Recherches traductionnelles pour obtenir l'introduction rationnelle et efficace de nouveaux vaccins dans les pays en développement: l'expérience de l'International Vaccine Institute

John Clemens

International Vaccine Institute, Séoul, Corée

Mots-clés

Recherches traductionnelles • Introduction de vaccins • Pays en développement

Résumé

L'introduction de nouveaux vaccins dans les pays à hauts revenus s'est effectuée à un rythme accéléré ces dernières années. Par comparaison, peu de vaccins de nouvelle génération ont été introduits dans les programmes de santé publique destinés aux populations pauvres des pays en développement et, pour ceux qui l'ont été, l'introduction a été malheureusement lente en raison des limitations des ressources financières. Cette lenteur a été cependant également due à une pénurie des données nécessaires pour la prise de décisions politiques rationnelles. Le soutien insuffisant pour la conduite d'études de phase I de vaccins candidats ciblant des maladies affectant des pays en développement est un obstacle bien connu. De plus, d'autres types de recherches traductionnelles sont nécessaires afin d'obtenir les données nécessaires pour cette politique. Des études ont montré que les performances de nombreux vaccins étaient inférieures dans les populations défavorisées des pays en développement par rapport à celles observées chez des personnes résidant dans des pays à plus hauts revenus. En conséquence, les essais de phases II et III représentent un second type essentiel de recherches traductionnelles nécessaires pour l'introduction de vaccins dans des pays en développement. De plus, même dans le cas de vaccins ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché par l'intermédiaire d'essais cliniques dans des

pays en développement, des doutes peuvent persister quant à savoir si la charge de la maladie justifie l'introduction du vaccin, et si l'administration du vaccin dans le cadre de programmes de santé publique sera économique, réalisable et acceptable sur le plan de la programmation et financièrement abordable. Un troisième type de recherches traductionnelles est nécessaire afin de répondre à ces doutes résiduels. Depuis sa fondation en 1987, l'International Vaccine Institute, organisme international à but non lucratif de recherche et développement situé à Séoul, Corée, mène des recherches traductionnelles sur l'introduction de nouveaux vaccins contre diverses maladies dans 22 pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine. Dans le présent article, nous décrivons des projets de recherches traductionnelles entrepris par l'International Vaccine Institute et les leçons acquises quant aux stratégies d'augmentation de l'impact des recherches de ce type sur la politique vaccinale pour les pays en développement.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Introduction

Nous vivons au centre d'une révolution en termes de développement de vaccins, au cours de laquelle des vaccins ont été développés et agréés à un rythme sans précédent, et où de nouvelles technologies apparaissent pour conforter le développement de nouveaux vaccins, notamment ceux dirigés contre des maladies qui n'étaient pas considérées par le passé comme pouvant être prévenues. Malgré ces progrès, le rythme d'introduction de nouveaux vac-

cins améliorés dans les programmes de santé publique des pays en développement a été malheureusement très lent [1]. Cette situation est particulièrement regrettable, car un grand nombre de ces vaccins de nouvelle génération, tels ceux contre la diarrhée, la méningite et la pneumonie, ciblent des maladies qui sont des problèmes majeurs de santé publique dans les pays en développement.

De nombreux articles ont décrit les difficultés scientifiques de l'obtention d'un vaccin et les stratégies destinées à améliorer le processus de sélection de nouveaux vaccins candidats. Le poids financier et les obstacles programmatiques qui s'opposent à l'introduction de nouveaux vaccins dans les pays en développement sont également bien connus. Il est moins connu que, même pour des vaccins candidats existants, d'autres problèmes scientifiques très importants peuvent s'opposer à une introduction dans des programmes de santé publique. Le terme de 'recherches traductionnelles' recouvre le programme de recherche qui s'adresse à ces problèmes. En tant que telles, les recherches traductionnelles peuvent être considérées comme destinées à transposer des vaccins tant expérimentaux que déjà agréés en moyens pratiques utilisés dans des programmes de santé publique.

Les recherches traductionnelles sont un centre majeur d'intérêt de l'International Vaccine Institute (IVI) de Séoul, Corée. Au début des années 1990, l'IVI a débuté un projet pilote pour le Programme de Développement des Nations Unies. À cette époque, selon ce programme, le monde avait besoin d'une organisation internationale de recherche se consacrant exclusivement au développement et au déploiement de nouveaux vaccins destinés aux pays en développement. En 1997, l'IVI est devenu un organisme international autonome, dans le cadre de la Convention de Vienne; 40 pays et l'Organisation mondiale de la Santé sont signataires de sa charte, et la République de Corée est son pays hôte. L'IVI n'est plus une organisation des Nations Unies mais demeure un membre de la famille des organismes des Nations Unies. Dans le présent article, nous définissons tout d'abord les types d'études faisant partie du domaine des recherches traductionnelles puis nous donnons des exemples de ces études avec des travaux réalisés par l'IVI au cours des dernières années.

Principes cliniques pour l'évaluation de vaccins en vue d'une autorisation de mise sur le marché

Afin de placer la justification des recherches traductionnelles dans son contexte, il est utile de décrire les phases de l'évaluation clinique d'un vaccin expérimental

avant son autorisation de mise sur le marché (AMM) [2, 3]. Les premières études humaines d'un vaccin candidat ayant auparavant donné des résultats prometteurs lors d'études précliniques sont appelées essais de phase I. Ces essais sont typiquement menés chez un petit nombre de sujets (environ 10–20) adultes et en bonne santé, et sont principalement destinés à déterminer si le vaccin entraîne des effets indésirables fréquents. Les essais de phase I évaluent typiquement d'autres effets vaccinaux tels que les réponses immunitaires et l'excrétion du vaccin (dans le cas des vaccins vivants) et peuvent être utilisés afin de définir la posologie optimale du vaccin expérimental.

Les vaccins candidats s'avérant adéquats à l'issue des essais de phase I peuvent alors être testés lors d'essais de phase II. Les essais de phase II se distinguent par un effectif plus important de sujets inclus (souvent de l'ordre de plusieurs centaines), par leur aptitude à évaluer de façon statistiquement pertinente des réponses immunitaires ainsi que des réactions indésirables relativement peu fréquentes et par l'inclusion consécutive de sujets appartenant à des populations et des tranches d'âge qui seront les cibles du vaccin en pratique de santé publique. De plus, les essais de phase II peuvent mesurer l'excrétion et la transmissibilité des vaccins vivants. Les essais de phase II ne sont pas typiquement conçus pour mesurer la protection vaccinale contre l'infection cible, mais des types spéciaux d'essais de ce type, parfois appelés essais de phase IIb, sont menés à cette fin [4]. Les essais de phase IIb se composent de deux types différents d'études. Le premier type mesure la protection vaccinale contre des infections expérimentales par l'agent pathogène cible. Dans le second, cette protection est mesurée dans les conditions du terrain, mais sur des effectifs de sujets plus petits que ceux typiquement requis par les essais de phase III. Les deux types d'études de phase IIb sont entrepris pour avoir la preuve que le vaccin peut protéger contre une maladie chez l'homme, avant un investissement dans des essais de phase III plus coûteux et logistiquement plus complexes.

Enfin, des essais de phase III peuvent être entrepris pour les vaccins candidats qui se sont avérés suffisamment sûrs et immunogènes lors des essais de phase II. Le rôle distinctif des essais de phase III est de mesurer la protection vaccinale contre des infections d'origine naturelle dans des populations à risque. Les essais de phase III sont habituellement très importants, incluant souvent des milliers de sujets et sont toujours menés dans les populations et tranches d'âge auxquelles s'adressera le vaccin. En raison de l'effectif plus important qu'ils incluent, les

essais de phase III sont habituellement capables de détecter des événements indésirables relativement peu fréquents associés à la vaccination. De plus, ces essais de phase III mesurent à la fois les réponses immunitaires à la vaccination et la protection vaccinale. Ils peuvent donc permettre une corrélation entre ces deux paramètres et autoriser de ce fait des corrélations immunologiques concernant la protection. Les essais de phase I peuvent être menés de façon contrôlée ou non contrôlée. Les essais de phase II et de phase III sont classiquement menés selon un plan en double insu, randomisé et contrôlé.

Recherches traductionnelles: surmonter les obstacles à l'introduction de nouveaux vaccins

Les recherches traductionnelles destinées à accélérer l'introduction d'un vaccin candidat dans les programmes de santé publique de pays en développement répondent à 3 types de problèmes scientifiques. Tout d'abord, un vaccin candidat peut languir sur l'étagère d'un laboratoire sans opportunité d'une étude chez l'homme. Cette impasse du développement est la plus notoire pour des vaccins orphelins, ciblant des maladies qui n'ont que peu ou pas d'intérêt pour les populations des pays industrialisés et dont la rentabilité potentielle est limitée pour les fabricants de vaccins. A titre d'exemples de vaccins de ce type, citons ceux destinés à prévenir la leishmaniose, l'ankylostomiase et la schistosomiase. Ces maladies affectent principalement des pays en développement et les voyageurs à hauts revenus se déplaçant dans ces pays ne sont pas exposés à un risque particulièrement élevé de les contracter. Les motivations économiques pour l'industrie à entreprendre des programmes coûteux de développement clinique de ces vaccins sont donc faibles.

Deuxièmement, même dans le cas de vaccins qui présentent un intérêt à la fois pour les populations des pays industrialisés et celles des pays moins développés, il peut être intéressant de financer des études cliniques uniquement dans des pays industrialisés, où se situent les marchés les plus profitables. Des développements cliniques parallèles dans des pays tant industrialisés qu'en développement peuvent exposer à des risques de retard substantiel pour l'obtention d'une AMM dans les pays industrialisés, avec des pertes majeures de profit pour l'industrie. Cette situation crée un problème pour les pays en développement, car les résultats d'études menées dans les populations de pays industrialisés ne sont pas toujours prédictifs des performances d'un vaccin dans celles des pays en développement. Il en a été ainsi pour des vaccins de

première génération anti-rotavirus [5–7] et anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib) [8–10], qui ont été très protecteurs chez des enfants de pays industrialisés mais ne l'ont été que peu chez des enfants de pays en développement. Trop souvent par le passé, des études ont été menées dans des pays en développement de nombreuses années après l'obtention de l'AMM d'un vaccin dans des pays industrialisés, créant un retard inacceptable de l'introduction du vaccin, même quand ces essais ont été réussis.

Troisièmement, même si des essais de phase III ont montré qu'un vaccin était sûr et protecteur dans des pays en développement, les décideurs politiques peuvent encore se poser des questions quant à l'adéquation de son introduction dans les programmes de santé publique de leur pays. En effet, les données qu'apportent les études avant AMM, même réalisées dans des pays en développement, ne répondent pas à de nombreuses questions pratiques quant à l'introduction d'un nouveau vaccin dans des programmes réels, alors qu'il est nécessaire d'y répondre avant de pouvoir prendre une décision quant à cette introduction [11, 12]. L'insuffisance de données provenant des recherches d'aval nécessaires constitue le troisième obstacle scientifique.

Trois types de recherches traductionnelles sont donc nécessaires afin de surmonter ces 3 obstacles [11–13]. Le premier obstacle scientifique nécessite la conduite d'études initiales chez l'homme (phase I) des vaccins candidats prometteurs. Le second requiert des études de phase II et III afin d'obtenir l'AMM du vaccin dans le contexte des pays en développement, idéalement menées en parallèle avec des évaluations dans des pays industrialisés. Le troisième obstacle nécessite, pour les vaccins qui se sont avérés sûrs et efficaces lors d'essais de phase III dans des pays en développement, la production des données épidémiologiques, cliniques, économiques, comportementales et politiques nécessaires pour justifier de façon adéquate l'introduction d'un nouveau vaccin dans des programmes de santé publique de pays en développement afin qu'elle soit rationnelle, faisable, acceptable et financièrement abordable.

Le tableau 1 présente les maladies actuellement prioritaires dans le programme de recherches traductionnelles de l'IVI sur des vaccins de nouvelle génération, et la figure 1 donne une représentation géographique des pays avec lesquels l'IVI est en partenariat afin de mener ces programmes. Dans le restant de cet article, nous donnerons des exemples issus du programme des recherches traductionnelles de l'IVI afin d'illustrer comment des travaux ont été entrepris afin de surmonter ces obstacles.

En ligne, les figures sont disponibles en couleur

Fig. 1. Localisations géographiques des programmes de recherches traductionnelles de l'IVI.

Tableau 1. Priorités dans le cadre des recherches traductionnelles de l'IVI

1	Vaccins contre des infections entériques
	Rotavirus
	<i>Escherichia coli</i> entérotoxigène
	Shigellose
	Choléra
	Fièvre typhoïde
2	Vaccins contre des causes de méningite et/ou de pneumonie
	Hib
	Pneumocoque
	Méningocoque
	Grippe
	Tuberculose
3	Vaccins contre des infections à flavivirus
	Encéphalite japonaise
	Dengue

Recherches traductionnelles sur des vaccins avant AMM: partenariat afin d'assurer l'accès aux vaccins

La production et la communication de données acquises par des recherches traductionnelles sont capitales pour la prise de décisions politiques rationnelles quant à l'introduction d'un vaccin et peuvent agir comme un mécanisme 'd'attraction' afin de créer une demande pour un vaccin et le financement de son achat [12]. Ces recherches n'auront pourtant pas d'impact sur l'introduction du vaccin tant qu'elles ne seront pas couplées à des stratégies permettant de mettre le vaccin en question à disposition

en quantités suffisantes et à des prix compétitifs. Des partenariats publics/privés entre des entités à but non lucratif telles l'IVI et des fabricants de vaccins sont devenus un mécanisme fréquent permettant de partager entre les secteurs publics et privés les risques liés au développement d'un vaccin avant son AMM. Le secteur public peut donc en bénéficier en obtenant l'assurance d'un approvisionnement important en vaccin à un coût économique, si celui-ci obtient une AMM.

L'IVI a suivi différents modèles pour des collaborations de ce type, toutes réalisées dans le cadre du programme des recherches traductionnelles. Tous ces modèles comportent des travaux avec des fabricants qui se sont engagés à mettre à disposition un vaccin en quantité suffisante et à des prix compétitifs dès l'octroi de l'AMM. Un de ces modèles implique une collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques internationaux majeurs. Par exemple, l'IVI collabore actuellement avec Merck Vaccines pour un essai de phase III d'un vaccin oral vivant anti-rotavirus (Rotateq™). Ce vaccin a obtenu une AMM sur la base d'une série importante d'essais cliniques réalisés dans des pays industrialisés [14]. Les performances des vaccins oraux vivants dirigés contre le rotavirus et d'autres agents pathogènes ont été cependant inférieures chez les enfants vivant dans des pays en développement, et l'Alliance GAVI (qui fournit majoritairement des vaccins destinés à ces enfants) n'achètera donc ce vaccin pour les pays en développement qu'après l'obtention des données sur son efficacité au cours d'essais cliniques menés dans ces pays. Avec le soutien qu'apporte le Rotavirus Vaccine Program au PATH (Program

for Appropriate Technology in Health) et à Merck, l'IVI œuvre maintenant avec l'Institut National d'Hygiène et d'Epidémiologie du Vietnam pour la conduite d'un essai de phase III de l'efficacité de ce vaccin à Nha Trang, Vietnam. L'essai complètera plusieurs autres études menées dans des pays en développement d'Asie et d'Afrique.

Un second modèle de collaboration comporte des travaux sur un vaccin candidat actuellement détenu par une société de biotechnologie dans les pays industrialisés. Son objectif est de transférer au final la technologie à une société capable de produire le vaccin à grande échelle et à des prix abordables. Un exemple de vaccin actuellement évalué dans le cadre de ce type de collaboration est le Peru-15, vaccin anticholérique oral vivant génétiquement atténué, initialement développé à l'Université d'Harvard et transmis par la suite sous licence à Avant Immunotherapeutics. Malgré des résultats prometteurs chez des volontaires nord-américains, ce vaccin a attendu pendant plusieurs années sans aucune évaluation dans un pays d'endémie cholérique. En 2000, l'IVI a lancé le programme DOMI (Diseases of the Most Impoverished), soutenu par la fondation Bill et Melinda Gates, afin d'accélérer l'introduction de nouveaux vaccins de nouvelle génération contre la typhoïde, le choléra et les shigelloses. A titre de composante du programme DOMI, l'IVI a lancé une série d'essais de phase II du Peru-15 au Bangladesh, en collaboration avec des investigateurs du Centre International de Recherche sur les Maladies Diarrhéiques du Bangladesh. Les essais ont démontré la sécurité d'emploi et l'immunogénicité très satisfaisantes d'une dose unique de Peru-15 chez des adultes, des enfants et des nourrissons du Bangladesh [15, 16]. Sur la base de ces résultats prometteurs, et avec le soutien supplémentaire de la fondation Gates, l'IVI coordonne actuellement un programme de développement clinique de ce vaccin tant en Inde qu'au Bangladesh, respectivement en collaboration avec l'Institut National du Choléra et des Maladies Entériques et le Centre International de Recherche sur les Maladies Diarrhéiques du Bangladesh. Ce programme comporte des essais additionnels de phase II devant aboutir à un important essai de phase III qui sera mené au Bangladesh. Si les résultats de cet essai de phase III sont concluants, l'IVI assistera Avant pour le transfert du vaccin à un producteur qualifié dans un pays d'endémie cholérique.

Un autre exemple du second modèle concerne le vaccin candidat antityphoïdique oral vivant ZH09, qui a donné des résultats très prometteurs à dose unique lors d'études menées dans des hôpitaux et en milieu extrahospitalier aux États-Unis et au Royaume-Uni [17]. En raison

de ces résultats encourageants, l'IVI a collaboré avec Emergent Europe au Royaume-Uni, qui assure le développement de ce vaccin, et l'Unité Wellcome des Maladies Tropicales à Ho Chi-Minh Ville pour des études de phase II de ce vaccin dans une population vietnamienne où la typhoïde est endémique. Des études menées chez des adultes et des enfants d'âge scolaire ont révélé un profil de tolérance et d'immunogénicité acceptable et de nouvelles études de phase II ainsi qu'un essai de phase III de l'efficacité sont maintenant prévus à Calcutta, Inde. Comme dans le cas du vaccin Peru-15, l'IVI assistera également le transfert de la technologie de production de ce vaccin à un producteur situé dans un pays où la typhoïde est endémique afin qu'il puisse être mis à disposition à des prix abordables pour des programmes de santé publique.

Un troisième modèle de collaboration avec l'industrie dans le programme 9 de recherches traductionnelles de l'IVI comporte l'évaluation d'un vaccin produit par une société émergente, qui illustre les travaux de l'IVI sur un vaccin anticholérique oral à cellules complètes tuées. Ce vaccin a été transféré voici 20 ans par le Professeur Jan Holmgren, Suède, à un fabricant vietnamien (aujourd'hui appelé VaBiotech) [18]. Le vaccin oral à cellules complètes a été utilisé pendant de nombreuses années dans des programmes de santé publique du Vietnam mais, les autorités administratives nationales vietnamiennes n'étant pas agréées par l'OMS, il ne l'a pas été en dehors de ce pays. Les spécialistes en production de vaccins de l'IVI ont travaillé avec VaBiotech afin d'accroître la qualité de la production du vaccin utilisé au Vietnam, afin de le rendre compatible avec les normes de l'OMS. De plus, afin de permettre une utilisation internationale dans les zones où le choléra est endémique, l'équipe de l'IVI transfère actuellement la technologie de production de ce vaccin à deux producteurs situés dans des zones de ce type, avec le concours d'autorités administratives nationales agréées par l'OMS (Inde et Indonésie). L'IVI assiste également ces producteurs pour la conception et la conduite des études cliniques de phase II et III nécessaires pour l'obtention d'une AMM.

Un quatrième modèle de collaboration comporte le développement d'un vaccin candidat en interne à l'IVI, avec un transfert consécutif à un producteur émergent et la réalisation des études cliniques nécessaires pour l'AMM. Un exemple de ce modèle concerne le vaccin conjugué polysaccharide-protéine Vi, développé par le Dr John Robbins et son équipe aux National Institutes of Health des États-Unis, qui s'est avéré très protecteur chez de jeunes enfants vietnamiens lors d'un essai de phase IIb

de preuve de concept [19]. Cependant, malgré ces données prometteuses, aucun producteur n'a développé ce vaccin pour son propre portefeuille de produits. En collaboration avec le laboratoire du Dr Robbins, le groupe des procédés et formulations de l'IVI a développé un nouveau vaccin antidiphtérique conjugué toxoïde Vi et a récemment entrepris un programme de transfert de technologie et de développement clinique afin d'obtenir l'AMM de ce vaccin en collaboration avec un fabricant indien qui s'est engagé à le produire à un prix abordable pour des programmes de santé publique dans des pays où la typhoïde est endémique.

Ces exemples permettent d'apprécier facilement que la conduite d'essais cliniques de vaccins dans des pays en développement n'est qu'un des éléments d'une stratégie d'obtention de l'accès aux populations pauvres à ces produits dans ces contextes. Le partage des risques financiers et autres inhérents au développement d'un vaccin est capital afin d'assurer que le produit sera disponible pour des programmes du secteur public. L'IVI se réjouit de disposer d'une équipe disposant de compétences très diverses, y compris en matière de développement de vaccins et de recherche de procédés de fabrication, de transfert de technologies de vaccins, de conduite d'essais cliniques, d'élaboration de stratégies réglementaires et de négociations commerciales. Cette grande diversité de talents donne à l'IVI une souplesse très importante pour la réalisation de partenariats public-privé complétant ses programmes de recherches traductionnelles.

Recherches traductionnelles sur des vaccins après AMM: un exemple

Il peut sembler étrange que des recherches traductionnelles soient nécessaires afin de surmonter le troisième obstacle scientifique pour des vaccins ayant été soumis à des essais de phase III et disposant déjà d'une AMM. Il existe toutefois une très longue liste de vaccins agréés et utilisés dans les pays industrialisés qui seraient utiles pour des pays en développement, mais qui ne sont pas largement inclus dans les programmes de santé publique de ces pays. Cette liste comporte, entre autres, le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, des vaccins antityphoïdiques et anticholériques oraux de nouvelle génération et des vaccins conjugués antipneumococciques et anti-Hib. Les motifs de cette disparité d'utilisation de ces vaccins entre les pays industrialisés et ceux en développement sont multiples et incluent les finances limitées disponibles pour l'achat des vaccins par les pays pauvres. Une autre

importante raison est la pénurie de données dans les pays en développement sur le poids et les coûts des maladies ciblées par ces vaccins, la faisabilité et l'acceptabilité de leur introduction dans des programmes réels de santé publique, le coût et le rapport efficacité/coût de leur utilisation au plan programmatique et l'impact préventif pratique à attendre de ces produits dans des conditions programmatiques.

Le vaccin polysaccharidique Vi contre la typhoïde est un exemple de vaccin insuffisamment utilisé qui pourrait être très bénéfique pour les populations des pays en développement. Malgré des données montrant que la typhoïde tue plusieurs centaines de milliers de personnes chaque année dans les pays en développement [20], l'utilisation des vaccins antityphoïdiques est rare dans ces pays. Cette situation est particulièrement frustrante en raison de la disponibilité de deux vaccins de nouvelle génération qui disposent d'une AMM depuis de nombreuses années: le Ty21a oral et le Vi polysaccharidique injectable. Le Vi polysaccharidique est particulièrement attractif pour les pays en développement car il est administré à dose unique, est relativement stable à la chaleur et est octroyé sous licence à plusieurs producteurs de vaccins, se composant tant de multinationales que de sociétés de pays en développement. Il est important de noter que plusieurs de ces derniers fabricants produisent ce vaccin à bas prix (environ 0,50 dollar américain par dose) et avec une excellente qualité.

Dans le cadre du programme DOMI, le vaccin polysaccharidique Vi a été sélectionné pour introduction accélérée en raison de ses caractéristiques souhaitables pour utilisation dans les pays en développement, citées plus haut. Le tableau 2 donne les études de recherche menées sur le vaccin Vi et sur la typhoïde dans les pays en partenariat avec DOMI. Les pays considérés comme des adoptants précoces ont reçu copie de la totalité des études jugées nécessaires afin d'informer les décideurs politiques en vue de l'introduction du Vi.

Les résultats de ces études [21–39] ont démontré que la typhoïde est un problème majeur, particulièrement dans les populations étudiées en Asie du Sud et du Sud-est, que le vaccin Vi pouvait être administré dans le cadre de programmes scolaires et au sein de communautés, que le rapport efficacité/coût de ce vaccin en faisait un achat particulièrement intéressant, notamment dans le contexte de l'incidence élevée observée lors des études en Asie du Sud et du Sud-est et qu'il existait une demande considérable pour un vaccin antityphoïdique, à la fois par les décideurs politiques et les résidents de la totalité des pays enquêtés.

Tableau 2. Matrice de données probantes développée par le programme DOMI pour le vaccin antityphoïdique Vi

Type d'activité	Pays						
	Bangladesh	Chine	Inde	Indonésie	Pakistan	Thaïlande	Vietnam
Études prospectives de la charge pathologique de la typhoïde	×	×	×	×	×		×
Méta-analyses de la charge pathologique de la typhoïde	×	×	×	×	×	×	×
Évaluation de la faisabilité, de l'acceptabilité et de l'impact de l'administration du vaccin Vi		×	×	×	×		×
Coût des études menées dans la typhoïde		×	×	×	×		×
Coût des études de délivrance du vaccin Vi		×	×	×	×		×
Analyses coût/efficacité de la vaccination par le vaccin Vi		×	×	×	×		×
Évaluation de la demande/volonté de payer pour le vaccin Vi		×	×	×	×		×
Analyses politiques de l'introduction du vaccin Vi	×	×	×	×	×	×	×

Sur la base de ces résultats et d'autres, le Comité Consultatif Scientifique d'Experts de l'Organisation mondiale de la Santé a publié un projet de recommandations pour l'utilisation plus répandue des vaccins antityphoïdiques là où l'incidence de la typhoïde est élevée, et le Pakistan et l'Indonésie piloteront une vaccination par le Vi en milieu scolaire dans des sites urbains à incidence élevée.

Recherches traductionnelles sur des vaccins après AMM: leçons apprises

Un grand nombre des recherches traductionnelles menées par l'IVI a été centré sur le troisième problème scientifique: fournir des données épidémiologiques, cliniques, économiques, comportementales et politiques pour les décideurs politiques tant au niveau national que global afin de permettre la prise de décisions rationnelles quant aux investissements pour l'introduction d'un vaccin dans des programmes de santé publique [12]. L'IVI a mené ce type de recherches traductionnelles sur des vaccins contre des infections entériques et à bactéries encapsulées invasives ainsi que contre la grippe, la tuberculose et des infections à flavivirus. Ces recherches ont été réalisées dans 22 pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine. Dans la suite de cet article, nous décrivons plusieurs des leçons acquises à la lumière de ces recherches.

Implication des décideurs politiques au début des recherches

Les décideurs politiques locaux constituent des interlocuteurs majeurs pour les résultats de recherches traductionnelles. De ce fait, un problème majeur de ces programmes est de les concevoir d'une façon répondant aux besoins des décideurs politiques des pays pour lesquels les résultats sont conçus.

A son début, le programme DOMI a comporté une enquête auprès de décideurs politiques et de leaders d'opinion au Bangladesh, en Chine, en Inde, en Indonésie, au Pakistan, en Thaïlande et au Vietnam [40]. Au total, près de 200 entretiens semi-structurés en tête-à-tête ont été menés avec des personnels des ministères de la santé et des finances et des autorités administratives nationales, avec des leaders en infectiologie et avec des producteurs locaux de vaccins. Les résultats de ces entretiens ont montré que les décideurs politiques devaient disposer de quatre types d'informations afin de pouvoir prendre des décisions pour l'introduction de nouveaux vaccins contre le choléra, les shigelloses et la typhoïde dans leurs programmes de santé publique:

- 1) des données épidémiologiques sur la charge et la répartition des maladies dans leurs populations;
- 2) des projets pilotes de démonstration de vaccins agréés dans des conditions réelles;
- 3) des analyses de l'impact économique de l'introduction des vaccins dans des programmes de santé publique;

- 4) des évaluations des perceptions de la population et des fournisseurs quant à la maladie cible et la demande d'un vaccin.

Ces observations ont guidé la conception du programme DOMI et des études de recherches traductionnelles qui le composent. L'enquête a également instauré un dialogue permanent entre les responsables du programme DOMI et les décideurs politiques et a accru l'impact des résultats des recherches sur les décisions politiques.

Partenariats et création de moyens

Pour que des recherches traductionnelles aient un impact sur les politiques, elles doivent être menées dans le cadre de partenariats incluant largement tous les acteurs importants. Le programme DOMI, par exemple, a créé avec succès un large réseau de partenaires, dont l'Organisation mondiale de la Santé, des Ministères de la Santé et des investigateurs locaux dans des pays partenaires, ainsi qu'une collaboration avec des experts techniques internationaux et des producteurs de vaccins tant internationaux qu'émergents.

La réalisation des études traductionnelles dans une infrastructure existante de recherche nationale dans les pays en développement pour lesquels les recherches sont conçues est un important aspect de l'introduction accélérée d'un vaccin. L'appui sur des chercheurs et des institutions de recherche de pays industrialisés pourrait accélérer le processus à court terme, mais les recherches seront beaucoup plus probablement communiquées aux décideurs nationaux et influenceront la politique si elles sont effectuées 'dans le cadre du système' et si les pays se les approprient. Cette approche a constitué l'un des piliers du programme DOMI.

La création de moyens est une composante essentielle d'un partenariat pertinent avec des professionnels de pays en développement, et le programme DOMI a réalisé des investissements substantiels dans la formation dans les domaines de l'épidémiologie, des essais cliniques, du diagnostic microbiologique, de l'économie et de la recherche socio-comportementale, ainsi que dans la production et la réglementation des vaccins.

Créer une base de données suffisante au niveau du pays

Comme l'ont illustré les résultats de l'enquête DOMI auprès de décideurs politiques, ces derniers demandent diverses données multidisciplinaires afin d'alimenter leurs délibérations sur l'introduction de nouveaux vaccins. De ce fait, une base complète de données doit souvent être construite au niveau du pays. Les activités de

Fig. 2. Structure des essais de l'efficacité du vaccin Vi du programme DOMI.

recherches traductionnelles du programme DOMI ont donc été formulées au moyen d'une approche matricielle. Le tableau 2 présente un type de matrice pour les recherches traductionnelles du programme DOMI sur le vaccin antityphoïdique Vi.

Il a été démontré que pour produire ces données de façon efficace, on peut inclure plusieurs types d'études dans un même projet sur le terrain. Comme le montre la figure 2, les projets de démonstration sur le terrain du programme DOMI concernant le vaccin antityphoïdique polysaccharidique Vi ont inclus des études non seulement de la faisabilité, du coût, de l'acceptabilité et de l'impact protecteur de ce vaccin, mais également une évaluation de l'incidence et des facteurs de risque de la typhoïde, des coûts de cette maladie ainsi que des perceptions des populations quant à celle-ci et à la nécessité d'un vaccin antityphoïdique dans leurs programmes.

Études multinationales coordonnées

Des études isolées menées dans un seul pays peuvent être certainement précieuses, mais des études multinationales coordonnées apportant des données comparatives crédibles peuvent fortement accroître la valeur des études traductionnelles. Les études multidisciplinaires DOMI sur la typhoïde présentées dans figure 2 ont été menées de façon coordonnée et normalisée sur le terrain à Hechi (Chine), Djakarta (Indonésie); Hué (Vietnam),

Tableau 3. Incidence annuelle de la méningite à Hib dans les 3 sites IVI, 2000–2002

Site	Population de <5 ans	Patients avec méningite à Hib				Total Hib
		Hib confirmé par culture de LCR		PCR ou AL LCR(+)/culture(-) Hib ¹		
		n	taux annuel × 10 ⁻⁵	n	taux annuel × 10 ⁻⁵	
Corée	116 894	8	3,4	6	2,6	6,0
Vietnam	94 529	13	6,9	10	5,3	12,2
Chine	168 060	3	1,1	1	0,4	1,4

LCR = Liquide céphalo-rachidien.

¹ Méningite à Hib confirmée par réaction en chaîne à la polymérase (PCR) ou test d'agglutination au latex (AL), mais culture négative.

Calcutta (Inde) et Karachi (Pakistan) [37, 39]. Ces études ont inclus au total plus de 200 000 sujets et la comparaison des données provenant des centres a fourni plusieurs aperçus importants. Ces études ont notamment révélé un gradient des incidences de la typhoïde, les plus élevées étant dans les sites d'Asie du Sud (Calcutta et Karachi), le risque étant intermédiaire dans le site d'Asie du Sud-est (Djakarta) et le plus bas dans les sites d'Asie du Nord-est (Hué et Hechi). Dans les 3 sites où l'incidence de la typhoïde a été la plus élevée (Karachi, Calcutta et Djakarta), elle a été importante non seulement chez les enfants d'âge scolaire, tranche d'âge conventionnellement considérée comme exposée au risque maximal de typhoïde, mais également chez les enfants d'âge préscolaire, observation ayant de nettes implications pour le ciblage des vaccins antityphoïdiques [39].

Bien agir quelles qu'en soient les conséquences

Les recherches traductionnelles sont typiquement entreprises par des investigateurs qui attendent que leurs résultats motivent l'introduction d'un vaccin. Il est néanmoins important de reconnaître que des études 'négatives', qui ne sont pas fortement en faveur de l'introduction du vaccin, sont aussi importantes que les études 'positives'. Au cours des années, les recherches traductionnelles de l'IVI ont produit ces deux types de données. Le premier projet majeur de recherches multinationales de l'IVI a été une étude de la charge de la méningite à Hib chez des enfants asiatiques. Lors de cette étude prospective, des enfants de Corée, de Chine et du Vietnam, âgés de moins de 5 ans, au nombre d'environ 100 000 dans chacun de ces pays, ont été suivis pendant des périodes de 2 ans afin d'estimer l'incidence de la méningite à Hib au moyen de protocoles communs et de méthodes diagnostiques exhaustives et correctement normalisées. Ces re-

cherches ont été entreprises en raison de l'absence totale d'études prospectives de la méningite à Hib à l'échelon de populations en Asie et d'une hypothèse très vraisemblable selon laquelle la méningite à Hib était insuffisamment diagnostiquée chez les enfants asiatiques, aboutissant à la fausse impression que cette maladie n'était pas un problème important de santé publique. À la surprise des investigateurs, les incidences révélées par les études de l'IVI (tableau 3) ont été en fait basses dans chacun des trois sites [41–43].

Les recherches traductionnelles de l'IVI sur l'encéphalite japonaise chez des enfants asiatiques ont apporté une expérience contraire. Comme dans le cas de la méningite à Hib, on considérait généralement que cette maladie n'était pas un problème important dans les pays asiatiques proches de l'équateur, mais aucune étude prospective de population n'avait été menée. De plus, de nombreuses publications anecdotiques de cliniciens avaient décrit des cas d'encéphalite japonaise à Bali, en Indonésie. Les investigateurs de l'IVI, en collaboration avec le Ministère indonésien de la Santé, ont donc entrepris une étude prospective de plusieurs années sur l'incidence de cette maladie chez la totalité des enfants résidant à Bali. Les résultats ont été frappants, car les incidences observées ont été parmi les plus élevées décrites en Asie, et ces données, en conjonction avec des analyses du rapport efficacité/coût potentiel du vaccin contre l'encéphalite japonaise dans ce contexte, se sont avérées directement à l'origine de la récente décision du Ministère de la Santé d'introduire une vaccination systématique contre cette maladie chez les enfants de Bali [44].

Communication des résultats

Les recherches traductionnelles sont menées afin de permettre des décisions politiques éclairées. La publica-

tion des recherches dans des revues appropriées est importante. Leurs résultats doivent être également communiqués aux décideurs politiques, qui ne peuvent pas lire ces publications, en temps voulu et de façon efficace. Comme déjà noté, l'implication de ces décideurs dès le début des recherches est utile afin de susciter l'intérêt pour celles-ci et de poursuivre le dialogue sur les résultats au fur et à mesure de leur obtention. Il est également important de communiquer les résultats dans des lieux appropriés de rencontre. Par exemple, des responsables du programme DOMI ont organisé plusieurs symposiums spécifiques et d'autres réunions afin de communiquer les résultats du programme aux décideurs politiques au niveau global et régional (OMS et Alliance GAVI) ainsi qu'aux décideurs politiques nationaux des pays partenaires avec DOMI. Ces sessions ont été capitales pour la prise de récentes décisions politiques, par les ministères de la santé, de piloter l'introduction du vaccin polysaccharidique Vi contre la typhoïde dans des programmes en Indonésie et au Pakistan.

Remarques pour conclure

Au cours des premières années suivant sa fondation en 1997, l'IVI est devenu un acteur majeur dans le domaine des recherches traductionnelles pour l'introduction de nouveaux vaccins dans les pays en développement. De nombreuses leçons ont déjà été tirées des recherches de l'IVI, et ces recherches elles-mêmes ont influencé des politiques de vaccination, mais des stratégies améliorées de conception et de conduite de programmes de recherches traductionnelles sont encore en cours de développement. La récente disponibilité de financements de programmes de ce type par la fondation Bill et Melinda Gates et l'Alliance GAVI devrait accroître l'efficacité et le bon fonctionnement de recherches capitales pour les pays en développement dont les ressources pour l'acquisition de nouveaux vaccins sont limitées et pour lesquels des décisions politiques correctes sont impératives.

Bibliographie

- 1 The Jordan report: accelerated development of vaccines 2007. Bethesda, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2007, p 157.
- 2 Tacket CO, Kotloff KL, Rennels MB: Initial clinical evaluation of new vaccine candidates: investigators' perspective of phase I and II clinical trials of safety, immunogenicity, and preliminary efficacy; in Levine M, Kaper J, Rappouli R, Liu M, Good M (eds): *New Generation Vaccines*. New York, Dekker, 2004, pp 19–28.
- 3 Clemens J, Naficy A, Rao M, Koo H: Long-term evaluation of vaccine protection: methodological issues for Phase III and IV studies; in Levine M, Kaper J, Rappouli R, Liu M, Good M (eds): *New Generation Vaccines*. New York, Dekker, 2004, pp 29–48.
- 4 Deen J, Clemens J: Issues in the design and implementation of vaccine trials in less developed countries. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:932–940.
- 5 Vesikari T, Isolauri E, D'Hondt E, et al: Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. *Lancet* 1984;i:977–981.
- 6 Hanlon P, Hanlon L, Marsh V, et al: Trial of an attenuated bovine rotavirus vaccine (RIT 4237) in Gambian infants. *Lancet* 1987;ii:1342–1345.
- 7 De Mol P, Zissis G, Butzler JP, et al: Failure of live, attenuated oral rotavirus vaccine. *Lancet* 1986;ii:108.
- 8 Eskola J, Käyhty H, Takala AK, et al: A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med* 1990;323:1381–1387.
- 9 Ward J, Brenneman G, Letson GW, et al: Limited efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Alaska native infants. *N Engl J Med* 1990;323:1393–1401.
- 10 Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, et al: Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349:1191–1197.
- 11 Clemens J, Brenner R, Rao M, et al: Evaluating new vaccines for developing countries: efficacy or effectiveness? *JAMA* 1996;275:390–397.
- 12 Clemens J, Jodar L: Introducing new vaccines into developing countries: obstacles, opportunities, and complexities. *Nat Med* 2005;11(suppl 4):S12–S15.
- 13 Mahoney RT, Maynard JE: The introduction of new vaccines into developing countries. *Vaccine* 1999;17:646–652.
- 14 Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al: Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23–33.
- 15 Qadri F, Chowdhury MI, Faruque S, et al: Randomized controlled study of the safety and immunogenicity of Peru-15, a live attenuated oral vaccine candidate for *Vibrio cholerae* O1 in adult volunteers in Bangladesh. *J Infect Dis* 2005;192:573–579.
- 16 Qadri F, Chowdhury M, Faruque S, et al: Peru-15, a live attenuated oral cholera vaccine is safe and immunogenic in Bangladeshi toddlers and infants. *Vaccine* 2007;25:231–238.
- 17 Hindle Z, Chatfield SN, Phillimore J, et al: Characterization of *Salmonella enteritica* derivatives harboring defined aroC and *Salmonella* pathogenicity island 2 type III secretion system (ssaV) mutations by immunization of healthy volunteers. *Infect Immun* 2002;70:3457–3467.
- 18 Trach DD, Cam PD, Ke NT, et al: Investigations of the safety and immunogenicity of a new, killed oral cholera vaccine developed in Vietnam. *Bull World Health Organ* 2002;80:2–8.
- 19 Lin FY, Ho VA, Khiem HB, et al: The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001;344:1263–1269.
- 20 Crump JA, Luby SP, Mintz ED: The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004;82:346–353.

- 21 Sur D, von Seidlein L, Manna B, et al: The malaria and typhoid fever burden in the slums of Kolkata, India: data from a prospective community-based study. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 2006;100:725–733.
- 22 Bahl R, Sinha A, Poulos C, et al: Costs of illness due to typhoid fever in an Indian urban slum community: implications for vaccination policy. *J Health Popul Nutr* 2004;22:304–310.
- 23 Zhou WZ, Koo HW, Wang XY, et al: Revaccination with locally-produced Vi typhoid polysaccharide vaccine among Chinese school-aged children: safety and immunogenicity findings. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1001–1005.
- 24 Acosta CJ, Hong-Hui Y, Ning W, et al: Efficacy of a locally produced, Chinese Vi polysaccharide typhoid fever vaccine during six years of follow-up. *Vaccine* 2005;23:5618–5623.
- 25 Chen X, Stanton B, Pach A, et al: Adult perceived prevalence of enteric fever predicts laboratory-validated incidence of typhoid fever in children. *J Health Popul Nutr*, in press.
- 26 Kaljee LM, Pham V, Son ND, et al: Trial participation and vaccine desirability for Vi polysaccharide typhoid fever vaccine in Hue City, Viet Nam. *Trop Med Int Health* 2007;12:25–36.
- 27 Yang HH, Kilgore PE, Yang LH, et al: An outbreak of typhoid fever, Xing-An county, People's Republic of China, 1999: estimation of the field effectiveness of Vi polysaccharide typhoid vaccine. *J Infect Dis* 2001;183:1775–1780.
- 28 Acosta C, Galindo C, Ochial RL, et al: The role of epidemiology in the introduction of Vi polysaccharide vaccines in Asia. *J Health Popul Nutr* 2004;22:240–245.
- 29 Poulos C, Bahl R, Whittington D, et al: A benefit-cost analysis of typhoid fever immunization programs in an Indian urban slum community: incorporating private market provision of Vi vaccines. *J Health Popul Nutr* 2004;22:311–321.
- 30 Yang J, Acosta C, Si G, et al: A mass vaccination campaign targeting adults and children to prevent typhoid fever in Hechi; expanding the use of Vi polysaccharide in Southeast China: a cluster randomized trial. *BMC Public Health* 2005;18:49–55.
- 31 Ochial RL, Wang XY, Yang J, et al: A relative increase in *Salmonella paratyphi* A rates in Asia: results from surveillance studies in 5 countries. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1764–1766.
- 32 Acosta C, Galindo C, Ali M, et al: A multi-country cluster randomized controlled effectiveness evaluation to accelerate the introduction of Vi polysaccharide typhoid vaccine in developing countries in Asia: rationale and design. *Trop Med Int Health* 2005;10:1219–1228.
- 33 Khan MI, Sahito SM, Khan MJ, et al: Enhanced disease surveillance through private health care sector cooperation in Karachi, Pakistan: experience from a vaccine trial. *Bull World Health Organ* 2006;84:72–77.
- 34 Khan MI, Ochial L, Hanza H, et al: Lessons and implications from a mass immunization campaign in squatter settlements of Karachi, Pakistan: an experience from a cluster-randomized, double-blind controlled clinical trial. *Trials* 2006;7:17.
- 35 Thiem V, Donovaro-Holliday C, Canh do G, et al: The feasibility of a school-based Vi polysaccharide vaccine mass immunization campaign in Hue City, central Vietnam: streamlining a typhoid fever preventive strategy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37:515–522.
- 36 Agtini M, Ochial RL, Soeharno R, et al: Introducing Vi polysaccharide typhoid vaccine to primary school children in North Jakarta, Indonesia, via an existent school-based vaccination platform. *Public Health* 2006;120:1081–1087.
- 37 Ochial RL, Acosta C, Agtini M, et al: The use of typhoid vaccines in Asia: the DOMI experience. *Clin Infect Dis* 2007;45(suppl 1):S34–S38.
- 38 Sur D, Ali M, von Seidlein L, et al: Comparisons of predictors for typhoid and paratyphoid fever in Kolkata, India. *BMC Public Health* 2007;7:289.
- 39 Ochial RL, Acosta C, Danovaro-Holliday MC, et al: A multicenter, population-based, prospective surveillance study of typhoid fever in 5 Asian countries: disease burden and implications for control. *Bull World Health Organ*, in press.
- 40 DeRoock D, Nyamete A, Mahoney R, Clemens J: Policymakers' views regarding the introduction of new generation vaccines against cholera, typhoid fever and shigellosis in Asia. *Vaccine* 2005;23:2762–2774.
- 41 Anh DD, Kilgore P, Kennedy W, et al: *Haemophilus influenzae* type b meningitis among children in Hanoi, Vietnam: epidemiologic patterns and estimates of disease burden. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:509–515.
- 42 Kennedy W, Chang S, Purdy K, et al: Incidence of bacterial meningitis in Asia using enhanced CSF testing: polymerase chain reaction, latex agglutination, and culture. *Epidemiol Infect* 2007;5:1–10.
- 43 Kim JS, Jang YT, Kim JD, et al: Incidence of *Haemophilus influenzae* type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine* 2004;28:3952–3962.
- 44 Kari K, Liu W, Gautama K, et al: A hospital-based surveillance for Japanese encephalitis in Bali, Indonesia. *BMC Med* 2006;4:8.