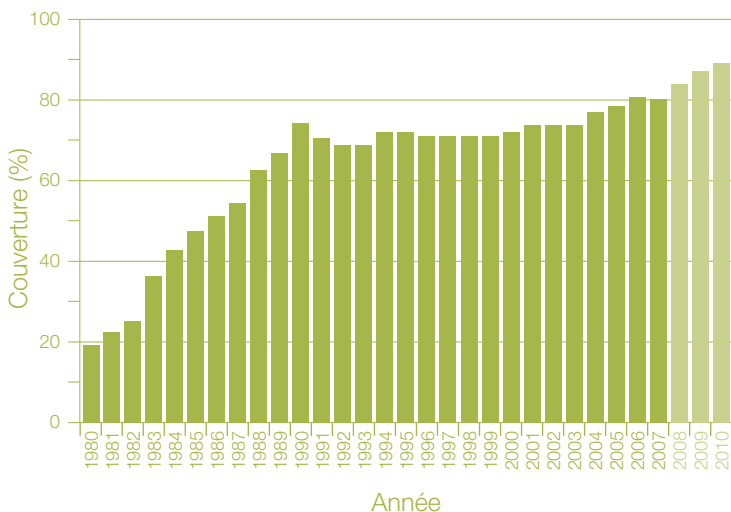
- De 2000 à 2007, l'intensification des campagnes de vaccination a entraîné une réduction de 74% des décès dus à la rougeole dans le monde.
- La poliomyélite a été éradiquée de trois des six Régions de l'OMS et n'est plus aujourd'hui endémique que dans quatre pays – alors qu'elle l'était encore dans 125 en 1988.
- L'intégration de la vaccination à d'autres interventions sanitaires peut donner un coup de fouet à la couverture vaccinale et accélérer la réalisation de l'ODM 4.
- Les stratégies de vaccination ciblées visant les populations difficilement accessibles rendent plus équitable l'accès aux vaccins.
- La faiblesse de certains systèmes de santé est une contrainte qui pèse lourdement sur l'efficacité des programmes de vaccination.
- Une action mobilisatrice énergique et efficace ainsi que l'appropriation nationale des programmes de vaccination sont les éléments clés d'un programme national de vaccination fructueux.
- Il faut encourager davantage la demande publique de vaccins.
- Les programmes de surveillance et de suivi de la morbidité doivent être renforcés à tous les niveaux.
- Les rumeurs, fausses ou infondées, qui courent au sujet de l'innocuité des vaccins risquent de compromettre les programmes de vaccination et de coûter des vies humaines.

Année après année, dans le monde entier, les programmes de vaccination administrent des vaccins aux jeunes enfants afin de les protéger contre un ensemble de maladies qui sont courantes chez eux – diphtérie, tétanos (y compris le tétanos maternel et néonatal), coqueluche, rougeole, poliomyélite et tuberculose. Avec la mise au point de vaccins nouveaux ou améliorés (voir le chapitre 2), le nombre de maladies ajoutées à la liste des maladies évitables par la vaccination va en s'accroissant. Il s'agit notamment de l'hépatite A, de l'hépatite B, des infections à *Haemophilus influenzae* type b, des oreillons, des infections à pneumocoques et à méningocoques, de la rubéole et plus récemment, de la diarrhée à rotavirus et des cancers dus au papillomavirus humain. En outre, les programmes de vaccination étendent de plus en plus leur action à d'autres groupes de population – enfants plus âgés et adolescents (pour prévenir les infections à méningocoques et à papillomavirus humain), personnes âgées (pour prévenir les pneumopathies, le zona et la grippe) ou encore personnes exposées aux maladies présentes localement (pour prévenir la fièvre jaune et l'encéphalite japonaise).

Toutefois, les programmes nationaux de vaccination et le Programme élargi de vaccination (PEV), mis en place par l'OMS en 1974 pour définir et coordonner le travail de ces programmes, continuent, pour l'essentiel, de concentrer leurs activités sur les nourrissons. En 2007, environ 80% des enfants de moins d'un an recevaient la totalité des trois doses prévues au calendrier de vaccination par le DTC, lequel sert à évaluer le bon fonctionnement des programmes de vaccination (voir fig.4). En termes de vies sauvées, le bilan des programmes nationaux de vaccination est impressionnant (voir l'encadré 9).

Figure 4

Couverture par les trois doses de DTC dans le monde 1980-2007 et objectifs pour 2008-2010



Source: (31)

Encadré 9

L'impact de la vaccination

Les quelques données qui figurent ci-dessous témoignent de l'impact de la vaccination vers l'aboutissement de l'objectif principal: réduire le nombre d'enfants qui meurent, tombent malades ou restent invalides des suites de maladies évitables par la vaccination.

- Chaque année, la vaccination permet, selon les estimations, d'éviter 2,5 millions de décès parmi les enfants de moins de cinq ans.
- Entre 2000 et 2007, le nombre d'enfants qui sont morts de la rougeole a reculé de 74% dans l'ensemble du monde, passant de quelque 750 000 à 197 000 (9). En outre, la vaccination évite autant la maladie que les invalidités définitives, notamment la surdité, la cécité et l'arriération mentale d'origine rougeoleuse.
- En 1988, la poliomyélite était endémique dans 125 pays et, selon les estimations, elle provoquait chaque année des paralysies chez 350 000 enfants (près de 1000 cas par jour) (25). Fin 2007, la maladie avait été éradiquée de trois des six Régions

de l'OMS – la Région des Amériques, la Région de l'Europe et la Région du Pacifique occidental. Au milieu de l'année 2009, les virus poliomyélitiques indigènes ne subsistaient à l'état endémique que dans quatre pays : Afghanistan, Inde, Nigéria et Pakistan. Le nombre de cas signalés en 2009 dans ces quatre pays fin juin 2009 s'établissait comme suit : Afghanistan : 10 ; Inde : 89 ; Nigéria : 321 ; Pakistan : 20 (26).

- Après la mise en œuvre dans les Amériques de la stratégie d'élimination de la rubéole, le nombre de cas déclarés de rubéole a diminué de 98% entre 1998 et 2006 (27).
- En 2000, 135 pays étaient parvenus à éliminer le tétanos néonatal (25) et en 2004, le nombre annuel de décès dus à cette maladie était, selon les estimations, tombé à 128 000, contre 790 000 en 1988 (28, 4).

Le programme de vaccination reste inachevé

S'agissant du recul de l'incidence des maladies évitables par la vaccination et de la mortalité qu'elles entraînent, des progrès remarquables ont été réalisés. Toutefois beaucoup reste à faire pour atteindre les objectifs que l'OMS et l'UNICEF ont fixés à la GlVS (voir chapitre 1). Entre autres, ces objectifs requièrent de tous les pays qu'ils vaccinent d'ici 2010 au moins 90% de toute leur population juvéno-infantile âgée de moins de cinq ans et au moins 80% des enfants de moins de cinq ans dans chaque district du pays.

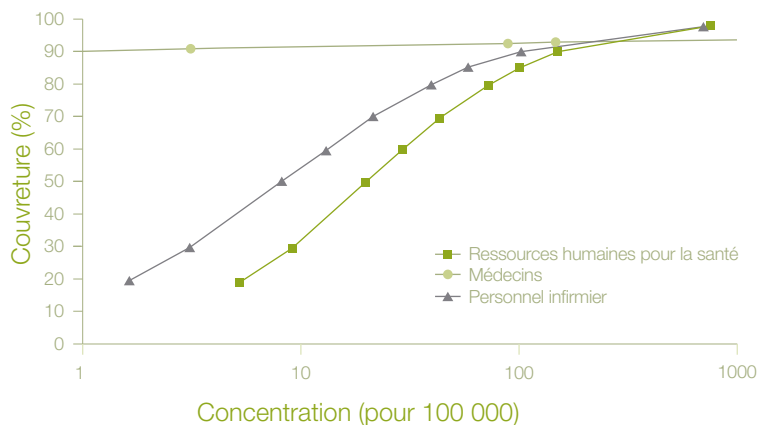
Il ne sera pas facile d'atteindre ces objectifs. L'un des obstacles importants tient à la faiblesse latente des systèmes de santé dans nombre de pays en développement. Les systèmes de santé sont souvent bridés dans leur capacité à assurer des services tels que la vaccination par l'absence de volonté politique et d'engagement financier, une certaine médiocrité dans la gestion, et la faiblesse des moyens de suivi et d'information. Tout cela est encore aggravé par une sérieuse pénurie d'agents de santé due à des taux élevés de morbidité et de mortalité ou encore à un exode de ces personnels en quête d'emplois mieux rétribués à l'étranger. Beaucoup des agents de santé qui restent au pays sont souvent mal répartis sur le territoire

national; ils sont insuffisamment formés et encadrés, mal payés, démotivés et leurs compétences sont souvent peu adaptées aux tâches qui leur sont assignées.

Dans des rapports récents, l'OMS (29, 30) a attiré l'attention sur le fait que les pays qui connaissent les plus grandes difficultés à atteindre les OMD – principalement ceux de l'Afrique subsaharienne – sont confrontés à une pénurie absolue de main d'œuvre. Sur les 57 pays qui souffrent le plus de ce manque extrême d'agents de santé, 36 sont situés en Afrique où le SIDA et l'émigration des travailleurs ont réduit les effectifs du personnel sanitaire. Les pays africains supportent 24% de la charge mondiale de morbidité, mais ne comptent que 3% du personnel sanitaire présent dans le monde. La figure 5 indique quels sont les effets de la concentration du personnel sanitaire sur la couverture vaccinale.

Figure 5

Couverture vaccinale et concentration des agents de santé



Source: (29)

Avec un système de santé qui fonctionne mal, il est difficile d'assurer un accès équitable à la vaccination, d'où d'importantes variations dans la couverture vaccinale. Dans tous les pays certaines populations restent hors de portée et la vaccination connaît des échecs, mais 73% des enfants qui ne reçoivent pas aujourd'hui leurs trois doses de vaccin DTC ne vivent que dans 10 pays – tous situés en Afrique ou en Asie (31).

Parmi les enfants qui ne sont pas vaccinés, nombreux sont ceux qui vivent dans des zones rurales isolées sans accès commode à des établissements de soins. Certains d'entre eux habitent des Etats fragiles où les services publics sont peu développés, voire inexistants et où l'accès aux structures sanitaires peut être fortement limité par la présence de conflits. D'autres vivent dans les quartiers pauvres et surpeuplés des agglomérations urbaines, dans des habitats de fortune ou encore parmi des populations déplacées qui sont en transhumance et donc difficiles à atteindre. Il y en a aussi – comme les enfants des immigrants « illégaux » présents en milieu urbain ou les nombreux enfants dont la naissance n'est pas déclarée – qui n'ont même pas d'« existence » officielle. En Inde, des études récentes font ressortir un certain nombre de facteurs sociaux qui seraient susceptibles d'empêcher les mères de se rendre à la vaccination et au nombre desquels on compte la discrimination fondée sur le sexe, la religion et le statut social (caste). Des travaux complémentaires de recherche opérationnelle sont nécessaires dans d'autres régions pour confirmer ces observations.

Outre la faiblesse des systèmes de santé, il y a également un autre obstacle à la réalisation des objectifs de la GIVS et qui trouve son origine dans l'ensemble du système, à savoir la difficulté à administrer les vaccins – notamment les plus récents – par le canal d'une infrastructure et d'un système de soutien logistique qui, dans nombre de pays en développement, se caractérise par une gestion défectueuse des stocks de vaccin, de mauvaises conditions de manutention et d'entreposage et des pertes importantes. Dans un tel contexte, l'adoption de nouveaux vaccins, dont certains ont des caractéristiques inhabituelles – par exemple un conditionnement consistant en une seringue monodose pré-remplie en verre au lieu d'un flacon multidoses – nécessite de nouvelles stratégies de gestion et une plus grande capacité de stockage, ce qui exerce une pression énorme sur des circuits d'approvisionnement déjà affaiblis.

Un troisième obstacle – que l'on rencontre surtout dans les populations les plus pauvres – tient au fait que ces personnes ne connaissent ni ne comprennent

l'importance des vaccins et de la vaccination. Dans certaines communautés, une intervention qui « aide des gens en bonne santé à le rester » peut ne pas faire le poids face à des médicaments visiblement capables de guérir des malades. Et si les parents n'ont pas au moins une petite idée du mode de fonctionnement des vaccins, les enfants seront peut-être vaccinés une fois mais ils ne reviendront pas pour recevoir les doses suivantes. Pour faire justice de toutes ces idées fausses, une communication bien ciblée et des campagnes de mobilisation sociale sont nécessaires de manière à ce qu'au lieu d'« accepter passivement » la vaccination, la communauté réclame en toute connaissance de cause ces vaccins qui permettront de protéger ses enfants contre des maladies mortelles.

Quant au quatrième obstacle, il résulte de la crainte qu'inspire la vaccination, alimentée par des rapports faisant état d'effets indésirables dont la rumeur accuse certains vaccins. L'accès aux informations diffusées par Internet étant en augmentation constante, une rumeur infondée au sujet d'un vaccin peut rapidement faire le tour de la terre et venir saper le travail des services de vaccination, avec pour conséquence des flambées de maladies et quantité de décès. Comme la crainte suscitée par les vaccins et la vaccination résulte souvent d'un manque d'information, il faut que les gens sachent le degré de sécurité offert par tel ou tel vaccin et comment il peut faire reculer la morbidité et la mortalité.

Enfin, il y a un cinquième obstacle, dont on traite au chapitre 4 et qui tient à la nécessité d'obtenir une rallonge financière pour faire face à l'insuffisance prévisible des fonds dont on disposera pour réaliser les objectifs mondiaux en matière de vaccination. Et cela au beau milieu d'une situation financière et d'une crise économique dont on craint de plus en plus qu'elles aient un effet négatif sur les fonds disponibles pour l'aide au développement, notamment en ce qui concerne la vaccination.

Dans les sections suivantes sont exposées les mesures qui sont prises pour surmonter ces obstacles à la réalisation des objectifs mondiaux en matière de vaccination.

Encadré 10

Renforcement des systèmes de santé – les six éléments constitutifs

Pour tenter de faire avancer l'idée d'un accord général sur ce qu'est un système de santé, l'OMS a défini les six « éléments constitutifs » qui caractérisent un tel système (30). Il s'agit par là de clarifier les fonctions essentielles du système et d'exposer ce qu'il devrait avoir la capacité de faire.

- De bons **services de santé**, c'est-à-dire qui assurent, dans de bonnes conditions de sécurité, des prestations efficaces et de qualité, personnelles ou non, à ceux qui en ont besoin, là et au moment où ils en ont besoin, avec le moins de gaspillage possible.
- Un **personnel de santé performant**, c'est-à-dire attentif, équitable et efficace dans son travail de manière à obtenir les meilleurs résultats possibles sur le plan sanitaire compte tenu des ressources et des circonstances (autrement dit, un personnel suffisant, équitablement réparti et qui soit compétent, à l'écoute des usagers et productif).
- Un système **d'information sanitaire** qui fonctionne bien, c'est-à-dire qui permette de générer, d'analyser, de diffuser et d'utiliser en temps voulu des informations fiables sur les déterminants de la santé, le bon fonctionnement du système de santé et l'état de santé de la population.
- Un système de santé qui fonctionne bien permet un accès équitable à **des produits médicaux, vaccins et technologies** essentiels dont la qualité, la sécurité d'emploi, l'efficacité et le bon rapport coût-efficacité sont garanties et il veille à ce qu'ils soient utilisés correctement sur le plan scientifique et de façon économique.
- Un bon système de **financement de la santé** permet de lever des fonds suffisants de manière à ce que la population puisse bénéficier des services dont elle a besoin et soit à l'abri d'une catastrophe financière ou d'un appauvrissement qu'impliquerait le paiement de ces services. Il incite les prestataires de soins et les usagers à bien utiliser les ressources.
- En ce qui concerne **les instances dirigeantes et la gouvernance**, il importe notamment de veiller à ce qu'il y ait effectivement un cadre stratégique dans lequel seront définies les grandes options et qu'il soit associé à une surveillance efficace, à la constitution d'alliances, à la réglementation, à une conception soignée du système et à l'obligation de rendre des comptes.

Extension équitable des effets bénéfiques de la vaccination à l'intérieur des pays

En 2002, dans 135 des Etats Membres de l'OMS la proportion d'enfants de moins d'un an qui recevaient leurs trois doses de vaccin DTC était de plus de 80% en moyenne nationale. Toutefois, un examen plus attentif révélait que, dans certains de ces pays, il y avait des districts où moins de 50% des enfants recevaient la totalité des doses de ce vaccin.

C'est pourquoi en 2002, l'OMS, l'UNICEF et leurs partenaires ont élaboré la stratégie « Atteindre chaque district », appelée également ACD ou « RED » (son sigle en anglais) qui est essentiellement axée sur le district et dont le but est d'assurer un accès équitable à la vaccination en se concentrant sur les populations difficiles à atteindre. Le soutien qu'apporte cette stratégie – notamment au plan de la formation – vise à faire en sorte que les responsables districaux de la vaccination appliquent les principes des « bonnes pratiques de vaccination » qui consistent notamment à voir s'il y a des problèmes en la matière au niveau local et à superviser les mesures prises pour y remédier tout en veillant à ce que les vaccins soient administrés régulièrement dans tous les districts. Les équipes spécialisées dans les services aux communautés marginalisées apportent les vaccins dans les villages difficiles d'accès et veillent à la vaccination de tous les enfants. La stratégie ACD vise également à recueillir en temps voulu des données sur la couverture vaccinale et diverses activités en rapport avec la vaccination (logistique, approvisionnement et surveillance), à assurer un bon encadrement des agents vaccinateurs et à faire participer les communautés à la planification et la distribution des services de vaccination. Dans beaucoup de pays, on a utilisé les compétences, les connaissances et les ressources humaines rassemblées par l'IMEP pour planifier et mettre en œuvre la stratégie ACD, en collaboration étroite avec les programmes nationaux de vaccination et les partenaires clés, notamment l'Alliance GAVI.

Vers le milieu de 2005, 53 pays, situés pour la plupart en Afrique et en Asie, avaient commencé à mettre en œuvre à des degrés divers la stratégie ACD (voir fig.6) (32). La même année, le personnel du Bureau régional OMS de l'Afrique, avec l'appui de l'UNICEF, du projet IMMUNIZATIONbasics et des Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique, a procédé à une évaluation portant sur cinq pays africains qui avaient mis en œuvre cette stratégie et montré que la proportion de districts où plus de 80% des enfants avaient intégralement reçu leur vaccin DTC avait plus que doublé (33). Plus récemment, une autre évaluation approfondie, effectuée en 2007 par les mêmes organisations dans neuf pays, a permis de constater que la stratégie ACD avait été adoptée par 90% des districts de ces pays.

Toutefois, seul un petit nombre d'entre eux avait mis en œuvre la totalité des cinq composantes de la stratégie (voir encadré 11). Il avait en outre été noté à l'occasion de cette évaluation que d'autres études allaient être nécessaires sur une période plus longue pour évaluer l'efficacité de cette stratégie et sa capacité à s'inscrire dans la durée.

Encadré 11

Atteindre chaque district (ACD)

La stratégie ACD («atteindre chaque district») vise à rendre plus équitable l'accès à la vaccination en ciblant les populations difficiles à atteindre. Elle consiste à :

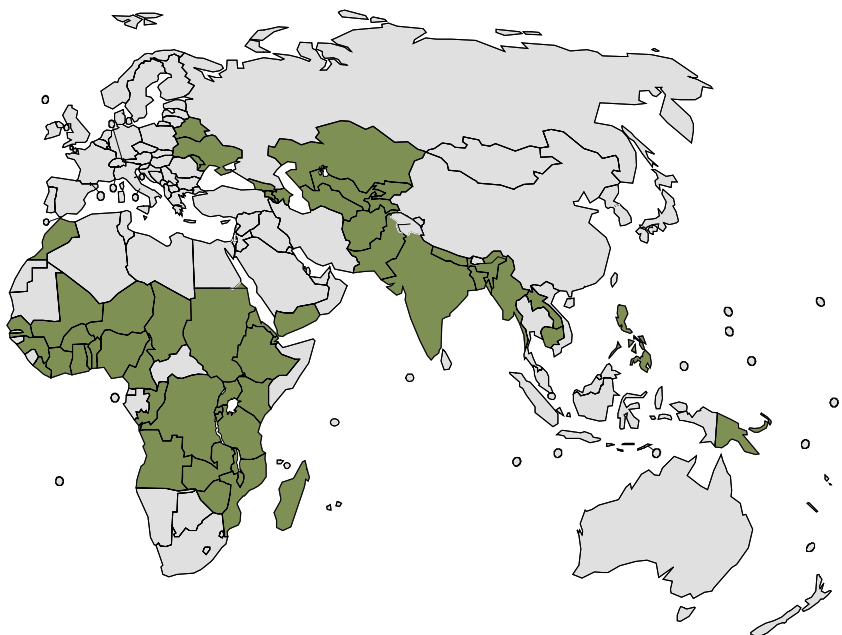
- rétablir des services réguliers aux populations non desservies ;
- assurer un encadrement de soutien et une formation sur place ;
- établir des relations entre la communauté et ceux qui dispensent les services ;
- assurer un suivi des données qui serviront de base à l'action ;
- mieux planifier et gérer les ressources humaines et financières.

Des mesures particulières doivent être prises pour que les populations difficiles à atteindre puissent recevoir des vaccins et bénéficier d'autres interventions sanitaires. Il faut donc s'attacher à :

- établir la cartographie géographique, sociale et culturelle de toute la population – par une microplanification au niveau districale ou local – afin d'identifier et d'atteindre les populations visées au moins quatre fois par an ;
- réduire le nombre de séances de vaccination manquées (vaccination incomplète) en améliorant la gestion, en recherchant ceux qui ont manqué des séances de vaccination, en faisant un effort de mobilisation sociale et de communication lors des contacts avec les personnes à vacciner et en veillant, lorsqu'une occasion de vacciner se présente, à ne pas la manquer ;
- renforcer l'aptitude à la gestion des vaccinateurs et des responsables au niveau national et districale ; élaborer des systèmes et des outils de supervision et mettre à jour ceux qui existent ;
- assurer en temps voulu le financement, le soutien logistique et les approvisionnements nécessaires à la mise en œuvre des programmes de chaque district.

Figure 6

Pays mettant en oeuvre la stratégie ACD en 2005



Source: (32)

Atteindre davantage d'enfants grâce à des stratégies fondées sur des campagnes

La plupart du temps, la vaccination est effectuée par des agents de santé qui administrent une série prédéterminée de vaccins selon un calendrier donné aux enfants ayant l'âge voulu. Dans de nombreux pays, on administre également de l'anatoxine tétanique aux femmes enceintes afin de prévenir le tétanos maternel et néonatal. C'est principalement lors des consultations dans les centres de santé que ces vaccins sont administrés ou, dans le cas des femmes enceintes, au cours des visites médicales prénatales. Dans les zones écartées où l'accès aux centres de santé est très limité, la vaccination peut être partiellement ou entièrement

assurée par les services en charge des communautés marginalisées. Dans certains villages très isolés qui peuvent n'être accessibles qu'à certains moments de l'année, ce sont les équipes mobiles qui doivent venir administrer les vaccins et assurer les autres interventions sanitaires essentielles.

Dans les pays dotés d'un système de santé dont le fonctionnement et l'accessibilité à la population sont satisfaisants, les séances de vaccinations ordinaires peuvent suffire pour contenir les maladies que les vaccins permettent d'éviter. Il se peut toutefois que des « activités vaccinatoires complémentaires » soient nécessaires pour améliorer la protection au niveau de la population – par exemple si l'on a comme objectifs l'élimination ou l'éradication d'une maladie au niveau mondial ou que l'on cherche à donner un coup d'arrêt à une flambée. En pareil cas, la démarche qui est adoptée consiste dans une mobilisation de masse du genre campagne de vaccination, au cours de laquelle chaque individu reçoit un certain vaccin, souvent quel que soit son statut vaccinal antérieur. Les efforts qui sont déployés pour éradiquer la poliomyélite, éliminer la rougeole ou le tétanos maternel et néonatal s'appuient tous sur ce type de démarche – en plus des vaccinations habituelles – que ce soit à l'échelle de toute une nation ou seulement dans certains secteurs à haut risque. On a recours, par exemple, à des campagnes de vaccination de « rattrapage » contre la rougeole pour vacciner les enfants qui peuvent avoir échappé à la vaccination antirougeoleuse au cours de leur première année de vie et ceux chez qui le vaccin n'a pas suscité de réponse immunitaire protectrice après la première tournée de vaccination. On a également monté des campagnes de ce genre pour endiguer des flambées de rougeole, de fièvre jaune, de diphtérie et de méningite méningococcique épidémique.



Un agent de santé fait une marque sur le doigt d'un enfant qui vient d'être vacciné contre la rougeole pendant une campagne de vaccination en Côte d'Ivoire en novembre 2008.

Les campagnes de ce genre permettent d'atteindre rapidement un plus grand nombre d'enfants, notamment ceux qui ont échappé à la vaccination systématique. Elles ont également tendance à assurer une couverture plus équitable à toutes les couches socio-économiques de la population. Lors d'une campagne de vaccination antirougeoleuse organisée au Kenya, la proportion d'enfants ayant effectivement reçu le vaccin s'est révélée identique et égale à plus de 90% dans tous les quintiles de niveau de vie alors que la vaccination systématique habituelle n'avait permis de n'atteindre qu'une moindre proportion des enfants – seulement 60% – appartenant au quintile de niveau de vie le plus bas (34).

Encadré 12

Mobilisation de masse pour accroître le rayon d'action de la vaccination

Grâce à la mobilisation de masse que cela implique, le fait d'organiser la vaccination sous la forme d'une campagne permet d'atteindre davantage de monde que lors des séances habituelles. Lors des « semaines de la vaccination » organisées dans de nombreux pays d'Europe et des Amériques ou encore pendant les « Journées de santé de l'enfant » organisées dans un grand nombre de pays africains, on a recours à des techniques de mobilisation de masse pour assurer une couverture vaccinale aussi universelle que possible.

Au début, ces journées de santé de l'enfant avaient été organisées à l'initiative de l'UNICEF pour assurer la distribution de suppléments de vitamine A, mais elles comportent maintenant tout un ensemble de services de prévention qui peuvent consister, selon les nécessités locales, à distribuer de la vitamine A ou des comprimés de vermifuge, à surveiller la courbe de croissance, ou encore à fournir des moustiquaires traitées par un insecticide. Elles se déroulent généralement deux fois par an et visent une grande partie de la population. Au cours de l'année 2008, plus de 52 pays ont organisé des journées de santé de l'enfant, contre 28 en 2005. Pendant la même période, le nombre de pays ayant organisé de telles journées en Afrique orientale et australe a presque doublé, passant de 10 à 18, et il a triplé en Afrique centrale et occidentale, passant de 5 à 16.

Dans les Amériques, les semaines de la vaccination se sont révélées particulièrement efficaces pour atteindre les personnes difficilement accessibles, comme celles qui vivent par exemple dans des communautés frontalières isolées où la couverture vaccinale est limitée. Parmi les activités qui figurent à l'agenda de ces semaines, il y a des débats, des ateliers, des expositions, des événements médiatiques, etc. En Europe, les semaines de la vaccination ont pour principale fonction de susciter une mobilisation sociale. On en organise désormais dans 30 pays d'Europe – contre seulement 9 en 2003. Dans les Amériques, des semaines de la vaccination sont maintenant organisées dans 45 pays – contre 19 en 2003.

Pour que cela fonctionne, il faut pouvoir s'appuyer sur une organisation solide – depuis la microplanification logistique jusqu'aux agents de santé parfaitement formés et avec l'assistance de systèmes de communication et de suivi appropriés. Ce sont là très sensiblement les mêmes éléments qui sont à la base de tout système de santé ou de tout programme de santé publique.

Une meilleure prise de conscience stimule la demande

Il faut redoubler d'efforts pour faire comprendre au public, aux décideurs et au personnel sanitaire l'importance vitale de la vaccination pour les enfants comme pour les adultes. C'est absolument capital pour assurer la continuité du soutien aux programmes nationaux de vaccination et apporter des informations concernant l'introduction de technologies et de vaccins nouveaux dans le schéma national de vaccination.

Ce sont notamment les parents qui doivent comprendre pourquoi ils doivent faire vacciner leurs enfants. Il peut arriver qu'une mère comprenne pourquoi ses enfants doivent être vaccinés mais sans se rendre compte de la nécessité pour ceux-ci de recevoir les doses suivantes conformément au calendrier prévu. Une autre pourra refuser la vaccination pour des raisons d'ordre culturel.

Ce qui est nécessaire, c'est de mobiliser la communauté sur le terrain, à la base, notamment là où le taux d'illettrisme est élevé et l'accès aux médias limité. Il faut que les pays s'appliquent à utiliser des méthodes novatrices pour atteindre ces communautés – par exemple, en ayant recours à un réseau de notables tels que des responsables religieux ou bien en faisant appel à des associations de femmes ou à des villageois volontaires. Une aide active apportée aux agents de santé par les membres de la communauté – par exemple, en informant la communauté de l'organisation prochaine d'une séance de vaccination, en participant à la recherche des enfants qui doivent recevoir leur prochaine dose de vaccin, en aidant à identifier les nouveau-nés ou les femmes enceintes – est l'un des moyens d'établir la confiance et de faire en sorte que la communauté soit motivée à réclamer la vaccination et que, plutôt que de se contenter de recevoir passivement les vaccins, elle se comporte en partenaire engagé.

Susciter une demande de la part de ces communautés n'est qu'un des aspects de la question. Il faut aussi que le système de santé – et notamment le personnel

qui est chargé des vaccinations – soit capable de répondre de manière fiable à cette demande. Des faiblesses dans l'exécution des vaccinations ou l'incapacité d'assurer des services par suite de problèmes de transport, d'une pénurie de personnel, d'un approvisionnement insuffisant ou d'une rupture de la chaîne de froid peuvent miner la confiance et faire fléchir la demande.

En dépit des efforts que la communauté internationale, et notamment l'UNICEF, déploie de longue date pour sensibiliser la population à la vaccination et susciter chez elle une demande pour ce service, les collectivités ne sont guère nombreuses à se mobiliser dans ce sens. Plusieurs facteurs expliquent la faiblesse persistante de la demande: méconnaissance des effets bénéfiques des vaccins, idées fausses au sujet de leur innocuité, accès aux services jugé incommode ou difficile et faible priorité accordée à la vaccination – en particulier chez des gens qui parviennent tout juste à survivre.

Jusqu'ici, le message de base a été relativement simple: *Des maladies vous menacent. Faites-vous vacciner et vous les éviterez.* Cependant, pour certains des nouveaux vaccins, la situation est plus complexe. C'est ainsi, par exemple, que les vaccins antirotavirus et antipneumococcique ne vont permettre d'éviter qu'une fraction de tous les cas de diarrhée ou de pneumonie infantile, car tous ces cas ne sont pas évitables par la vaccination. Toutefois, même si le message n'est plus aussi simple, la vaccination donne l'occasion de promouvoir activement la prévention et le traitement de ces maladies qui, à elles seules, sont responsables de plus de 36% des décès chez les enfants de moins de cinq ans. Cette prévention repose sur un allaitement au sein précoce et exclusif, l'accès à une prise en charge communautaire des cas, l'administration de suppléments de zinc, la réduction de la malnutrition, le lavage des mains avec du savon et la lutte contre les facteurs de risque environnementaux liés à l'insalubrité de l'eau et à l'insuffisance de l'assainissement (dans le cas de la diarrhée) ou encore à la pollution de l'air intérieur (pneumonie infantile).

Encadré 13

Aller au devant des communautés

Afin de tenter d'accroître la demande de vaccination parmi les membres de la communauté, l'UNICEF a retenu un certain nombre d'approches communicationnelles fondamentales pour aider les agents de santé et les responsables locaux de la santé publique à fournir des informations sur les vaccins.

- Améliorer la qualité des services de vaccination avant de tenter de convaincre les membres de la communauté de la nécessité d'y recourir.
- Adapter les services de vaccination à la culture locale de manière à gagner la confiance des membres de la communauté.
- Confier le rôle de porte-parole de la vaccination aux responsables locaux, notamment aux dirigeants traditionnels et aux chefs des communautés religieuses qui jouissent habituellement d'une grande crédibilité et sont très écoutés des membres de la communauté.
- Elaborer des stratégies pour atteindre les femmes: ce sont essentiellement elles qui s'occupent des enfants mais elles ont généralement moins accès aux médias et se heurtent souvent à des obstacles pour accéder aux services sanitaires.
- Faire valoir que si les maladies représentent une menace, c'est une menace que la vaccination permet d'éloigner comme d'ailleurs certains comportements ou pratiques essentiels, l'allaitement au sein par exemple.
- Expliquer comment accéder aux services locaux de vaccination.
- Faire participer activement les communautés marginalisées ou mal desservies chez qui la morbidité pèse plus lourdement que dans les autres couches de la société.
- Evaluer l'impact de la stratégie de communication sur le taux de couverture vaccinale et les efforts déployés pour mieux faire connaître les services de vaccination et accroître leur capital de confiance.

Surveillance et suivi: des fonctions essentielles du système de santé

Outre son rôle essentiel dans la planification et le suivi des programmes, dans la fixation des priorités ainsi que dans la mobilisation et l'affectation des ressources, un système efficace de surveillance des maladies fournit des renseignements dont la possession est déterminante pour guider le programme de vaccination. Il apporte les informations nécessaires pour suivre les tendances de la charge de morbidité et l'impact des programmes de lutte contre les maladies ainsi que les données dont on a également besoin pour orienter la politique de santé publique et suivre la progression vers les objectifs mondiaux.

Etant donné l'objectif que s'est fixé la GIVS, à savoir vacciner 90% des enfants au niveau national et 80% d'entre eux dans chaque district d'ici 2010 (voir chapitre 1), et compte tenu d'autres initiatives de ce genre, comme la stratégie ACD – qui ont grand besoin de données pour faire avancer leurs interventions stratégiques – il est de toute évidence nécessaire de renforcer la surveillance et le suivi systématiques à tous les niveaux.

Au cours de la décennie écoulée, on a progressé dans la mise en place ou l'amélioration de systèmes régionaux, nationaux et locaux pour la surveillance des maladies évitables par la vaccination. Comme exemple d'un système remarquable et très performant de surveillance, on peut citer le réseau mondial de surveillance de la poliomyélite, qui permet de détecter rapidement les cas dans l'ensemble du monde et en particulier dans les pays en développement. Dans nombre de ces pays où le système de surveillance des maladies présente des faiblesses, les systèmes de surveillance de la poliomyélite ont été étendus afin de couvrir également d'autres maladies évitables par la vaccination telles que la rougeole, le tétanos néonatal et la fièvre jaune.

Outre qu'il est nécessaire d'améliorer la surveillance fondée sur la recherche des cas et de mieux réagir face aux flambées de maladies comme la rougeole ou la poliomyélite, il faut également renforcer la surveillance des autres maladies évitables par la vaccination. L'existence de nouveaux vaccins permettant de combattre les infections à *Haemophilus influenzae* type b, les méningococcies et les pneumococcies ainsi que les diarrhées à rotavirus, donne la possibilité de réduire sensiblement la morbidité et la mortalité juvéno-infantiles. Il est indispensable de disposer de systèmes de surveillance efficaces pour guider le processus décisionnel conduisant à l'adoption de ces nouveaux vaccins, suivre l'évolution de leur impact sur les tendances de la morbidité et assurer une surveillance après commercialisation afin de garantir l'innocuité de tous les nouveaux produits nouvellement adoptés.

Les systèmes de surveillance et de suivi devraient également permettre d'être alerté sans délai en cas de flambée imminente ou en cours – constituant ainsi une première ligne de défense contre la menace de maladies émergentes ou de pandémies, notamment de grippe. Aux termes du Règlement sanitaire international révisé, qui est entré en vigueur vers le milieu de 2007, les Etats Membres de l'OMS sont tenus d'acquérir et de maintenir une capacité minimale de surveillance au niveau local, intermédiaire et national. Le règlement stipule que les pays doivent être capables de déceler et de notifier toute maladie d'importance sanitaire mondiale et de prendre les premières mesures pour en juguler toute flambée. Ces renseignements constituent la base de départ pour l'action de sensibilisation à haut niveau en vue d'obtenir le soutien nécessaire à la surveillance dans les pays et sont une occasion d'exploiter les synergies entre les divers systèmes de surveillance existants.

En 2007, le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'OMS a approuvé la mise en place d'un cadre mondial pour le suivi et la surveillance de la vaccination. Ce cadre préconise les mesures suivantes : réduire les entraves à la surveillance qui sont liées au système de santé ; mettre en place des moyens de surveillance au niveau national, régional et districale ainsi que dans les établissements de soins et sur les sites sentinelles si besoin est ; veiller à la qualité des données ; et

associer la surveillance des maladies évitables par la vaccination et le suivi de la vaccination aux autres systèmes nationaux de surveillance.

L'action menée pour renforcer la surveillance, le suivi et l'évaluation de la vaccination contribue également à abaisser les barrières « pansystémiques » en fournissant de meilleures données qui permettent d'améliorer la gestion du système de santé. On peut par exemple utiliser les données de la surveillance relatives à la couverture vaccinale et au taux d'abandon comme indicateur du fonctionnement équitable du système de santé – c'est-à-dire évaluer son aptitude à maintenir ses prestations aux populations difficiles d'accès (35).

Encadré 14

Que faut-il pour mener au succès un programme national de vaccination ?

- Une motivation politique.
- Une direction énergique et efficace et l'appropriation nationale du programme.
- Des politiques, une planification, un suivi et une notification dans lesquels le pays joue un rôle moteur.
- Une commission consultative technique nationale de la vaccination qui soit efficace et contribue à faciliter, au niveau national, des prises de décisions fondées sur des données factuelles.
- En ce qui concerne les vaccins à inscrire au calendrier de vaccination, une prise de décision rationnelle, fondée sur des données locales, régionales et mondiales.
- L'utilisation des données de la surveillance systématique (couverture vaccinale, taux d'utilisation des vaccins et pourcentage de pertes, incidence des maladies) pour gérer le programme.
- La capacité de procéder à une planification financière efficace, notamment une planification pluriannuelle avec inscription au budget national de la santé d'une ligne budgétaire pour la vaccination ainsi que la connaissance des systèmes de financement internationaux existants.

- Une autorité ou un organisme national de réglementation qui fonctionne de manière satisfaisante.
- Un personnel motivé, bien formé et bien encadré.
- Un système de surveillance pour la recherche et l'investigation des évènements indésirables survenus après vaccination, avec la suite qu'il convient de leur donner.
- Les installations et la logistique nécessaires au fonctionnement de la chaîne de froid.
- Un système de santé dont le bon fonctionnement facilite l'administration des vaccins à toutes les communautés.

Optimiser la distribution des vaccins

Avec l'arrivée des nouveaux vaccins (voir chapitre 3) et la nécessité de disposer d'un plus grand nombre de doses pour vacciner davantage de gens appartenant à plus de classes d'âge, la logistique et l'infrastructure dont on a besoin pour transporter les vaccins efficacement et sans risque du producteur à l'utilisateur – sans que l'activité de ces produits n'en souffre – deviennent de plus en plus complexes dans un grand nombre de pays. Dans certaines régions, il n'y a pas assez d'entrepôts réfrigérés pour faire face à l'augmentation massive des volumes expédiés, qui sont maintenant fortement accrus du fait que le conditionnement des nouveaux vaccins implique lui-même un emballage volumineux. Ce problème logistique, s'ajoutant au coût croissant des vaccins, signifie que le producteur doit être capable de travailler avec des stocks plus faibles, de prévoir exactement quelle sera la demande, de réduire les pertes et d'éviter toute panne dans les installations de la chaîne de froid qui pourrait interrompre les livraisons et entraîner des pertes financières importantes.

Dans certains cas, l'augmentation du volume des emballages utilisés pour un nouveau vaccin dépasse les capacités de stockage réfrigéré du pays. En outre, les répercussions sur le coût et la logistique des transports internationaux en sont très importantes. Donnons-en un exemple: en mars 2003 la première cargaison

de vaccin antipneumococcique conjugué destiné au Rwanda (679 500 doses) a nécessité plus de 40 m³ d'espace de stockage dans l'entrepôt national réfrigéré. Mais le volume expédié a été encore plus élevé: 370 m³. Résultat, il a fallu affréter un avion pour livrer le vaccin au Rwanda.

En outre, la présentation et le conditionnement de ces nouveaux produits vaccinaux – ce sont souvent des conditionnements monodose, des seringues de verre pré-remplies dans des emballages volumineux – posent des problèmes non seulement en matière de stockage, mais aussi en ce qui concerne les stratégies de distribution et l'élimination des déchets sans compter la nécessité d'assurer une formation et d'avoir un encadrement de soutien.

En 2007, l'OMS et une organisation sans but lucratif, l'organisation PATH, a – avec l'appui de la Fondation Bill & Melinda Gates – lancé l'initiative *Optimize*, qui vise à aider, partout dans le monde, les pays à maîtriser la logistique de la vaccination et sa complexité croissante. *Optimize* se propose d'utiliser les avancées scientifiques et techniques pour aider au développement de nouveaux produits et assurer une efficacité et une sécurité d'emploi maximales sur le terrain.

Depuis 30 ans, les pays font confiance au même système pour stocker et transporter en toute sécurité les vaccins du producteur au consommateur: c'est la chaîne de froid, qui maintient d'un bout à l'autre les vaccins dans des conditions de température contrôlées. Tant que les vaccins pouvaient être acquis à bas prix et en grandes quantités, ce système a donné satisfaction malgré un taux de pertes important (plus de 50% dans le cas de certains vaccins) et un coût de maintenance élevé.

A l'heure actuelle, des vaccins plus coûteux arrivent sur le marché et le paysage change. En outre, les innovations technologiques qui assurent la protection de ces produits et limitent les pertes – par exemple l'emploi de flacons monodose et de seringues pré-remplies – nécessitent davantage d'espace sur les camions et dans les réfrigérateurs, ce qui sollicite encore plus le système. Il y a toutefois des compensations

dans d'autres domaines : certains des vaccins actuellement acheminés par ce système sont maintenant stables à la chaleur et l'apposition sur le flacon d'un indicateur de viabilité – un petit autocollant qui indique s'il y a eu exposition à la chaleur – pourrait permettre à ces vaccins de s'affranchir tout à fait de la chaîne de froid.



Flacons d'anatoxine tétanique avec pastille de contrôle du vaccin, en cours d'emballage, dans une usine de production de vaccins à Bandung, Indonésie.

Optimize travaille directement avec les fabricants et les pays pour recenser les problèmes et essayer des solutions applicables dans l'ensemble du monde. L'une d'entre elles pourrait consister à transporter les vaccins à l'intérieur des pays en développement en utilisant les charrettes à réfrigération passive dont on se sert en Europe pour amener les fruits et les légumes jusqu'aux supermarchés. Ces charrettes n'utilisent pas d'électricité : elles sont chargées de plaques bien isolées qui ont été pré-réfrigérées ou congelées et sont capables de maintenir constamment une température fraîche pendant une longue période. Elles permettent également de transporter une charge plus volumineuse que les boîtes réfrigérées classiques et pourraient contribuer à réduire les coûts.

Ailleurs, devant le coût élevé de l'énergie et l'alimentation électrique peu fiable de certains pays en développement, *Optimize* étudie la possibilité d'utiliser des

réfrigérateurs solaires sans batteries pour améliorer la fiabilité et le rendement des systèmes de réfrigération dans les centres de santé et les dispensaires.

Une autre initiative a consisté à créer un groupe consultatif inter-organisations chargé de recommander, pour les vaccins destinés aux pays en développement, un mode de présentation et de conditionnement approprié. Ce groupe consultatif sur la présentation et l'emballage des vaccins (VPPAG) constitue, pour les représentants des organismes des Nations Unies, les spécialistes de la distribution des vaccins dans le secteur public et les représentants de l'industrie – tant la Fédération internationale de l'industrie du médicament (FIIM) que le Réseau des fabricants de vaccins des pays en développement (DCVMN) – un forum où ils peuvent discuter de problèmes touchant le mode de présentation et d'emballage des vaccins afin de contribuer à la mise au point de produits adaptés au contexte des pays en développement.

Le VPPAG a été mis sur pied en 2007 par l'Alliance GAVI afin de répondre aux demandes de l'industrie au sujet de l'emballage et de la présentation du vaccin antipneumococcique conjugué et du vaccin antirotavirus. Depuis 2008, c'est l'OMS qui se charge de réunir ce groupe dont les travaux s'étendent désormais à la présentation et à l'emballage du vaccin antipapillomavirus humain et visent également à élaborer une directive sur un mode plus général de présentation et d'emballage susceptible de convenir à toute la palette de nouveaux vaccins potentiels qui sont actuellement en cours de développement.

Lier les interventions les unes aux autres pour en accroître l'impact

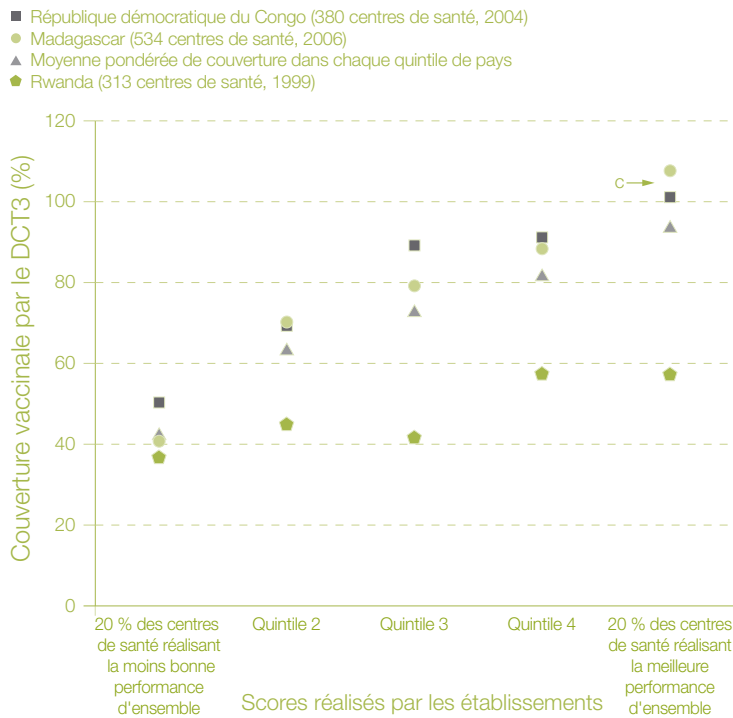
La formule des soins de santé primaires, une manière efficace, équitable et économique d'organiser le développement des systèmes de santé, occupe de nouveau le devant de la scène. La vaccination, qui est l'une des nombreuses composantes du système de santé d'un pays, est bien placée pour bénéficier

de ce regain de visibilité. Cela tient au fait que dans un grand nombre de pays, la vaccination a toujours fait partie intégrante du système de santé et tiré profit des possibilités synergistiques de ce système. Il est clair par exemple, que là où les centres de santé offrent toute une gamme de services, le taux de couverture vaccinale tend à être plus élevé.

Figure 7

Des centres de santé plus complets permettent une meilleure couverture vaccinale^{a,b}

Couverture vaccinale par le DCT3 (%)



^a Au total, 1227 centres de santé desservant une population de 16 millions d'habitants.
^b Il n'a pas été tenu compte de la couverture vaccinale dans l'évaluation de la performance d'ensemble à travers toute une série de services.
^c Inclut la vaccination d'enfants n'appartenant pas à la population cible.

Source: (36)

Voilà des années que les responsables des programmes de vaccination invitent instamment les agents de santé à profiter du moindre contact avec un enfant dans un centre de soins pour vérifier son statut vaccinal (et celui de sa mère) et procéder à une vaccination si besoin est. Inversement, la vaccination peut être profitable à d'autres interventions sanitaires. Dans le cas des personnes qui n'ont qu'un accès limité aux centres de soins, les rencontres avec les vaccinateurs qui s'occupent des communautés marginalisées ou avec les équipes mobiles peuvent constituer leur seules occasions de contact avec le système de santé: la fourniture d'un plus grand nombre de produits de santé (médicaments, moustiquaires ou suppléments nutritionnels par exemple) ou de services (contrôle de la courbe de croissance des enfants, conseils prénatals, etc.) peut avoir des conséquences favorables sur l'état de santé. Les campagnes de vaccination, elles aussi, rassemblent de nombreux enfants et parents en un lieu limité pendant une courte période de temps et peuvent proposer des interventions aux nombreuses personnes qui n'avaient pu être atteintes auparavant.



Un enfant se voit remettre une moustiquaire imprégnée qui le protégera contre le paludisme lors d'une campagne de vaccination antirougeoleuse en Côte d'Ivoire en novembre 2008.

Outre des effets bénéfiques directs sur la santé, associer plusieurs interventions ciblées présente d'autres avantages. Le fait d'assurer toute une série de services préventifs et curatifs peut accroître le capital de confiance dont le système de santé jouit auprès de la communauté, car ses demandes seront plus nombreuses à être

satisfaites. En même temps, une bonne planification des liens entre interventions peut déboucher sur la mise en commun des ressources humaines et financières, la formation conjointe des personnels, une amélioration de la gestion et une réduction des coûts grâce au partage des systèmes de transport et de distribution. L'expérience montre toutefois que des plates-formes réunissant tout un ensemble d'interventions peuvent avoir un effet négatif sur la couverture vaccinale à moins que ces interventions ne soient parfaitement ciblées, que l'on ait mis en place de bons systèmes logistiques permettant des prévisions, un approvisionnement et des livraisons scrupuleuses, que les ressources humaines soient suffisantes et qu'enfin, le suivi et l'évaluation s'effectuent correctement.

Quelques exemples d'interventions liées :

- Depuis 2001, on profite des activités de vaccination systématique et complémentaire contre la poliomyélite et la rougeole pour distribuer des moustiquaires traitées par un insecticide (qui, utilisées convenablement, font sensiblement reculer le paludisme).
- En 2008, à l'occasion d'activités intégrées de vaccination complémentaire contre la rougeole, on a distribué plus de 35 millions de doses de vitamine A, 30 millions de doses de vermifuge et plus de 5,6 millions de moustiquaires traitées par un insecticide (37). Assurer ce genre d'intervention dans le cadre d'une campagne de vaccination contre la rougeole peut avoir pour effet d'augmenter rapidement la demande de vaccination antirougeoleuse, tout en offrant aux personnes difficiles à atteindre des interventions supplémentaires susceptibles de réduire la mortalité des enfants de moins de cinq ans.
- Selon les calculs de L'IMEP (Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite), à la fin de 2006, le fait d'avoir profité des activités de vaccination au moyen du vaccin antipoliomyélique oral pour distribuer des comprimés de vitamine A, a contribué à prévenir 1,25 millions de décès dans l'ensemble du monde (38).

- Le Programme accéléré pour la survie et le développement de l'enfant – créé en 2002 et administré avec l'appui de l'UNICEF et de l'Agence canadienne de développement international (CIDA/ACDI) – a pour but d'accroître la mise à disposition d'un ensemble d'interventions sanitaires primordiales dans les différents districts de 11 pays africains où le taux de mortalité des moins de cinq ans est élevé. Une évaluation effectuée en 2008 a révélé qu'il était possible d'agir rapidement sur le taux de mortalité grâce à cet ensemble d'interventions – notamment par la distribution de vitamine A et de moustiquaires.

Combattre les peurs par la connaissance et l'information factuelle

Avec l'augmentation de la couverture vaccinale et la chute de l'incidence des maladies évitables par la vaccination – notamment dans les pays industrialisés – la vaccination a fini par être victime de son propre succès. Les maladies évitées grâce à la vaccination devenant moins fréquentes et moins apparentes, on s'est davantage préoccupé des effets secondaires possibles des vaccins.

Que ce soit dans les pays en développement ou dans les pays industrialisés, la perte de confiance du public vis-à-vis d'un vaccin par suite de son implication réelle ou imaginaire dans des événements indésirables peut réduire ou arrêter les activités vaccinatoires avec des conséquences qui risquent d'être catastrophiques. Il y a eu par exemple le cas de cette étude britannique de 1999, scientifiquement défectueuse, mais largement étalée sur la place publique (39) qui prétendait avoir établi un lien entre le vaccin associé rougeole – oreillons – rubéole (ROR) et l'autisme et qui, en entretenant l'anxiété des parents au sujet de l'innocuité de ce vaccin, a entraîné une diminution de la couverture vaccinale dans de nombreux pays : dix ans après, la rougeole est de retour dans plusieurs pays industrialisés comme l'Autriche, Israël, l'Italie, le Royaume-Uni et la Suisse. Selon les CDC, les Etats-Unis ont connu un nombre record de cas de rougeole au cours des sept premiers mois de 2008 – pour beaucoup d'entre eux

chez des enfants dont les parents s'étaient opposés à la vaccination. Il y a un autre exemple bien connu qui concerne le Nigéria. Au cours des années 2002-2003, la rumeur a couru dans ce pays que le vaccin antipoliomyélique oral était administré pour réduire la fertilité des filles avec, pour résultat, un coup d'arrêt donné pendant 12 mois à la vaccination antipoliomyélique dans plusieurs Etats : il s'en est suivi une épidémie de poliomyélite qui a balayé le pays et a fini par se propager à 20 pays d'Afrique, d'Asie et du Moyen-Orient antérieurement exempts de la maladie.

Pour faire face à des rumeurs de ce genre ou à des événements indésirables survenant après une vaccination, il faut disposer d'un système de surveillance et d'investigation après commercialisation qui soit capable de déterminer si ces événements sont réellement imputables au vaccin. Un des éléments de ce système doit avoir pour fonction de communiquer les résultats de l'enquête aux agents de santé, aux responsables de la santé publique, aux parents et au grand public. Il faut que la communication soit digne de confiance et évite d'attiser des craintes qui risqueraient de compromettre les futures activités vaccinatoires et d'en réduire les effets bénéfiques. La plupart des pays industrialisés possèdent un tel système de surveillance et d'investigation après commercialisation. Dans l'ensemble, les pays en développement font des progrès dans la recherche des effets indésirables et la manière de réagir aux rapports faisant état de tels effets. Toutefois, nombreux sont encore les pays qui n'ont ni l'expérience ni les moyens nécessaires pour enquêter sur les rumeurs ou les rapports d'effets indésirables survenus après une vaccination et pour rétablir la confiance du public.

En 1999, l'OMS a mis en place un Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, composé d'experts indépendants. Il a pour mission de réagir promptement, efficacement et avec toute la rigueur scientifique voulue aux rumeurs et rapports concernant l'innocuité des vaccins. Parmi les points dont le Comité a eu récemment à connaître, on peut citer les suivants :

- allégations faisant état d'un lien entre le vaccin anti-hépatite B et la sclérose en plaques (conclusion du Comité: «*aucune preuve de l'existence d'un tel lien*»).
- allégations faisant état d'un lien entre le thiomersal (appelé aussi thimerosal dans certains pays), un conservateur présent dans les vaccins, et l'autisme chez l'enfant (conclusion du Comité: «*aucune preuve d'effet toxique chez les enfants ou les adultes exposés au thiomersal présent dans les vaccins*»).
- risque plus élevé que la normale de maladie liée au Bacille Calmette-Guérin (BCG) chez les enfants VIH-positifs vaccinés par le BCG (conclusion du Comité: «*les faits constatés indiquent que ce risque pourrait effectivement être plus élevé; par conséquent le vaccin BCG ne doit pas être administré aux enfants VIH-positifs*»).
- L'administration de vaccins multiples pourrait surcharger le système immunitaire de l'enfant (conclusion du comité: «*aucune preuve d'un risque de surcharge du système immunitaire*»).
- Innocuité des vaccins antirotavirus récemment homologués (conclusion du comité: «*les profils d'innocuité avant homologation sont rassurants mais une surveillance minutieuse est nécessaire au niveau des pays après commercialisation*»).

Encadré 15

Des sites Internet de qualité pour répondre aux questions sur l'innocuité des vaccins

« Est-ce que ce nouveau vaccin antirotavirus risque d'avoir des effets secondaires sur mon bébé ? »

« Une femme enceinte peut-elle être vaccinée contre le tétanos sans risquer des problèmes de santé pour elle et son futur bébé ? »

« Le nouveau vaccin contre le papillomavirus humain est-il vraiment sans danger ? »

Pour trouver des réponses à ce genre de question, le grand public, les responsables de la santé et les praticiens vont sans aucun doute s'adresser à Internet. Mais sur les sites qu'ils vont consulter, il y a des chances qu'il y ait autant d'informations inexactes, biaisées, trompeuses ou inutilement alarmistes que de renseignements fiables. En 2003, pour tenter de faire pencher la balance en faveur des informations fiables, l'OMS, poussée par son Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale et d'autres membres de la communauté de la santé et du développement, a lancé un service de renseignements sur l'innocuité des vaccins, le « *Vaccine Safety Net* ». Ce service donne la liste des sites Internet qui contiennent des informations sur la sécurité d'emploi des vaccins et qui ont été jugés sérieux et crédibles par une équipe de l'Organisation. Pour satisfaire aux exigences de ce service, les sites en question doivent, entre autres, indiquer le nom de leur propriétaires ou commanditaires, leurs sources d'information ainsi que leur politique eu égard à la protection des données.

En mars 2009, le nombre de sites Internet figurant sur la liste du *Vaccine Safety Net* était de 29 (40).

Remarquables progrès, énormes difficultés

Ce qui a été réalisé pour et par la vaccination est considérable, mais tout aussi considérables sont les difficultés qu'il faudra encore surmonter pour atteindre les OMD liés à la vaccination ainsi que les objectifs de la GIVS (notamment celui qui consiste à atteindre une couverture vaccinale de 90% au niveau national et d'au moins 80% dans chaque district d'ici 2010 – voir chapitre 1). Il ne sera pas facile d'atteindre les 24 millions d'enfants qui chaque année échappent à la vaccination. Le succès repose sur une meilleure utilisation des données de la surveillance et du suivi au niveau local pour identifier et cibler ces enfants difficilement accessibles. Il faudra également faire appel à la recherche opérationnelle pour faciliter l'élaboration de méthodes et de solutions innovantes qui soient adaptées aux besoins locaux.

Les efforts déployés pour atteindre ces objectifs mondiaux visent à abattre quelques-uns des principaux obstacles à l'accroissement de la couverture vaccinale. Ils s'agit notamment de contraintes que connaissent certains pays, par exemple : les faiblesses du système de santé, les difficultés que soulève la distribution des vaccins,

l'incapacité de certains gouvernements à mobiliser leur population et à l'inciter à réclamer la vaccination en toute connaissance de cause, la menace générale que représentent les rumeurs fallacieuses ou sans fondement qui courent au sujet de l'innocuité des vaccins ou encore l'insuffisance prévisible des fonds disponibles. De nouvelles alliances ont été conclues au niveau mondial afin de mieux s'attaquer à ces difficultés et à d'autres encore – en trouvant de nouveaux financements pour la vaccination et en invitant les membres du secteur public, du secteur privé et de la société civile à mettre en commun leurs connaissances, leur expérience, leur savoir-faire technique et leur ingéniosité pour faire ce qui reste à faire.

Mais une fois que les objectifs mondiaux auront été atteints, encore faudra-t-il mesurer le succès à une aune d'un autre genre – celle de la pérennité des réalisations. Des éléments constitutifs solides sont en train de se mettre en place – renforcement des systèmes de santé et des programmes de vaccination, nouveaux montages financiers mondiaux pour assurer le financement à long terme de la vaccination (voir chapitre 4), conclusion au niveau mondial d'alliances et de partenariats dynamiques secteur public – secteur privé pour la santé et stratégies d'information et de communication plus souples – ils devraient permettre de ne pas sacrifier les progrès à long terme à des gains immédiats.

Encadré 16

Renforcement de la surveillance après commercialisation des vaccins nouvellement homologués

Depuis quelques années, on s'inquiète de plus en plus à l'idée que l'investigation d'un événement indésirable survenant après l'utilisation normale d'un vaccin nouvellement homologué ne soit pas diligentée aussi rapidement et sérieusement dans les pays en développement que dans les pays industrialisés vu les conditions parfois difficiles qui règnent dans les premiers. Cette préoccupation a incité l'OMS à mettre en place en 2009 un Réseau mondial pour la surveillance après commercialisation des vaccins nouvellement préqualifiés. Ce réseau rassemble un certain nombre de pays en développement et leur permet d'échanger des informations au sujet d'événements post-vaccinaux indésirables, en procédant de manière harmonisée. Les pays membres transmettront les données dont ils disposent au sujet de ces événements indésirables à une base de données commune installée au Centre de suivi d'Uppsala (Suède) qui est un centre collaborateur de l'OMS. Ils échangeront leurs informations concernant ces effets indésirables et établiront de solides relations avec leurs programmes nationaux de vaccination, leurs organismes de réglementation et leurs centres nationaux de pharmacovigilance. Le réseau assurera la diffusion aux pays membres des données relatives à l'innocuité des vaccins et, à plus grande échelle, il les communiquera aux autres pays, aux producteurs de vaccins et aux organismes des Nations Unis qui fournissent des vaccins.

En 2006, l'OPS a établi un réseau de surveillance comprenant cinq pays membres – l'Argentine, le Brésil, le Mexique, Panama et la République bolivarienne du Venezuela – qui fonctionne tout à fait comme le réseau mondial.



Chapitre 4

Investir dans la vaccination

Messages essentiels

- La vaccination reste l'une des interventions sanitaires présentant le meilleur rapport coût-efficacité, même depuis l'avènement de nouveaux vaccins plus coûteux.
- En maintenant les enfants en bonne santé, la vaccination augmente leur espérance de vie et le temps qu'ils consacreront à des activités productives, ce qui contribuera à faire reculer la pauvreté (OMD 1).
- Depuis l'année 2000, les dépenses publiques consacrées aux vaccins et à la vaccination sont en augmentation.
- Depuis 2000, le niveau de l'assistance au développement pour la vaccination s'est élevé de 13% environ.
- Depuis 2005, les donateurs bilatéraux ont recours à des systèmes de financement et à des partenariats diversifiés pour soutenir le secteur sanitaire dans son ensemble.
- De nouvelles sources de financement et des montages financiers novateurs permettent d'assurer à la vaccination un financement prévisible qui s'inscrit dans la durée.
- Si l'on veut atteindre les objectifs mondiaux, il faudra trouver une solution pour réunir les fonds qui manquent encore.

Il y a d'abord eu les vaccins : dès le début des années 1970, on disposait de vaccins contre une vingtaine de maladies et, dans la plupart des pays, on les utilisait pour protéger des groupes à haut risque (voyageurs, militaires, etc.) ou à l'occasion de campagnes de vaccination de masse, mais pas de façon systématique et bien organisée. Puis, vers le milieu des années 1970, est arrivé le Programme élargi de vaccination (PEV) – créé pour mettre en place et coordonner, à l'échelle mondiale, l'utilisation systématique des vaccins par les programmes nationaux de vaccination et de la sorte, protéger le plus d'enfants possible dans le monde contre six maladies infectieuses (la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la rougeole, la poliomyélite et la tuberculose). Au milieu des années 1980, on a eu la preuve que ces programmes de vaccination étaient capables, en quelques années, d'arracher des millions d'enfants à la maladie et à la mort (41). Au début des années 1990, le mouvement pour la vaccination universelle des enfants (VUE) lancé par l'UNICEF, l'OMS et d'autres partenaires avait permis d'amener la couverture vaccinale à environ 80% en moyenne mondiale.

Pourtant, tout au long de cette suite d'évènements et encore aujourd'hui, un certain nombre de questions se posent au sujet de l'économie de la vaccination. La vaccination est efficace, c'est un fait, mais quel est son coût ? Est-elle d'un bon rapport coût-efficacité ? Et qui assume ce coût ?

Ces questions se posent avec une insistance croissante depuis que de nouveaux vaccins arrivent sur le marché, que de nouvelles sources de financement et de nouvelles ressources prennent corps et que de nouveaux objectifs comme les OMD ou ceux de la GIVS (voir chapitre 1), appellent maintenant à une réduction importante de la mortalité maternelle et juvéno-infantile, faisant monter la pression pour tirer le maximum des potentialités salvatrices de la vaccination.

Quel est le coût de la vaccination ?

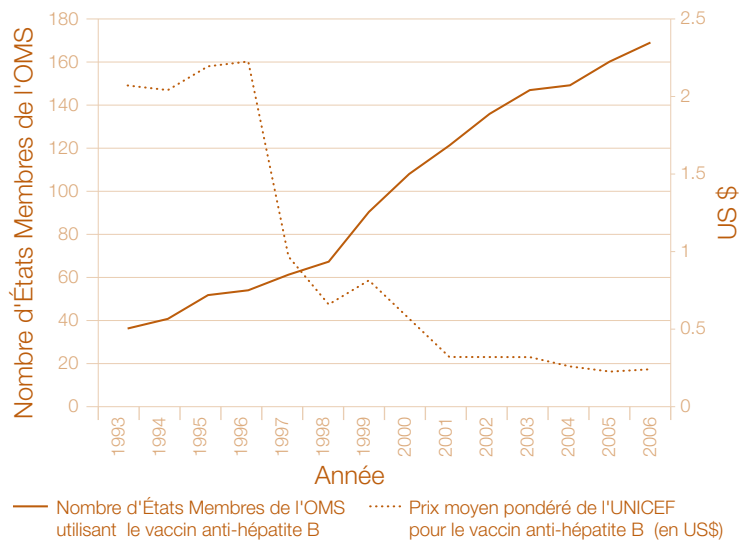
Au cours des années 1980, les dépenses annuelles totales des pays à faible revenu au titre de la vaccination se situaient en moyenne dans la fourchette de US\$ 3,50 à US\$ 5,00 par naissance vivante. En 2000, ce chiffre n'avait que légèrement augmenté, passant à environ US\$ 6,00 par naissance vivante. Le soutien accordé par l'Alliance GAVI au titre de la vaccination qui remonte à cette année-là a permis à nombre de pays parmi les plus pauvres du monde de renforcer leur système de distribution de vaccins et d'adopter dans leurs programmes des vaccins sous-utilisés comme le vaccin anti-amaril, le vaccin anti-hépatite B et le vaccin contre les infections à *Haemophilus influenzae* type b. Sans surprise, les dépenses de vaccination ont recommencé à augmenter.

D'ici 2010, le coût de la vaccination au moyen des vaccins traditionnels plus les vaccins anti-hépatite B et anti-*H.influenzae* type b atteindra vraisemblablement US\$ 18,00 par naissance vivante. Au-delà de cette date, l'accroissement de la couverture vaccinale par les nouveaux vaccins dans les proportions exigées par la réalisation des OMD et des objectifs de la GIVS va probablement entraîner un coût supérieur à US\$ 30,00 par naissance vivante.

Plusieurs facteurs expliquent l'accroissement du coût de la vaccination. Le premier est que les nouveaux vaccins et les vaccins sous-utilisés sont plus chers que les anciens vaccins – le prix de ces vaccins est de l'ordre de plusieurs US\$ par dose alors qu'il était de quelques cents par dose pour les vaccins traditionnels. Alors qu'auparavant c'étaient le coût du personnel et les coûts de fonctionnement qui constituaient les postes de dépense les plus importants, ce sont maintenant les vaccins et le matériel d'injection qui occupent cette place. Rappelons que pendant les années 1980, les ressources humaines et les coûts de fonctionnement représentaient l'essentiel des dépenses de vaccination, contre environ 15% pour les vaccins. Aujourd'hui, les efforts déployés pour accélérer l'adoption par les pays en développement des vaccins les plus récents (le vaccin antipneumococcique

conjugué, le vaccin antirotavirus et le vaccin anti-papillomavirus humain, par exemple) pourraient amener la part des vaccins dans le coût total à 60%. Toutefois, plus ces nouveaux vaccins seront utilisés, plus leurs méthodes de production seront performantes, plus le marché et la demande se développeront et plus il y aura de fournisseurs (notamment de pays en développement) qui entreront sur le marché, plus leur coût devrait baisser. Par exemple, le prix du vaccin anti-hépatite B a fortement baissé au cours de la dernière dizaine d'années (voir fig.8).

Figure 8
Relation entre le nombre d'États Membres de l'OMS utilisant le vaccin anti-hépatite B et le prix moyen pondéré de l'UNICEF pour le vaccin monovalent



Source: OMS: D'après les données programmatiques communiquées à l'OMS par les États Membres et le prix moyen pondéré de l'UNICEF pour le vaccin monovalent anti-hépatite B.

Le second facteur tient au fait que, puisque les vaccins sont sensibles à la chaleur, l'extension des schémas de vaccination pour y inclure de nouveaux vaccins et des vaccins sous-utilisés (notamment le vaccin antipneumococcique conjugué, le vaccin antirotavirus et le vaccin anti-papillomavirus humain) va entraîner une augmentation

de la quantité de vaccins à stocker dans la chaîne de froid. Ces plus grandes quantités de vaccins devront être gérées, stockées et transportées et la pression sera donc très grande sur les circuits de distribution nationaux existants. Dans ces conditions, il faudra des investissements supplémentaires pour que le système de vaccination puisse suivre.

En troisième lieu, le fait d'adopter ces vaccins nouveaux ou sous-utilisés entraîne des coûts supplémentaires dus à la nécessité de former le personnel pour qu'il administre ces produits et élimine les déchets en toute sécurité, à quoi s'ajoute encore le coût de mise à jour et d'impression des nouvelles fiches de vaccination, plus le coût lié à l'extension des activités de surveillance et de suivi pour couvrir la ou les maladies supplémentaires et enfin le coût de la communication pour informer les communautés des bienfaits de ces vaccins.

Enfin, quatrième, atteindre les 20% d'enfants difficilement accessibles qui ne reçoivent pas la totalité des trois doses qui figurent au calendrier du vaccin DTC est de plus en plus laborieux et coûteux car pour nombre d'entre eux, cette inaccessibilité est due à la géographie, à la guerre civile ou à l'insuffisance des moyens dont disposent les services de santé (voir chapitre 3). De plus, pour apporter des vaccins à un plus grand nombre d'enfants, beaucoup de pays doivent avoir recours à des équipes spécialement chargées des communautés marginalisées et à des activités de vaccination complémentaires, par exemple des campagnes de vaccination de masse ou des journées de santé de l'enfant. Ce sont des stratégies qui nécessitent encore davantage d'investissements dans la vaccination.

Pour chiffrer l'augmentation du coût de la vaccination, l'OMS et l'UNICEF se sont livrées à une analyse publiée en 2008 (7) et qui a consisté à calculer combien il faudrait déboursier pour atteindre les objectifs de la GIVS dans 117 Etats Membres de l'OMS à revenu faible ou intermédiaire (tranche inférieure) entre 2006 et 2015. La facture totale s'établit à US\$ 76 milliards. Pour les 72 pays les plus pauvres, on

arrive à un montant de US\$ 35 milliards – ce qui leur permettrait de protéger plus de 70 millions d'enfants. Cela dit, ces pays peuvent prétendre à un financement par l'Alliance GAVI et ils ont reçu un soutien en vue de l'adoption de vaccins nouveaux ou sous-utilisés ainsi que pour renforcer leur système de vaccination.

Les 45 autres pays sont ceux dont le revenu national brut (RNB) par habitant les classe dans la tranche inférieure des pays à revenu intermédiaire selon le classement de la Banque mondiale (42). Trente-cinq d'entre eux n'ont pas droit au soutien financier de l'Alliance GAVI et ils ont de plus en plus de mal à financer l'adoption des vaccins nouveaux ou sous-utilisés. Ces pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure comptent près de 2 milliards d'habitants, dont environ 30 millions d'enfants. Dans quelques-uns d'entre eux, nombreux sont les habitants qui vivent avec moins de US\$ 2 par jour et ont donc besoin de l'aide publique et de celle de la communauté internationale pour faire face à leurs besoins essentiels, notamment en matière de vaccination. Il existe un certain nombre de stratégies qui pourraient permettre d'aider les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure à se procurer les vaccins nouveaux ou sous-utilisés, notamment sous les formes suivantes: assistance technique pour la surveillance des maladies, l'évaluation, l'établissement des priorités et la prise de décision; participation accrue du secteur privé à la fourniture de services de vaccination; recherches de nouvelles opportunités financières ou collaboration inter-pays en vue de trouver des solutions collectives aux problèmes posés par l'acquisition et la fabrication des vaccins ou encore l'assurance de leur qualité.

L'investissement en vaut-il la peine ?

Les investissements consacrés à la vaccination continuent à augmenter et les efforts consentis pour atteindre les objectifs approuvés au niveau international vont alourdir sensiblement son coût. Pour l'OMS et l'UNICEF, les objectifs de la GIVS constituent une étape qu'il est nécessaire de franchir pour réaliser l'OMD 4. Atteindre ces objectifs (voir chapitre 1), signifie parvenir à protéger les enfants contre 14 maladies – la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la rougeole, la poliomyélite, la

tuberculose, l'hépatite B, les infections à *Haemophilus influenzae* type b, la rubéole, les méningococcies, les pneumococcies, la diarrhée à rotavirus et (dans certaines zones) l'encéphalite japonaise et la fièvre jaune.

Mais un tel investissement en vaut-il la peine? Si tous les pays parvenaient à administrer ces vaccins à 90% des enfants de moins de cinq ans, d'ici 2015 la vaccination pourrait permettre d'éviter encore deux autres millions de décès par an dans cette classe d'âge, et ce serait là une contribution majeure à la réalisation de l'OMD 4. Ce résultat représenterait l'une des réductions les plus importantes du nombre de décès dus à des maladies évitables par la vaccination (60 à 70%) chez les moins de cinq ans depuis l'année 2000.

En outre, des données récentes montrent que la vaccination, même en utilisant des vaccins plus chers, reste d'un bon rapport qualité-prix et qu'elle constitue également une intervention sanitaire dont le bon rapport coût-efficacité est attesté (43, 44, 45, 46, 47, 48, 49). Pour en donner un exemple extrême, on peut dire qu'elle est capable de faire totalement disparaître une maladie du paysage sanitaire mondial – comme cela a été le cas de la variole – ou du moins de l'éliminer de vastes régions de la planète, comme dans le cas de la poliomyélite. L'éradication de la variole a coûté US\$ 100 millions sur 10 ans jusqu'en 1977. Selon une estimation (50), cet investissement a permis depuis lors d'économiser environ US\$ 1,3 milliards par an dans l'ensemble du monde en frais de traitement et de prévention.

Outre qu'elles contribuent largement à la mortalité juvénile-infantile, les maladies évitables par la vaccination constituent également une cause très importante de morbidité et d'invalidités chez les enfants des pays industrialisés comme des pays en développement. Les centaines de milliers d'enfants qui, depuis le lancement de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) ont échappé à cette maladie représentent un exemple classique de la prévention de graves invalidités par la vaccination. Par ailleurs, avant que l'usage du vaccin antirougeoleux ne se soit généralisé, la rougeole était une cause majeure de cécité chez les enfants des pays en développement,

avec quelque 15000 à 60000 cas par an (51). Parmi les autres complications de la rougeole qui entraînent de graves invalidités, figurent l'encéphalite post-infectieuse et la panencéphalite sclérosante subaiguë. La rubéole congénitale, qui provoque surdité, cécité et arriération mentale grave peut également être évitée par la vaccination.

En ce qui concerne les nouveaux vaccins, on a montré que le vaccin anti-pneumococcique permettait de faire reculer l'otite moyenne aiguë sévère – l'une des maladies les plus courantes de l'enfant qui, dans les pays industrialisés, nécessite une consultation médicale. Plus récemment, il a été également attribué au vaccin antipneumococcique une diminution de 39% des hospitalisations pour des pneumopathies de toutes étiologies (52). Une fraction importante des enfants qui survivent à une méningite à pneumocoques conservent des séquelles à long terme: une étude récente effectuée au Bangladesh a révélé que près de la moitié de ces enfants souffraient de troubles neurologiques, par exemple une surdité ou une cécité ou encore d'un problème de développement (53).

De même, la diarrhée à rotavirus est une cause courante de visite au dispensaire ou d'hospitalisation chez les enfants des pays industrialisés comme chez ceux des pays en développement. Un vaste essai clinique auquel il a été procédé dans 11 pays d'Amérique du Nord et d'Europe a montré que l'utilisation du vaccin antirotavirus réduisait de 95% le nombre de visites au dispensaire ou d'hospitalisations pour cause de diarrhée à rotavirus (54). En Afrique, sur cent enfants vaccinés, le vaccin antirotavirus a permis d'éviter trois cas de diarrhée grave à rotavirus nécessitant une hospitalisation (55).

Ainsi, même si les résultats obtenus sur le plan de la mortalité juvéno-infantile légitiment à eux seuls la vaccination des enfants dans les pays en développement, la régression des invalidités de longue durée et les économies réalisées en frais de visites au dispensaire et en frais d'hospitalisation vont plus loin encore dans la justification de sa pratique chez les enfants de tous les pays.

Dans l'équation coût-efficacité de la vaccination, il n'y a cependant pas que l'effet positif de cette intervention sur la santé individuelle et collective qui doit entrer en ligne de compte. En permettant de maintenir les enfants en bonne santé, la vaccination contribue à augmenter l'espérance de vie et le temps consacré à des activités productives – contribuant ainsi à faire régresser la pauvreté (le premier objectif du millénaire pour le développement, l'OMD 1). Comme l'a récemment observé une équipe de l'Ecole de santé publique de l'Université Harvard dans une étude sur l'économie de la vaccination dans les pays qui reçoivent un soutien de l'Alliance GAVI: «Des enfants en bonne santé ont de meilleurs résultats scolaires et quant aux adultes, s'ils sont en bonne santé, ils ont une meilleure productivité et sont plus à même de veiller à la santé et à l'éducation de leurs enfants. Des familles en bonne santé seront sans doute davantage amenées à épargner; comme elles tendent à avoir moins d'enfants, elles peuvent dépenser davantage pour eux et leur préparer ainsi une vie meilleure» (56).

Qui paye la facture et de quelle manière ?

Dans l'analyse à laquelle ont procédé l'OMS et l'UNICEF pour calculer combien il faudrait déboursier pour atteindre les objectifs de la GIVS (7), ces organisations ont non seulement déterminé le prix à payer, mais elles l'ont également comparé au niveau estimatif du financement futur et en ont déduit le montant des fonds qui vont manquer entre 2006 et 2015. Dans le cas des 72 pays les plus pauvres, on estime que les gouvernements, l'aide multilatérale et d'autres sources de financement (y compris l'Alliance GAVI) assureront un flux financier de US\$ 25 milliards pour soutenir la vaccination. La facture totale de la vaccination se montant à US\$ 35 milliards pour l'ensemble de ces pays, il manquera US\$ 10 milliards pour achever la mission. Il va donc falloir trouver chaque année US\$ 1 milliard pour combler ce déficit si l'on veut mener la mission à son terme, c'est-à-dire réaliser les objectifs de la GIVS et l'OMD 4.

Pour y voir plus clair parmi les divers payeurs, il peut être utile de considérer chaque source de financement séparément.

Les gouvernements

Depuis 1974, année de lancement du PEV, le financement des vaccins et de la vaccination dans les pays en développement a été en grande partie rendu possible grâce au soutien apporté par la communauté internationale de la santé et du développement – essentiellement par des sources multilatérales et bilatérales et par les banques internationales de développement. Au cours des années 1970 et 1980, des investissements colossaux ont été consentis pour atteindre l'objectif de la vaccination universelle des enfants (VUE) fixé pour 1990, notamment en termes d'équipements et d'infrastructures.

Toutefois, à partir de 1990, les fonds attribués par les donateurs pour que les services de vaccination systématique puissent poursuivre leur travail ont commencé à se réduire, l'essentiel du financement destiné aux vaccins et à la vaccination étant consacré à la lutte contre les maladies et aux initiatives d'éradication. Parallèlement, dans nombre de pays en développement, les pouvoirs publics ne se montraient guère soucieux de la nécessité de financer leurs vaccins et leurs activités de vaccination de base en puisant dans leurs propres ressources nationales. Les programmes de vaccination en ont souffert et la couverture vaccinale a stagné tout au long des années 1990.

Les pays des Amériques ont toutefois constitué une exception notable à cet état de choses car ils disposaient déjà d'un système régional pour le financement des vaccins. En 1979, l'OPS avait créé un fonds automatiquement renouvelable en vue d'aider les pays de la Région à devenir plus autonomes pour l'acquisition de vaccins destinés à la vaccination systématique. Actuellement, ce fonds commun permet de maintenir des prix bas en passant des contrats d'achats massifs avec les fabricants. Ce système permet aux pays participants d'acheter des vaccins qu'ils payent en monnaie locale avec un délai de 60 jours après la livraison. De la sorte, la plupart des pays des Amériques sont aujourd'hui presque entièrement autosuffisants pour le financement des vaccins et de la vaccination – avec plus de 90% du coût de la vaccination couvert par les ressources publiques nationales.

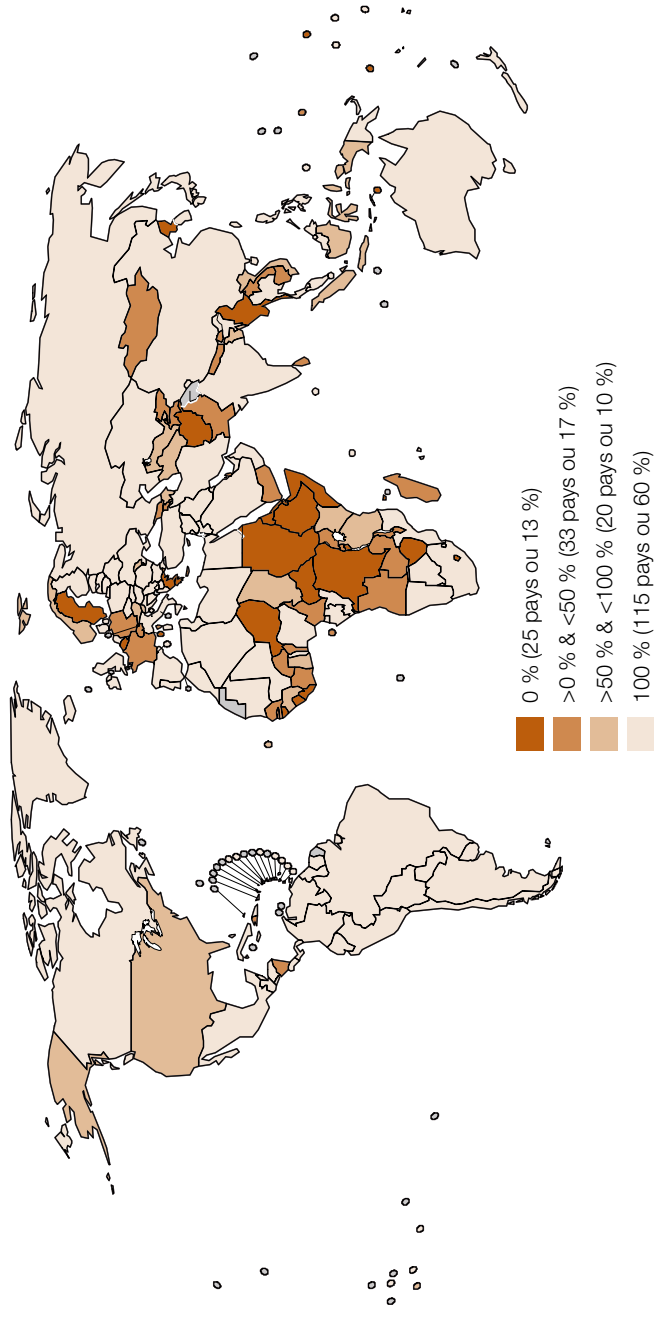
Un autre facteur à l'origine du succès de ce système imaginé par l'OPS tient au fait qu'il avait été fait obligation aux pays d'ouvrir une ligne budgétaire spéciale pour l'achat des vaccins dans leur budget national. L'existence de cette ligne budgétaire distincte dans le budget national de la santé a eu une influence importante sur l'augmentation du financement public des vaccins et de la vaccination systématique dans les Amériques, du fait que la vaccination gagnait ainsi en visibilité en tant que composante permanente du processus national de planification et de budgétisation. L'indication des différents postes de dépense sur cette ligne budgétaire facilite la recherche des ressources et permet une meilleure reddition des comptes. Mais ce qui est d'une importance capitale, c'est qu'elle est le signe d'un engagement politique à long terme qui pourrait protéger les allocations budgétaires destinées à la vaccination en période de récession économique.

L'OMS a analysé, pour 185 pays, des indicateurs de financement de la vaccination recueillis dans le cadre du système de suivi conjoint OMS/UNICEF ; cette analyse confirme qu'il y a effectivement un lien entre le fait d'indiquer les achats de vaccins sous la forme de postes du budget national de la santé et l'augmentation des montants alloués par les pouvoirs publics aux postes budgétaires réservés aux vaccins et à la vaccination systématique (57).

En 2007, les 193 Etats Membres de l'OMS supportaient le coût de leurs vaccins à hauteur de 71% en moyenne (33% dans le cas des pays à faible revenu et des pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure). Quatre-vingt-six pour cent de ces pays ont indiqué avoir un poste spécialement réservé aux vaccins dans leur budget national de la santé (75% des 117 pays à faible revenu et des pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure).

Selon l'analyse des coûts effectuée en 2008 par l'OMS et l'UNICEF (7), on estime que les dépenses des pays au titre de la vaccination seront couvertes à hauteur de 40% par l'Etat au cours de la période 2006-2015. D'autres études montrent

Figure 9
Financement public des vaccins pour la vaccination systématique, 2007



Source: (57,71)

que depuis 2000, les dépenses publiques au titre des vaccins et de la vaccination sont en augmentation constante.

Donateurs multilatéraux, bilatéraux ou autres

Si l'on veut que les objectifs du Millénaire pour le développement aient une chance d'être atteints en 2015, il faut, selon une estimation très largement citée (58), que le montant actuel de l'aide internationale au développement, soit US\$ 50 milliards par an, soit doublé. En outre, il faut que ces fonds soient dépensés principalement dans les pays les plus pauvres. Comme indiqué plus haut, la vaccination va nécessiter à elle seule US\$ 1 milliard de plus chaque année au cours de la décennie 2006-2015, pour contribuer à la réalisation des OMD. De nombreux gouvernements donateurs se sont engagés à faire passer leur aide au développement à 0,7% de leur produit intérieur brut, mais peu ont tenu promesse.

Depuis qu'en 2000 le système de soutien financier de l'Alliance GAVI a commencé à fonctionner, le financement de la vaccination par des sources multilatérales, bilatérales ou autres a augmenté de 13% (sans correction pour tenir compte de l'inflation), passant de US\$ 2,6 par nourrisson en moyenne à US\$ 3,0 par nourrisson. Selon les projections, le financement assuré globalement par des sources multilatérales, bilatérales ou d'autres donateurs extérieurs devrait se situer à US\$ 2,7 par nourrisson en moyenne entre 2005 et 2010, autrement il devrait rester plus ou moins au niveau de départ.

Toutefois, à partir de 2005, les choses ont commencé à changer dans le monde des donateurs. Au niveau mondial, les donateurs bilatéraux se sont mis peu à peu à passer par l'Alliance GAVI pour distribuer les fonds. Au niveau des pays, ils ont progressivement cessé de financer directement des projets ou des interventions déterminés et ont eu de plus en plus recours à des mécanismes de financement diversifiés ou à des partenariats pour assurer le financement du secteur sanitaire dans son ensemble.

L'initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite

Outre des systèmes diversifiés, il existe pour financer la vaccination, un certain nombre de partenariats secteur public-secteur privé qui s'attachent à des actions ciblées en la matière. Ces efforts ciblés sont d'un intérêt non négligeable pour les objectifs plus larges qui sont visés en matière de vaccination – une contribution qui est souvent méconnue. Un exemple frappant en est donné par les effets de grande ampleur qu'a eu l'investissement d'envergure mondiale dans l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP), un partenariat secteur public – secteur privé créé en 1988 et piloté par l'OMS, le Rotary International, les CDC et l'UNICEF.

Depuis 1988, plus de US\$ 6 milliards provenant de sources internationales ont été investis dans l'IMEP, en plus d'un montant estimatif équivalent sous la forme de contributions en nature au niveau national. Une part importante de ce montant a été allouée au renforcement de la vaccination systématique et des systèmes de santé ainsi qu'à la réalisation des objectifs de la GIVS (voir chapitre 1). Environ 50% du budget annuel de l'IMEP sont consacrés à des activités complémentaires telles que l'achat du vaccin antipoliomyélique et le transport des vaccinateurs. Cela étant, les 50% restants sont utilisés pour la formation du personnel sanitaire, la micro-planification au niveau du district, la rénovation des équipements de la chaîne de froid vaccinale et l'augmentation des moyens techniques dont disposent les réseaux de surveillance et de suivi des maladies évitables par la vaccination.

L'IMEP se finance de plus en plus par des montages financiers novateurs. Ils complètent le soutien qu'elle reçoit dans le cadre de contrats classiques avec ses donateurs et peuvent consister en partenariats financiers innovants comme ceux qu'elle a établis avec la Fondation Bill & Melinda Gates ou encore prendre d'autres formes comme la contribution exceptionnelle attribuée en 2007 par la Facilité internationale de financement pour la vaccination (IFFIm) et une allocation budgétaire accordée par les pays membres du G8 non seulement pour l'aide au développement mais qui porte aussi sur les ressources nationales.

L'Investment Partnership for Polio (*Partenariat d'investissement pour la poliomyélite*) lancé en 2003 par la Banque mondiale, la Fondation Bill & Melinda Gates, le Rotary International et la Fondation des Nations Unies est encore une autre source de financement. Il s'agit de crédits qui sont consentis aux pays à des conditions avantageuses par l'Association internationale pour le développement (AID) – l'organisme d'aide concessionnelle de la Banque mondiale – de manière que ceux-ci puissent acquérir des vaccins antipoliomyélitiques oraux. Une fois que le programme d'éradication de la poliomyélite du pays bénéficiaire aura été mené à bien, le Partenariat d'investissement «rachètera» le crédit – en le transformant effectivement en subvention – par le canal d'un fonds d'affectation spéciale créé par la Fondation Bill & Melinda Gates, le Rotary International et la Fondation des Nations Unies. Dès le début de 2009, deux pays – le Nigéria et le Pakistan – ont utilisé ce mode de financement.

L'Alliance GAVI

L'Alliance GAVI est un partenariat sanitaire mondial secteur public–secteur privé qui regroupe des gouvernements de pays industrialisés ou en développement, des organisations internationales (Banque mondiale, OMS et UNICEF), des fondations (en particulier, la Fondation Bill & Melinda Gates), des organisations non-gouvernementales, des producteurs de vaccins de pays industrialisés ou en développement, la société civile et des instituts de recherche. Tous les partenaires ont souscrit à la mission déclarée de l'Alliance: «sauver la vie des enfants et préserver la santé de la population en permettant un meilleur accès à la vaccination dans les pays pauvres».

L'Alliance GAVI propose à tous les pays qui remplissent les conditions requises de les aider financièrement, essentiellement pour qu'ils puissent acquérir des vaccins et vacciner leur population, mais aussi pour renforcer les systèmes de santé ainsi que le travail des organisations de la société civile et veiller à ce que

la vaccination se fasse dans de bonnes conditions de sécurité. Ont droit à l'aide de l'Alliance GAVI les pays dont le RNB par habitant est inférieur à US\$ 1000. Ces pays doivent également fournir un plan pluriannuel de vaccination complet et chiffré (cMYP). Jusqu'en 2005, on a compté 75 pays qui remplissaient les conditions pour bénéficier de l'aide accordée par l'Alliance GAVI. En 2003, leur nombre est tombé à 72 en raison de changements dans le RNB par habitant.

Fin 2008, le total des fonds reçus par l'Alliance de la part de donateurs publics ou privés se montait à US\$ 3,8 milliards en liquide ou en annonces de contributions (y compris 1,2 milliards résultant de la vente d'obligations de l'IFFIm) et celle-ci avait versé US\$ 2,7 milliards aux pays remplissant les conditions. L'Alliance estime que d'ici à 2015, il va lui manquer US\$ 3 milliards sur le montant total de US\$ 8,1 milliards qui est jugé nécessaire.

Au cours de sa première phase d'activité, c'est-à-dire de 2000 à 2005, l'Alliance GAVI s'est concentrée sur les vaccins anti-hépatite B et anti-*Haemophilus influenzae* type b – notamment ceux qui sont administrés en association avec le vaccin DTC. Elle s'est également intéressée au vaccin anti-amaril dans les zones où existe un risque de fièvre jaune. Les vaccins financés par l'Alliance GAVI, qui sont recommandés par l'OMS en raison de leur innocuité et de leur bon rapport coût-efficacité et qui sont connus pour leurs effets bénéfiques sur la santé publique, étaient jusqu'ici restés largement hors de portée des pays en développement. Au cours de sa deuxième phase d'activités, qui va de 2006 à 2015, l'Alliance a étendu son soutien financier de manière à prendre en compte les vaccins antirotavirus et antipneumococcique.

On estime que fin 2008, grâce à l'appui de l'Alliance GAVI, plus de 192 millions d'enfants avaient été vaccinés contre l'hépatite B; près de 42 millions contre les infections à Hib et 35,6 millions contre la fièvre jaune. Selon les estimations de l'Alliance et de l'OMS, le soutien financier accordé par l'Alliance en vue de l'acquisition de ces vaccins sous-utilisés et de vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, a permis d'éviter 3,4 millions de décès prématurés.

Dans le cadre du programme « soutien aux services de vaccination » de l'Alliance GAVI, lancé en 2000, les pays reçoivent des fonds pendant une période de deux ans – appelée « phase d'investissement ». La troisième année, il reçoivent une prime de US\$ 20 pour chaque enfant supplémentaire vacciné par rapport à l'année précédente. Selon les estimations d'un exercice d'évaluation mené par l'Alliance en 2007, environ 2,4 millions d'enfants avaient reçu à cette époque l'intégralité de leurs trois doses de vaccin DTC – ce qui n'aurait pas été possible sans le programme de soutien à la vaccination de l'Alliance.

Pour répondre aux préoccupations au sujet de la pérennité du soutien financier, il avait été demandé à tous les pays bénéficiant d'une aide de l'Alliance GAVI de préparer un plan destiné à assurer cette viabilité financière (plan qui est désormais remplacé par un plan de vaccination pluriannuel appelé plan cMYP). Une analyse portant sur 50 de ces plans fait ressortir une tendance haussière qui se manifeste depuis 2000 dans les sources de financement de la vaccination systématique, qu'elles soient nationales ou extérieures.

En 2007, dans le cadre de sa deuxième phase, l'Alliance GAVI a élaboré un montage financier qui consiste à demander aux pays ayant droit à un soutien de prendre progressivement à leur charge une part croissante du coût des vaccins fournis par l'Alliance, calculée en fonction de leur RNB par habitant. Il s'agit par là non seulement d'aider les pays à acquérir une assise financière qui s'inscrive davantage dans la durée, mais aussi de les encourager à prendre la décision d'adopter tel ou tel vaccin sur la base de données factuelles solides relatives d'une part à la charge que représente la maladie ciblée par le vaccin en question, et d'autre part à l'accessibilité financière et au rapport coût-efficacité de son utilisation. Fin 2008, 30 pays avaient recours à ce système de co-financement pour payer les frais d'adoption du vaccin pentavalent DTC-Hépatite B-Hib, du vaccin antirotavirus et du vaccin antipneumococcique.

Nouveaux systèmes de financement

La Facilité internationale de financement pour la vaccination

La Facilité internationale de financement pour la vaccination (IFFIm) est une institution bilatérale de développement créée pour accélérer la mise à disposition à long terme de fonds d'un montant prévisible pour assurer le financement, par le truchement de l'Alliance GAVI, des programmes sanitaires en général et des programmes de vaccination en particulier, dans 70 des pays les plus pauvres du monde.

Lancé en 2006 en tant que projet pilote de la Facilité internationale de financement (IFF) sous l'impulsion du gouvernement du Royaume-Uni, l'IFFIm a été créé dans le but d'en faire un outil de financement du développement qui puisse aider la communauté internationale à atteindre les OMD. La contribution des donateurs à l'IFFIm consiste à prendre des engagements juridiquement contraignants ou à accorder des subventions pour financer les activités de vaccination dans les pays pauvres. Fin 2008, sept pays – l'Afrique du Sud, l'Espagne, la France, l'Italie, la Norvège, le Royaume-Uni et la Suède – s'étaient engagés pour un montant total de US\$ 5,3 milliards sur une période de 20 ans. La Banque mondiale joue le rôle de conseiller financier et de trésorier pour ce projet.

L'IFFIm se sert de ces engagements pour émettre des obligations sur le marché international des capitaux. La vente de ces obligations produit des liquidités que l'IFFIm met à la disposition de l'Alliance GAVI et que celle-ci peut immédiatement utiliser pour financer ses programmes. La première émission publique de ces titres, qui a eu lieu en novembre 2006, a permis de lever US\$ 1 milliard auprès d'investisseurs institutionnels du monde entier. Une deuxième émission en mars 2008 a permis de lever US\$ 223 millions au Japon auprès d'investisseurs privés.

Le système de Garantie de Marché

Conçu en 2005 par le Centre pour le développement mondial, puis repris et poursuivi par cinq gouvernements donateurs bilatéraux, l'Alliance GAVI, la Banque mondiale et la Fondation Bill & Melinda Gates, le système de Garantie de Marché (AMC) correspond à une nouvelle façon d'envisager le financement de la santé publique. Il a pour but de stimuler la mise au point et la fabrication de vaccins spécialement adaptés aux pays en développement.

Ce système consiste à faire engager des fonds par les donateurs afin de garantir le prix des vaccins une fois ceux-ci mis au point, ce qui crée les conditions d'un marché futur viable. Toutefois, les fonds engagés par les donateurs ne sont débloqués que lorsque les vaccins proposés ont satisfait à des critères techniques très rigoureux convenus d'avance et que des pays en développement en ont fait la demande. Grâce à ces engagements, les fabricants de vaccins sont incités à investir les montants très importants nécessaires aux travaux de recherche et à la mise en place des moyens de production. Les entreprises qui adhèrent à ce système prennent l'engagement juridiquement contraignant de fournir les vaccins à un prix durablement moins élevé une fois que les fonds mis à disposition par les donateurs pour le prix initialement fixé sont débloqués. Cela permet aux gouvernements des pays en développement de planifier et de budgéter leurs programmes de vaccination – avec l'assurance que les vaccins seront disponibles en quantité suffisante à long terme et à un prix qui restera durablement à leur portée.

Les gouvernements du Canada, de la Fédération de Russie, de l'Italie, de la Norvège et du Royaume-Uni ainsi que la Fondation Bill & Melinda Gates se sont engagés à hauteur de US\$ 1,5 milliard dans un AMC pilote pour le financement du vaccin antipneumococcique. On estime que les vaccins antipneumococciques – s'ils étaient largement distribués dans les pays en développement – pourraient sauver plus de sept millions de vies d'ici 2030.

Une énigme en guise de conclusion

S'il vaut la peine de sauver la vie des enfants – et qui en douterait ? Si les vaccins sauvent des vies – et il est clairement prouvé que c'est le cas ; et si le monde a les moyens de produire, d'acheter et d'utiliser ces vaccins – et nul doute qu'il les a : alors pourquoi y a-t-il encore tant d'enfants qui meurent de maladies que des vaccins peuvent prévenir ?

Pour trouver la réponse à cette énigme il faut peut-être réfléchir à la difficulté de faire un choix entre des priorités incompatibles. Les choix, ce sont essentiellement les gouvernements qui les font. Entre 2006 et 2015, on estime qu'environ 40% du total des fonds destinés à financer la vaccination systématique proviendront des pouvoirs publics. Maintenant que la récession économique actuelle tend à s'étendre, il va falloir que les gouvernements maintiennent et si possible, accroissent leurs investissements dans la vaccination.

Pour un gouvernement aux prises avec des priorités concurrentes, il n'est pas facile de faire des choix. Les vaccins ne vont pas éviter toutes les maladies ni empêcher tous les enfants de mourir. Ce qu'ils peuvent en revanche c'est éviter que des enfants souffrent inutilement de maladies infectieuses – et ils le peuvent suffisamment pour créer un monde où les familles soient à même de s'occuper d'autre chose que de simplement tenter de survivre.

La bonne nouvelle, malgré tout, c'est que l'on investit davantage dans la vaccination et la projection des tendances indique que cette croissance va se poursuivre à l'avenir. Aujourd'hui et comme jamais auparavant, les gouvernements disposent d'un nombre sans précédent de partenaires désireux d'aider au financement des vaccins et de la vaccination. Pourtant, le financement escompté à l'avenir de la part des gouvernements et des donateurs ne sera pas suffisant pour assurer la pérennité des avancées déjà obtenues dans la progression vers les objectifs de la GIVS et les OMD. Comme l'indique en substance une analyse effectuée par l'OMS et l'UNICEF

(7), le véritable enjeu sera de savoir dans quelle mesure les gouvernements et la communauté internationale au sens large vont assumer jusqu'en 2015 les rôles et les responsabilités qui sont les leurs dans le financement et la réalisation des objectifs de la GIVS.





Chapitre 5

Une vision de l'avenir

Messages essentiels

D'ici 2020 :

- les décès juvéno-infantiles dus aux maladies infectieuses devraient être moins nombreux que jamais ;
- la poliomyélite devrait être éradiquée et la rougeole éliminée dans tous les pays ;
- les nouveaux vaccins actuels contre les pneumococcies, la diarrhée à rotavirus, les méningococcies et le papillomavirus humain devraient avoir inspiré de nouveaux objectifs en matière de santé et de développement ;
- on a encore le ferme espoir de pouvoir disposer de nouveaux vaccins pour combattre le paludisme, la tuberculose, le SIDA et d'autres maladies.

Le présent rapport brosse un tableau de la situation actuelle des activités nombreuses et diverses en rapport avec les vaccins et la vaccination. Certaines d'entre elles sont en passe d'atteindre leurs objectifs. D'autres piétinent, pour une raison ou pour une autre. Malgré tout, optimisme mesuré, enthousiasme, ardeur et dévouement se dégagent de la perspective d'ensemble.

Il ne fait aucun doute que les vaccins et la vaccination peuvent grandement contribuer à la réalisation des OMD et par là, réduire les iniquités criantes qui ne cessent de creuser le fossé entre nantis et déshérités (chapitre 1). Dans le monde des vaccins, on s'est également fixé des objectifs: la GIVS identifie les cibles à atteindre pour que toutes les potentialités de la vaccination tendent vers la réalisation des OMD.

En ce qui concerne le développement de vaccins, c'est le dynamisme qui prévaut (chapitre 2) – une pépinière exceptionnellement riche de vaccins plus efficaces et d'une plus grande innocuité est en train de voir le jour; il y a davantage de producteurs de vaccins dans les pays en développement; on dispose de systèmes de réglementation novateurs; des moyens plus efficaces existent pour faire en sorte que les vaccins présentent une efficacité et une innocuité maximales; enfin, des partenariats plus nombreux ont été mis sur pied pour stimuler la mise au point de vaccins encore meilleurs en mettant en commun les points forts du secteur public et ceux du secteur privé.



L'administration du vaccin antirougeoleux sous forme d'aérosol pourrait faciliter les efforts de vaccination contre la rougeole, notamment lors de campagnes de masse.

Pour réaliser les objectifs de la GIVS, il faut que davantage de personnes puissent bénéficier des potentialités salvatrices et préventives des vaccins. Une vague de fond se déploie actuellement, en termes d'activités et de projets – certains, nouveaux, d'autres, récemment relancés – pour atteindre ces objectifs (chapitre 3). Les vaccins parviennent désormais à davantage de gens et sont notamment administrés à des groupes de population – tels que les adolescents, personnes âgées, femmes qui ne sont pas encore ou ne sont plus en âge de procréer ou membres de communautés difficiles d'accès – qui avaient été jusqu'ici plus ou moins négligés par des politiques de vaccination, mettant traditionnellement l'accent sur les nourrissons et les jeunes enfants.

De nouvelles stratégies ont également été mises en place pour accélérer l'intégration des programmes de vaccination au sein des systèmes de santé des pays et en étendre la portée de manière à les utiliser pour d'autres interventions sanitaires. La conjugaison de la vaccination avec d'autres interventions sanitaires – par exemple pour prévenir et traiter la pneumonie, la diarrhée et le paludisme infantiles – est devenue l'un des ressorts de la survie des enfants et de la réalisation de l'OMD 4.

Un plan ambitieux visant à créer un réseau mondial de surveillance et de suivi des maladies évitables par la vaccination est également en train de prendre forme. Un peu plus anciens mais non moins enthousiasmants sont les résultats des efforts considérables déployés pour éliminer la charge que représentent trois maladies: la poliomyélite est à la veille de l'éradication, la mortalité imputable à la rougeole n'a jamais été aussi basse et le tétanos maternel et néonatal est en passe d'être éliminé (voir l'encadré 17).

Encadré 17

L'avenir de la vaccination

Comment la vaccination va-t-elle évoluer au cours des prochaines décennies ?

Aujourd'hui, dans la plupart des pays en développement, les schémas de vaccination vont plus loin que les six maladies traditionnelles de l'enfant – la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la rougeole, la poliomyélite et la tuberculose. Des vaccins contre l'hépatite B, les infections à *Haemophilus influenzae* type b, la rubéole, les pneumocoques et les rotaviruses – ou encore, dans les régions où le besoin s'en fait sentir – contre la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise – sont utilisés dans un nombre croissant de pays.

D'ici une dizaine d'années, les pays en développement seront de plus en plus nombreux à utiliser les nouveaux vaccins qui arrivent sur le marché. Certains de ces vaccins (comme le vaccin contre le papillomavirus humain) seront administrés aux adolescents ; d'autres (comme le vaccin antigrippal) aux adultes. En outre, des doses de rappel de certains vaccins traditionnels comme les vaccins antitétanique, antidiphtérique et anticoquelucheux seront administrées à des enfants plus âgés, à des adolescents et à des adultes et devront figurer au calendrier de vaccination des pays en développement, comme c'est le cas aujourd'hui dans les pays industrialisés. Dans beaucoup de pays, une seconde dose de vaccin antirougeoleux sera proposée aux enfants de plus d'un an dans le cadre des programmes de vaccination systématique.

Le problème, c'est qu'à l'exception des campagnes spéciales de vaccination, on a ni la connaissance ni l'expérience de la façon de procéder pour atteindre les classes d'âge plus avancées dans les pays en développement. La vaccination en milieu scolaire est une possibilité, notamment du fait que la scolarisation est en progression dans ces pays.

Au cours de la prochaine décennie, introduire un vaccin dans l'organisme humain se fera, sans doute dans une large mesure, sans recourir à des dispositifs utilisant des aiguilles. Certains dispositifs sans aiguille ont déjà leur apparition et d'autres en sont encore au stade expérimental. Il s'agit notamment de vaccins sous forme d'aérosols que l'on administre en pulvérisations nasales (qui existent déjà dans le cas d'un vaccin antigrippal) ou intrapulmonaires (actuellement à l'essai chez des sujets humains dans le cas d'un vaccin antigrippal et sur des singes dans le cas d'un vaccin anti-VIH et anti-papillomavirus humain) ; de patchs cutanés ; de gouttes sublinguales ou de pilules à prendre par la voie orale.

Une autre avancée potentielle repose sur la mise au point d'un nombre croissant de vaccins thermostables. Lorsqu'ils sont fournis avec une pastille de contrôle du vaccin qui permet de vérifier s'il y a eu exposition à la chaleur, ces vaccins devraient pouvoir être utilisés en dehors de la chaîne de froid – ce qui réduirait très sensiblement la pression qui est mise sur la chaîne de froid et sa logistique.

Ce qui est certain, c'est que l'assise financière dont on dispose pour faire face aux dépenses qu'impliquent toutes ces activités est plus solide qu'elle ne l'était il y a une dizaine d'années (chapitre 4). Les montages financiers novateurs qui ont été élaborés pour mobiliser et acheminer les fonds mis à disposition par les donateurs ont eu un effet incitatif nouveau sur presque tous les acteurs qui opèrent dans le monde des vaccins et de la vaccination, depuis l'industrie des vaccins jusqu'aux ministères de la santé. Les donateurs – qu'ils appartiennent au secteur public ou au secteur privé – se montrent plus généreux et financent actuellement les vaccinations dans le monde à hauteur d'environ 20%. Les gouvernements – y compris ceux des pays les plus pauvres – dépensent davantage pour les vaccins et la vaccination. Dans une certaine mesure, c'est tout le domaine des vaccins et de la vaccination qui prospère grâce à un afflux sans précédent de nouvelles ressources. Si malaisé que puisse être quelquefois le chemin qui mène vers l'avenir, le panorama actuel des vaccins et de la vaccination est indiscutablement marqué par le progrès.

Alors qu'il entre dans les dernières années de la décennie, le monde est confronté à une crise financière et économique massive qui soulève une question : pendant combien de temps le moteur qui fait progresser le monde des vaccins va-t-il continuer à fonctionner ? Un examen des forces qui entraînent ce moteur peut donner quelques pistes.

Il est clair qu'obtenir davantage de fonds émanant de sources de financement plus nombreuses permet de stimuler toutes les activités en rapport avec les vaccins et la vaccination. Un rapport indique que depuis 2000 l'aide sanitaire a doublé (59). Mais en ce début de 2009, le monde financier est dans la tourmente et les liquidités se font rares. Les opinions divergent quant à l'impact potentiel de la récession économique sur le financement futur de la santé par ses donateurs habituels. Les optimistes persistent à croire que les OMD continueront à exercer une « force d'attraction » suffisante sur la communauté des donateurs pour que l'on puisse compter sur un financement prévisible et durable, que la dynamique qui se manifeste actuellement dans la communauté vaccinale et les tendances extrêmement positives

qui s'observent dans les effets salvateurs des vaccins vont encourager les donateurs à maintenir la vaccination en tête de leurs priorités et les inciter à maintenir, voire à augmenter leur soutien financier bien au-delà de 2015, date butoir de la réalisation des OMD.

De plus en plus, les partenariats apparaissent comme un ressort important du développement et de la diffusion des vaccins. L'Alliance GAVI – un partenariat mondial entre le secteur public et le secteur privé – est un excellent exemple de cette tendance. Ses partenaires représentent la presque totalité de la gamme d'activités en rapport avec les vaccins et la vaccination : fondations privées et gouvernements de pays industrialisés, organisations de la société civile ou encore organisations internationales spécialisées dans la santé et le développement (Banque mondiale, OMS, UNICEF ou autres). Sans doute les pays en développement sont-ils les partenaires les plus importants car ce sont leurs gouvernements qui doivent choisir et utiliser les vaccins existants. Des actions qui devraient porter leurs fruits plus tard sont menées actuellement pour aider ces gouvernements à prendre des décisions relatives aux vaccins et à la vaccination – décisions qui doivent reposer sur la force de conviction de données factuelles solides. A plus longue échéance, l'appropriation par les gouvernements des programmes nationaux de vaccination, y compris les activités menées à l'initiative des pays comme l'élaboration des politiques et des stratégies, le suivi et la notification devraient assurer la pérennité des investissements actuels dans la vaccination.

Il y a une autre force susceptible de stimuler le développement futur des vaccins et d'accroître la couverture vaccinale : c'est la demande publique de vaccins et de services de vaccination. Au cours des deux prochaines décennies, cette demande devrait être appelée à augmenter. D'une part, on disposera d'un plus grand nombre de vaccins contre davantage de maladies, ce qui suscitera un engouement pour la vaccination. D'autre part, il y aura sans doute davantage de gens qui pourront recevoir une meilleure éducation et qui, de ce fait, seront plus avertis des effets bénéfiques de la vaccination. Ils seront probablement enclins à revendiquer plus

fermement leur part de ces avantages. Il est probable que dans l'avenir, la demande publique sera aussi forte dans les pays en développement qu'elle l'est aujourd'hui dans les pays industrialisés. Cela dit, une prise de conscience croissante des avantages de la vaccination peut également s'accompagner de craintes quant à l'innocuité des vaccins. Les producteurs de vaccins et les responsables de la réglementation seront sans nul doute soumis à des pressions de plus en plus fortes pour veiller à l'innocuité des vaccins et les défenseurs de la vaccination se sentiront contraints de faire taire les rumeurs et les doutes en se montrant encore plus prompts qu'aujourd'hui à donner des informations exactes.

Il est certain qu'en ce qui concerne l'offre de vaccins, le paysage aura changé d'ici 2020. A en juger par les tendances actuelles, les pays en développement pourront bien avoir acquis la capacité de fabriquer eux-mêmes des vaccins de haute technologie adaptés à leurs besoins propres. Il est également fort possible que leur contribution à l'offre mondiale de vaccins se situe beaucoup plus qu'aujourd'hui sur un pied d'égalité avec celle des pays industrialisés – ce qui aura sans doute pour effet une concurrence accrue.

Pour ce qui est du développement des vaccins, l'un des éléments moteurs tient aux progrès accomplis dans l'adaptation et l'utilisation des avancées scientifiques et technologiques dans ce domaine. Ces avancées vont-elles se poursuivre? Et justifieront-elles la fixation de nouveaux objectifs en matière de lutte contre les maladies et les décès évitables par la vaccination? Au cours des années 2020, les OMD devraient avoir ramené les décès juvéno-infantiles dues aux maladies infectieuses au niveau le plus bas jamais observé. La poliomyélite devrait être une maladie du passé et la rougeole être éliminée de tous les pays. On devrait en avoir fini avec les terribles ravages que le tétanos maternel et néonatal cause parmi les nourrissons et leurs mères. Des vaccins aujourd'hui sous-utilisés – comme les vaccins contre les infections à Hib, l'hépatite B ou la fièvre jaune – devraient avoir débarrassé le monde du fardeau mortel que représentent ces maladies. Il est certain que les nouveaux vaccins d'aujourd'hui – contre les pneumocoques,

les rotaviroses, les méningococcies et le papillomavirus humain auront inspiré de nouveaux objectifs, plus ambitieux en termes de vies sauvées que les objectifs internationaux actuels relatifs à la santé et au développement. Et il est également certain que l'inventivité scientifique et industrielle aura permis de produire des vaccins extrêmement performants capables de renverser la situation face au paludisme, à la tuberculose, au SIDA et à d'autres maladies qui pour l'instant nous semblent invincibles.

Mais bien entendu, fixer des objectifs nouveaux ce sera aussi rencontrer de nouvelles difficultés. Le monde d'aujourd'hui est aux prises avec une récession économique et une tourmente financière. Le changement climatique nous lance déjà un formidable défi et il y a des chances qu'au cours des décennies à venir il modifie le paysage épidémiologique dans lequel opèrent les vaccins et la vaccination.

«La prévision est un art difficile, surtout quand elle concerne l'avenir»; on cite souvent cette boutade, attribuée au prix Nobel de physique Niels Bohr. C'est une autre manière de dire que le futur pose davantage de questions qu'il n'apporte de réponses. Il y a cependant un fait au sujet duquel on ne peut se poser de questions : c'est que la vaccination, ça marche – ça a marché dans le passé et ça marche encore. Et sauf changement radical dans la biologie humaine, il y a tout lieu de penser que la vaccination sera encore et pour longtemps l'un des piliers de la santé humaine.

Partie 2:

Les maladies et leurs vaccins

Le choléra – une étude sur l'utilisation des vaccins existants

Souvent considéré comme « la maladie la plus dévastatrice » qu'ait connue l'humanité, le choléra a été pendant des siècles une particularité constante de la vie dans les taudis et les villages misérables de l'Inde, où il continue de se manifester sous la forme de flambées depuis le début des années 1800. Des navires en provenance du golfe du Bengale au moment de l'épidémie de 1817 auraient ramené la maladie en Europe dans l'eau de leurs cales contaminée par l'agent causal, *Vibrio cholerae*. A partir de là, la maladie s'est propagée dans toute l'Europe et l'Asie, puis vers l'ouest jusqu'aux Amériques. Depuis 1817, sept grandes pandémies de choléra se sont produites en Amérique du Sud, en Afrique, en Europe et en Asie (60). La septième, qui se poursuit encore, a débuté en Indonésie en 1961, puis elle s'est répandue à travers l'Asie et l'Afrique pour finir par atteindre l'Amérique latine en 1991 (60).

V. cholerae est transmis par de l'eau et des aliments contaminés et, comme la fièvre typhoïde, la maladie qu'il provoque est liée à la pauvreté, à une hygiène médiocre et à un assainissement insuffisant. Elle se caractérise par une diarrhée aiguë accompagnée de vomissements abondants, rapidement suivis d'une déshydratation et, en l'absence de traitement, d'une insuffisance rénale dont l'issue est fatale (7). Environ 80% des épisodes cholériques sont bénins à modérément graves. La maladie cède généralement à l'administration rapide de sels de réhydratation orale destinés à remplacer les pertes liquidiennes. Autrefois, avant l'avènement de cette thérapie de réhydratation, le taux de létalité pouvait atteindre 50%. Aujourd'hui, le risque de décès est inférieur à 3%, en moyenne mondiale (61).

Le nombre annuel de cas de choléra déclarés à l'OMS est resté relativement constant depuis 1995, avec 100 000 à 300 000 cas par an, dont 94% en Afrique. En 2006, 236 896 cas au total ont été notifiés à l'OMS par 52 pays ; sur 46 pays africains, 31 ont connu une flambée de choléra et ont déclaré un total de 202 407 cas, dont 5 259 mortels (62). On sait que dans l'ensemble du monde, le nombre réel de cas de choléra est en fait beaucoup plus élevé ; cette discordance résulte d'une sous-notification qui s'explique par la crainte de sanctions injustifiées frappant les voyages et les échanges commerciaux, les faiblesses des systèmes de surveillance et notamment une certaine incohérence dans la définition du cas et l'absence d'une terminologie normalisée (61). Ces facteurs concernent sans doute quelque 10 à 20% des cas (63). Peut-être le problème se posera-t-il désormais avec moins d'acuité grâce aux amendements apportés en 2005 au Règlement sanitaire international, la déclaration publique obligatoire de la maladie étant remplacée par un arrangement plus discret entre les pays concernés et l'OMS au sujet de la conduite à tenir face à la flambée. Aujourd'hui plus aucun pays n'exige un certificat de vaccination anticholérique à l'entrée sur son territoire.

L'agent causal du choléra a été découvert en 1854 par un scientifique italien, Filippo Pasini, puis «redécouvert», de façon indépendante à ce qu'il semble, par le microbiologiste allemand Robert Koch en 1884. Cette même année, le premier vaccin anticholérique a été fabriqué en Espagne et a commencé à y être utilisé. Il était constitué de vibrions entiers tués et administré par injection. Au cours des années qui ont suivi, plusieurs vaccins entiers injectables ont fait leur apparition et ont été administrés à des millions de personnes dans plusieurs pays, notamment en Inde et en Russie. Les rapports relatifs à l'efficacité de ces premiers vaccins font état de résultats très variables.

L'année 1959 a vu l'homologation du premier vaccin anticholérique bénéficiant des techniques modernes de fabrication et qui a également été le premier à faire l'objet d'une étude scientifique digne de ce nom. Cela étant, plusieurs études bien conçues effectuées en Asie ont révélé que le vaccin n'avait qu'une efficacité limitée et qu'il provoquait un nombre important d'effets secondaires.

Les recherches en vue d'obtenir un vaccin plus sûr et plus efficace ont débouché sur trois vaccins de nouvelle génération dont un seul est aujourd'hui largement disponible. Ce vaccin, homologué tout d'abord en Argentine en 1997 sous le nom de code WC/rBS, est constitué de vibrions entiers de *V.cholerae* et un fragment (recombinant) de la toxine cholérique (sous-unité B) produit par génie génétique. Des essais effectués sur le terrain au Bangladesh, au Mozambique et au Pérou ont montré que le vaccin était sûr et efficace. Il présente cependant certains inconvénients. Tout d'abord, il en faut deux doses à une semaine d'intervalle qui doivent être prises avec du liquide (une solution tampon pour neutraliser l'acidité gastrique) – deux facteurs qui en compliquent l'usage, notamment en période d'épidémie. En second lieu, son pouvoir protecteur ne se manifeste qu'au bout d'environ trois semaines après la prise de la première dose. La protection est maximale au cours des six premiers mois qui suivent la vaccination mais ne se prolonge pas au-delà de trois ans (64). Enfin, troisième inconvénient, il n'est efficace que contre la souche (séro groupe) 01 de *V.cholerae*: jusqu'à ces derniers temps, cette souche était la cause la plus fréquente des épidémies mais en 1992, un deuxième séro groupe, le séro groupe 0139, s'est révélé être à l'origine d'une épidémie au Bangladesh et en Inde et depuis lors, il a été mis en cause dans un nombre croissant de flambées en Asie.

Si l'on considère les choses du point de vue de la santé publique, le vaccin WC/rBS, quels que puissent être ses inconvénients, est le seul vaccin anticholérique de nouvelle génération qui soit recommandé aux voyageurs à destination d'une zone d'endémicité cholérique et également le seul qui ait été utilisé dans des campagnes de vaccination de masse. Au cours de la période 2003-2006, il a été mis en œuvre avec succès dans les campagnes de masse organisées en Indonésie, au Mozambique et au Soudan. Depuis 2006, l'OMS recommande qu'en cas de situation d'urgence complexe, les

gouvernements envisagent d'utiliser le vaccin anticholérique compte tenu de leurs autres priorités de santé publique (61, 65).

Depuis le milieu de 2008, la politique arrêtée par l'OMS en matière de lutte contre le choléra (61) préconise dans un premier temps d'améliorer l'assainissement et les conditions d'hygiène. Suivant les avis de son Groupe spécial mondial de lutte contre le choléra, l'OMS examine quelle serait la meilleure manière d'utiliser le vaccin en complément de ces mesures de base, notamment dans des secteurs – comme les bidonvilles – ou dans des conditions – comme en période d'épidémie – où ces mesures sont particulièrement difficiles à faire appliquer.

En attendant, la R&D a sous la main plusieurs vaccins prometteurs qui, s'ils tiennent effectivement leurs promesses, pourraient conférer une immunité durable contre toutes les souches prédominantes de *V.cholerae* après la prise d'une seule dose par voie orale, seraient d'un coût abordable pour les pays en développement et ne surchargerait pas la chaîne de froid, si tant est qu'ils en aient même besoin.

La diphtérie – maîtrisée grâce au vaccin, mais prête à réapparaître

La diphtérie est une affection des voies respiratoires supérieures provoquée par une bactérie, *Corynebacterium diphtheriae*. Dans la plupart des cas, la maladie évolue de manière bénigne avec seulement des maux de gorge et un état fébrile, voire souvent sans le moindre symptôme. Toutefois, le microorganisme sécrète une toxine susceptible d'entraîner une inflammation du pharynx, du larynx et de la trachée et si cette toxine passe dans le sang ou dans le système lymphatique, elle peut s'attaquer à n'importe quel organe, y compris le cœur (avec pour conséquence une myocardite) ou le système nerveux (avec pour conséquence une polynévrite) (1). La diphtérie est mortelle dans plus de 10% des cas (66). Selon les dernières estimations de l'OMS qui remontent à 2004, le nombre annuel de décès dans le monde serait de 5000, dont 4000 chez des enfants de moins de cinq ans (4). *Corynebacterium diphtheriae* provoque également une infection cutanée qui constitue une autre source de transmission mais peut conférer une certaine protection contre la forme respiratoire.

La diphtérie a pour signe distinctif la présence d'une fausse membrane d'un blanc grisâtre qui se forme sur le tissu de la gorge. Lorsque cette membrane s'étend vers le larynx, elle peut entraîner la mort par suffocation. Le médecin français Pierre Bretonneau, qui a pratiqué avec succès en 1825 la première trachéotomie pour tenter de sauver un malade sur le point de suffoquer à cause de cette fausse membrane offrant l'aspect du cuir, a donné à la maladie le nom de *diphthérie* (tiré d'un mot grec qui signifie «peau tannée, couverture de cuir» (1). On trouve toutefois les premières descriptions détaillées

de la maladie dans d'anciens écrits syriens, égyptiens et grecs (1). Deux mille ans plus tard, en 1883, un laboratoire allemand a reconnu dans *Corynebacterium diphtheriae* l'agent étiologique de la maladie.

La diphtérie est extrêmement contagieuse. Le germe se propage par contact physique ou avec des gouttelettes aéropartées. Tout au long de l'histoire, des épidémies dévastatrices ont fait de la diphtérie l'une des maladies de l'enfance les plus redoutées (67). Appelée l'«étrangleuse» en Espagne et la «maladie du gosier» en Italie, la diphtérie a déferlé à travers l'Europe au cours du 17^{ème} siècle. Vers la fin du siècle suivant, une très importante épidémie a éclaté en Europe pour se propager ensuite aux Etats-Unis, tuant près de la moitié des personnes contaminées. Au début du 20^{ème} siècle, on dénombrait chaque année aux Etats-Unis environ 150 000 cas dont 13 000 mortels, essentiellement des nourrissons et de jeunes enfants. Des épidémies de diphtérie ont continué à faire des ravages en Europe au cours des décennies suivantes : en 1943, il y a eu environ 1 million de cas et 50 000 décès et l'on pense qu'à la même époque un nombre similaire de cas et de décès se produisaient chaque année dans les pays en développement (67).

Pendant ce temps, en 1907, on avait commencé à faire des essais avec une solution de toxine/antitoxine pour voir si elle conférait une immunité protectrice. Le raisonnement était le suivant: la toxine stimulerait l'immunité et l'antitoxine (anticorps) neutraliserait la toxicité de la toxine l'empêchant ainsi de provoquer la maladie chez le receveur (7). A partir de 1910, plusieurs villes d'Europe et des Etats-Unis ont mis sur pied des programmes de vaccination antidiphtérienne fondés sur l'administration du complexe toxine/antitoxine. Grâce à ces mesures prophylactiques, le taux moyen de décès parmi les personnes contaminées est passé d'environ 50% à moins de 15%.

Au début des années 1920, des chercheurs ont découvert le moyen d'atténuer la toxine diphtérique en la traitant avec certaines substances chimiques ou par la chaleur et cela, sans la priver de ses propriétés immunostimulantes (immunogènes). Il ont ainsi pu obtenir un vaccin plus sûr, moins enclin à produire des réactions allergiques que le complexe toxine/antitoxine. De nos jours, cette toxine atténuée – l'anatoxine – constitue toujours, à quelques petites modifications près, le vaccin antidiphtérienne usuel et l'un des plus sûrs et des plus efficaces de tout l'arsenal immunologique.

En 1974, les programmes nationaux de vaccination systématique, en collaboration avec le PEV nouvellement créé par l'OMS, ont commencé à utiliser l'anatoxine diphtérique sous la forme d'un vaccin associé, le DTC. En 1980, la proportion de nourrissons qui recevaient l'intégralité des trois doses de DTC était de 20% (41). Fin 2007, cette proportion était passée à 81% dans l'ensemble du monde (41). Au cours de la même période, le nombre de cas notifiés a reculé de plus de 95%, passant de 97 774 à 4273 (41) (le nombre de cas notifiés correspond rarement au nombre réel mais la tendance

révèle indiscutablement que le nombre de cas varie en raison inverse de la couverture vaccinale).

La diphtérie n'est plus endémique et le taux élevé de couverture vaccinale qui existe dans la plupart des pays a pratiquement éliminé le risque d'épidémie. Toutefois, dans les pays où le taux de couverture par la vaccination systématique reste faible (< 50%), le risque d'épidémie est encore élevé. Au cours des années 1990, une épidémie particulièrement inquiétante a éclaté dans les pays de l'ex-Union soviétique, par suite du recul de la couverture vaccinale. Cette flambée aura au moins servi à montrer aux pays ce qu'ils risquent s'ils baissent la garde en matière de vaccination.

Depuis 1990, des flambées de diphtérie se sont également produites en Afrique, au Moyen-Orient, en Asie et en Amérique du Sud (41). Paradoxalement, certains des pays touchés affichaient un taux annoncé de couverture vaccinale relativement élevé (67). Ce paradoxe fait encore débat. Une autre observation a contribué à alimenter la discussion, à savoir la proportion élevée de cas chez les adultes lors de ces épidémies, même lorsque la couverture vaccinale des nourrissons était élevée et que les adultes avaient reçu des injections de rappel.

Ces observations ont incité les pays où la diphtérie n'est plus endémique à prolonger la vaccination au-delà de la première série de 3 doses prévue pour les nourrissons en administrant une dose de rappel tous les dix ans aux adultes sous la forme d'un vaccin associé antitétanique et antidiphtérique (dT- à faible teneur en anatoxine diphtérique) (67). Dans certains pays où le taux de couverture vaccinale est élevé chez les nourrissons, on administre des doses de rappel d'anatoxine diphtérique aux enfants plus âgés pour compenser la perte de l'immunité naturelle qu'ils auraient acquise par exposition aux bactéries, s'il y en avait eu encore en circulation. La revaccination des personnels de santé et l'utilisation du vaccin associé antitétanique et antidiphtérique (de préférence à l'anatoxine tétanique seule) à titre de prophylaxie antitétanique en cas de blessure constituent des garde-fous supplémentaires adoptés par certains pays pour réduire le risque d'une flambée de diphtérie (67).

Infections à *Haemophilus influenzae* type b (Hib) – une attention accrue accordée à ces affections peu connues mais mortelles

Depuis le milieu du 20^{ème} siècle, les épidémiologistes savent qu'*Haemophilus influenzae* type b ou Hib peut provoquer des méningites, des pneumopathies et d'autres infections graves chez le nourrisson et le jeune enfant. Selon les estimations de l'OMS pour l'année 2000, cette bactérie serait à l'origine, chez les moins de cinq ans, de près de 8,1 millions

de cas de maladie invasive et pneumopathie, dont 363 000 mortels (68)¹. La bactérie Hib peut également provoquer des infections inflammatoires potentiellement graves de la face, de la cavité buccale, du sang, de l'épiglotte, des articulations, du myocarde, des os, du péritoine et de la trachée.

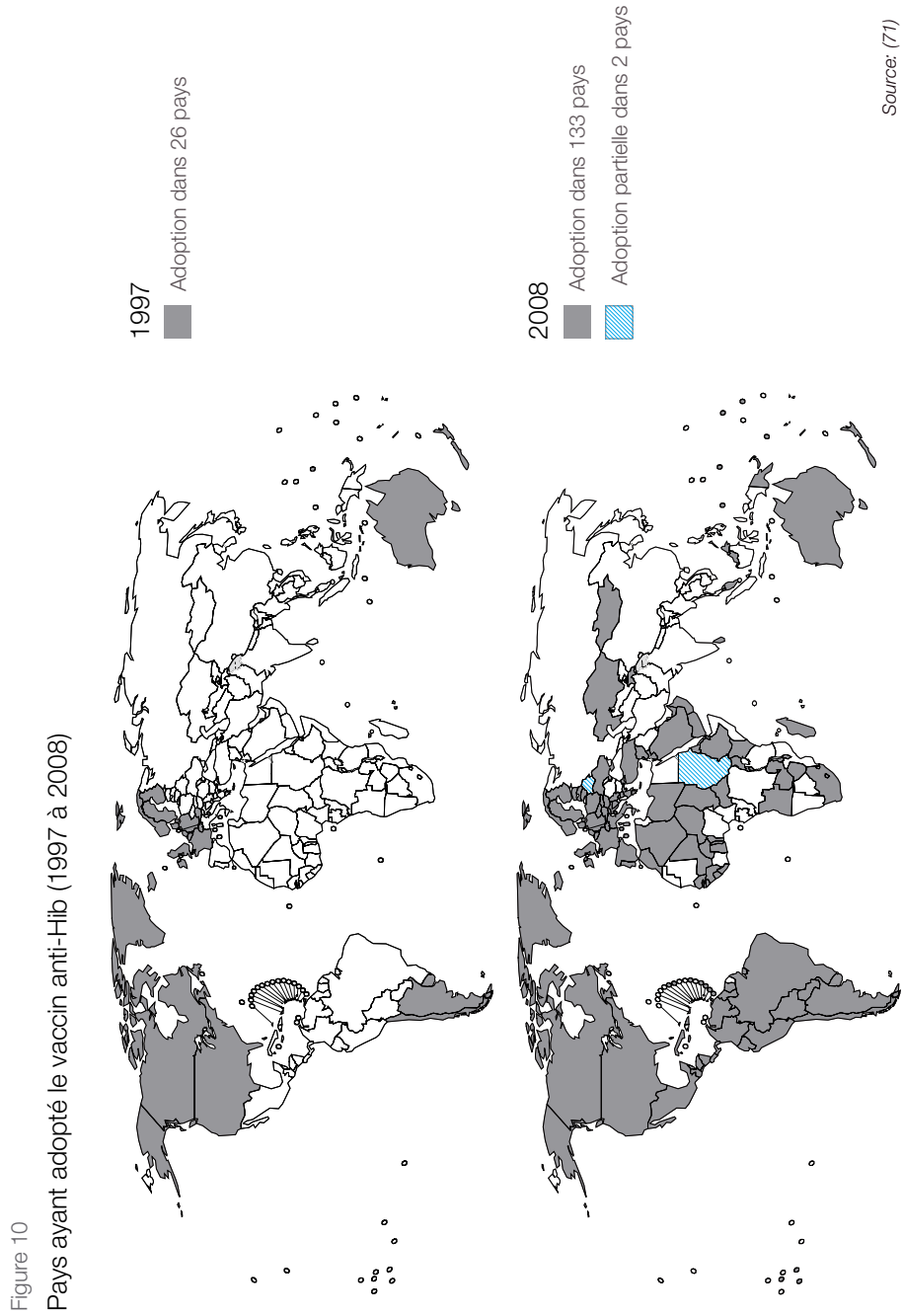
Pourtant, en dehors du cercle des épidémiologistes et des analystes de la santé publique qui appartiennent à la communauté vaccinale, on ne se rend pas partout très bien compte du poids que représentent les infections à Hib. L'une des raisons en est la difficulté à mettre la bactérie en évidence en tant que cause courante de pneumopathies et de méningites, notamment dans les pays en développement. Le problème est encore compliqué par le fait que dans de nombreuses régions du monde, les cliniciens traitent ces infections à l'aide d'antibiotiques, ce qui tend à occulter la responsabilité d'Hib.

Depuis le début des années 1980, les chercheurs ont eu recours à des techniques de conjugaison pour développer un certain nombre de produits vaccinaux qui se sont révélés très immunogènes et capables de conférer une protection à toutes les classes d'âge. La généralisation de l'usage de ce vaccin anti-Hib « conjugué » a permis à plusieurs pays – industrialisés ou en développement – de pratiquement se débarrasser de cette bactérie. Par ailleurs, des études de grande envergure menées en Afrique et en Amérique latine ainsi que, depuis peu, en Asie, ont montré que les pneumopathies et les méningites avaient sensiblement reculé dans les pays où l'usage du vaccin était généralisé. Un essai effectué en Afrique notamment, a révélé une chute de l'incidence des pneumopathies à peine supérieure à 20% chez des enfants gambiens (69).

Malgré les preuves indiscutables de l'efficacité de ce vaccin, il n'y avait en 1997 que 26 pays à l'utiliser systématiquement, ce qui a conduit l'OMS à recommander de l'inclure dans les programmes de vaccination systématique de *tous* les pays où Hib constituait un problème de santé publique notoire et où le coût du vaccin n'était pas prohibitif (70). Toutefois, dans les quelques années qui ont suivi, il est apparu que, dans de nombreux pays, ces deux conditions avaient un effet dissuasif sur l'adoption du vaccin anti-Hib.

A la suite de la recommandation formulée par l'OMS qui invitait à un usage généralisé et du fait d'une demande croissante pour ce vaccin dont l'offre était également en augmentation, le coût des trois doses de vaccin anti-Hib monovalent était tombé à environ US\$ 10 et il continue à baisser. En 2000, l'Alliance GAVI a commencé à proposer aux 75 pays bénéficiaires de son aide (c'est-à-dire dont le RNB par habitant était inférieur à US\$ 1000) un soutien financier pour l'acquisition du vaccin. L'année 2005 a également

¹ Ce chiffre ne concerne que les enfants non porteurs du VIH; on estime que 8000 décès supplémentaires se produisent parmi les enfants porteurs du VIH.



vu la naissance de l'Initiative Hib, un consortium de quatre institutions publiques (l'OMS, l'École Blomberg de Santé publique de l'Université Johns Hopkins, la London School of Hygiene and Tropical Medicine et les CDC) qui a été constitué, avec l'appui de l'Alliance GAVI, pour accélérer l'adoption du vaccin anti-Hib (70).

Vers la fin 2008, 135 pays avaient intégré le vaccin à leurs programmes de vaccination systématique (fig.10) et 25 autres devraient le faire avant la fin de 2009, ce qui portera le total à 160 pays, soit 83% des 193 Etats Membres de l'OMS (71).

Le vaccin anti-Hib est administré en même temps que le DTC, souvent sous la forme de vaccin associé contenant également les antigènes du DTC et celui de l'hépatite B. Dans les pays industrialisés, le calendrier de vaccination avec le vaccin anti-Hib conjugué prévoit habituellement l'administration d'une dose de rappel au cours de la deuxième année. Dans la plupart des autres pays, le vaccin anti-Hib n'est administré qu'aux nourrissons les plus jeunes. Des données récentes en provenance d'Afrique et d'Amérique latine portent à croire que les infections à Hib pourraient être éliminées avec un schéma vaccinal à trois doses. Il n'y a donc à l'heure actuelle aucune raison majeure de recommander une dose de rappel de façon systématique. Cela étant, on ne sait pas encore si la protection conférée par les trois doses initiales est une protection à vie ou si une sensibilité à l'infection pourrait se manifester à un âge plus tardif. Pour permettre de dissiper ces doutes, il faut que les pays qui font usage du vaccin anti-Hib poursuivent la surveillance des méningites bactériennes. Si l'on décèle sans retard une résurgence des infections à Hib, il devrait être possible de réagir par une vaccination appropriée.

L'hépatite A – paradoxe et possibilités

L'hépatite A est une affection aiguë provoquée par un virus, le VHA, qui se transmet par la voie oro-fécale. Elle se caractérise par un ictère, l'émission d'urines foncées, un état fébrile, une anorexie et une gêne abdominale, avec une symptomatologie qui dépend de l'âge. L'infection n'évolue pas vers la chronicité. La plupart des malades guérissent en quelques semaines. Les complications graves sont rares, mais le risque de décès augmente avec l'âge et le taux de létalité peut aller de zéro chez l'enfant de moins de cinq ans à 1,5% chez l'adulte de plus de 60 ans.

Ce qui est paradoxal dans le cas de l'hépatite A, c'est que les pays où la maladie est la plus répandue sont ceux où elle est le moins visible; dans les pays où son incidence est moindre, les flambées sont tout à fait manifestes. Dans les pays en développement, le VHA contamine plus de 80% de la population avant l'adolescence mais 70% des enfants de moins de six ans peuvent ne présenter aucun symptôme. Dans les pays industrialisés par contre, qui bénéficient d'un meilleur assainissement, les

jeunes enfants peuvent ne pas contracter l'infection, mais au cours d'une flambée, les enfants plus âgés et les adultes dépourvus d'immunité, risquent de faire un ictère qui pourra durer jusqu'à deux mois, de sorte que cette pathologie est la maladie évitable par la vaccination la plus couramment signalée dans ces pays. Mais ce paradoxe indique également quelles sont les possibilités : lorsque dans un pays les conditions socio-économiques s'améliorent, l'hépatite A devient plus visible, d'où la possibilité de juguler la maladie par la vaccination.

Des vaccins anti-hépatite A inactivés ont été homologués aux Etats-Unis en 1996 où leur utilisation a entraîné un recul spectaculaire du nombre de cas. L'incidence de la maladie a reculé dans des proportions similaires dans d'autres pays ou dans certaines de leurs régions, notamment en Espagne, en Israël et en Italie.

Actuellement, l'OMS recommande d'examiner avec soin les résultats des études épidémiologiques et coût-efficacité appropriées avant toute décision concernant la politique de vaccination contre l'hépatite A (72). Dans les pays de forte endémicité, les jeunes enfants sont pratiquement tous infectés par le VHA sans toutefois présenter de symptômes mais il en résulte une bonne protection de la population contre une hépatite A symptomatique à un âge plus tardif. Dans ces pays, une vaccination à grande échelle de la population contre l'hépatite A n'est pas nécessaire. Dans les pays d'endémicité moyenne où une fraction relativement importante de la population adulte est sensible au VHA et où la l'hépatite A constitue une charge non négligeable pour la santé publique, on peut envisager la vaccination à grande échelle des enfants en tant que complément à l'éducation pour la santé et aux mesures visant à l'amélioration de l'assainissement. Dans les régions de faible endémicité, la vaccination contre l'hépatite A est indiquée pour les sujets qui sont exposés à un risque accru de contracter l'infection.

Devant les résultats de la vaccination contre l'hépatite A aux Etats-Unis et dans d'autres pays, on est porté à croire que la généralisation de la vaccination contre cette maladie peut en ramener le taux d'incidence à une valeur très faible, ouvrant la voie à la possibilité de finir par l'éliminer.

L'hépatite B – le premier vaccin contre le cancer

Parmi les nombreux virus qui provoquent une hépatite, c'est le virus de l'hépatite B (VHB) qui entraîne la charge la plus lourde pour la santé publique. L'infection se propage par exposition au sang ou aux autres liquides biologiques d'un sujet contaminé, par exemple lors de contacts sexuels, au niveau d'une lésion cutanée, en cas d'utilisation d'une aiguille ou d'une seringue contaminée ou encore, s'agissant des nourrissons, par transmission d'une mère porteuse du virus à son enfant lors de l'accouchement. Les

porteurs du VHB sont 50 à 100 fois plus contagieux que les porteurs du VIH. Par ailleurs, le VHB présent dans l'environnement sur une surface contaminée peut rester viable pendant plus d'une semaine.

Dans la plupart des cas, la maladie prend une forme aiguë qui dure d'un à trois mois. Les symptômes en sont un ictère, un malaise général, la perte de l'appétit, des nausées et des vomissements, de la fièvre, des myalgies et une fatigue générale. Ces symptômes peuvent aussi être bénins ou, comme chez la plupart des nourrissons et des enfants plus âgés, être totalement absents.

L'effet le plus redouté du virus est l'évolution vers une infection chronique ou à vie – redouté du fait qu'il peut avoir une issue fatale par suite d'une cirrhose ou d'un cancer du foie (7). Selon une estimation de l'OMS, il y a actuellement dans le monde plus de 350 millions de personnes qui souffrent d'une hépatite B chronique (73). Près de 90% des nourrissons contaminés au cours de la première année de leur vie font une infection chronique, contre 30% seulement d'enfants dont la contamination s'est produite entre un et quatre ans et moins de 5% des sujets qui ont contracté l'infection à l'âge adulte (7). On estime qu'en 2002, il y a eu 600 000 décès consécutifs à une infection par le virus de l'hépatite B.

En 1982, le premier vaccin contre l'hépatite B – en fait, le premier vaccin contre un cancer chez l'Homme – a été mis sur le marché. Au cours de la décennie suivante, des études ont montré que ce vaccin pouvait protéger contre l'infection environ 95% des personnes vaccinées. En 1992, l'OMS a invité tous les pays à inscrire ce vaccin à leur programme de vaccination systématique. Là où la transmission de l'infection est courante lors de l'accouchement, comme c'est le cas dans plusieurs pays en développement appartenant à la Région OMS de l'Asie du Sud-Est, la première dose de vaccin doit être administrée au nourrisson dans les 24 heures qui suivent la naissance. L'OMS demande également instamment aux pays de vacciner les adultes exposés au risque d'infection, comme les membres du personnel soignant qui sont exposés à un contact avec du sang ou autres liquides biologiques, les malades dialysés, les détenus, les toxicomanes qui s'injectent de la drogue, les contacts familiaux ou sexuels des personnes ayant une infection chronique et ceux qui ont des partenaires sexuels multiples.

L'adoption du vaccin par les programmes de vaccination systématique a été lente à démarrer. En 1997, date-limite fixée par l'OMS pour l'adoption universelle du vaccin par les programmes de vaccination systématique – seuls 62 pays l'avaient inscrit à leur programme de vaccination et seulement 14% des enfants recevaient l'intégralité des trois doses (41). Parmi les principaux obstacles à la généralisation du vaccin, il y avait une perception limitée du fardeau que représentait l'infection et également l'absence de fonds suffisants pour mettre en œuvre la vaccination. Au cours des années suivantes,

les recherches commanditées par l'OMS en vue d'évaluer la charge que cette infection virale représentait pour les pays en développement, ont beaucoup contribué à faire prendre conscience de la maladie et de ces conséquences. Le lancement de l'Alliance GAVI en 2000 a facilité la levée des obstacles financiers à l'adoption du vaccin, tout au moins dans les pays les plus pauvres du monde. Fin 2007, 171 des 193 Etats Membres de l'OMS avaient inscrit ce vaccin au calendrier de vaccination des nourrissons.

Il est difficile d'évaluer les répercussions de la vaccination sur la forme aiguë de l'infection par le VHB car cela nécessite une surveillance intense à la recherche des épisodes aigus et une confirmation en laboratoire. Dans le cas de l'infection chronique en revanche, il est plus facile d'évaluer l'impact de la vaccination grâce à des examens sanguins (sérologiques) qui permettent de rechercher les marqueurs de l'hépatite B. Dans plusieurs des pays qui avaient réussi à obtenir une couverture vaccinale élevée, on a observé un recul notable de la prévalence de l'infection chronique. Ainsi, dans certaines communes chinoises qui avaient commencé à obtenir une couverture vaccinale élevée à la fin des années 1990, on a enregistré en 2006 une chute de 90% de la prévalence de l'infection chronique par le VHB chez les enfants de moins de cinq ans (74).

Encadré 18

La lutte contre l'hépatite B en Chine : réduire les disparités

Chaque année, il y a en Chine 280 000 personnes qui meurent d'un cancer ou d'une cirrhose du foie, ce qui représente près d'un tiers de tous les décès liés au VHB dans le monde. Et cette alarmante statistique révèle même des disparités notables entre provinces riches et provinces pauvres. Environ 60% des habitants ont des antécédents d'infection par le VHB. Près de 10% de la population, soit 120 millions de personnes, présentent une infection chronique par ce virus et courent un risque de décès prématuré consécutif à un cancer du foie.

Face à cette situation, la Chine a massivement investi pour améliorer l'utilisation du vaccin contre l'hépatite B. La vaccination des nourrissons contre l'hépatite B a été mise en place en 1992 avec recommandation d'administrer la première dose dans les 24 heures suivant la naissance. Toutefois, le coût de cette vaccination s'est révélé dissuasif pour les populations défavorisées à haut risque. En 2002, le ministère de la santé a donc pris des dispositions pour que le vaccin soit partout disponible par le canal du programme national de vaccination. Ultérieurement, en 2005, une décision ministérielle a institué la gratuité pour toutes les vaccinations infantiles recommandées. On estime que cette initiative – un projet quinquennal de US\$ 76 millions – cofinancé à parts égales par les pouvoirs publics chinois et l'Alliance GAVI – a permis d'éviter plus de 200 000 décès prématurés dus à une infection chronique par le VHB.

D'ici 2010, la Chine vise à ramener à moins de 1% le taux d'infection chronique par le VHB chez les moins de cinq ans. Pour atteindre cet objectif, les femmes sont invitées à accoucher à l'hôpital et chaque hôpital doit détenir suffisamment de vaccin pour assurer l'administration de la première dose à la naissance. Une organisation non-gouvernementale, China Hepatitis Prevention and Control (*Prévention et lutte contre l'hépatite en Chine*) travaille à sensibiliser davantage la population à la nécessité de faire vacciner intégralement tous les nourrissons contre l'hépatite B dès la naissance et d'éviter toute mesure discriminatoire à l'encontre des personnes porteuses du virus.

Ces mesures ont eu des résultats spectaculaires : le taux national de couverture vaccinale à la naissance a bondi de 29% en 1997 à 82% en 2005 et au cours de la même période, le taux d'infection chronique a reculé à moins de 2% chez les enfants de moins de cinq ans. Dans certaines provinces de l'ouest, le taux de couverture vaccinale à la naissance est resté limité autour de 70%, ce qui peut s'expliquer par la proportion plus élevée de naissances au domicile dans ces régions. Les disparités s'effacent, mais la Chine a encore du chemin à faire pour réaliser ses objectifs nationaux (74).

Constatant que la vaccination contre l'hépatite B inspirait de plus en plus confiance, la Région OMS du Pacifique occidental – où tous les pays utilisent le vaccin – a été amenée à se fixer un objectif en matière de lutte contre le VHB, à savoir ramener d'ici 2012 le taux de prévalence régional de l'infection chronique à moins de 2% chez les moins de cinq ans. En 2008, le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination a vivement recommandé que « toutes les régions et pays associés se fixent des objectifs en matière de lutte contre l'hépatite B qui soient adaptés à leur situation épidémiologique respective ».

Lorsqu'on voit le nombre de pays qui adoptent le vaccin contre l'hépatite B et le nombre de régions qui se fixent des objectifs en matière de lutte contre la maladie, la tendance est encourageante. Toutefois les efforts déployés pour combattre le virus se heurtent encore à des difficultés. Si près de 90% des 193 Etats Membres de l'OMS utilisaient le vaccin fin 2007, seulement 65% des enfants le recevaient. Dans les pays dont le calendrier national de vaccination comporte la vaccination contre l'hépatite B à la naissance, il pourrait y avoir des zones où la plupart des naissances ont lieu au domicile : dans ces zones, administrer aux nouveau-nés leur « dose de naissance » reste problématique. On s'efforce actuellement de mieux sensibiliser les mères de famille et les vaccinateurs de ces zones à la nécessité de protéger les nouveau-nés au moyen de cette première dose. En outre, dans beaucoup de pays, les membres du personnel de santé et autres groupes à haut risque ne sont pas suffisamment nombreux à être vaccinés. L'OMS travaille avec ces pays pour combler cette lacune. Un troisième problème tient au risque permanent de transmission en raison d'injections et de transfusions sanguines

pratiquées dans de mauvaises conditions de sécurité: on s'attache actuellement à réduire ce risque.

Le papillomavirus humain – un deuxième vaccin contre le cancer

On estime qu'en 2002, il y a eu 493 000 cas de cancer du col de l'utérus et plus de 274 000 décès des suites de cette maladie (78). Plus de 80% de ces cas et de ces décès se sont produits dans des pays en développement. Dans l'ensemble du monde, comme dans les pays en développement, le cancer du col vient au deuxième rang des cancers de la femme par ordre de fréquence, juste après le cancer du sein (75). Les taux d'incidence les plus élevés s'observent en Afrique sub-saharienne et en Amérique latine, ainsi que dans certaines régions d'Asie (à elle seule, l'Inde entre pour près d'un quart dans le nombre de cancers du col qui se produisent annuellement dans le monde) (76). Dans tous les cas, l'agent étiologique de ce cancer est le papillomavirus humain (PVH).

La généralisation des tests de dépistage (test de Papanicolaou) dans les pays industrialisés au cours des années 1960 et 1970 a divisé par plus de six l'incidence de ce cancer, la ramenant à moins de huit cas pour 100 000 (77, 76) dans ces pays. Dans la plupart des pays en développement toutefois, le coût relativement élevé du dépistage s'est révélé prohibitif (78).

Il y a une vingtaine d'années, on considérait encore l'infection par le PVH comme la cause relativement inoffensive, encore qu'inesthétique, de verrues cutanées ou de condylomes acuminés dans la région génitale, tant chez l'Homme que chez la femme. Vers le milieu des années 1980, une analyse de l'ADN effectuée par des chercheurs allemands a révélé la présence de gènes viraux dans les cellules de cancer du col prélevées sur des milliers de femmes. Il était clair que le virus était une « cause nécessaire » de cancer du col, autrement dit que sa présence était indispensable à l'apparition du cancer (mais il n'est pas une « cause suffisante », c'est-à-dire que sa présence n'entraîne pas toujours un cancer). Cette découverte a mis un terme à toutes sortes de croyances qui tout au long des siècles avaient vu dans les crapauds, la sorcellerie ou les sécrétions masculines (smegma) la cause de ce cancer. Pourtant, l'une de ces causes, supputée en 1842 par Rigoni-Stern, un médecin italien, était proche de la vérité: partant de l'observation que les religieuses ne mouraient jamais d'un cancer du col, il en avait déduit que ce cancer était lié à l'activité sexuelle.

On sait aujourd'hui que le PVH se transmet par contact sexuel – non seulement lors de rapports avec pénétration, mais encore lors de contacts sexuels cutanés.

Un certain nombre de facteurs prédisposent au risque de contamination par le PVH, à savoir la précocité des rapports sexuels, le tabagisme à la cigarette, l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux ou encore une co-infection par le VIH, des chlamydia, ou le virus de l'herpès simplex (77). Dans la plupart des cas, l'infection est asymptomatique et plus de 90 fois sur 100 elle est spontanément résolutive (7). Dans les cas restants, elle persiste et dans 10 à 12% de ces cas elle évolue vers un cancer en l'espace de 20 à 30 ans (7).

Le cancer du col n'est pas le seul cancer attribuable au PVH, même s'il est le plus courant, avec près de 90% de tous les cancers liés à ce virus. Le papillomavirus humain est également la cause de la plupart (environ 90%) des cancers de l'anus, de nombreux (40%) cancers de la vulve et du pénis et d'une petite fraction des cancers de la tête et du cou (7).

Il existe probablement plus de 200 types génétiquement distincts (génotypes) de PVH (76). Une responsabilité dans des maladies humaines est reconnue pour 106 d'entre eux, dont 13 sont impliqués dans plus de 95% des infections oncogènes et ont été désignés sous le nom de types de PVH à « haut risque » (76). Dans les quelques années qui suivent le début de leur activité sexuelle, plus de 50% des femmes qui ont des rapports sexuels sont contaminées par ces types à haut risque (76). L'incidence des infections à PVH culmine dans le groupe d'âge des 16–35 ans (77, 78), mais c'est chez les 45-64 ans que l'incidence des cancers liés au PVH est maximale (77).

La fréquence relative des génotypes à haut risque (parmi lesquels les types 16 et 18 sont responsables du plus grand nombre d'infections (78)), est assez constante dans l'ensemble des régions du monde (77). Parmi les génotypes à « faible risque » – ceux qui sont rarement associés à un cancer ano-génital – figurent les types 6 et 11, qui sont à l'origine de 90% des condylomes ano-génitaux et peuvent provoquer une affection du larynx relativement rare mais susceptible d'engager le pronostic vital – la papillomatose laryngée récidivante – qui se rencontre principalement chez les enfants de moins de cinq ans.

Les travaux en vue de développer un vaccin contre le papillomavirus humain ont commencé dans les années 1980. Les premières tentatives expérimentales sur l'animal qui utilisaient des virus vivants atténués ou des virus entiers tués ont donné des résultats prometteurs, mais la recherche est rapidement tombée sur deux écueils. Tout d'abord, il s'est avéré difficile de multiplier le virus en quantités suffisantes pour produire un vaccin. En second lieu, le virus entier contient des gènes qui provoquent le cancer (oncogènes) et peuvent donc présenter un risque pour les sujets vaccinés. La solution à ces deux problèmes réside dans la structure même du virus. Le virus est entouré d'une coque extérieure (la capside) constituée d'environ 360 protéines. Si l'on désassemble cette coque et que l'on mette les protéines dans une solution chimique

appropriée, elles se réassemblent spontanément pour former une nouvelle coque vide qui est la réplique exacte de la capsidie originale. Cette coque artificielle, communément appelée « particule pseudovirale » ou VLP, ne contient aucun gène ni autre matériel viral potentiellement dangereux, mais elle suscite chez l'animal une réponse immunitaire protectrice aussi intense que le virus entier. On peut également la préparer facilement en grandes quantités.

En 2006, un vaccin anti-PVH – le deuxième vaccin contre le cancer (le vaccin contre l'hépatite B a été le premier) – a été mis sur le marché, suivi un an plus tard par un autre. Ces deux vaccins ont été préparés selon une technique reposant sur l'utilisation de particules pseudovirales (VLP). L'un d'eux, qui est un vaccin bivalent (avec deux antigènes), contient des VLP porteuses de deux génotypes de PVH – les génotypes 16 et 18 – qui sont responsables d'environ 70% des cancers du col dans la plupart des régions du monde (77). L'autre vaccin est un vaccin quadrivalent (avec quatre antigènes) contenant des VLP porteuses des mêmes génotypes 16 et 18 que le premier, mais avec en plus les génotypes 6 et 11, qui provoquent 90% des condylomes acuminés chez l'homme et la femme (78). Des essais cliniques de grande envergure effectués dans des pays industrialisés et des pays en développement ont montré que ces deux vaccins protégeaient plus de 90% des receveurs contre une infection par le PVH. Fin 2008, le vaccin bivalent avait reçu son autorisation de mise sur le marché dans 90 pays et le vaccin quadrivalent dans 109.

Vers la fin de 2008, le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination a élaboré pour l'ensemble du monde des recommandations relatives à la vaccination contre le PVH (79). Dans ses recommandations, le Groupe d'experts reconnaît que le PVH est à l'origine d'une morbidité importante dans le monde et préconise d'inclure le vaccin dans les programmes nationaux de vaccination lorsque : la prévention du cancer du col ou d'autres affections liées au PVH constituent une priorité de santé publique ; les conditions de faisabilité sont réunies pour l'adoption du vaccin ; le financement de la vaccination peut être assuré et maintenu ; le rapport coût-efficacité des stratégies de vaccination dans le pays ou la région a été pris en compte. La cible principale de cette intervention est constituée des filles n'ayant pas encore eu d'expérience sexuelle, la fourchette d'âge précise variant en fonction des circonstances locales (la plupart du temps de 9-10 ans à 13 ans). Il est également recommandé que, dans les pays où cela est réalisable et d'un coût abordable, les adolescentes soient considérées comme la cible secondaire, si toutefois le rapport coût-efficacité est favorable et que cela ne compromette pas le succès de la vaccination destinée à la population qui en est la cible principale. Il n'est pas recommandé de vacciner les hommes dans le but de prévenir le cancer du col chez la femme car il est peu probable que cette intervention soit d'un bon rapport coût-efficacité en matière de prévention si par ailleurs la couverture vaccinale de la population ciblée est élevée. Le Groupe SAGE recommande également

que, dans la mesure du possible, cette vaccination soit mise en place de concert avec un programme national de prévention du cancer comportant des mesures éducatives, le dépistage ainsi que le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses. En avril 2009, l'OMS a indiqué sa position dans un document qui s'appuie sur ces recommandations (80).

La grippe – les scientifiques réduits aux conjectures

La grippe est une affection respiratoire provoquée par un virus (1). On l'appelait aussi « influenza » autrefois, terme qui signifie « influence » en italien et que l'on utilisait au 16^{ème} siècle en Italie pour désigner plusieurs maladies attribuées à l'influence du ciel ou des astres. Les symptômes de la grippe durent en moyenne une semaine et consistent en un état fébrile, des maux de gorge, des céphalées, courbatures, frissons, perte d'appétit et fatigue. Environ 30 à 50% des personnes infectées ont peu ou pas de symptômes (1). Les enfants et les personnes âgées sont particulièrement vulnérables à l'infection et exposés aux risques de complications graves, pouvant nécessiter une hospitalisation. Aux Etats-Unis, on a enregistré jusqu'à 40 000 décès en rapport avec la grippe lors de saisons grippales sévères (1). Dans l'ensemble du monde, la grippe est responsable de 250 000 à 500 000 décès par an en moyenne (81).

Le virus de la grippe se propage par le truchement des petites gouttelettes émises dans l'air par une personne grippée qui tousse ou éternue. Il a une préférence pour l'air froid et sec que l'on a habituellement en hiver sous les climats tempérés. Chaque année, environ 5 à 10% des adultes et 20 à 30% des enfants contractent une grippe saisonnière (82). Dans les pays tropicaux, la maladie n'a pratiquement pas de cours saisonnier.

La grippe peut également prendre la forme d'une pandémie et se révèle alors souvent dévastatrice. De telles pandémies ont été observées tout au long de l'histoire, les dernières étant survenues en 1918, 1957 et 1968. En 1918, la pandémie la plus dévastatrice que le monde ait connue a touché près de la moitié de la population mondiale et on estime qu'elle a causé entre 20 et 50 millions de décès (82). Comme ces pandémies tendent à se reproduire à peu près tous les 40 ans, les spécialistes de la santé publique surveillent continuellement la souche H5N1 depuis quelques années, car ils craignent qu'une nouvelle pandémie ne soit imminente.

Les deux types de virus grippaux qui provoquent une maladie chez l'Homme ont été identifiés dans les années 1930 et 1940. Ces deux types, le A et le B, sont particulièrement aptes à échapper aux défenses immunitaires humaines. Comme ils mutent d'une saison à l'autre pour donner de nouvelles souches par suite de la modification permanente de leurs molécules de surface, l'immunité acquise par

une population contre l'infection lors d'une saison donnée ne la protège plus contre l'infection lors de la saison suivante. En d'autres termes, le virus de la grippe bénéficie d'une saison à l'autre d'une réserve constamment renouvelée de sujet sensibles.

Ce mécanisme, qualifié de dérive antigénique, oblige également les vaccinologues qui opèrent sur le réseau mondial de surveillance du virus grippal mis en place par l'OMS dans 85 pays, à tenter de prévoir, plusieurs mois avant la saison grippale annuelle, quelles protéines (ou antigènes) virales doivent figurer dans le vaccin antigrippal pour assurer une protection contre la nouvelle souche probable du virus.

Le premier vaccin antigrippal du commerce – un produit relativement primitif, constitué de virus entiers inactivés ou tués – a été mis sur le marché en 1945. On utilise encore des vaccins antigrippaux entiers dans certains pays, mais depuis les années 1970 la plupart des pays utilisent des vaccins d'une plus grande pureté qui ont moins d'effets secondaires, d'ailleurs mineurs.

Il existe depuis 1967 un vaccin antigrippal constitué de virus vivants atténués. Il est administré en pulvérisations nasales et par conséquent d'un usage plus facile chez l'enfant, alors que le vaccin inactivé est administré principalement par injection intramusculaire ou sous-cutanée. Le vaccin vivant atténué se révèle également capable de stimuler une réponse immunitaire plus large que ne le fait le vaccin inactivé contre les nouvelles souches virales résultant de la dérive antigénique (1).

Les vaccins antigrippaux existants protègent environ 70 à 90% des sujets vaccinés à condition que leur composition antigénique soit proche de celle des virus en circulation (82, 83). On a tout lieu de penser que ces vaccins sont suffisamment efficaces pour réduire le nombre d'hospitalisations de 25–39% dans la population et faire reculer le nombre de décès de 39–75% (82). Il y a environ 75 pays, pour la plupart industrialisés, qui proposent la vaccination antigrippale aux groupes à haut risque, comme les personnes âgées par exemple.

En 2003, l'Assemblée mondiale de la Santé a invité les Etats Membres qui utilisent le vaccin antigrippal à faire en sorte qu'en 2006 au moins 50% des personnes âgées soient vaccinées, ce chiffre devant être porté à au moins 75% en 2010. Il est difficile d'obtenir des données fiables concernant les progrès effectués dans la réalisation de cet objectif, notamment venant de pays où presque toutes les vaccinations antigrippales saisonnières sont effectuées dans le secteur privé.

Encadré 19

La grippe pandémique – la menace du virus H5N1

Entre 2003 et avril 2009, la crainte d'une pandémie de grippe, c'est-à-dire d'une épidémie d'envergure planétaire, s'est focalisée sur un virus grippal appartenant au sous-type H5N1, qui continue à circuler chez les oiseaux mais qui a aussi infecté des mammifères et des sujets humains. Depuis 2003, le virus grippal H5N1 s'est propagé à travers l'Afrique, l'Asie, l'Europe et le Moyen-Orient, entraînant la mort ou l'abattage de dizaines de millions de volatiles dans plus de 27 pays. En mai 2009, 429 personnes avaient été contaminées dans 16 pays par le virus H5N1 de la grippe aviaire, à en juger par les rapports sur des cas confirmés au laboratoire qui ont été communiqués à l'OMS (19). Ce qui est particulièrement préoccupant dans le cas de ce virus, c'est son aptitude à se propager rapidement d'une zone géographique à l'autre, sa longue persistance chez les oiseaux et sa forte pathogénicité (plus de 60% des personnes contaminées sont décédées).

Deux vaccins contre la grippe H5N1 ont été mis au point. L'un a été homologué aux États-Unis en 2007 et des réserves en ont été constituées dans ce pays. L'autre a été homologué en 2008 par l'Agence européenne des médicaments. Plusieurs pays dont la Finlande, le Mexique, le Royaume-Uni et la Suisse ont commencé à constituer des réserves de vaccin anti-H5N1 afin de se tenir prêts en cas de pandémie et plusieurs producteurs multinationaux ont annoncé qu'ils fourniraient plusieurs millions de doses de vaccins en vue de la constitution d'une réserve par l'OMS.

En février 2009, on a publié de nouveaux chiffres concernant la capacité mondiale de production de vaccins antigrippaux (84). Ils montrent que la capacité de production de vaccins contre la grippe saisonnière devrait augmenter considérablement entre 2009 et 2014. De même, la capacité de production de vaccin anti-H5N1 s'est également accrue, grâce au développement général des moyens de production, aux techniques permettant d'économiser les antigènes et à l'amélioration des rendements. Toutefois, malgré ces améliorations, l'offre ne permet encore pas de répondre à la demande.

En attendant, la capacité de production de vaccins contre la grippe saisonnière augmente plus vite que la demande annuelle – qui est actuellement inférieure à 500 millions de doses – et que la demande motivée par la constitution de réserves. Cela étant, s'il n'y a pas une demande qui permette de résorber cette surproduction, il est probable que les

fabricants vont rationaliser une partie de leur production, et on manquera encore plus de vaccins lorsque la pandémie se produira.

Devant cet état de choses, certains pays estiment que c'est pour eux une question de sécurité sanitaire que d'acquérir la technologie pour produire le vaccin antigrippal sur leur territoire. L'OMS a donc été amenée à mettre sur pied en 2007 un projet de transfert de technologie pour la production de vaccin antigrippal. Fin 2008, six producteurs de vaccins basés dans des pays en développement avaient commencé des activités de développement portant sur les vaccins antigrippaux et des projets plus nombreux devraient voir le jour en 2009.

Encadré 20

La grippe pandémique – la menace du virus H1N1

En avril 2009, les craintes suscitées par l'éventualité d'une pandémie de grippe se sont portées du virus H5N1 à une nouvelle souche de virus grippal, le virus A (H1N1). Le virus, qui avait commencé à circuler en Amérique du Nord, s'est rapidement répandu à travers le monde. Fin mai 2009, on signalait 13398 cas confirmés en laboratoire dans 48 pays (85).

Bien que dans l'ensemble, la maladie causée par le virus H1N1 soit bénigne, il y a tout de même eu des cas graves nécessitant une hospitalisation et au total, 95 décès se sont produits au Canada, au Costa Rica, au Mexique et au Royaume-Uni. Il est certes trop tôt pour évaluer l'impact qu'a pu avoir l'apparition de ce virus, mais d'ores et déjà, des flambées impliquant des communautés entières et des poussées en milieu scolaire ont été enregistrées (86).

Dès qu'elle a eu connaissance du premier cas humain de grippe A (H1N1), l'OMS est entrée en relation avec l'industrie pharmaceutique et les producteurs de vaccins et des discussions ont été entamées avec des experts relevant d'autres secteurs concernés. En ce qui concerne les vaccins, les consultations ont porté sur l'examen des données épidémiologiques relatives aux infections et à la charge de morbidité qu'elles ont entraîné, les options possibles en matière de vaccins, l'état de la production de vaccins contre la grippe saisonnière, la capacité potentielle de production d'un vaccin anti-H1N1 et le moment opportun pour une recommandation éventuelle de lancer la production commerciale de ce vaccin. Les centres collaborateurs et les laboratoires essentiels de réglementation de l'OMS ont commencé à travailler sur les virus susceptibles d'entrer dans la composition de candidats vaccins.

Au moment de la rédaction du présent rapport, tous ceux qui sont partie prenante à la production et à la réglementation des vaccins se concertaient régulièrement afin de faire en sorte que les décisions appropriées soient prises en temps voulu pour assurer une protection vaccinale contre le virus H1N1. Les travaux très importants entrepris ces dernières années par l'OMS et ses partenaires pour mettre en place des processus expéditifs de réglementation et d'homologation dans l'éventualité d'une vaste épidémie ou d'une pandémie apparaissent d'ores et déjà comme un investissement judicieux.

L'encéphalite japonaise – un fléau régional en déclin mais toujours là

L'encéphalite japonaise est une affection virale transmise par la piqûre de moustiques du genre *Culex* contaminés par le virus lors d'un contact avec des animaux – principalement des oiseaux aquatiques sauvages et des porcs. C'est donc une maladie du monde rural. La circulation du virus a été mise en évidence dans de nombreuses régions d'Asie, dans la zone de climat tempéré et tropical. On estime qu'au moins 50 000 cas, dont 10 000 mortels, se produisent chaque année, en majorité chez des enfants de moins de 10 ans (87, 4). Dans les régions tempérées de l'Asie, la maladie se manifeste sous la forme d'épidémies régulières, alors que dans les régions tropicales du sud, comme dans certaines parties de l'Inde, au Népal, en Thaïlande et au Viet Nam, elle est présente sous une forme plus permanente, voire à l'état endémique (88). Au cours des dernières années, la surveillance s'est intensifiée dans de nombreux pays mais il faut encore s'efforcer de mieux définir la charge de morbidité que la maladie représente et étendre la surveillance pour déterminer quelle est la population exposée au risque.

Sur 250 à 500 personnes contaminées, une seule va faire une maladie clinique (87) et celle-ci a une issue fatale dans 10 à 30% des cas (89). Les symptômes peuvent être relativement bénins avec fièvre, toux, nausées, vomissements et diarrhée ou graves avec inflammation des méninges et paralysie flasque évoquant une poliomyélite (90). La charge de morbidité que représente cette maladie tient pour une grande part à ses séquelles permanentes qui peuvent prendre la forme d'un déficit cognitif – notamment au niveau du langage – ou moteur.

Les premiers vaccins contre l'encéphalite japonaise ont été produits vers la fin des années 1930 en Union soviétique et au Japon. Ils étaient constitués de virus tirés de cerveilles de souris infectées que l'on inactivait ensuite par voie chimique. Après la deuxième guerre mondiale, des instituts de recherche japonais ont élaboré des variantes plus purifiées de ce vaccin obtenu sur cerveau de souris, qui ont été ensuite produites industriellement et utilisées dans de nombreux pays d'Asie. Depuis l'adoption de ce vaccin vers le milieu des années 1950 par le programme de vaccination japonais, le nombre de cas d'encéphalite japonaise enregistré au Japon a beaucoup baissé.

Au cours des années 1960, on a mis au point en Chine un vaccin inactivé utilisant non pas des virus multipliés sur cerveau de souris, mais en culture de cellules. Ce vaccin a été utilisé en Chine entre les années 1970 et les années 1990 puis remplacé par un nouveau vaccin vivant basé sur une souche virale baptisée SA14-14-2. Ce dernier produit est actuellement largement utilisé par les programmes de vaccination systématique et dans les campagnes de masse pour vacciner les enfants de 1 à 15 ans dans plusieurs pays, y compris la Chine et l'Inde (91). En 2005, la Chine a adopté le vaccin pour ses

programmes de vaccination systématique. Ce produit est désormais le vaccin le plus généralement utilisé pour combattre la maladie et il bénéficie d'un prix compétitif. Il n'a pas encore été pré-qualifié par l'OMS mais des dispositions ont été prises pour le soumettre au processus de préqualification.

Un certain nombre de vaccins contre l'encéphalite japonaise sont en cours de développement et certains d'entre eux sont en passe d'être homologués. L'un d'eux – un vaccin vivant atténué – consiste en une association, par génie génétique, entre le vaccin anti-marijuana et un fragment de la souche SA14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise. Le produit tient ses promesses et ce « vaccin chimère » comme on l'appelle, pourrait assurer une protection de longue durée moyennant l'administration d'une seule dose et permettre l'administration simultanée du vaccin antirougeoleux. Un autre vaccin – inactivé celui-là, mais également basé sur la souche SA14-14-2 et produit en culture cellulaire – est à la veille d'être homologué. Il permet d'augurer une simplification du schéma de vaccination par rapport au vaccin obtenu sur cerveau de souris. Plusieurs vaccins contre l'encéphalite japonaise devraient être bientôt mis sur le marché en vue d'une utilisation dans les pays d'endémie et l'on prévoit la préqualification par l'OMS de plusieurs de ces produits (92).

Parallèlement à l'élévation du niveau de vie et à l'urbanisation, la vaccination a ramené l'incidence de l'encéphalite japonaise à quelques cas par an dans les pays d'Asie les plus développés, comme le Japon et la République de Corée (7). Les spécialistes rappellent toutefois – au cas où les programmes de vaccination viendraient à s'interrompre – que le virus est toujours en circulation dans les populations porcines de beaucoup de ces pays et que par conséquent, le risque d'infection et de maladie humaines est encore très présent (7).

L'OMS recommande d'intégrer la vaccination contre l'encéphalite japonaise aux programmes nationaux de vaccination là où cette maladie pose un problème de santé publique. Dans les pays où la maladie est endémique et où la vaccination ne figure pas encore dans les programmes de vaccination nationaux, la stratégie qui, selon l'OMS, devrait avoir la plus grande incidence sur la santé publique, consiste en une campagne de vaccination unique suivie de l'adoption du vaccin par les programmes de vaccination systématique (87).

La rougeole – des progrès record mais un gros risque de résurgence

La rougeole est une affection virale extrêmement contagieuse qui, avant la généralisation de la vaccination antirougeoleuse, touchait presque chaque enfant. Parmi les groupes à haut risque de complications figurent les nourrissons et les personnes qui souffrent de maladies chroniques, d'un déficit immunitaire ou encore de malnutrition et notamment de carence en vitamine A (93).

La vaccination systématique contre la rougeole – une dose de vaccin par nourrisson – a débuté vers le milieu des années 1970 dans les pays développés. Depuis lors, de nombreux pays industrialisés et plusieurs pays en développement ont ajouté une deuxième dose qui est administrée entre un et sept ans (selon les pays). En 2000, 72% des enfants de la planète recevaient au moins une dose de vaccin antirougeoleux (contre 16% en 1980); le nombre annuel de cas notifiés a reculé de 80%, passant de 4,2 millions en 1980 à 853 000 et le nombre estimatif annuel de décès a baissé de 70% (passant de 2,5 millions en 1980 à 750 000) (1). En 2002, la maladie avait été entièrement éliminée de la Région OMS des Amériques (c'est-à-dire que l'on n'y avait plus enregistré de cas indigènes – par opposition aux cas importés – depuis plus de 12 mois) (94).

En dépit de ces résultats, en 2000 la rougeole était toujours la principale cause de décès juvéno-infantiles consécutifs à une maladie évitable par la vaccination et elle venait au cinquième rang de toutes les causes de décès chez les moins de cinq ans (95). Devant une telle situation, la Croix Rouge des Etats-Unis, l'UNICEF, la Fondation des Nations Unies, les CDC et l'OMS ont lancé en 2001 l'Initiative contre la rougeole qui visait à réduire les taux de décès consécutifs à la rougeole en Afrique, où se produisent près de 60% d'entre eux (96). En 2007, l'IFFIm a apporté un soutien financier massif à l'Initiative sous la forme d'un versement exceptionnel par le canal de l'Alliance GAVI.

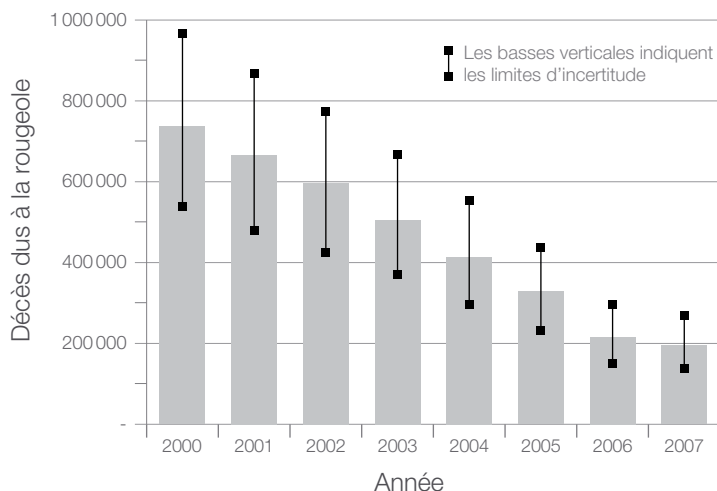
En 2004, l'Initiative a étendu sa mission à d'autres régions (notamment l'Asie) où la morbidité rougeoleuse était importante et elle a désigné les 47 pays à forte morbidité rougeoleuse où elle comptait intervenir prioritairement. Il s'agissait pour l'Initiative de faire en sorte que plus de 90% des enfants de moins d'un an bénéficient dans chaque district de la vaccination systématique et de maintenir la couverture vaccinale à plus de 90%. Il était également prévu d'organiser périodiquement des campagnes de vaccination de masse complémentaires visant tous les enfants de 9 mois à 14 ans, ainsi que des campagnes de « suivi » tous les deux à quatre ans visant cette fois tous les enfants de neuf mois à cinq ans. On accorderait une place plus importante à une surveillance des nouveaux cas de rougeole et à un suivi de la couverture vaccinale s'appuyant sur des examens de laboratoire.

L'action de l'Initiative a pris de l'ampleur lorsqu'en 2003, l'Assemblée mondiale de la Santé a invité les Etats Membres à diviser par deux à la fin 2005 le nombre de décès imputables à la rougeole enregistré en 1999. En 2005, l'Assemblée mondiale de la Santé a approuvé un objectif encore plus ambitieux de la GIVS, à savoir réduire de 90% en 2010 la mortalité due à la rougeole comparativement aux estimations de 2000 (voir chapitre 1). Fin 2006, l'Initiative contre la rougeole avait dépassé l'objectif d'une division par deux de la mortalité rougeoleuse fixé pour 2005 : les estimations de fin d'année portant sur l'année 2005 ont montré que depuis 1999 le nombre de décès imputables à la rougeole dans le monde avait reculé de 60% (passant de 873 000 à 345 000) (96).

Beaucoup de ceux qui observent la situation de la rougeole estiment qu'il est possible de parvenir d'ici 2010 à réduire de 90% la mortalité due à cette maladie par rapport aux estimations de 2000. Les estimations pour l'année 2007 indiquent un taux de couverture vaccinale record de 82%, en augmentation de 72% par rapport à 2000, principalement du fait du bond à 74% de la couverture vaccinale en Afrique, contre 56% auparavant (97). Ce qui est tout à fait capital, c'est que le nombre estimatif annuel de décès dus à la rougeole a chuté de 74% entre 2000 et 2007, reculant à 197 000 dans l'ensemble du monde. Avec une baisse respectivement de 90 et 89%, la Région de la Méditerranée orientale et celle de l'Afrique sont principalement à l'origine de ce déclin au niveau mondial, atteignant ainsi avec trois ans d'avance l'objectif fixé pour 2010.

Figure 11

Nombre estimatif de décès dus à la rougeole pour 2000-2007



Source: (97)

Sur le chemin qui reste à faire avant d'atteindre les objectifs fixés pour réduire la mortalité rougeoleuse se dressent encore un certain nombre d'obstacles :

- En 2007, on dénombrait encore chaque année 197 000 décès consécutifs à une rougeole – dont 69% dans la Région OMS de l'Asie du Sud-Est (97). Cela s'explique principalement par le fait que les campagnes de vaccination de masse n'ont pas encore commencé en Inde. Par ailleurs, s'il est vrai que la couverture par la vaccination systématique contre la rougeole est passée de 61% en 2000 à 73% en 2007 dans cette région, elle reste la plus faible parmi les six Régions de l'OMS (97).
- On estime qu'en 2007, 23 millions d'enfants de moins d'un an ne recevaient pas encore leur première dose de vaccin antirougeoleux dans le cadre de la vaccination systématique: environ 15 millions (65%) d'entre eux vivent dans huit pays très peuplés: l'Inde (8,5 millions), le Nigéria (2 millions), la Chine (1 million), l'Ethiopie (1 million), l'Indonésie (0,9 million), le Pakistan (0,8 million), la République démocratique du Congo (0,6 million) et le Bangladesh (0,5 million).
- Pour que le recul de la rougeole s'inscrive dans la durée il faudra que, dans l'ensemble des districts de la totalité des 47 pays à forte morbidité rougeoleuse, au

moins 90% des enfants soient vaccinés avant leur premier anniversaire et que des activités vaccinatoires de suivi y soient menées tous les deux à quatre ans à titre complémentaire.

- En ce qui concerne l'avenir, il n'y a actuellement aucun consensus au niveau mondial au sujet de l'élimination ou de l'éradication de la rougeole. Quatre des six Régions de l'OMS se sont fixé des objectifs en vue de l'élimination de la maladie – les Amériques (pour 2010), l'Europe (pour 2010), la Méditerranée orientale (pour 2010) et le Pacifique occidental (2012). En attendant, faire reculer la mortalité due à la rougeole partout dans le monde reste la préoccupation dominante.

Les méningococcies – toujours une menace mortelle en Afrique

Le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) est une cause majeure de méningite et il est présent en permanence – c'est-à-dire à l'état endémique – dans tous les pays du monde (98). Cette bactérie colonise également les tissus du nez et de la gorge d'environ 10 à 25% des habitants de la planète – qui en sont les porteurs sains (7). Pour des raisons encore mal élucidées, le microorganisme devient invasif chez un petit nombre de ces porteurs, provoquant une méningite dans la plupart des cas. Dans 5 à 15% des cas, la maladie clinique est une pneumopathie ou, plus inquiétant encore, une grave infection sanguine (septicémie fulminante) ou articulaire (arthrite septique) (7). Les premiers symptômes d'une méningococcie sont une forte fièvre, des céphalées, une raideur de la nuque, des nausées et des vomissements.

Lorsqu'on ne disposait pas encore d'antibiotiques, le taux de létalité était de 70 à 80%, la mort survenant en un jour ou deux. L'antibiothérapie a permis de ramener le taux de décès chez les sujets infectés à moins de 15% (98), mais environ 20% des survivants conservent d'importantes séquelles, dont les plus importantes peuvent consister dans la perte d'un membre, une épilepsie, un handicap mental ou une surdité. L'OMS estime qu'environ 500 000 cas de méningococcie se produisent chaque année dans le monde (98) dont 50 000 sont mortels.

Il y a d'autres causes de méningites – elles peuvent être dues à un virus ou à d'autres bactéries que le méningocoque : notamment *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ou le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*). Toutefois, seul le méningocoque est à l'origine de méningites bactériennes pouvant revêtir une forme épidémique. A l'arrivée des antibiotiques dans les années 1940 et grâce également à la création d'unités de soins intensifs en milieu hospitalier, les épidémies de grande envergure ont commencé à s'essouffler dans les pays industrialisés, la maladie restant cependant endémique, avec des cas isolés ou des groupes de cas et parfois même des épidémies. Depuis l'année

2000, ce sont en moyenne plus de 7000 cas qui ont été signalés en Europe et quelque 3000 aux Etats-Unis (1).

En Afrique, d'importantes épidémies se sont déclarées au cours des 100 dernières années (1, 98) – la plupart dans la zone que l'on appelle « la ceinture de la méningite » et qui s'étend en Afrique subsaharienne depuis le Sénégal à l'ouest jusqu'à l'Ethiopie à l'est (99). De 1996 à 1997, la plus importante épidémie de l'histoire a balayé toute la ceinture, faisant plus de 250000 malades et, selon les estimations, causant 25000 décès et des invalidités chez 50000 personnes. Ces grandes épidémies réapparaissent périodiquement, tous les 7 à 12 ans, dans la ceinture de la méningite avec, en toile de fond, des épidémies annuelles de moindre envergure (100). Ces épidémies annuelles sont certes moins importantes mais d'une ampleur suffisante tout de même pour perturber les services de santé et nuire aux économies déjà fragilisées des 25 pays qui composent la ceinture, sans parler de la vie sociale de leurs quelques 400 millions d'habitants (100).

Le travaux en vue de mettre au point un vaccin contre le méningocoque ont commencé dans les années 1890 (1). Les premiers vaccins antiméningococciques, mis au point entre 1900 et les années 1940, étaient suffisamment efficaces pour susciter une réponse immunitaire, mais d'une pureté insuffisante pour éviter des réactions indésirables chez les sujets vaccinés.

Pour développer un vaccin, il faut prendre en compte la distribution des différentes souches de méningocoques. Les chercheurs ont identifié 13 groupes différents de méningocoques, caractérisés par leur capsule polysidique. Il y a cinq groupes – A, B, C, Y et W-135 – qui sont responsables de la plupart des cas graves et des grandes épidémies. Les groupes A, B et C sont en gros responsables de la plupart des cas et des épidémies. Le groupe A prédomine en Afrique et en Asie et il est la principale cause de méningite épidémique en Afrique subsaharienne; le groupe B est présent dans de nombreuses régions; le groupe C se rencontre principalement en Amérique du Nord, en Europe et en Australie et le groupe Y est en train de prendre de l'importance aux Etats-Unis. Le groupe W-135 n'est que depuis peu à l'origine d'épidémies en Afrique et au Moyen-Orient. Un vaccin dirigé contre l'un des groupes ne confère pas d'immunité croisée contre un autre.

Vers le milieu des années 1970, les premiers vaccins « polysidiques » modernes ont fait leur apparition; ils étaient basés sur l'utilisation de la capsule polysidique² qui entoure le microorganisme. Entre la fin des années 1970 et le milieu des années 1980, on a produit plusieurs vaccins polysidiques dirigés contre un groupe (A, C, Y ou W-135), deux

² On dit aussi « polysaccharidique ».

groupes (A et C), ou quatre groupes (A, C, Y et W-135) de méningocoques. Cependant, comme dans le cas des vaccins polysidiques élaborés contre Hib ou le pneumocoque, ils conféraient peu ou pas de protection aux enfants de moins de deux ans. Dans les autres classes d'âge, la protection était présente mais seulement pour trois à cinq ans et les vaccins ne conféraient aucune immunité collective, celle qui permet aux sujets même non vaccinés, d'être immunisés. En dépit de leurs inconvénients, ces vaccins antiméningococciques polysidiques ont tout de même été utilisés, avec des résultats divers, soit pour la vaccination préventive systématique (en Chine et en Egypte), soit pour vacciner certains groupes à haut risque pendant les épidémies.

Depuis 1999, quatre vaccins conjugués de nouvelle génération (voir chapitre 2) ont fait leur apparition, avec pour cible un groupe (le C) ou quatre groupes (les groupes A, C, Y et W-135). Au moins cinq autres candidats vaccins conjugués sont aux derniers stades de leur développement.

A l'heure actuelle, il y a peu de vaccins homologués contre le méningocoque du groupe B. Ces vaccins, disponibles ces dernières années, ont été préparés tout spécialement pour lutter contre des souches épidémiques déterminées et ont été utilisés pour juguler certaines flambées au Brésil, au Chili, à Cuba, en France, en Nouvelle-Zélande et en Norvège.

Dans les pays industrialisés, notamment au Canada et en Australie ou encore en Europe, l'incidence de la méningite à méningocoques était déjà en recul lorsque les vaccins conjugués ont fait leur apparition et ceux-ci ont accéléré le déclin du taux de morbidité. Ce n'est pas le cas dans les pays en développement, où la morbidité endémique reste élevée, avec en plus le problème des grandes épidémies périodiques. La situation va très probablement s'améliorer – tout au moins dans la ceinture de la méningite où un vaccin conjugué bon marché contre le groupe A en est à ses derniers stades de développement et devrait être prêt à être utilisé en 2010 (voir encadré 21).

Encadré 21

Un nouveau vaccin antiméningococcique pour juguler la méningite en Afrique

C'était en 2001. Toutes les conditions étaient réunies: la conviction qu'il fallait le faire et qu'on pouvait le faire; les connaissances nécessaires à la préparation d'un vaccin antiméningococcique et le partenariat international pour en assurer le développement. En 2010, un vaccin contre le méningocoque du groupe A devrait être disponible pour être utilisé en Afrique sur une vaste étendue de territoire, peuplée de près d'un demi-milliard de personnes. On estime que le méningocoque A est à l'origine d'environ 85% des cas de méningite à méningocoques en Afrique.

En 2001, WHO et PATH – grâce à un financement de la Fondation Bill & Melinda Gates – ont mis sur pied le Projet de vaccin contre la méningite, avec pour unique objectif de mettre au point un nouveau vaccin conjugué contre le groupe A qui soit d'un coût abordable (101). Une firme hollandaise accepté de préparer un polyside du groupe A de qualité vaccinale et un fabricant indien de vaccins a fourni la protéine de transport (anatoxine tétanique) destinée à être conjuguée, c'est-à-dire liée, au polyside pour constituer un nouveau vaccin capable de susciter une réponse immunitaire forte et durable. Des scientifiques de la FDA ont prêté leur concours pour lever les obstacles administratifs et juridiques et transféré une nouvelle technologie de conjugaison au producteur indien qui, avec l'appui du Projet, a entrepris de développer le vaccin, de le faire passer au stade pilote puis d'en assurer la production.

Ce nouveau vaccin conjugué contre le groupe A ne coûtera pas plus de US\$ 0,50 par dose et des essais cliniques effectués en Gambie, en Inde, au Mali et au Sénégal ont montré qu'il était sans danger et très immunogène (102, 103, 104, 105). Les responsables de ce projet espèrent qu'il recevra son autorisation de mise sur le marché et sera prêt à être utilisé avant la fin de 2009. Les autorités sanitaires des 25 pays qui composent la ceinture africaine de la méningite et qui sont ceux qui devraient normalement bénéficier le plus de ce nouveau vaccin font preuve d'optimisme: lors d'une réunion au Cameroun en septembre 2008, les ministres de tous ces pays ont annoncé qu'ils commençaient à se préparer à adopter ce vaccin dès sa sortie (106).

Si tout se passe bien, d'ici 2015, près de 300 millions de personnes auront été vaccinées dans les 25 pays de la ceinture de la méningite et, dans l'hypothèse d'une forte immunité collective, ce sont plus de 400 millions de gens qui seront protégés contre les décès et les invalidités provoqués par le méningocoque.

Les oreillons – pas toujours bénins et pas encore vaincus

Deux des signes caractéristiques des oreillons – un œdème tout autour des oreilles (il s'agit d'une parotidite, c'est-à-dire d'une inflammation des glandes salivaires) et une enflure douloureuse d'un ou des deux testicules (une orchite, ou inflammation testiculaire) – ont été décrits dès le cinquième siècle avant J.C. par Hippocrate, le fondateur de la médecine. Une deuxième étape importante a été franchie à la fin du 18^{ème} siècle avec la description détaillée du cours de la maladie, y compris la possibilité d'une atteinte du système nerveux central, par Robert Hamilton, un médecin écossais. La troisième étape a été la découverte, dans les années 1930, de l'agent étiologique, un virus, par des anatomopathologistes des Etats-Unis. Deux décennies plus tard, le vaccin contre les oreillons ou vaccin anti-ourlien subissait ses premiers essais chez l'Homme (1).

Historiquement, les oreillons ont généralement été considérés comme une maladie relativement bénigne, spontanément résolutive et qui affecte principalement les enfants âgés de cinq à neuf ans. Dans la plupart des cas, les symptômes ne durent qu'une à deux semaines et sont de type grippal avec des otalgies et des douleurs mandibulaires. Dans 20 à 40% des cas l'infection est totalement asymptomatique. La nécessité d'une vaccination repose néanmoins sur de solides arguments. D'une part, avant l'arrivée du vaccin, la maladie était suffisamment invalidante pour empêcher les jeunes enfants de se rendre à l'école, les adolescents au collège et les militaires de répondre à leurs obligations de service (1). D'autre part, les complications peuvent être graves et dans de rares cas, mortelles : les plus redoutées de ces complications sont la méningite, l'encéphalite et la pancréatite. La surdité mono- ou bilatérale est l'une des complications les plus invalidantes. Un autre argument en faveur de la vaccination tient à la simple prévalence de l'infection, qui peut s'étendre à toute une communauté et constitue un risque permanent de complications graves. Cela suffit à justifier la protection de la communauté par la vaccination (107).

Il existe aujourd'hui plus de 13 vaccins anti-ourliens – tous des vaccins vivants atténués – qui sont capables de protéger environ 80% des personnes vaccinées (1). Chacun de ces vaccins utilise une souche différente du virus ourlien. Ils existent sous forme monovalente ou entrent dans la composition de vaccins associés comme le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). Depuis les années 1960, la vaccination contre les oreillons est pratiquée principalement dans les pays industrialisés mais également et de plus en plus dans les pays en transition économique (108). Dans certains pays (13 fin 2007) on n'administre qu'une seule dose à l'âge de 12 à 24 mois. Dans la plupart des pays (101 fin 2007), on administre une deuxième dose plus tardivement à l'enfant, la plupart du temps sous la forme du vaccin ROR. Le schéma de vaccination en deux doses avec le ROR rend la vaccination contre les oreillons d'un excellent rapport coût-

efficacité, d'après des analyses économiques publiées en 2004, notamment dans les pays où les coûts directs et indirects ne sont pas négligeables. Au nombre des coûts directs figure le coût du traitement médical (principalement le coût de l'hospitalisation et du traitement de la méningite et de l'encéphalite); quant aux coûts indirects, ce sont des coûts « sociaux » résultant de la perte de productivité des malades et de leurs aidants et également de perturbations dans la fréquentation scolaire (107).

L'OMS recommande la vaccination systématique contre les oreillons selon le schéma à deux doses dans les pays où les programmes de vaccination juvéno-infantile sont efficaces, les pays qui sont capables de maintenir une couverture vaccinale élevée et ceux qui considèrent les oreillons comme un problème de santé publique prioritaire (108). La première condition repose sur le fait que là où la vaccination systématique contre les oreillons couvre moins de 80% des nourrissons, il reste encore suffisamment d'enfants sensibles pour maintenir la transmission de l'infection et contaminer les adolescents et les jeunes adultes non immuns (sensibles) – un groupe de population qui a plus de chances que les jeunes enfants de faire des complications graves. Quant à savoir dans quelle mesure les oreillons peuvent être considérés comme une question de santé publique prioritaire, c'est un problème dans de nombreux pays en développement. Les oreillons, malgré les recommandations instantes de l'OMS, ne sont pas une maladie à déclaration obligatoire dans la plupart des pays. La majorité des cas sont bénins et ils échappent donc à toute notification officielle. Il en résulte que le nombre de cas signalés ne représente, semble-t-il, que moins de 10% de l'incidence réelle de la maladie. Un effort soutenu en matière de surveillance pourrait dans une certaine mesure résoudre le problème, mais beaucoup de pays n'ont ni la motivation, ni les ressources pour le faire dans le cas d'une maladie qui est habituellement considérée comme d'une importance sanitaire marginale comparativement à des fléaux plus manifestes tels que paludisme, les pneumopathies ou la rougeole.

Fin 2007, le vaccin anti-ourlien était administré dans 114 pays, contre 104 fin 2002. Dans pratiquement tous les pays où l'on a adopté la vaccination systématique contre les oreillons, l'incidence de la maladie est tombée à un niveau négligeable (1). L'efficacité du vaccin s'est révélée si spectaculaire qu'elle a incité plusieurs pays, notamment les États-Unis, la Finlande et la Suède à se donner comme objectif l'élimination de la maladie. Toutefois, plusieurs facteurs donnent à penser qu'il y aura encore pas mal à faire en matière de vaccination avant que les oreillons soient durablement éliminés.

- Des flambées d'oreillons continuent à se produire depuis les années 1980, même dans les pays où la couverture par la vaccination systématique est élevée. Plus récemment, des poussées importantes ont eu lieu de 2004 à 2005 au Royaume-Uni (107), aux États-Unis en 2006 (109) et en République de Moldavie de 2007 à 2009 (110). Ces trois flambées concernaient toutes des adolescents ou de jeunes

adultes. Dans deux d'entre elles, la plupart des malades étaient censés avoir reçu deux doses de vaccin ROR. Cela porte à croire que l'immunité conférée par le vaccin, dont on pensait qu'elle protégerait contre les oreillons pendant au moins 15 ans, pourrait commencer à s'estomper beaucoup plus tôt. Une première mesure possible face à des flambées d'oreillons consiste à vacciner massivement toute la population exposée au risque. Une deuxième possibilité envisagée dans quelques pays qui appliquent un schéma vaccinateur à deux doses serait d'ajouter une troisième dose, au moins pour juguler les flambées. La question qui se pose alors, c'est de savoir si la lutte contre les oreillons serait encore d'un rapport coût-efficacité favorable. Une troisième option serait de mettre au point un vaccin plus durablement efficace, mais elle n'est envisageable qu'à beaucoup plus long terme.

- Tous les vaccins susceptibles d'être obtenus au niveau international par le canal du système d'achats de vaccins des Nations Unies peuvent occasionnellement provoquer une parotidite (1–2% des personnes vaccinées) et beaucoup plus rarement une méningite virale (aseptique) – une inflammation des méninges généralement bénigne (107). Le risque de méningite aseptique consécutive à la vaccination anti-ourlienne varie beaucoup selon la souche vaccinale, le fabricant, la sensibilisation et la vigilance du personnel sanitaire et l'intensité de la surveillance (fourchette : de 1 sur 11 000 à 1 sur 100 000 vaccinés) (108).

L'avenir de la lutte contre les oreillons au niveau mondial est donc conditionné par les réponses aux questions suivantes : Dans quelle mesure la recherche épidémiologique va-t-elle faire émerger le problème effectif de santé publique posé par les oreillons rapidement et dans toute son ampleur ? Dans quelle mesure pourra-t-on réduire le risque de flambées et d'effets secondaires imputables au vaccin et cela étant, combien y aura-t-il de pays qui posséderont les informations et les ressources suffisantes pour considérer la vaccination anti-ourlienne systématique comme une option valable ?

La coqueluche – beaucoup trop d'enfants qui ne sont pas vaccinés et beaucoup trop de décès non comptabilisés

La coqueluche est une maladie des voies respiratoires due à une infection par la bactérie *Bordetella pertussis*. Son symptôme le plus caractéristique se manifeste sous la forme de quintes de toux spastiques typiques se terminant par une reprise inspiratoire. Chez le nourrisson, les signes ou symptômes peuvent consister uniquement en une interruption de la respiration (apnée) et une coloration bleue de la face (cyanose).

Des complications surviennent dans 5 à 6% des cas – les plus graves et les plus souvent mortelles étant une broncho-pneumonie ou une encéphalopathie (111). Il y a encore

des décès consécutifs à la coqueluche dans les pays industrialisés (moins de 1 pour 1000 cas (111)), mais ils sont plus rares que dans les pays en développement (40 pour 1000 cas chez les nourrissons d'un an et 10 pour 1000 cas chez les enfants plus âgés (111)). La charge de morbidité que cette affection représente dans le monde est difficile à estimer, étant donné le peu de données de surveillance dont on dispose. Selon les dernières estimations de l'OMS, le nombre annuel de cas dans l'ensemble du monde était de presque 18 millions en 2004, dont environ 254 000 mortels survenus à 90% dans des pays en développement (111, 4).

Le premier vaccin anticoquelucheux utilisait un germe entier tué (vaccin entier) comme antigène immunostimulant. Il a fait son apparition en 1914 et en 1948, il a été proposé sous la forme d'un vaccin associé comportant également les antigènes diphtérique et tétanique (vaccin DTC) (1). Aujourd'hui, il existe de nombreux vaccins anticoquelucheux entiers, plus ou moins sûrs et efficaces, cette variabilité dépendant essentiellement du mode de production (111). L'OMS a sélectionné (préqualifié) 15 vaccins anticoquelucheux sûrs et efficaces, généralement associés à des vaccins antidiphtériques et antitétaniques, en vue de leur diffusion dans le monde par les circuits de distribution des Nations Unies.

Les vaccins anticoquelucheux entiers provoquent de fréquentes réactions indésirables, mais celles-ci sont pour la plupart bénignes et spontanément résolutive. Vers le milieu des années 1970, on s'est mis à soupçonner les vaccins anticoquelucheux entiers d'être capables de provoquer de très rares complications graves, une encéphalopathie par exemple (111). Aucune étude scientifique n'est venue étayer l'hypothèse d'un lien entre les vaccins anticoquelucheux entiers et la survenue d'encéphalopathies, mais ces soupçons ont malgré tout causé suffisamment d'inquiétude dans le public pour que l'on s'efforce de développer un vaccin mieux purifié et sans doute plus sûr.

Ces efforts ont débouché sur la mise au point d'un vaccin non constitué de germes entiers (vaccin acellulaire) qui a d'abord été mis sur le marché au Japon puis dans d'autres pays industrialisés. Il existe actuellement plusieurs vaccins anticoquelucheux acellulaires. Selon les résultats des essais cliniques, il semble que les « meilleurs » vaccins entiers et acellulaires protègent environ 85% des sujets vaccinés. Ces deux types de vaccin sont sans danger et le vaccin acellulaire se révèle moins réactogène – c'est-à-dire moins enclin à provoquer de la fièvre ou une réaction locale au point d'injection (notamment dans les classes d'âge plus avancé) que le vaccin entier.

Fin 2007, 46 Etats Membres de l'OMS étaient passés du vaccin entier au vaccin acellulaire (41). Il s'agissait en majorité de pays industrialisés où la sensibilité du public aux rumeurs et même aux réactions bénignes que peut provoquer le vaccin entier est plus grande que dans les pays en développement, et où le coût plus élevé du vaccin acellulaire par rapport au vaccin entier ne fait pas problème. Il y a un autre obstacle

à l'adoption du vaccin acellulaire par les pays en développement, c'est le fait que ce vaccin ne figure pas sur la liste de préqualification de l'OMS (en grande partie parce que jusqu'au milieu de 2008, aucun fabricant n'était en mesure d'approvisionner le marché des pays en développement). L'OMS escompte qu'un vaccin acellulaire préqualifié pourra être mis à disposition dans un proche avenir. Cependant, pour que ce vaccin soit plus largement diffusé dans les pays en développement, il faudra qu'il y ait une demande de leur part et que le financement soit assuré.

Dans la plupart des pays, la vaccination contre la coqueluche consiste à administrer initialement trois doses de vaccin DTC qui contient l'antigène coquelucheux (c'est la série de base) à au moins un mois d'intervalle aux nourrissons âgés de six semaines à six mois (111). Dans les années 1980, la vaccination systématique avec trois doses de DTC ne concernait que 20% des nourrissons dans l'ensemble du monde (41). Fin 2007, ce chiffre est passé à 81%. Il est difficile de déterminer l'impact que la vaccination peut avoir sur la charge mondiale de morbidité imputable à la coqueluche. Ce qui est certain, c'est qu'à la suite de la généralisation de cette vaccination au cours des années 1950 et 1960, le monde industrialisé a connu un recul de plus de 90% du nombre de cas et de décès dus à la coqueluche (111). Et ce qui l'est également, c'est que le nombre de cas notifiés annuellement à l'OMS a chuté de 92%, passant d'environ 2 millions dans les années 1980 à 162 000 fin 2007 – un recul qui correspond à la tendance à la hausse manifestée par la couverture vaccinale (111). Mais faute d'une surveillance suffisante, le nombre de cas de coqueluche qui sont notifiés représente sans doute moins de 1% de l'incidence réelle de la maladie (1).

Il ne fait toutefois guère de doute que la vaccination contre la coqueluche évite à la fois des cas et des décès – près de 38 millions de cas et 600 000 décès en 2004, selon les estimations de l'OMS (111). On est moins sûr par contre de l'incidence qu'elle a sur la circulation de l'agent étiologique, c'est-à-dire *B.pertussis* (111). La couverture vaccinale élevée dont jouissent les pays industrialisés ne les met pas à l'abri de flambées périodiques touchant les adolescents et les adultes qui restent sensibles à l'infection. La Finlande offre un exemple frappant de cette « évolution épidémiologique » : malgré une couverture vaccinale qui atteint 98% de la population infantile, l'incidence de la coqueluche chez les adolescents a doublé au cours des quatre années de la période 1995-1999 (111). D'autres pays industrialisés sont confrontés à une tendance similaire. Ce qui aggrave encore la situation, c'est qu'il est vraisemblable que les adolescents et les adultes sont une source d'infection pour les nourrissons qui n'ont pas été soumis à la vaccination systématique (1).

La finalité essentielle de la vaccination anticoquelucheuse est de prévenir une maladie grave et le décès chez les nourrissons et les jeunes enfants. Pour y parvenir, il faut qu'au moins 90% de la population infantile reçoive les trois doses de base de

DTC conformément au calendrier prévu. Fin 2007, 78 (40%) des 193 Etats Membres de l'OMS avaient une couverture vaccinale inférieure à 90% et selon les estimations, il y avait dans le monde 24 millions d'enfants partiellement ou pas du tout vaccinés. L'OMS recommande également aux pays qui sont parvenus à faire sensiblement reculer l'incidence de la coqueluche par la vaccination d'administrer, après la série de base, une dose de rappel à tous les enfants de un à six ans.

Parmi les futures priorités de la lutte contre la coqueluche figurent des mesures visant à améliorer la surveillance de la maladie et la fiabilité de la déclaration des cas qui en est le corollaire, notamment dans les pays les plus touchés, qui sont souvent les pays les plus pauvres. Le diagnostic de la coqueluche est difficile et il exige des moyens de laboratoire et des compétences en biologie médicale que bien souvent les pays les plus touchés ne possèdent pas. Des recherches sont en cours afin d'étudier la possibilité de mettre au point des méthodes de diagnostic susceptibles d'être utilisées à beaucoup plus grande échelle de manière à obtenir, en matière de notification des cas, des données plus exactes que celles dont on peut disposer actuellement.

Les pneumococcies – de nombreux décès imputables aux nombreuses souches, mais beaucoup d'espoir grâce aux nouveaux vaccins

Une bactérie, *Streptococcus pneumoniae*, également désignée sous le nom de pneumocoque, est une cause majeure de maladies graves et de décès chez les enfants de moins de cinq ans. D'après des estimations non publiées de l'OMS, il y a eu en 2000 14,5 millions d'épisodes de pneumococcie grave et plus de 800 000 décès (dont plus de 88 000 liés au VIH) chez les enfants de cette classe d'âge. Les enfants de moins de cinq ans, les sujets immunodéprimés, les fumeurs et les personnes âgées figurent parmi les groupes de population les plus exposés au risque de pneumococcie. Selon les estimations de l'OMS, le nombre annuel total de décès imputables au pneumocoque, enfants et adultes confondus, s'élève à environ 1,6 millions (112).

Chez l'enfant la pneumopathie à pneumocoques (synonyme: pneumonie à pneumocoques) représente environ 95% des épisodes graves de pneumococcie et près de 90% des décès imputables au pneumocoque (parmi les autres causes majeures de pneumopathie bactérienne figure *Haemophilus influenzae* type b). La méningite représente moins de 1% des cas de pneumococcie grave chez l'enfant, mais elle est responsable de plus de 7% des décès dus au pneumocoque. En outre, cette bactérie peut également provoquer des septicémies et d'autres affections invasives telles que péritonite, arthrite infectieuse ou ostéomyélite.

C'est pour la première fois au cours des années 1880 que l'on a découvert que la cause la plus courante de pneumopathie était le pneumocoque (1). En 1911, des chercheurs ont commencé à tester sur des sujets humains un vaccin rudimentaire, constitué de germes entiers, et vers le milieu des années 1940, au moins trois vaccins avaient été développés. Ils ont toutefois été retirés du marché faute d'intérêt commercial : dans les pays industrialisés, les médecins privilégiaient alors le traitement par la pénicilline (1).

Au cours des quatre décennies suivantes toutefois, il est apparu clairement que les antibiotiques ne permettaient pas de faire reculer suffisamment les pneumococcies et les responsables de la santé publique ont manifesté un regain d'intérêt pour le vaccin antipneumococcique. Au début des années 1960, les premiers vaccins antipneumococciques modernes ont fait leur apparition. Il s'agissait de vaccins polysidiques, ainsi dénommés du fait qu'ils étaient dirigés contre les molécules de sucres (polyosides) constituant la capsule, c'est-à-dire l'enveloppe du pneumocoque. Il existe au moins 90 types de pneumocoque, avec dans chaque cas une configuration des polyosides capsulaires qui leur est propre. Moins de 30 de ces types capsulaires sont communément liés à l'apparition de maladies humaines. En 1983, un vaccin polysidique a été mis à disposition. Ce vaccin contenait 23 polyosides capsulaires – responsables de 85 à 90% des pneumococcies graves dans les pays industrialisés (112). Il présentait cependant plusieurs inconvénients, le plus sérieux étant son incapacité à susciter une réponse immunitaire protectrice chez les enfants de moins de deux ans, la classe d'âge la plus touchée par la maladie.

On avait donc clairement besoin d'un meilleur vaccin. Les chercheurs se sont donc tournés vers la technologie de conjugaison (voir chapitre 2). En 2000, un vaccin antipneumococcique conjugué a été mis sur le marché ; il conférait une protection contre sept types capsulaires de la bactérie responsables de 65 à 80% des cas de maladie grave chez les jeunes enfants des pays industrialisés (112). Toutefois, ce vaccin heptavalent ne contenait pas tous les sérotypes importants à l'origine de pneumococcies graves dans les pays en développement (1). Les essais cliniques de candidats vaccins conjugués contenant 9 ou 11 des sérotypes sévissant dans les pays en développement ont montré que ces vaccins conféraient au nourrisson une protection de longue durée contre les infections invasives et les pneumopathies. Un essai réalisé en Gambie a également montré que le vaccin « 9-valent ou ennéavalent » (contre 9 sérotypes) entraînait en outre une réduction de 16% de la mortalité toutes causes confondues chez les enfants qui l'avait reçu. Bien que les fabricants respectifs de ces deux vaccins n'aient pas décidé de demander leur autorisation de mise sur le marché, d'autres formes galéniques du vaccin contenant respectivement 10 et 13 sérotypes sont parvenus aux derniers stades des essais cliniques et ils devraient être mis sur le marché en 2009 ou 2010 (113). Par ailleurs, d'autres candidats vaccins et notamment des vaccins conjugués ainsi que d'autres vaccins utilisant des antigènes protéiques ou mis au point par de nouveaux

fabricants entrent dans les premières phases d'expérimentation.

Au milieu de l'année 2008, le vaccin conjugué heptavalent était utilisé dans plus de 60 pays. L'adoption de ce vaccin ou d'autres plus récents par les pays les plus pauvres devrait commencer en 2009, grâce au soutien financier accordé par l'Alliance GAVI. Selon une analyse (112), au taux de couverture actuellement obtenu avec le DTC, les vaccins antipneumococciques devraient prévenir environ 260 000 décès par an dans les 72 pays bénéficiant d'un financement par l'Alliance GAVI.

Dans les pays qui ont adopté les vaccins conjugués, on a observé une réduction sensible des pneumocoques invasives et des pneumopathies. Aux Etats-Unis, l'adoption du vaccin conjugué a permis de faire reculer de 94% en l'espace de trois ans les pneumocoques invasives dues aux différents sérotypes de pneumocoque chez les enfants vaccinés (114). En outre, on a constaté un recul de la maladie d'une ampleur inattendue dans la population non vaccinée, notamment chez les personnes âgées, par suite d'une réduction de la transmission – phénomène qui constitue ce que l'on appelle l'«immunité collective». Aux Etats-Unis, le nombre total de cas évités chez les enfants plus âgés et les adultes grâce à cette immunité collective a été estimé à deux fois le nombre de ceux que l'on a observés dans les classes d'âge vaccinées.

Au sein de la communauté vaccinale, l'ambiance est incontestablement à l'optimisme quant aux chances d'améliorer la survie des enfants au moyen de ce vaccin et par voie de conséquence, de contribuer à la réalisation de l'OMD 4.

Maintenant que l'on dispose de deux vaccins efficaces qui ont de grandes chances de juguler les pneumopathies – l'une des principales causes de maladie et de décès chez les moins de cinq ans – il y a une demande de plus en plus forte en faveur d'une montée en puissance d'autres interventions pour lutter contre les pneumopathies, parallèlement à la vaccination. Au cours des premiers mois de 2007, l'OMS et l'UNICEF ont commencé à jeter les bases d'un Plan mondial d'action pour combattre la pneumonie infantile (GAPP). Ce plan prévoit l'utilisation de vaccins mais aussi une meilleure prise en charge des cas ainsi que l'adoption de mesures contre la pollution de l'air intérieur, la malnutrition et d'autres facteurs qui contribuent à la charge de morbidité imputable aux pneumopathies (115).

L'envolée du financement destiné aux vaccins antipneumococciques traduit également le regain d'intérêt suscité par les pneumopathies. En février 2007, dans le cadre du système de Garantie de Marché (AMC) (voir chapitre 4), cinq pays industrialisés ainsi que la Fondation Bill & Melinda Gates, ont annoncé qu'ils s'engageaient à hauteur d'US\$ 1,5 milliards pour accélérer la mise au point et l'adoption de nouveaux vaccins antipneumococciques conjugués. On attend avec impatience les vaccins déca-

et « 13-valent » qui devraient protéger encore davantage d'enfants contre l'infection, notamment dans les pays en développement où sévissent les autres sérotypes bactériens contre lesquels ces vaccins sont dirigés. Cela pourrait permettre de sauver plus de sept millions d'enfants d'ici à 2030.

La poliomyélite – une fin de partie disputée

En 1988, la poliomyélite était endémique dans 125 pays et, selon les estimations, provoquait chaque année des paralysies chez 350 000 (près de mille cas par jour) (25). Cette année-là, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté une résolution par laquelle elle demandait que la maladie ait été éradiquée de la planète en l'an 2000. C'est pour réaliser cet objectif qu'a été constitué un partenariat international qui a pris le nom d'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP).

Fin 2007, la maladie avait été éradiquée de trois des six Régions de l'OMS – les Amériques, l'Europe et le Pacifique occidental – mais pas partout dans le monde. En juin 2009, il n'y avait plus de virus indigènes que dans quatre pays, où 440 nouveaux cas avaient été signalés cette même année : l'Afghanistan (10 cas), le Pakistan (20 cas), l'Inde (89 cas) et le Nigéria (321 cas).

Plusieurs raisons expliquent que la date limite n'ait pas été respectée. Les campagnes de vaccination de masse nécessaires pour donner un coup d'arrêt à la transmission de la poliomyélite n'ont pas démarré avant le milieu des années 1990 en Asie et en Afrique. Bouter l'infection hors des zones urbaines densément peuplées de l'Égypte et de l'Inde s'est révélé plus difficile qu'on ne l'avait imaginé. En outre, on ne parvenait pas à vacciner un nombre suffisant d'enfants parmi les groupes de populations en transhumance entre l'Afghanistan et le Pakistan.

Plus récemment, en 2003, des rumeurs sans fondement ont prétendu que le vaccin antipoliomyélique oral (VPO) était utilisé pour stériliser les filles, ce qui a eu pour résultat d'interrompre la vaccination pendant 12 mois dans au moins un Etat du Nord du Nigéria, provoquant une épidémie de poliomyélite qui a balayé tout le pays et conduit à une réinfection transcontinentale de 20 autres pays d'Afrique, d'Asie et du Moyen-Orient antérieurement exempts de la maladie (116).

Devant ces revers, l'IMEP a, entre autres mesures, mis en œuvre de nouveaux tests de diagnostic plus rapides, permettant d'identifier avec moins de délai d'attente la souche précise de virus poliomyélique en cause dans telle ou telle flambée ou responsable de la persistance de l'endémicité poliomyélique dans un secteur donné. Parallèlement, elle a tiré parti de l'élimination du virus poliomyélique sauvage de type 2 en développant

des vaccins « monovalents » conçus pour assurer plus rapidement une protection contre chacune des deux souches survivantes du virus. Des études cas-témoins effectuées en Inde, au Nigéria et au Pakistan ainsi que des essais cliniques organisés en Egypte et en Inde ont montré que les vaccins monovalents étaient, à dose égale, d'une efficacité au moins deux fois supérieure à celle du VPO trivalent traditionnel.

Début 2007, les partenaires de l'IMEP se sont lancés dans une opération d'éradication intensifiée mettant en œuvre des moyens de diagnostic et des vaccins – ainsi que des tactiques adaptées aux difficultés particulières soulevées par la vaccination des enfants vivant dans chacun des secteurs encore infectés – couplés à des mesures de sensibilisation énergiques pour faciliter l'accès aux enfants résidant dans des zones encore touchées par la poliomyélite. Fin 2008, deux organes consultatifs de l'OMS, le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination et le Comité consultatif pour l'éradication de la poliomyélite (ACPE), sont parvenus à la conclusion que cette opération d'éradication intensifiée avait démontré que les obstacles techniques, financiers et opérationnels qui subsistaient sur la voie de l'éradication pouvaient être surmontés.

En Inde, dans l'Etat d'Uttar Pradesh, la transmission du virus poliomyélique indigène de type 1 a été interrompue pendant plus de 12 mois et des plans d'urgence ont été élaborés afin de s'employer à résoudre plus complètement le problème technique posé par l'efficacité du VPO, compromise dans cet environnement.

La supervision directe exercée par des dirigeants à l'échelon infranational dans des secteurs tels que le Pendjab au Pakistan, le Bihar en Inde et le Jigawa dans le nord du Nigéria a permis de lever les obstacles de nature opérationnelle qui empêchaient de porter la couverture par le VPO au niveau nécessaire pour bloquer la transmission dans chacun de ces secteurs. En outre, l'application de nouveaux principes directeurs internationaux relatifs à la conduite à tenir face à une flambée de poliomyélite a rapidement mis un terme à 45 des 49 importations de virus dans des pays exempts d'endémie en 2007 et 2008. Dans l'intervalle, les donateurs de l'IMEP et les pays concernés ont donné la preuve que les obstacles financiers pouvaient être également surmontés en fournissant la totalité des US\$ 1,4 milliards nécessaires à l'intensification des activités d'éradication au cours de la période 2007-2008.

L'Assemblée mondiale de la Santé qui s'est tenue en 2008 a marqué un tournant dans l'éradication de la poliomyélite. Les Etats Membres ont directement appelé les pays d'endémie poliomyélique à lever les derniers obstacles opérationnels à la vaccination des enfants dans tous les secteurs. Et si l'Assemblée a été amenée à adopter cette résolution, c'est qu'elle avait reconnu que l'éradication de la poliomyélite constituait une étape essentielle vers la réalisation des OMD. « Mener à bien l'éradication de la poliomyélite » a déclaré le Dr Margaret Chan, directeur-général de l'OMS, « est essentiel pour assurer la

crédibilité de notre capacité à faire bénéficier 80% des enfants du monde d'interventions sanitaires de base et à atteindre les objectifs du Millénaire pour le développement. »

En dépit de ces progrès, les efforts déployés pour interrompre la transmission du virus sauvage partout dans le monde se heurtaient encore, début 2009, à de très gros obstacles. En Afrique, une importante flambée de poliomyélite due au virus de type 1 a éclaté dans le nord du Nigéria où environ 20% des enfants restent encore hors de portée de la vaccination, et elle s'est propagée aux pays voisins, menaçant la totalité de la Région. En Angola, en République démocratique du Congo et au Tchad, des flambées qui avaient éclaté entre 2003 et 2007 ont tendance à s'attarder, constituant un péril supplémentaire pour les enfants sur tout le continent africain. Face à cette situation, ils étaient onze pays de plus, fin février 2009, à prendre des mesures contre les flambées liées à l'importation du virus en Afrique de l'Ouest et dans la Corne de l'Afrique. En Inde, l'Etat clé qu'est l'Uttar Pradesh bataillait encore pour juguler une nouvelle flambée de poliomyélite due au type 1, consécutive à l'importation de cette souche au milieu de 2008 à partir de l'Etat voisin du Bihar. En Afghanistan et au Pakistan, l'accès aux enfants dans certaines zones de ces deux pays est rendu de plus en plus difficile pour des raisons de sécurité tandis que dans d'autres secteurs, c'est au niveau de la supervision et de la reddition des comptes que l'on constate des faiblesses.

Faire cesser la transmission du virus poliomyélique sauvage dans l'ensemble du monde, puis mettre un terme à l'administration systématique du vaccin antipoliomyélique oral présente des avantages énormes sur le plan humanitaire et financier. Les risques rares mais réels que comporte la poursuite de l'utilisation du VPO une fois la transmission du virus sauvage interrompue expliquent que des cas de paralysie liés à l'administration du vaccin et des flambées dues à la circulation de virus issus du vaccin continuent à se produire. Le vaccin antipoliomyélique oral est lui-même à l'origine, dans neuf pays, de flambées de poliomyélite dues à la circulation de virus vaccinaux, six de ces pays étant antérieurement exempts de la maladie.

L'IMEP met actuellement en œuvre un vaste programme de travail en vue de gérer les risques à long terme liés à la poursuite de la vaccination par le VPO. Mettre un terme à l'administration systématique du VPO, telle est en fin de compte la clé de voûte de ces stratégies de gestion des risques. En 2008, l'Assemblée mondiale de la Santé a approuvé l'idée de mettre un point final à la vaccination par le VPO et, pour faire face aux risques une fois l'éradication obtenue, elle a donné son aval à la mise en œuvre d'une stratégie basée sur le confinement biologique, la surveillance, la constitution de réserves de vaccin et la lutte contre les flambées.

L'Assemblée mondiale de la Santé s'est montrée particulièrement attentive à l'utilisation du vaccin antipoliomyélique inactivé (VPI). A titre de précaution minimum, ce vaccin sera

nécessaire à tous les pays qui détiennent des virus poliomyélitiques. En ce qui concerne les autres pays, qui peuvent considérer que le risque à long terme lié à la poliomyélite justifie la poursuite de la vaccination systématique, ils n'auront d'autre option que de recourir au VPI car c'est le seul vaccin qui ne mette pas en circulation des virus d'origine vaccinale et qui puisse être utilisé sans danger postérieurement à l'éradication. L'IMEP étudie toute une série de formules pour la mise en œuvre de stratégies d'utilisation du VPI qui soient «abordables» et permettent de conférer l'immunité pour un coût similaire à celui du VPO.

La rage – une mort atroce mais que la vaccination peut éviter

Dans la plupart des cas, les premiers symptômes de la rage chez un sujet humain rappellent ceux de la grippe. Mais leur apparition annonce presque inéluctablement une mort imminente. Dès que le virus commence à envahir le système nerveux central, les symptômes sont la plupart du temps tout sauf bénins: anxiété, confusion, spasmes, convulsions, agitation, délire et paralysie (1). En l'espace de quelques jours, un coma puis la mort par arrêt cardio-respiratoire apportent la délivrance. Ce qui est peut-être pire que tout, c'est que le malade reste souvent conscient et assiste à la dégradation inexorable de son état (1).

La maladie est causée par un «lyssavirus» en forme d'obus. Dans les deux-tiers des cas (1), la maladie évolue vers une forme dite «rage furieuse» marquée par de l'agitation et de violents mouvements du corps. Une forme plus fruste, moins spectaculaire, dénommée «rage muette» apparaît dans un tiers des cas; elle est caractérisée par une léthargie et une paralysie (1). Les deux formes ont invariablement une issue fatale en quelques jours, même si des soins médicaux intensifs sont susceptibles de la retarder, mais non de l'éviter (1). Seul un très petit nombre de personnes présentant les symptômes de la rage a pu échapper à la mort et plusieurs de ces survivants ont conservé des lésions neurologiques (1).

Partout dans le monde, c'est le chien qui est principalement à l'origine de l'infection humaine. C'est la plupart du temps un animal infecté (rabiique) qui transmet le virus à l'Homme, essentiellement par morsure, griffure ou léchage (la transmission inter-humaine est rare). Le virus présent dans la salive de l'animal pénètre dans l'organisme et se fixe sur les nerfs situés à proximité de la plaie. Après une période d'incubation qui est généralement de deux mois (117), le virus remonte le long des nerfs périphériques jusqu'au cerveau (plus la morsure ou la griffure est proche de la tête, plus la distance que doit franchir le virus est courte et plus la durée d'incubation est brève (1)). Une fois parvenu au cerveau, le virus s'installe dans les cellules nerveuses qui le dissimulent au système immunitaire du malade; il commence à se répliquer et déclenche la suite fatale des symptômes.

Pendant la période d'incubation, il n'existe aucun examen qui permette de savoir si une personne mordue par un animal rabique a été effectivement contaminée ni aucun moyen de déterminer si l'animal mordeur est rabique, à moins de l'abattre et d'examiner son cerveau au laboratoire. Il n'existe non plus aucun traitement efficace contre la rage une fois que les symptômes se sont manifestés. On dispose cependant de vaccins très efficaces qui, s'ils sont administrés le plus rapidement possible après l'exposition, donnent au patient pratiquement toutes les chances de survivre. Ce traitement après exposition comporte – en plus d'une série d'injections vaccinales – un nettoyage et une désinfection soigneuse de la plaie et, en cas d'exposition sévère, l'administration d'immunoglobulines antirabiques (une solution purifiée d'anticorps antirabiques provenant du sang de sujets humains ou de chevaux vaccinés). Chaque année, on procède à une prophylaxie après exposition (la plupart du temps uniquement avec le vaccin) chez environ 10 millions de personnes (117), principalement en Chine et en Inde (117). On estime qu'à son niveau actuel, la prophylaxie après exposition permet d'éviter plus de 250 000 décès chaque année, en majorité en Afrique et en Asie.

Environ 3,3 millions de personnes vivent dans les quelque 100 pays où la rage canine est endémique (ou plus exactement enzootique). Selon une estimation prudente, le nombre annuel de décès dus à la rage en Asie et en Afrique est de 55 000. Plus de 50% des décès annuels se produisent en Asie (en Inde pour la plupart) et le reste principalement en Afrique (118). Les chiens enragés sont à l'origine de plus de 98% des décès humains. Ce sont les enfants âgés de 9 à 15 ans qui sont les victimes les plus courantes de morsures de chiens. Dans les pays industrialisés et dans la plupart des régions d'Amérique latine comme dans quelques pays d'Asie (la Thaïlande, par exemple), l'usage généralisé d'un vaccin vétérinaire chez les chiens domestiques et des mesures de gestion de la population canine ont permis de faire de la rage humaine une maladie rare (117). Toutefois, pour tenir la rage en échec, dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement, il faut dépenser chaque année plus de US\$ 1 milliard au minimum (117).

Le premier vaccin contre la rage a été mis au point à Paris il y a plus d'un siècle par Louis Pasteur (1). En 1910, les Instituts Pasteur du monde entier fabriquaient ce premier vaccin antirabique rudimentaire, essentiellement constitué de tissus nerveux desséchés prélevés sur des lapins rabiques. De sérieuses inquiétudes au sujet de l'innocuité de ce produit ainsi qu'un certain nombre d'échecs ont conduit à rechercher de meilleurs vaccins.

Jusque vers la fin des années 1950 (1), plusieurs vaccins ont été mis au point. Tous, cependant, contenaient des virus multipliés sur des tissus nerveux d'animaux. Ces vaccins à base de tissus nerveux, qui sont encore utilisés dans quelques pays en développement, ont un certain nombre d'inconvénients (119). Le plus sérieux tient à

la fréquence relativement élevée de réactions allergiques neurologiques qui peuvent être mortelles. Le plus gênant est dû au fait que leur activité est limitée et qu'il faut par conséquent procéder à des injections quotidiennes pendant une durée allant jusqu'à 23 jours (117). Au début des années 1960, des chercheurs sont parvenus à produire un vaccin de troisième génération en utilisant des virus rabiques multipliés en culture de cellules diploïdes humaines (1, 117). Depuis lors, on a mis au point des vaccins de quatrième génération utilisant des virus multipliés sur diverses lignées cellulaires (par exemple des fibroblastes primaires d'embryon de poulet ou des lignées cellulaires continues comme les cellules vero). Ces vaccins sont produits aujourd'hui en très grandes quantités à l'aide de fermenteurs industriels. Les vaccins modernes produits en cultures cellulaires sont beaucoup plus actifs que les vaccins à base de tissus nerveux. Comme ils ne contiennent pas de tissus nerveux d'origine animale, ils sont également beaucoup plus sûrs (120).

Les vaccins produits en culture cellulaire remplacent aujourd'hui les anciens vaccins à base de tissus nerveux dans tous les pays industrialisés et la plupart des pays en développement. Bien que principalement destinés à la prophylaxie après exposition, ils sont également recommandés, tout au moins dans les pays industrialisés, pour la vaccination «avant exposition» des groupes à haut risque, comme le personnel de laboratoire, les vétérinaires, les chasseurs, les trappeurs, les personnes qui manipulent des animaux et les voyageurs qui se rendent dans des zones d'endémie rabique (117). Depuis 1991, l'OMS a invité à plusieurs reprises et avec de plus en plus d'insistance tous les pays à passer aux vaccins modernes. Depuis lors, 11 pays d'Asie, y compris l'Inde et de nombreux pays d'Amérique latine se sont rangés à cette recommandation. Cependant, le coût élevé de ces vaccins (environ US\$ 50,00 pour les cinq doses intramusculaires nécessaires), constitue un obstacle tant pour les gouvernements des pays les plus pauvres où ces vaccins sont fournis gratuitement dans les centres de traitement antirabique, que pour les particuliers qui doivent payer eux-mêmes le vaccin.

L'utilisation recommandée de la composante immunoglobulinique du traitement après exposition constitue également un obstacle pour nombre de pays pauvres en raison de son coût (en moyenne, US\$ 50,00 pour un produit purifié d'origine équine) et de sa disponibilité limitée dans le monde. Actuellement, seulement 1% en moyenne des personnes contaminées par le virus rabique ou présumées telles reçoivent des immunoglobulines.

Pour accroître l'offre d'immunoglobulines, les fabricants des pays en développement sont invités à produire des immunoglobulines équines purifiées. On s'efforce également de trouver un substitut aux immunoglobulines. L'expérimentation animale a débouché sur une méthode qui semble prometteuse; elle consiste à utiliser un «cocktail» d'au

moins deux anticorps monoclonaux très spécifiques, capables de neutraliser la plupart des virus rabiques qui sont communément en circulation.

L'un des moyens d'abaisser le coût des vaccins modernes produits en culture cellulaire consiste à utiliser, pour administrer le vaccin, la voie intradermique de préférence à la voie intramusculaire classique. Une injection intradermique est aussi efficace et donne des résultats aussi rapides qu'une injection intramusculaire tout en nécessitant un volume de vaccin bien moindre – jusqu'à 60% de moins que par la voie intramusculaire classique (117). Cette tactique est utilisée avec succès en Inde, aux Philippines, au Sri Lanka et en Thaïlande. En Inde, le choix de la voie intradermique a permis de ramener le coût d'une vaccination complète de US\$ 81,00 à environ US\$ 13,00 (1).

On a envisagé de procéder à une vaccination préventive avant exposition des enfants qui vivent dans des pays où ils courent un risque élevé de contamination par des animaux rabiques. Des études cliniques préliminaires effectuées en Thaïlande et au Viet Nam ont montré que l'on obtient ainsi une forte réponse immunitaire chez les enfants vaccinés. Selon une analyse économique, l'administration du vaccin avant exposition se révèle d'un bon rapport coût-efficacité dès lors qu'elle est pratiquée dans des régions où 20 à 30% des enfants sont mordus par des chiens au cours d'une année (1).

L'éradication de la rage dans le monde ne peut être envisagée, étant donné le grand nombre d'espèces animales qui constituent le réservoir vaste et diversifié du virus responsable. On est parvenu à supprimer largement la maladie humaine d'origine canine en éliminant la rage chez le chien grâce à des vaccins à usage vétérinaire efficaces. Pour obtenir un tel résultat, il faut que la couverture vaccinale soit de 70 à 80%. La Fondation Bill & Melinda Gates, de concert avec l'OMS, apporte un soutien à des projets de lutte contre la rage canine dans quelques pays pauvres, le but étant de montrer que cette action est un moyen économique d'éliminer la rage humaine et par là, de réduire fortement la nécessité de recourir à la prophylaxie après exposition chez l'Homme.

Les rotavirus – des vaccins créés pour prévenir un demi-million de décès juvéno-infantiles chaque année

Découverts en 1973, les rotavirus sont la cause la plus commune de graves maladies diarrhéiques chez les jeunes enfants partout dans le monde (1,121). Presque tous les enfants de moins de trois ans sont infectés, que ce soit dans les pays industrialisés ou dans les pays en développement (1,121). La plupart des épisodes consistent en un accès modéré de diarrhée aqueuse, accompagnée de fièvre et de vomissements (1). Toutefois, dans environ 1 cas sur 75, l'infection entraîne une grave déshydratation qui peut être mortelle (1). Dans l'ensemble du monde, plus de deux millions d'enfants sont

hospitalisés chaque année pour une rotavirose (122). Selon des estimations de l'OMS qui remontent à 2004, 527 000 enfants de moins de cinq ans décèdent chaque année des suites d'une rotavirose. Près des deux-tiers de ces décès se produisent dans 11 pays seulement, dont la plupart – 23% de tous les décès dus aux rotaviroses – en Inde (121).

Les travaux en vue de mettre au point un vaccin contre les rotaviroses ont débuté au début des années 1980 et ont abouti, en août 1998, à l'homologation aux Etats-Unis du premier vaccin antirotavirus, le Rotashield. Neuf mois plus tard, alors que plus de 600 000 enfants avaient déjà reçu le vaccin, le fabricant a retiré son produit du marché : plusieurs cas d'invagination intestinale aiguë – appelée aussi intussusception intestinale – (une grave occlusion intestinale causée par l'incorporation d'un segment de l'intestin dans une portion de cet organe située en aval) s'étant produits, apparemment à la suite de l'administration du vaccin. Cette nouvelle a semé la consternation dans la communauté vaccinale. En 2000, exprimant l'opinion de beaucoup de vaccinologues à l'époque, le Dr Ciro de Quadros, alors directeur de la division des vaccins et de la vaccination à l'OPS, estimait qu'il «faudrait au moins une décennie pour disposer d'un nouveau vaccin antirotavirus». En fait, il n'a fallu que six ans : fin 2006, deux vaccins antirotavirus de deuxième génération, produits par des firmes multinationales, ont été mis sur le marché. Entre-temps, d'autres fabricants de vaccins, dont certains basés dans des pays en développement (notamment en Chine, en Inde et en Indonésie) avaient eux aussi travaillé sur plusieurs candidats vaccins, dont au moins six, vers le milieu de 2008, se trouvaient à un stade avancé de Recherche-Développement.

Avant d'être approuvés pour une utilisation chez l'Homme par l'autorité chargée de la réglementation, les deux nouveaux vaccins devaient non seulement faire la preuve de leur efficacité, mais plus important encore vu ce qui était arrivé avec le premier vaccin, celle de leur innocuité dans le cadre d'études de beaucoup plus grande envergure. Des essais effectués dans des pays industrialisés et des pays en développement avec, à chaque fois, plus de 60 000 participants, ont montré que les nouveaux vaccins conféraient à 85–98% des nourrissons vaccinés une protection contre une rotavirose grave (123, 124, 125). Les deux vaccins se sont révélés sans danger et ils figurent désormais sur la liste de préqualification de l'OMS (123, 124, 125).

Toutefois, la nécessité de procéder à d'autres essais de grande envergure – notamment dans les pays en développement les plus défavorisés – avant de pouvoir les considérer comme universellement utilisables – tempère l'optimisme suscité par ces nouveaux vaccins. Ce sont tous les deux des vaccins oraux vivants et ils risquent de se montrer moins efficaces dans les pays en développement, où la mortalité juvénile est plus élevée que dans les pays industrialisés. C'est ce qui s'est passé dans le cas d'autres vaccins oraux vivants, notamment les vaccins antipoliomyélitique, anticholérique et antityphoïdique. En cette année 2009, plusieurs de ces essais sont en voie

d'achèvement et ils vont fournir à l'OMS les données dont elle a besoin pour revoir ses recommandations relatives à l'adoption de ces vaccins en Afrique et en Asie.

Il y a aussi la question du coût. En 2008, ces nouveaux vaccins coûtaient entre US\$ 16,00 et 17,00 par enfant intégralement vacciné lorsqu'ils étaient achetés par le Fonds autorenewable de l'OPS en vue d'une utilisation en Amérique latine – c'était presque le dixième du prix payé sur le marché privé aux Etats-Unis, mais encore trop pour les pays les plus pauvres d'autres Régions où le taux de mortalité dû au rotavirus est le plus élevé. Il existe un vaccin antirotavirus qui est fabriqué, homologué et largement utilisé en Chine depuis 2000 et qui s'y vend pour US\$ 16,00 la dose dans le secteur privé (aucune demande n'a encore été adressée à l'OMS en vue de sa préqualification). Bien entendu, pour les 72 pays qui satisfont aux critères de l'Alliance GAVI, la question du coût ne fait sans doute pas vraiment problème, tout au moins dans l'immédiat. A plus long terme, lorsqu'il s'agira d'assurer la continuité de la vaccination, le coût pourrait être une source de difficultés pour certains pays.

La rubéole – éliminer une menace pour les enfants à naître

La rubéole a été signalée pour la première fois vers le milieu du 19^{ème} siècle comme une maladie bénigne qui n'allait guère plus loin qu'une simple éruption cutanée. Toutefois, il ne faisait plus aucun doute – dans les années 1940 – qu'elle était susceptible de provoquer des anomalies telles que cataracte, cardiopathie ou surdité, pour n'en citer que trois. Et ce n'est pas avant le début des années 1960, lors d'une épidémie qui a sévi aux Etats-Unis, que le monde a eu la révélation de toute la gamme d'anomalies qui constituent le « syndrome de rubéole congénitale » (SRC) appelé aussi embryofetopathie rubéolique.

Aux Etats-Unis, on a enregistré 12,5 millions de cas lors de cette épidémie de rubéole, dont plus de 2000 cas présentant une inflammation cérébrale (encéphalite) et 20 000 cas de SRC chez des nouveau-nés. Parmi ces derniers, plus de 8000 étaient sourds, quelque 3600 étaient sourds et aveugles de naissance et près de 2000 présentaient une arriération mentale (1). Il y a eu plus de 2000 décès, plus de 6000 avortements spontanés et 5000 avortements provoqués. Le monde ayant ainsi pris conscience de la réalité dramatique du SRC, la recherche d'un vaccin a commencé.

Dans les années 1970, on disposait déjà de plusieurs vaccins contre la rubéole. Avant la fin de la décennie, l'un d'eux (basé sur la souche RA 27/3 du virus rubéolique) est sorti du lot, du fait qu'il était très sûr et protégeait très efficacement les enfants contre la rubéole bénigne (rubéole « acquise ») (1). Administré aux femmes en âge de procréer, ce vaccin confère une protection de 95–100% pendant au moins 15 ans contre le risque de donner naissance à un enfant présentant un SRC (1, 126).

En 1996, 65 pays comptant 12% des enfants nés cette année-là, utilisaient le vaccin dans le cadre de leurs programmes nationaux de vaccination (71). Fin 2007, le vaccin antirubéolique était utilisé au niveau national dans 125 pays où étaient enregistrées 31% des naissances mondiales (71).

L'OMS recommande à tous les pays où le SRC se révèle constituer un problème majeur de santé publique de faire usage de ce vaccin. En outre, là où la logistique le permet, la vaccination antirubéolique doit se faire conjointement avec les activités visant à l'élimination de la rougeole (126). Ce lien avec l'Initiative pour l'élimination de la rougeole est logique, étant donné qu'on dispose de vaccins associés contre la rougeole et la rubéole et que les deux schémas de vaccination sont compatibles. De fait, la plupart des pays qui ont adopté la vaccination antirubéolique le font par l'utilisation du vaccin ROR, administré en deux doses, la première vers 12-18 mois et la seconde plus tardivement au cours de l'enfance. Cela étant, dans la plupart des pays en développement, la vaccination antirubéolique ne figure pas au calendrier national de vaccination en raison du manque d'informations au sujet de la charge de morbidité imputable à cette affection, du surcoût représenté par l'adjonction de ce vaccin et de la crainte que si l'on ne parvient pas à obtenir et à maintenir une forte couverture (> 80%), le risque de SRC n'augmente par suite d'une modification du profil de sensibilité à la rubéole aux dépens des groupes plus âgés et notamment des femmes en âge de procréer.

Éliminer le SRC, c'est-à-dire interrompre la transmission indigène (ou endémique) du virus rubéolique responsable de la maladie, est du domaine du possible. Pour cela, il faut mettre en œuvre une stratégie qui permette d'obtenir un degré élevé d'immunité par la vaccination des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (les femmes en âge de procréer et les hommes). Il est possible qu'une telle stratégie ne soit pas financièrement à la portée des pays pauvres, mais d'un autre côté, les soins aux malades atteints d'un SRC sont coûteux. Des études coûts-avantages menées dans des pays développés ou en développement montrent que lorsque la couverture vaccinale est supérieure à 80% et que la vaccination antirubéolique est associée à la vaccination antirougeoleuse, les effets bénéfiques de la première en compensent largement le coût (US\$ 0,60 la dose) (127).

Grâce au vaccin antirubéolique, le SRC a été éliminé d'un certain nombre de pays (par ex. Cuba, les pays des Antilles anglophones, les États-Unis et la Suède). Ces succès ont également amené les Régions OMS des Amériques et de l'Europe – les deux Régions de l'OMS où le taux de couverture par le vaccin antirubéolique est le plus élevé – à se fixer comme objectif l'élimination de la rubéole d'ici 2010.

La rubéole, comme la rougeole, satisfait aux critères biologiques d'une affection éradicable : la transmission du virus n'est assurée que par l'Homme, un diagnostic précis

est possible et la transmission a été interrompue sur de vastes étendues de territoire (128). Et si l'on vise à faire d'une pierre deux coups, en éradiquant les deux maladies à la fois, l'existence d'un vaccin associé antirougeoleux/antirubéolique rend l'opération réalisable. Deux questions cependant restent sans réponse et font entrevoir de possibles écueils : y aura-t-il une volonté politique suffisante pour lancer et pérenniser des opérations d'éradication portant sur deux maladies ? Et pourra-t-on assurer durablement la vaccination dans les communautés qui n'ont pas accès aux services de santé de base ou qui sont isolées par suite de conflits ? Les difficultés de dernière minute que rencontre l'Initiative pour l'éradication de la poliomyélite sont pleines d'enseignements à cet égard. En attendant, l'élimination pays après pays de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale constitue à coup sûr un premier pas intéressant et les pays sont de plus en plus nombreux à faire ce premier pas.

Le tétanos néonatal et maternel – la victoire est en vue

Le tétanos se caractérise par une rigidité des muscles et de douloureuses contractions musculaires qui sont provoquées par une toxine – l'une des plus puissantes jamais découvertes – sécrétée par la bactérie *Clostridium tetani*. Les spores de cette bactérie sont présentes dans le sol partout dans le monde. La contamination se produit lorsque des spores véhiculées par de la terre ou de la saleté pénètrent dans l'organisme par une égratignure ou une plaie ouverte. Le tétanos néonatal, qui est la forme la plus commune de la maladie dans les pays en développement, est essentiellement causé par l'infection du moignon ombilical des nouveau-nés dont la naissance n'a pas eu lieu dans de bonnes conditions d'hygiène. Il est surtout présent dans les groupes de population les plus défavorisés et les plus négligés qui ont peu ou pas d'accès aux soins médicaux. On estime que vers la fin des années 1980, le tétanos provoquait chaque année plus d'un million de décès, dont environ 790 000 chez les nouveau-nés.

La prévention du tétanos est possible et peu coûteuse. Le vaccin à base d'anatoxine tétanique est l'un des plus efficaces, des plus sûrs et des moins coûteux qui soient sur le marché. Sa découverte, sa mise au point et ses premiers usages remontent à la première moitié du 20^{ème} siècle, tout au moins dans les pays industrialisés.

En 1989, la communauté de la santé publique a officiellement déclaré qu'elle visait à l'élimination du tétanos, définie comme une incidence inférieure à 1 cas pour 1000 naissances vivantes dans tous les districts. A cette date, 90 pays n'en n'étaient pas encore arrivés là (129). La principale stratégie à mettre en œuvre pour parvenir à l'élimination consistait à administrer aux femmes au moins deux doses de vaccin antitétanique avant ou pendant la grossesse. Les anticorps produits par le vaccin protègent non seulement la mère mais aussi le fœtus et, pendant une durée pouvant aller jusqu'à deux

mois, le nouveau-né également. A la vaccination, on a associé des mesures visant à accroître la proportion d'accouchements se déroulant dans de bonnes conditions d'hygiène et à réduire certaines pratiques traditionnelles nocives lors des accouchements au domicile.

En 1995, 27 des 90 pays précités avaient éliminé le tétanos néonatal. Dans les 63 autres pays, la plupart des cas se produisaient dans des communautés défavorisées et d'accès difficile. Pour accélérer les opérations d'élimination, on a adopté une « approche fondée sur le haut risque » qui consistait à se porter au devant de ces communautés à haut risque. Cette approche d'un genre nouveau exigeait l'organisation de campagnes de vaccination de masse comportant l'administration de trois doses consécutives de vaccin à toutes les femmes en âge de procréer appartenant à ces communautés. Cette stratégie comportait également un volet éducatif consistant à enseigner comment assurer de bonnes conditions d'hygiène pendant l'accouchement.

Cette nouvelle approche a été payante. En 2000, 135 pays avaient éliminé le tétanos néonatal (28) et le nombre estimatif de décès annuels était tombé à 200 000 – soit un recul de 75% par rapport aux 790 000 décès de 1988 (28). Ces 200 000 décès se sont produits à 90% dans tout juste 27 pays, pour la plupart situés en Asie du Sud et en Afrique subsaharienne. Le Fonds des Nations Unies pour la population (FNUAP), l'OMS et l'UNICEF ont alors décidé de lancer une attaque encore plus vigoureuse contre le tétanos néonatal et, dans le cadre d'une nouvelle initiative, également contre le tétanos maternel. De fait, on estime que 15 000 à 30 000 femmes mouraient chaque année à cette époque d'un tétanos contracté pendant ou peu après la grossesse. Ce partenariat pour l'élimination du tétanos maternel et néonatal (TMN) s'est également fixé une nouvelle date limite, 2005, pour réaliser cette élimination – date qui, par la suite, s'est toutefois révélée trop optimiste. Fin 2008, 12 des 58 pays où sévissait encore le tétanos néonatal étaient parvenus à l'éliminer dans tous leurs districts (voir fig.12).

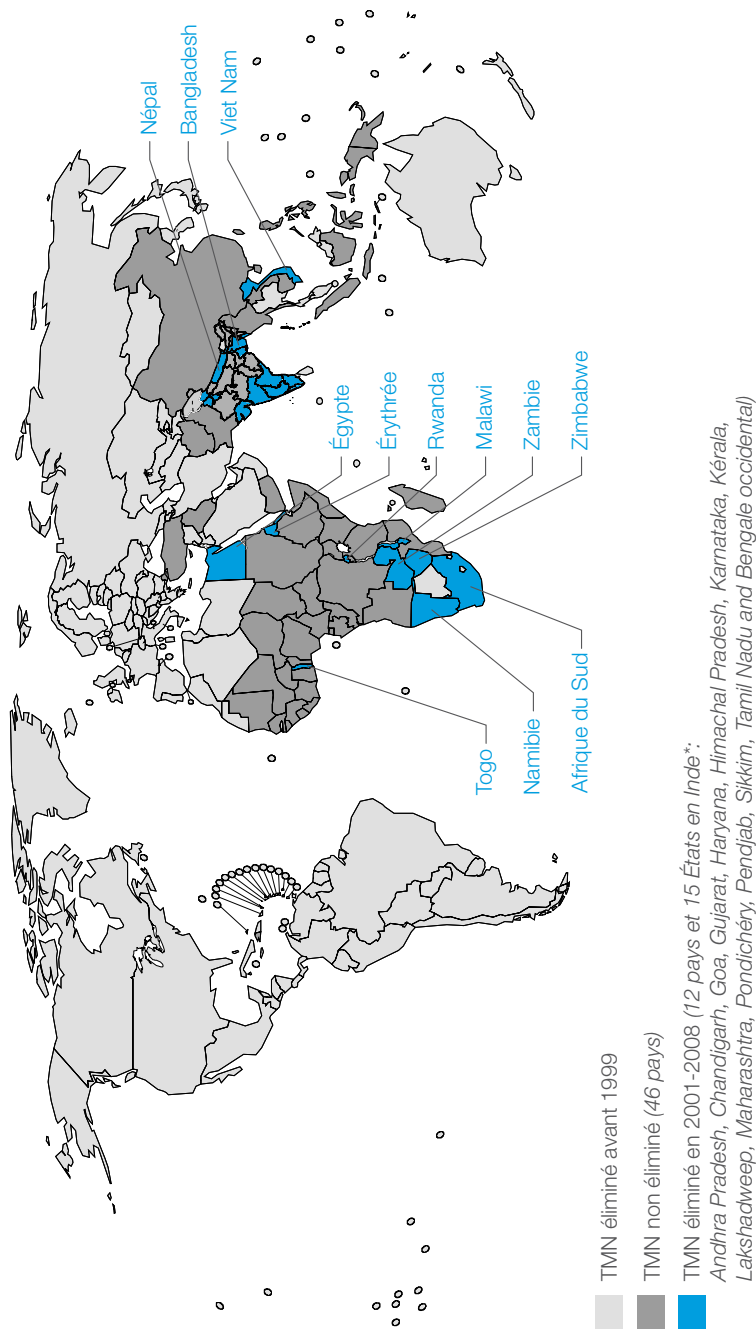
Le partenariat pour l'élimination du TMN estime que – pour autant que les fonds soient suffisants – il n'y aura plus en 2010 que 10 pays encore touchés par la maladie et qu'en 2012, tous les pays auront atteint l'objectif fixé. Si les acteurs de ce partenariat sont si confiants, c'est au vu de l'élan donné depuis 2000 aux efforts déployés pour éliminer le tétanos et de l'afflux de fonds – US\$ 160 millions – dont le partenariat bénéficie depuis cette date pour financer ses activités, fonds principalement acheminés par le canal de l'UNICEF et de l'Alliance GAVI.

Il est vrai toutefois que les obstacles à surmonter ont de quoi refroidir cette confiance. Il y a d'une part la nécessité de trouver des fonds pour la période 2008-2012 et d'autre part, l'absence de données fiables sur lesquelles fonder les estimations de la morbidité : moins de 10% des cas sont notifiés, selon les résultats des enquêtes. Il ne fait pas de doute que la surveillance de la maladie a besoin d'un sérieux coup d'accélérateur.

Pour ce qui est du long terme, on peut se demander si l'élan donné par l'élimination du tétanos néonatal et maternel va se maintenir. *Clostridium tetani* est présent dans la nature et il le sera toujours ; par ailleurs ses spores sont extrêmement résistantes à la destruction. Si l'on veut que les générations futures ne vivent pas sous la menace d'une réapparition catastrophique de la maladie, les spécialistes estiment que, dans tous les pays, la couverture par la vaccination systématique devra être portée et maintenue à 80% chez toutes les femmes en âge de procréer dans tous les districts et qu'au moins 70% des naissances devront se dérouler dans de bonnes conditions d'hygiène. Si, dans tous les pays, on parvient à administrer à la plupart des gens des doses de rappel à l'âge scolaire, pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte, on parviendra non seulement à éliminer durablement le tétanos, mais aussi à assurer une protection à vie contre la maladie (131). Plusieurs pays sont en train de prendre des dispositions dans ce sens en incluant la vaccination antitétanique dans les programmes de vaccination en milieu scolaire et en organisant des activités du genre des « journées de la santé de la mère et de l'enfant » ou des « semaines de la vaccination ».

Figure 12

État de l'élimination du tétanos néonatal et maternel



*L'Inde est le seul pays où l'élimination du TMN est validée à l'échelon infranational

Source: (130)

La tuberculose – dans l'attente d'un meilleur vaccin

Le premier et l'unique vaccin jamais utilisé pour protéger contre la tuberculose est le *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) mis au point à l'Institut Pasteur de Paris et utilisé pour la première fois en 1921. On estime que depuis les années 1950, époque à laquelle la vaccination antituberculeuse systématique par le BCG a débuté dans de nombreux pays, plus de quatre milliards de personnes ont reçu ce vaccin dans l'ensemble du monde (1). Au cours des années 1990, 81% des nouveau-nés du monde ont reçu le vaccin. Fin 2007, la couverture par le BCG était passée à 89%. En Europe et en Amérique du Nord, plusieurs pays où l'incidence des cas déclarés de tuberculose était passée au-dessous de 25 pour 100 000 ont mis fin à la vaccination systématique par le BCG.

Voilà pour les bonnes nouvelles. D'autres ne sont pas aussi bonnes : depuis les deux dernières décennies, la morbidité tuberculeuse suit une courbe ascendante qui a culminé en 2004 avec 8,9 millions de nouveaux cas (contre huit millions en 1997) et environ 1,46 millions de décès (4). Avec l'apparition du VIH/SIDA dans les années 1980 et sa tendance à réduire la protection naturelle contre les infections latentes, notamment la tuberculose, le nombre de cas est monté en flèche : dans l'ensemble du monde, environ 15% des cas de tuberculose sont des personnes qui vivent avec le VIH/SIDA, mais dans certains pays où le taux d'incidence des infections à VIH est élevé, la proportion peut atteindre 50 à 60% comme en Afrique du Sud, au Mozambique ou au Zimbabwe (132).

A contrario, les estimations des taux d'incidence et de mortalité pour 2007 (132) portent à croire que la tendance pourrait être sur le point de s'inverser. Quoi qu'il en soit, malgré la pratique partout dans le monde de la vaccination par le BCG depuis les trois ou quatre dernières décennies et malgré la mise au point au début des années 1990 d'une stratégie thérapeutique peu coûteuse et très efficace (la méthode « DOTS »), la tuberculose reste une cause majeure de morbidité et de décès. On a qualifié cette incapacité à venir à bout de cette maladie de « fiasco colossal de la santé publique » (1).

Dans la communauté vaccinale, c'est un sentiment de frustration qui prévaut devant l'absence d'éléments qui attestent que le BCG apporte une protection constante contre la tuberculose pulmonaire. Selon certaines études, le vaccin est très protecteur, selon d'autres il ne l'est pas du tout. D'un autre côté, les données tirées de plusieurs essais cliniques montrent systématiquement que le BCG assure une très bonne protection contre la tuberculose chez les nourrissons et les jeunes enfants (1). La méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire (forme disséminée de la tuberculose) – qui sont les deux formes les plus courantes et les plus graves de tuberculose extrapulmonaire – se rencontrent chez environ 25% des enfants tuberculeux et ont rapidement une issue

fatale en l'absence de traitement (1). Le BCG protège les sujets vaccinés contre ces deux formes dans 64 à 78% des cas (1).

Cela étant, l'expérience ne montre en aucune façon qu'une forte couverture de la population par le BCG réduit l'incidence de ces formes graves de tuberculose chez le nourrisson ou le jeune enfant. Le problème, c'est que chez l'enfant, la tuberculose est très difficile à diagnostiquer et qu'elle passe souvent inaperçue. La maladie est si rapidement mortelle qu'on ne peut tenter de poser un diagnostic qu'aux tout premiers stades, c'est-à-dire alors que les symptômes ne sont pas spécifiques, que la radiographie ne révèle aucun signe de la maladie et que les tests cutanés à la tuberculine sont négatifs dans 40% des cas (1). La sous-notification des cas et la mauvaise tenue des dossiers rendent encore plus difficile le recueil des données d'incidence et de mortalité.

Devant une telle situation, de nombreuses autorités sanitaires se demandent si la vaccination à la naissance par le BCG en vaut la peine, eu égard aux efforts qu'elle suppose et aux coûts qu'elle entraîne. Selon une analyse récente (133), ce serait le cas. Le BCG coûte de US\$ 2 à 3 la dose. Administré en 2002 à plus de 100 millions de nourrissons dans 194 pays, le vaccin aurait évité plus de 40 000 cas de méningite tuberculeuse et de tuberculose miliaire chez les enfants de moins de cinq ans. Le coût, dans l'ensemble du monde, aurait été à cette époque de US\$ 200 ou moins par vie en bonne santé gagnée (AVCI). Dans les Régions OMS de l'Afrique, de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, où l'on enregistre la plus forte incidence de la tuberculose et la couverture par le BCG la plus élevée, cette analyse a montré que la vaccination constituait une intervention d'un bon rapport coût-efficacité contre les cas graves de tuberculose chez l'enfant – presque aussi bon que celui d'une chimiothérapie de brève durée – avec un coût de US\$ 50 par AVCI gagnée. Dans les quelques pays industrialisés où le BCG est encore systématiquement administré malgré le faible risque d'infection, le coût par AVCI gagnée se monte à plusieurs milliers d'US\$. L'équipe de recherche émet l'hypothèse que ces pays auraient tout intérêt à renoncer à la vaccination systématique par le BCG au profit de la seule vaccination des groupes de population à haut risque tels que le personnel soignant et autres personnes exposées au risque de contamination. C'est d'ailleurs la stratégie adoptée de longue date par plusieurs pays, notamment le Royaume-Uni et les Pays-Bas.

Pour la plupart des spécialistes de la tuberculose, il ne fait aucun doute qu'on a désormais besoin d'un vaccin nouveau, dont l'efficacité soit plus constante et qui protège non seulement contre la maladie chez l'enfant, mais également contre sa forme pulmonaire chez l'adulte. Plusieurs candidats vaccins entament actuellement leurs essais cliniques et on en étudie actuellement l'innocuité, l'immunogénicité et les premiers indicateurs d'efficacité (134, 135).

La fièvre typhoïde – des vaccins qui sont prêts et d'autres qui sont en attente

La fièvre typhoïde ou typhus abdominal est causée par l'une des bactéries les plus virulentes de toutes celles qui s'attaquent à l'intestin humain. Communément propagée par de l'eau ou des aliments contaminés, cette bactérie – dénommée *Salmonella typhi* – prospère lorsque les conditions d'hygiène sont mauvaises, notamment en l'absence d'eau salubre. A partir de l'intestin, le microorganisme pénètre dans le courant sanguin, altérant dans certains cas les fonctions cérébrales et conduisant souvent à une issue fatale. Avant l'apparition des antibiotiques, les symptômes de la fièvre typhoïde – caractérisés par une fièvre élevée et persistante, des douleurs abdominales, un malaise général et des céphalées – duraient généralement plusieurs semaines et aboutissaient souvent à la mort.

De nos jours, la fièvre typhoïde a cessé d'être un problème dans les pays industrialisés grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène et à la salubrité de l'approvisionnement en eau. Dans les pays en développement en revanche, elle pose encore un sérieux problème. En 2004, l'OMS estimait à 21 millions de cas par an la charge mondiale de morbidité due à la fièvre typhoïde avec un nombre estimatif de 216 000 à 600 000 décès annuels, principalement chez les enfants d'âge scolaire ou plus jeunes. C'est en Asie que la charge de morbidité est la plus forte (136). Selon une étude très complète sur l'incidence de la fièvre typhoïde dans cinq pays d'Asie, il apparaît que dans les pays d'hyperendémicité, l'incidence de la maladie est similaire chez les enfants de 2 à 5 ans, les enfants d'âge scolaire (5-15 ans) et les adolescents (137).

C'est au cours des années 1880 que la fièvre typhoïde s'est révélée comme une entité morbide distincte. A cette époque, elle avait commencé à relâcher son emprise sur les pays industrialisés en raison de l'amélioration de l'assainissement. Toutefois, des cas se produisaient encore, souvent sous la forme de flambées parmi des groupes de population à haut risque, des migrants par exemple. La perpétuation de la maladie alliée à la crainte suscitée par le taux élevé de mortalité – 10 à 20% des cas avaient une issue fatale (1) – se sont conjuguées pour stimuler la recherche d'un traitement et de moyens de prévention. Des médicaments anti-infectieux ont permis d'assurer le traitement, et des vaccins, la prévention.

Les premiers travaux de recherche ont débouché sur deux vaccins entiers constitués de la bactérie dans son intégralité. L'un a fait son apparition dans les années 1890 et l'autre en 1952. Tous les deux conféraient une protection à environ 65% des sujets vaccinés. Cependant, la fréquence et la gravité de leurs effets indésirables ont dissuadé de nombreux pays de les utiliser. Ces inconvénients, s'ajoutant aux échecs thérapeutiques qui s'étaient multipliés au cours des années précédentes du fait de la

généralisation de la résistance aux antibiotiques, ont intensifié la recherche d'un vaccin plus efficace.

Avant la fin du 20^{ème} siècle, deux vaccins antityphoïdiques de nouvelle génération étaient déjà entrés en scène. L'un, appelé « Ty2a », homologué pour la première fois en 1983 est administré en trois à quatre doses par voie orale (136) ; il est constitué d'une souche de *S. typhi* vivante mais génétiquement modifiée (138). Le deuxième, dénommé « Vi » et homologué en 1994, est un vaccin injectable constitué d'un polysaccharide (une molécule de sucre) présent à la surface de la bactérie (138). Lors des essais cliniques et des premières utilisations sur le terrain, l'efficacité des deux vaccins s'est montrée de durée quelque peu variable. De plus, aucune preuve de leur efficacité n'a pu être obtenue chez les enfants de moins de deux ans. Côté positif, il s'agit de deux vaccins qui ont reçu leur autorisation de mise sur le marché, qui sont disponibles au niveau international, ne présentent aucun danger et sont en outre capables non seulement de réduire l'incidence de la fièvre typhoïde dans les zones d'endémie, mais encore de juguler les flambées.

On avait tout d'abord pensé que le prix serait un obstacle à l'adoption de ces vaccins par les pays en développement. En fait, plusieurs fabricants basés dans des pays en développement annoncent maintenant un prix d'environ US\$ 0,50 pour le vaccin Vi en flacons multidoses destinés aux programmes de santé publique, et le principal producteur du Ty2a consent un rabais aux pays les plus défavorisés. De plus, les vaccins antityphoïdiques sont maintenant considérés par l'Alliance GAVI comme pouvant ultérieurement faire l'objet d'un soutien financier.

En 2008, l'OMS, réitérant une recommandation antérieure, a invité à inclure les nouveaux vaccins dans la vaccination systématique – parallèlement à la mise en place de stratégies visant à améliorer l'hygiène et l'assainissement – dans les pays ou les zones (les secteurs urbains défavorisés par ex.) où la fièvre typhoïde est endémique. Dans la plupart de ces pays, la vaccination sera réservée aux groupes de population à haut risque, tels que les enfants d'âge scolaire ou préscolaire, en particulier dans les secteurs où sont présentes des souches antibiorésistantes de *S. typhi*. L'OMS recommande également d'utiliser ces nouveaux vaccins pour combattre les flambées (136). Les pays choisiront l'un ou l'autre des deux vaccins en fonction des moyens et de la logistique dont disposent leurs programmes de vaccination et également du contexte culturel dans lequel ces programmes se déroulent. Très peu de pays utilisent encore le vaccin entier : ceux qui le font, devront, selon l'OMS, passer à l'un ou l'autre des vaccins de nouvelle génération (136).

Entre temps, des vaccins antityphoïdiques de troisième génération sont annoncés. L'un d'eux est un vaccin Vi conjugué qui protège environ 85% des sujets vaccinés selon les ultimes essais cliniques et il paraît efficace chez les enfants de moins de deux

ans. Un deuxième candidat vaccin, moins avancé sur le plan de la R&D est, tout comme le Ty21a, un vaccin vivant atténué mais contrairement à ce dernier, il peut être administré par voie orale en une seule dose.

Les vaccinologues font toutefois valoir que ces nouveaux vaccins ne seront pas mis sur le marché avant plusieurs années. C'est pourtant maintenant qu'il faut agir pour faire cesser les ravages quotidiens que la fièvre typhoïde continue d'exercer en termes de morbidité et de mortalité dans les populations des zones d'endémie: les vaccins de nouvelle génération actuels ne sont peut-être pas parfaits, mais on les a sous la main pour accomplir cette tâche.

Varicelle et zona – un seul virus qui peut couvrir pendant toute la vie

La varicelle est une maladie causée par le virus varicelle-zona, un virus de la famille des herpèsvirus identifié pour la première fois en 1952 (139). Ce même virus, s'il est réactivé, peut sortir de l'état latent où il est présent dans les cellules nerveuses et provoquer une autre maladie, le zona. Dans la plupart des populations, la varicelle est une maladie de l'enfant et le zona une maladie du sujet âgé. Toutefois, l'épidémiologie de la maladie est susceptible de varier, notamment dans les pays tropicaux où l'infection par le virus et la varicelle peuvent toucher plus souvent des personnes plus âgées. Le symptôme caractéristique de la varicelle est une éruption vésiculeuse très prurigineuse. Les documents médicaux du dix-septième siècle la décrivent comme une forme bénigne de variole (139), mais en 1767, le médecin anglais William Heberden a montré qu'il s'agissait de deux maladies distinctes (1).

Le virus varicelle-zona n'infecte que les sujets humains. Il se propage d'une personne à l'autre par contact direct, lorsque le virus est projeté dans l'air par des éternuements ou de la toux ou qu'il s'échappe des vésicules cutanées. La varicelle est généralement une maladie bénigne, mais des complications qui peuvent parfois être graves se produisent dans environ 10% des cas, surtout chez l'adolescent et l'adulte (139) (qui ont 30 à 40 fois plus de chances de décéder de complications graves que l'enfant (139)). Les complications les plus courantes de la varicelle – parfois susceptibles d'engager le pronostic vital – sont des infections bactériennes cutanées qui peuvent devenir graves par extension à des régions du corps voisines ou plus distantes (1). D'autres infections bactériennes (pneumopathies, ou infections osseuses ou sanguines) et des affections neurologiques (mouvements musculaires incontrôlables ou inflammation de l'encéphale) ou inflammatoires (du foie, du rein, du cœur ou du testicule) figurent en bonne place sur la liste des complications de la varicelle (139, 1). Chez la femme enceinte, l'infection peut provoquer des anomalies fœtales au niveau des membres, des lésions cérébrales

voire la mort fœtale. Toutefois, les nouveau-nés de mères immunisées contre la varicelle reçoivent les anticorps antivarielleux de leur mère et sont protégés contre l'infection pendant environ un mois après la naissance (139). L'infection elle-même confère une immunité définitive vis-à-vis de la varicelle chez presque toute personne dont le système immunitaire fonctionne normalement (139).

Encadré 22

Zona – le même virus, une maladie différente

Chez 10 à 20% des enfants qui contractent la varicelle, le virus s'installe dans les cellules nerveuses et il y demeure à l'état latent pendant plusieurs décennies, jusqu'à ce qu'une faille se produise dans les défenses immunitaires de l'hôte (due au vieillissement, à une maladie ou à un traitement immunodépresseur) et lui permette de se réveiller, de commencer à se répliquer et de provoquer une maladie connue sous le nom de zona (139). Rien qu'aux États-Unis, on estime que 43 millions de personnes sont exposées au risque de zona (1).

Le zona se caractérise par une douloureuse éruption vésiculeuse dont la localisation suit la répartition des cellules nerveuses infectées (139). Chez beaucoup de personnes âgées, il suffit de quelques semaines pour que l'éruption et la douleur diminuent et finissent par disparaître complètement. Chez environ 15% des malades toutefois, la douleur et les paresthésies au niveau du territoire cutané envahi par l'éruption peuvent durer plusieurs semaines voire plusieurs mois. Ces douleurs peuvent être intenses et très invalidantes, tant physiquement que mentalement (1). Les démangeaisons, qui peuvent fluctuer en intensité, ajoutent encore à la gêne ressentie par le malade (1).

En outre, 8 à 15% des malades souffrent de lésions neurologiques permanentes, de troubles visuels ou de problèmes fonctionnels au niveau intestinal ou vésical (1, 139). Ce sont les personnes âgées et les sujets immunodéprimés qui courent le plus de risque de faire un zona. Comme il s'agit du même virus que celui de la varicelle, les personnes présentant un zona représentent une source de flambées de varicelle parmi les enfants et les autres groupes de population non immuns.

Un traitement au moyen d'antiviraux peut être efficace s'il est administré peu après le début d'un zona. Toutefois, à ce stade de l'infection il est difficile de poser le bon diagnostic et dans la plupart des cas, le traitement antiviral est trop tardif pour donner un résultat optimal (1).

En 2005, un vaccin anti-zona a été homologué en vue d'une utilisation chez les personnes de plus de 60 ans. Il contient au moins 14 fois plus de virus que le vaccin contre la varicelle (1). Son efficacité protectrice dépend toutefois de l'âge du patient ; elle tombe à 64% entre 60 et 69 ans, à 41% entre 70 et 79 ans et à 18% entre 80 et 89 ans (1). Certains spécialistes estiment que des personnes plus jeunes – par exemple les quinquagénaires – qui représentent près de 20% des cas de zona – pourraient tirer profit du vaccin (1). Deux facteurs pourtant militent contre son adoption généralisée dans les pays en développement : son prix (le vaccin coûte actuellement US\$ 150 la dose dans les pays industrialisés) et le faible rang de priorité accordé au zona en tant que problème de santé publique par rapport aux nombreuses autres maladies graves qui ravagent ces pays.

On sait peu de choses au sujet de la charge de morbidité que la varicelle représente dans les pays en développement (139). Toutefois, en 2006 une estimation effectuée à partir de l'incidence de la maladie dans les pays industrialisés a donné un total de 90 millions de cas annuels pour l'ensemble du monde (1).

Le traitement de la varicelle consiste à administrer des antiviraux, qui sont des médicaments coûteux et ne sont efficaces que s'ils sont donnés à un stade précoce de l'infection. Il est généralement réservé aux sujets exposés à un risque de maladie grave. La vaccination est le seul moyen de protéger les communautés et les populations contre la varicelle et éventuellement contre le zona. Il existe depuis le milieu des années 1970, sous diverses formes galéniques, un vaccin efficace et sans danger contre la varicelle (139) et, depuis 2005, un vaccin associé tétravalent rougeole-oreillons-rubéole-varicelle est présent sur le marché. Le vaccin monoantigénique (c'est-à-dire constitué uniquement du virus de la varicelle) a été administré dans de nombreux pays à des millions d'enfants, d'adolescents et d'adultes (1). Chez l'enfant, une seule dose stimule la production d'anticorps antivarielleux chez environ 95% des sujets vaccinés et les protège contre la maladie (139). De plus, au moins 90% des sujets qui reçoivent le vaccin dans les trois jours suivant une exposition au virus sont protégés contre le risque de faire la maladie (139). Chez ceux qui font tout de même une varicelle après avoir été vaccinés, la maladie est beaucoup plus bénigne que chez les personnes non immunisées.

L'efficacité et le bon rapport coût-efficacité du vaccin ont incité plusieurs pays industrialisés d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord à l'inclure dans leurs programmes de vaccination juvénile-systématique (139). En 1995, les États-Unis sont devenus le premier pays à adopter la vaccination systématique contre la varicelle (1) et en 2002, les décès juvénile-infantiles imputables à la varicelle ont reculé de 74–92% dans ce

pays, tandis que le nombre d'hospitalisations pour cette cause diminuait de 88% (1). Aux Etats-Unis, on a également montré que l'utilisation du vaccin était d'un bon rapport coût-efficacité (139). Certains épidémiologistes pensent que la généralisation de la vaccination systématique des enfants contre la varicelle pourrait finir par faire pratiquement disparaître la maladie.

Dans la plupart des pays en développement sévissent généralement d'autres maladies génératrices d'une morbidité et d'une mortalité importantes et qui doivent donc être considérées comme plus prioritaires que la varicelle. Là où la varicelle constitue un problème non négligeable tant du point de vue de la santé publique que sur le plan socio-économique, les pays pourront envisager la vaccination systématique contre cette affection. Il faut toutefois qu'au moins 85 à 90% des enfants puissent être vaccinés car si le taux de couverture est plus faible, il est théoriquement possible qu'au lieu des jeunes enfants, le virus prenne pour cible les enfants plus âgés et les adultes.

La fièvre jaune – désamorçage d'une bombe prête à exploser

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale due à un virus transmis à l'Homme et aux primates non humains par la piqûre d'un moustique. Quelques jours après une piqûre infectante, une infection infra-clinique, une maladie sans symptômes spécifiques ou un syndrome de type grippal peuvent se produire. Dans ce dernier cas, les symptômes peuvent culminer sous la forme de vomissements d'un sang noirâtre, qui constituent l'un des deux symptômes caractéristiques de la maladie (1). Au bout de quelques jours et dans environ 15% des cas, des hémorragies se produisent en des points divers, accompagnées de convulsions douloureuses et de la défaillance de plusieurs organes, notamment le foie, le rein et le cœur (1). Ce stade est également marqué par un ictère – le second symptôme caractéristique – qui donne à la peau une coloration d'un jaune profond. L'issue est fatale chez 20 à 50% des malades présentant des symptômes graves. Ce sont les enfants et les personnes âgées qui courent le risque le plus élevé de décès des suites d'une fièvre jaune.

Au cours du 18^{ème} et du 19^{ème} siècle la fièvre jaune a été une véritable plaie dans les zones de peuplement coloniales des Amériques et d'Afrique occidentale. La découverte, en 1900, du rôle des moustiques dans la transmission et de la possibilité de prévenir la maladie par la lutte antivectorielle, de même que la mise au point de vaccins (dans les années 1930) ont atténué la crainte suscitée par la maladie ainsi que ses conséquences sur le plan médical. En 1940, la vaccination massive de 25 millions de personnes en Afrique occidentale et équatoriale francophone a pratiquement fait disparaître la fièvre jaune. Cependant, l'immunisation insuffisante des populations et la tendance à l'urbanisation créent désormais les conditions d'une résurgence de la maladie.

Actuellement, la fièvre jaune reste une affection endémique et épidémique qui touche des milliers d'habitants de l'Afrique (33 pays) et de l'Amérique du Sud (11 pays et territoires) tropicales (140). Elle constitue une menace permanente pour les voyageurs qui se rendent dans ces régions sans être vaccinés. On estime que 200 000 cas dont 30 000 mortels se produisent chaque année dans le monde (141). Environ 90% des cas et des décès sont situés en Afrique (141) où plus de 600 millions de personnes sont exposées au risque d'infection (141). En Amérique du Sud, quelque 60 millions de personnes vivent dans des zones d'endémie (1). Des flambées peuvent éclater parmi les populations urbaines, l'infection étant propagée d'un sujet humain à l'autre par les moustiques. La fièvre jaune est également présente dans la forêt vierge sous forme d'une zoonose (épizootie) transmise par les moustiques d'un singe à l'autre et, accidentellement, à l'Homme.

Les voyageurs sont également exposés au risque de contracter la fièvre jaune. Chaque année, on estime que neuf millions de personnes se rendent d'une zone sans endémie vers une zone d'endémie et qu'environ trois millions d'entre elles peuvent gagner des lieux où des flambées font rage (141). D'après une estimation (141) seulement 10 à 30% des voyageurs qui se rendent dans ces « zones dangereuses » sont vaccinés. Le Règlement sanitaire international fait obligation aux voyageurs à destination ou en provenance de pays d'endémie amarile d'être porteurs d'un certificat de vaccination en cours de validité (1).

Il n'existe aucun traitement spécifique de la fièvre jaune. La lutte antivectorielle contre le moustique responsable de la transmission a ses limites. La vaccination est donc le seul moyen vraiment efficace de se protéger contre la fièvre jaune. Le vaccin 17D est à la fois efficace et sans danger et il confère une très bonne immunité protectrice pendant au moins 30 à 35 ans (et probablement pour toute la vie). Ce vaccin est d'un excellent rapport coût-efficacité puisqu'il confère une immunité de longue durée aux nourrissons pour un coût estimé à 0,01 US dollar par an.

En 1988, l'OMS et l'UNICEF ont proposé une stratégie de vaccination se développant sur deux fronts et qui est encore la méthode universellement recommandée pour juguler la fièvre jaune. Elle est conçue pour conférer une forte immunité protectrice aux populations exposées au risque, maintenir ce niveau d'immunité d'une génération à l'autre et, en fin de compte, éliminer le problème de santé publique posé par la fièvre jaune. Sur le premier front, on s'efforce d'intégrer le vaccin au programme national de vaccination juvéno-infantile dans les pays où existe un risque d'épidémie (141). Sur le deuxième front, on procède à des campagnes de vaccination massive destinées à protéger les groupes plus âgés vulnérables (141) ainsi que les populations menacées par des flambées imminentes ou naissantes. En outre, cette stratégie préconise des mesures de lutte antivectorielle, l'utilisation du vaccin pour endiguer les flambées en cours et le

renforcement de la surveillance de la maladie, surveillance qui est déterminante pour la détection et l'élimination des foyers amarils et pour le suivi du programme.

La mise en place de cette stratégie a été lente. Sur les 33 pays d'endémie situés en Afrique, 22 avaient adopté le vaccin dans leurs programmes nationaux de vaccination fin 2007, contre seulement 8 en 2000. L'Alliance GAVI a apporté un soutien aux pays d'endémie les plus pauvres. Malgré cela, selon les données communiquées par l'OMS et l'UNICEF, la proportion d'enfants vaccinés contre la fièvre jaune dans les 33 pays africains d'endémie amarile n'avait atteint que 50% en moyenne fin 2007.

Les insuffisances de la surveillance conduisent à une sous-estimation grossière de la charge de morbidité et c'est là l'un des principaux obstacles à la mise en œuvre des stratégies de vaccination recommandées par l'OMS. Ces insuffisances s'expliquent en partie par le fait que la symptomatologie de la fièvre jaune est semblable à celle d'autres maladies comme le paludisme, la grippe et la fièvre typhoïde (141). La surveillance doit donc s'appuyer sur un réseau de laboratoires capables de poser le bon diagnostic (141).

Un autre obstacle est constitué par les «incertitudes» de l'approvisionnement. Les producteurs mettent chaque année environ 30 millions de doses sur le marché africain (1). Cependant, pour répondre à la demande de vaccin qui permette la mise en œuvre de la stratégie OMS/UNICEF il faudrait disposer d'un nombre de doses estimé à 40 millions plus au moins 6 millions d'autres pour faire face aux flambées.

Au prix de US\$ 0,71 la dose (sur le marché des pays en développement), le coût du vaccin constitue un obstacle supplémentaire pour de nombreux pays. Toutefois, le soutien financier accordé par l'Alliance GAVI a permis aux pays qui peuvent y prétendre d'adopter le vaccin.

Ces trois obstacles, – qui tiennent à la surveillance, à l'approvisionnement en vaccin et au prix – vont vraisemblablement perdre de leur importance, tout au moins pour les pays les plus pauvres où le risque de fièvre jaune est le plus élevé: depuis 2002, l'Alliance GAVI contribue financièrement à l'inclusion du vaccin antiamaril dans les programmes de vaccination systématique des nourrissons. En outre, depuis 2003, l'Alliance finance également la constitution de réserves de vaccin pour faire face aux situations d'urgence. Plus récemment, elle a répondu favorablement à ce que lui avaient demandé l'OMS, l'UNICEF et d'autres partenaires de l'Initiative contre la fièvre jaune, à savoir de dégager US\$ 100 millions pour la lutte contre cette maladie en Afrique. Ce montant devrait être dépensé sur une période de cinq ans, essentiellement pour fournir les vaccins destinés à des campagnes de prophylaxie dans 12 pays africains d'endémie amarile qui entrent dans le cadre du mandat de l'Alliance et également pour financer les contre-mesures à prendre face aux flambées qui viendraient à se produire dans tout pays exposé au risque et bénéficiant du soutien de l'Alliance.

En Amérique du Sud, la vaccination anti-amarile est pratiquée depuis au moins trois décennies. Jusqu'en 1991, on procédait tous les cinq à des campagnes de vaccination de masse dans les pays d'endémie de la région (1). Depuis 1998, l'intégration de la vaccination anti-amarile dans les programmes nationaux de vaccination juvénile-infantile est désormais la norme (1). Fin 2007, on faisait état dans ces pays d'une couverture vaccinale atteignant 86% en moyenne (1). Ce qui fait problème dans la région, ce sont les déplacements de personnes non vaccinées qui se rendent des zones littorales – où la vaccination n'est pas pratiquée – vers des zones d'endémie situées plus à l'intérieur du continent. Un autre sujet de préoccupation tient à la résurgence et à la propagation de la forme urbaine de la maladie par suite de la récente réinfestation du continent par un moustique vecteur adapté à l'habitat urbain (1).

En Afrique et en Amérique du Sud, la circulation permanente du virus amaril reste une bombe à retardement prête à exploser. Le nouveau financement actuellement accordé aux pays africains d'endémie amarile pour qu'ils puissent acquérir des vaccins et pratiquer la vaccination, de même que la vigilance et la surveillance très étroites qui s'exercent dans les pays d'Amérique du Sud, devraient empêcher cette bombe d'exploser. La minuterie continue cependant de faire entendre son tic-tac. Avec la croissance des voyages aériens internationaux constituant un vecteur mécanique pour le moustique et le virus, et l'absence d'immunité de nombreuses populations (un seul sujet infecté peut déclencher une flambée massive en présence du moustique qui transmet la maladie), cette bombe pourrait exploser et répandre le virus bien au-delà de son terrain de chasse actuel.

Références

1. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*, 5th ed. Saunders, 2008.
2. *World health statistics report 2008*. Geneva, World Health Organization, 2008.
3. *ChildInfo statistics by area: child survival and health*. UNICEF (<http://www.childinfo.org/mortality.html>, accessed 15 May 2009).
4. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva, World Health Organization, 2008.
5. *Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and the World Bank*. Geneva, World Health Organization, 2007
6. *World population prospects: the 2006 revision*. New York, Population Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations Secretariat, 2007.
7. Wolfson LJ et al. Estimating the costs of achieving the WHO–UNICEF Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86(1):27–39.
8. *GLVS: Global Immunization Vision and Strategy 2006–2015*. Geneva, World Health Organization & United Nations Children's Fund, 2005.
9. Progress in global measles control and mortality reduction, 2000–2007. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(49):441–448.
10. *Copenhagen Consensus 2008*. (<http://www.copenhagenconsensus.com/Default.aspx?ID=953>, accessed 15 May 2009).
11. *The Jordan report: accelerated development of vaccines*, 2007. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2007.
12. *The Initiative for Vaccine Research: strategic plan 2006–2009*. Geneva, World Health Organization, 2006.
13. Levine M et al., eds. *New generation vaccines*, 3rd ed. Marcel Dekker, 2004.
14. Serrutoa D, Rappuoli R. Post-genomic vaccine development. *FEBS Letters*, 2006, 580(12):2985–2992.
15. Whitney CG et al. Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(18):1737–1746.
16. Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants. *Nature Medicine*, 2005, 11(4): 1867–1875.
17. GAVI investment in rotavirus and pneumococcal vaccines. GAVI Alliance board meeting, 2006 (http://www.gavialliance.org/resources/Rotavirus_Pneumo_Investment_Case_for_board_Nov06.pdf, accessed 12 May 2009).
18. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.

19. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/ (H5N1) reported to WHO, Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_05_22/en/index.html, accessed 27 May 2009).
20. Milstien JB, Kaddar M, Kieny MP. The impact of globalization on vaccine development and availability. *Health Affairs*, 2006, 25(4):1061–1069.
21. Batson A, Whitehead P. Vaccine economics : assuring vaccines are developed for, and available in, developing countries. In : Levine MM, Kaper J, *New Generation Vaccines*, 4th ed. New York, Marcel Dekker, 2008 (in press).
22. UNICEF Supply Division. Supplies for children – in figures. New York, UNICEF (http://www.unicef.org/supply/files/facts_and_figures_2007.pdf, accessed 12 May 2009).
23. Procuring supplies for children. New York, UNICEF (http://www.unicef.org/supply/index_vaccine_security.html, accessed 12 May 2009).
24. United Nations prequalified vaccines. WHO list of vaccines for purchase by UN agencies as of May 2009. World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_suppliers/en/index.html, accessed 15 May 2009).
25. Jamison DT et al., eds. *Disease control priorities in developing countries*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2006.
26. Wild poliovirus weekly update. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://www.polioeradication.org/casecount.asp>, accessed 30 June 2009).
27. Progress towards eliminating rubella syndrome in the western hemisphere. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(44):395–400.
28. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*, 2007, 370:1947–1959.
29. *World health report 2006 : working together for health*. Geneva, World Health Organization, 2006.
30. *Everybody's business : strengthening health systems to improve health outcomes*. Geneva, World Health Organization, 2007.
31. WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage. In : *WHO vaccine-preventable diseases : monitoring system*. Geneva, World Health Organization, 2008.
32. Vandelaer J, Bilous J, Nshimirimana D. Reaching Every District (RED) approach : a way to improve immunization performance. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86 (3).
33. *Scaling up health services : challenges and choices*. WHO Technical Brief No.3, 2008.
34. Vijayaraghavan M et al. Measles supplemental immunization activities improve measles vaccine coverage and equity : evidence from Kenya, 2002. *Health Policy*, 2007, 83(1):27–36.
35. Bos E, Batson A. *Using immunization coverage rates for monitoring health sector performance*. Washington, The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2000.

36. *World health report 2008: primary health care now more than ever*. Geneva, World Health Organization, 2008.
37. *Global elimination of measles. Report by the Secretariat*. Executive Board, Geneva, 16 April 2009. Geneva, World Health Organization, 2009 (EB125/4). (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB125/B125_4-en.pdf, accessed 15 May 2009)
38. *The case for completing polio eradication*. Geneva, World Health Organization. (http://www.polioeradication.org/content/general/TheCase_FINAL.pdf, accessed 18 May 2009).
39. Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. *Lancet*, 1999, 354:949–950.
40. Vaccine Safety web sites meeting credibility and content good information practices criteria. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/approved_vaccine_safety_websites/en/index.html, accessed 31 March 2009).
41. *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system*. Geneva, World Health Organization, 2008.
42. *World Bank country classification*. The World Bank (<http://go.worldbank.org/K2CKM78CC0>, accessed 19 May 2009).
43. Gessner BD et al. Vaccine-preventable haemophilus influenza type B disease burden and cost-effectiveness of infant vaccination in Indonesia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 27(5):438–43.
44. Akumu AO et al. Economic evaluation of delivering *Haemophilus influenzae* type b vaccine in routine immunization services in Kenya. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85(7):511–518.
45. Ray GT et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(6):494–501.
46. Sinha A et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet*, 2007, 369(9559):389–396.
47. Isakbaeva ET et al. Rotavirus disease in Uzbekistan: cost-effectiveness of a new vaccine. *Vaccine*, 2007, 25(2):373–80.
48. Widdowson MA et al. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics*, 2007, 119(4):684–697.
49. Goldie SJ et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*, 2007, 25(33):6257–6270.
50. Barrett S. Eradication versus control: the economics of global infectious disease policies. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82:683–688.
51. Semba RD, Bloem MW. Measles blindness. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49(2):243–255.
52. Grijalva CG et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*, 2007, 369(9568):1179–1186.

53. Saha SK et al. Neurodevelopmental sequelae in pneumococcal meningitis cases in Bangladesh: a comprehensive follow-up study. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:S90–S96.
54. Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:22–33.
55. Cunliffe N et al., *Efficacy of human rotavirus vaccine RIX4414 in Africa during the first year of life*, 26th Meeting of ESPID, Brussels, Belgium, 9-13 June 2009.
56. Bloom DE, Canning D, Weston M. The value of vaccination. *World Economics*, 2005, 6(3):15–39.
57. Lydon P et al. Government financing for health and specific national budget lines: the case of vaccines and immunization. *Vaccine*, 2008, 26(51):6727–6734.
58. *The United Nations report of the High-Level Panel on Financing for Development*. The “Zedillo report”, United Nations, 2001 (A/55/1000).
59. *Global campaign for the health Millennium Development Goals. Progress report April 2008*. Norwegian Agency for Development Cooperation, 2008.
60. Tauxe RV, Mintz ED, Quick RE. Epidemic cholera in the new world: translating field epidemiology into new prevention strategies. *Emerging Infectious Diseases*, 1995, 1(4):141–146.
61. Cholera, 2006. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(31):273–284.
62. *Travelers' Health – Yellow Book*. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2009 (<http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-5/cholera.aspx>, accessed 27 February 2009).
63. Sanchez J, Holmgren J. Virulence factors, pathogenesis and vaccine protection in cholera and ETEC diarrhea. *Curr opin Immunol*, 2005, 17: 388-98.
64. Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet*, 1990, 335(8684):270–273.
65. *Oral cholera vaccine in complex emergencies: what next? WHO meeting report, December 2005, Cairo, Egypt*. Geneva, World Health Organization, 2006.
66. Pascual FB et al. Tetanus Surveillance – United States, 1998–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance summaries*, 2003, 52(3):1–8.
67. Diphtheria vaccine – WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2006, 81(3):24–32.
68. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Knoll MD, McCall N, Lee E, Levine OS, Hajjeh R, Mulholland EK, Cherian T, for the Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*, 2009, 374(9693):903–911.
69. Mulholland K et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet*, 1997, 349(9060):1191–1197.
70. Progress introducing *Haemophilus influenzae* type b vaccine in low-income countries, 2004–2008. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(7):62–67.

71. Data, statistics and graphics. WHO/IVB database for 193 WHO Member States. World Health Organization. (http://www.who.int/immunization_monitoring/data/en/, accessed March 2009).
72. Hepatitis A vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2000, 75(5):38–44.
73. Kane MA. Global status of hepatitis B immunisation. *Lancet*, 1996, 348: 696.
74. Cui FQ et al. Progress in Hepatitis B prevention through universal infant vaccination – China, 1997–2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2007, 56(18):441–445.
75. *World cancer report 2003*. Lyon, International Agency for Cancer (IARC), 2003.
76. *Report of the consultation on human papillomavirus vaccines, WHO/IVB, Geneva, April 2005*. Geneva, World Health Organization, 2005.
77. *Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals*. Geneva, World Health Organization, 2007.
78. WHO consultation on human papillomavirus vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2005, 80(35):299–302.
79. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2008 – conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record*, 2009, 84(1/2):1–16.
80. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2009, 84(15):118–131.
81. Tosh PK et al. Flu myths: dispelling the myths associated with live attenuated influenza vaccine. *Mayo Clinic Proceedings*, 2008, 83(1):77–84.
82. Influenza vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2005, 80(33):279–287.
83. Jefferson TO et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (3):CD001269.
84. Authoritative new study reveals global pandemic influenza vaccine capacity. News release. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations and Oliver Wyman, Geneva and Chicago, 24 February 2009.
85. Influenza A (H1N1) - update 40. Geneva. World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/csr/don/2009_05_27a/en/index.html, accessed 27 May 2009).
86. Characteristics of the emergent influenza A (H1N1) viruses and recommendations for vaccine development. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/H1N1Vaccinevirusrecommendation26May2009.pdf>, accessed 27 May 2009).
87. Japanese encephalitis vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2006, 81(34/35):331–340.
88. Beasley DW, Lewthwaite P, Solomon T. Current use and development of vaccines for Japanese encephalitis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2008, 8(1):95–106.
89. Vaughn DW, Hoke CH Jr. The epidemiology of Japanese encephalitis: prospects for prevention. *Epidemiol Rev* 1992;14:197-221.
90. T. Solomon et al. A cohort study to assess the new WHO Japanese encephalitis surveillance standards. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86(3):178–186.

91. *Third biregional meeting on control of Japanese encephalitis. Meeting report.* Manila, World Health Organization Regional Office of the Western Pacific, 2007.
92. *2006 report of the Steering Committee on dengue and other flavivirus vaccines including minutes of the Steering Committee meeting.* Geneva, World Health Organization, 2006.
93. Measles vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2004, 79(14):130–143.
94. de Quadros CA et al. Feasibility of global measles eradication after interruption of transmission in the Americas. *Expert Review of Vaccines*, 2008, 7(3):355–62.
95. Stein CE et al. The global burden of measles in the year 2000—a model that uses country-specific indicators. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187 Suppl 1:S8–14.
96. Wolfson LJ et al. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet*, 2007, 369:191–200.
97. Dabbagh A et al. Progress in Global Measles Control and Mortality Reduction, 2000–2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57(48):1303–6.
98. Meningococcal vaccines : polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2002, 77(40):331–339.
99. *Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1998.
100. Roberts L. Infectious disease. An ill wind, bringing meningitis. *Science*, 2008, 320:1710–5.
101. Jódar L et al. Meningococcal conjugate vaccine for Africa : a model for development of new vaccines for the poorest countries. *Lancet*, 2003, 361(9372):1902–4.
102. *Eliminating serogroup A meningococcal meningitis epidemics as a public health problem in Africa. An investment case for the GAVI Alliance.* World Health Organization / UNICEF. (Draft : http://www.who.int/immunization/sage/Meningitis_Investment_Case_Exec_summary.pdf, accessed March 2009)
103. Kshirsagar N et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine*, 2007, 25:A101–A107.
104. Sow S et al. Une étude de Phase II, randomisée, en double aveugle pour évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'un nouveau vaccin conjugué anti-méningococcique A chez de jeunes enfants sains résidant au sein de la ceinture africaine de la méningite. *Revue médecine tropicale*, 2007, 67: 370 (COA- 03).
105. Okoko BJ et al. A Phase II, observer-blind, randomized, controlled study to evaluate the safety, immunogenicity, and memory of a booster dose of a meningococcal A conjugate vaccine (MenAfrivac™) in healthy African children. 16th International Pathogenic Neisseria Conference 2008, 7–12 September 2008, Rotterdam (Poster P211).
106. *Yaounde declaration on elimination of meningococcal meningitis type A epidemics as a public health problem in Africa.* (http://www.who.int/immunization/newsroom/yaounde_declaration.pdf, accessed January 2009).

107. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*, 2008, 371:932–44.
108. Mumps virus vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(7):50–60.
109. Cortese MM et al. Mumps vaccine performance among university students during a mumps outbreak. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46(8):1172–80.
110. Bernard H et al. Mumps outbreak ongoing since October 2007 in the Republic of Moldova. *Eurosurveillance*, 2008, 13(13):8079.
111. Pertussis vaccines – WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2005, 80(4):31–39.
112. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper, *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(12):93–104.
113. *Vaccine supply*. The Pneumococcal vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (PneumoADIP) (<http://www.preventpneumo.org/vaccine/supply/index.cfm>, accessed May 2009)
114. Whitney C et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(18):1737–46.
115. *Global action plan for the prevention and control of pneumonia*. Geneva, World Health Organization, 2008.
116. Poliomyelitis in Nigeria and West/Central Africa. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(26):233–236.
117. Rabies vaccines position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(49/50):425–436.
118. Knobel D et al. Re-evaluating the burden of rabies in Asia and Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83(5):360–370.
119. Meslin FX, Aubert M. General considerations in the production and use of brain tissue and purified chicken-embryo rabies vaccines for human use. In: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, eds. *Laboratory technique in rabies*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 1996:221–228.
120. Nicholson KG. Cell culture vaccines for human use: general considerations. In: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, eds. *Laboratory technique in rabies*, 4th ed. Geneva, World Health Organization 1996:269–276.
121. Rotavirus vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82(32):285–296.
122. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rotavirus surveillance – worldwide, 2001–2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1255–8.
123. Ruiz-Palacios GM et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:11–22.
124. Vesikari T et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomized, double-blind controlled study. *Lancet*, 2007, 370:1757–63.
125. Vesikari T et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:23–33.

126. Rubella vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2000, 75(20):161–170.
127. Hinman AR et al. Economic analyses of rubella and rubella vaccines : a global review. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80(4):264–70.
128. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward elimination of rubella and congenital rubella syndrome – the Americas, 2003–2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57(43):1176–9.
129. Neonatal tetanus, *Weekly Epidemiological Record*, 1993, 68:277–284.
130. Progress towards global MNT elimination. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/MNTE_initiative/en/index4.html, accessed 31 December 2008).
131. Tetanus vaccines, *Weekly Epidemiological Record*, 2006, 81(2):197–208.
132. *Global tuberculosis control – surveillance, planning, financing*. Geneva, World Health Organization, 2006.
133. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 2006, 367:1173–80.
134. Young D, Dye C. The development and impact of tuberculosis vaccines. *Cell*, 2006, 124(4): 683-7.
135. *TB vaccines pipeline*. Working Group on New TB Vaccines. Stop TB Partnership. (<http://www.stoptb.org/retooling/assets/documents/StopTB%202008%20Vaccines%20Pipeline%20March%2008.pdf>, accessed 19 May 2009).
136. Typhoid vaccines : WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*, 2008, 83(6):49–60.
137. Leon Ochiai R et al. A study of typhoid fever in five Asian countries : disease burden and implications for controls. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86:260-268.
138. DeRoeck D, Jodar L, Clemens J. Putting typhoid vaccination on the global health agenda. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(11):1069-71.
139. Varicella vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 1998, 73(32):241–248.
140. Robertson SE et al. Yellow fever : a decade of reemergence. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 27:1157–62.
141. Yellow fever vaccine. *Weekly Epidemiological Record*, 2003, 78(40):349–359.

Annexe 1: Profil mondial de la vaccination

Données démographiques en milliers ¹								
	2007	2006	2005	2004	2003	2000	1990	1980
Population totale	6'659'040	6'580'921	6'502'983	6'425'275	6'347'724	6'113'437	5'279'007	4'439'786
Naissances vivantes	135'590	134'985	134'397	133'865	133'418	132'820	136'793	123'711
Nourrissons survivants	128'816	128'120	127'440	126'816	126'275	125'369	128'148	114'051
Moins de cinq ans	628'7210	625'407	622'797	620'980	619'905	620'422	629'747	545'390
Moins de 15 ans	1'843'756	1'841'906	1'841'380	1'842'270	1'844'242	1'846'856	1'724'575	1'566'771
Filles/femmes 15-49 ans	1'718'802	1'698'386	1'677'375	1'655'843	1'633'781	1'564'554	1'314'119	1'058'498
Nombre de cas notifiés								
Diphtérie	4'273	3'978	12'735	10'069	6'781	11'625	23'864	97'774
Coqueluche	161'861	119'916	135'326	244'989	110'854	190'476	476'377	1'982'384
Fièvre jaune	265	356	588	1'344	672	684	4'336	144
Oreillons	407'787	643'078	619'062	654'216	334'063	544'093	-	-
Poliomyélite	1'385	2'021	2'032	1'258	784	2'971	23'366	52'795
Rougeole	280'771	373'941	601'232	509'734	680'454	852'937	1'374'083	4'211'431
Rubéole	196'506	252'340	267'366	308'219	321'180	671'286	-	-
Rubéole (SRC)	225	63	37	88	99	181	-	-
Tétanos (néonatal)	6'086	8'376	9'918	9'318	9'028	16'943	25'293	13'005
Tétanos (total des cas)	19'867	14'646	15'980	13'772	12'857	21'242	64'378	114'248
Proportion de la population cible vaccinée (%), par antigène								
<i>Selon les estimations de l'OMS et de l'UNICEF</i>								
<i>Pour l'anatoxine tétanique plus et la fièvre jaune, selon la couverture notifiée</i>								
BCG	89	88	86	84	83	81	81	16
DTC1	90	89	88	87	85	85	88	30
DTC3	81	81	79	77	75	73	75	20
HepB3	65	60	56	50	46	32	1	-
Hib	26	22	21	20	19	14	-	-
Vaccin antirougeoleux	82	81	79	77	75	72	72	16
Pol3 (vaccin antipoliomyélique)	82	82	79	77	76	74	75	21
TT2plus (anatoxine tétanique)	71	69	66	59	61	62	55	9
Vaccin antiamaril	51	48	42	35	31	26	4	0

Dans la plupart des pays existent des recommandations indiquant quels sont les vaccins à proposer et à quel âge ils doivent être administrés. En général ces recommandations concernent le groupe d'âge le plus jeune exposé au risque de contracter la maladie et dont on sait que les membres réagissent à la vaccination sans présenter d'effets indésirables.

Sauf indication contraire, les données sont communiquées par les Etats Membres en utilisant le Formulaire de déclaration commun OMS/UNICEF et en passant par les Bureaux régionaux de l'OMS.

¹⁾ Source: (6)



COIN, Live
(Lyophilized)

ISBN 978 92 4 256386 3



9 789242 256386