

Pierre SALIOU

15ème CEMI Paris - Institut Pasteur 17 et 18 mai 2010

1

Postulat

- Sauf pour la poliomyélite dont l'éradication représentera un véritable triomphe de la vaccination, les maladies à transmission hydrique (essentiellement liées au « péril fécal »), ne pourront être bien contrôlées qu'avec l'amélioration du niveau socio-économique des pays dans lesquelles elles sévissent plus ou moins intensément.

2

Constat

- Dans de nombreux pays à faibles revenus, essentiellement au Sud, dégradation des conditions d'hygiène (urbanisation souvent anarchique)
- Intérêt des vaccins (quand ils existent!) et de la recherche vaccinale dans ce domaine.

Démarche actuellement encouragée par l'OMS pour diminuer la mortalité infantile

= Objectif 4 des 6 OMD de 2001 à 2015: réduction de la mortalité infantile avant 5 ans des 2/3

Problème majeur

- Difficultés de financement (majeures à la fin du XXème siècle)
 - des programmes de vaccination (actuellement: aide capitale de GAVI)
 - de la recherche vaccinale

Maladies à transmission hydrique et vaccins

.Étiologie bactérienne

- Leptospiroses: pas problème mondial de santé publique
- Shigelloses: vaccins en développement
- Fièvre typhoïde: problème majeur= nouveaux vaccins
- Choléra: vaccins en développement

.Étiologie virale

- Poliomyélite: éradication en cours
- Hépatites A et E: pas (encore) problème mondial de santé publique
- Rotaviroses: problème majeur, programme mondial en cours

. Etiologie parasitaire

- Bilharziose: vaccin en développement

Initiative d'éradication de la poliomyélite



L'INITIATIVE D'ÉRADICATION DE LA POLIOMYÉLITE

- Lancée lors de l'AMS de 1988 : objectif d'éradication en 2000
 - Maladie sans réservoir animal bénéficiant de vaccins efficaces
 - Mais, transmission directe et indirecte et nombreuses formes inapparentes (1 forme paralytique pour 200 cas d'infections)
- => Le pari de l'éradication par la vaccination fut cependant pris

Profils des donateurs 1988 - 2007

Contribution (US \$ million)	Partenaires du secteur public	Banques de développement	Partenaires du secteur privé
> 1 000	Etats-Unis d'Amérique		Rotary International
500 - 1 000	Royaume-Uni	Banque mondiale	Fondation Bill et Melinda Gates
250 - 499	Japon, Canada		
100 - 249	Commission européenne, Allemagne, Pays-Bas, GAVI/IFFIm, budget ordinaire de l'OMS		
50 - 99	Norvège, ressources ordinaires de l'UNICEF		
25 - 49	Danemark, France, Italie, Suède, Fédération de Russie		Fondation des Nations Unies
5 - 24	Australie, Irlande, Luxembourg, Espagne		Sanofi Pasteur, IFPMA, Comités nationaux de l'UNICEF, American Red Cross, Programme Pétrole contre nourriture
1 - 4	Autriche, Belgique, Finlande, Koweït, Malaisie, Nouvelle-Zélande, Arabie Saoudite, Suisse, Emirats Arabes Unis	Banque interaméricaine de développement, Banque africaine de développement	Advantage Trust (HK), De Beers, Fédération internationale des Sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge, Pew Charitable Trust, Wyeth, Shinnyo-en, Fonds de l'OPEP pour le développement international

Vicissitudes du programme...

- AMS 2007: Adoption d'une résolution demandant « l'intensification des efforts d'éradication pour interrompre rapidement les chaînes restantes de transmission autochtone et limiter davantage la propagation internationale potentielle du virus »
- Mais aucune date précise n'était plus avancée pour atteindre l'objectif d'éradication
- Point crucial : changer de stratégie et réunir les fonds nécessaires

Relance des financements du programme

- 2007: subvention de 100 millions \$ de la Fondation Gates au Rotary qui récolte également 100 millions \$
- 21/01/09: nouvelle subvention de 255 millions \$ de Fondation Gates au Rotary
- Bill Gates déclare que sa Fondation maintiendrait son soutien aussi longtemps que nécessaire pour parvenir à l'éradication
- Face à cette « subvention défi », Rotary s'engage à récolter 100 millions \$ d'ici le 31/12/2010 (« Polio plus »)

Politique vaccinale mondiale

- Programme Élargi de Vaccination (OMS) relancé depuis 2000 par GAVI
- Grâce à GAVI: depuis 2008
 - « Accelerated Development and Introduction Plans (ADIPs)
 - « Vaccine investment strategy »

Qu'est-ce que GAVI ? (1)...

- **Acronyme**
 - ◆ **G**lobal **A**lliance for **V**accines & **I**mmunization
 - ◆ En français : Alliance Mondiale pour les Vaccins et la Vaccination
- **Date de naissance**
 - ◆ Proto-Board juillet 1999; Seattle (USA) sous l'impulsion de la Fondation Bill et Melinda Gates
- **Lancement mondial**
 - ◆ Forum Économique Mondial, janvier 2000, Davos (Suisse)



Qu'est-ce que GAVI ? (2)...

- **Une Alliance**

- ◆ Partenaires traditionnels et des nouveaux partenaires
- ◆ Partenariat des secteurs publics et privés

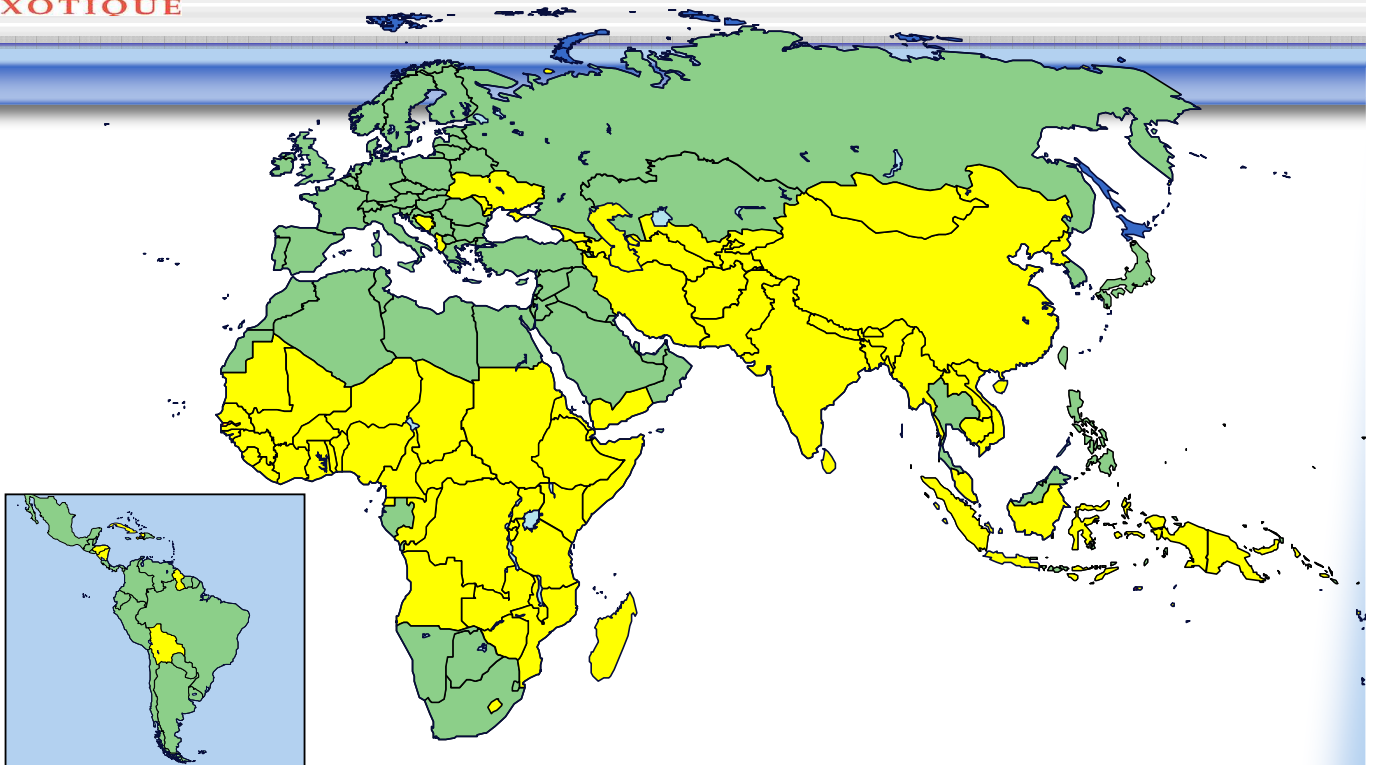
- **Partenaires partagent en commun**

- ◆ Analyse de la Situation
- ◆ Vision
- ◆ Série d'objectifs stratégiques
 - =Soutien des programmes de vaccination
 - =Financements prédictibles à long terme (mécanismes financiers innovants)

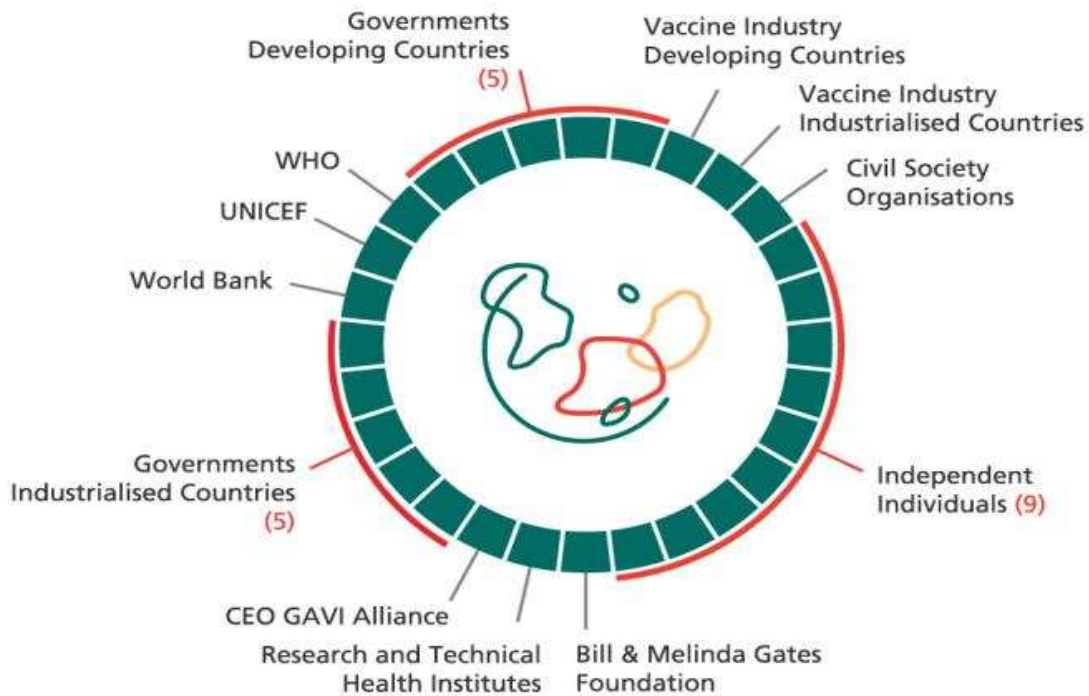
Pays éligibles: PIB inférieur à 1000\$/an



75 Pays éligibles à GAVI



The GAVI Alliance Board, structure 2009



15

Divers outils de financement

- **Financement « classique »** par pays donateurs
- Auquel se sont ajoutés des types de **financements innovants**:
 - ♦ IFFIm (*International Finance Facility for Immunization*)
 - ♦ AMC (*Advanced Market Commitment*)

16

- IFFIm (*International Finance Facility for Immunization*)
 - ◆ Créée à l'occasion du G7 en 2005
 - ◆ Accélère disponibilité de capitaux destinés aux programmes de vaccination
 - ◆ Mécanisme: IFFIm émet un emprunt sur le marché des capitaux, dont le remboursement est assuré par les Etats participants à l'opération
 - ◆ Avantage: obtention immédiate de capitaux(4 milliards \$ prévus sur 10 ans)
 - 1ere émission: 1 milliard \$ levé et 900 millions dépensés un an après
 - ◆ IFFIm a permis doubler ressources GAVI

- AMC = *Advanced Market Commitment*
 - ◆ Industrie du vaccin obtient garantie d'achat d'un nombre de doses déterminé à un prix fixé à l'avance par GAVI

Ressources GAVI 2000-2005

- **Abondé par une donation initiale de Fondation Gates à hauteur de 753 millions \$ sur 5 ans**
- **Pays donateurs: 1,5 milliard \$ récolté en 5 ans**

Ressources GAVI depuis 2005

- **Ressources promises (2007)**
 - ◆ **3,262 milliard \$ pour les 10 prochaines années**
 - **Contributeurs** : Norvège, USA, Canada, Royaume Uni, Pays Bas, Suède, France, Danemark, U.E., Irlande, Luxembourg,
 - **Contributeurs privés**: Fondation Gates, Monte dei Paschi di Siena Fondazione, Vodafone Fondazione Italy...
- **Ressources complémentaires mobilisables via IFFIm**
 - ◆ **4 milliards \$ pour les 10 prochaines années (2006-15)**

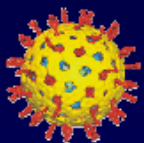
Constat début 2010

- Margaret CHAN (Directrice Générale de l'OMS): plus de 2 millions de morts d'enfants de moins de 5 ans évités chaque année grâce au PEV
- On pourrait prévenir 2 millions de morts supplémentaires d'ici 2015 en augmentant de 10% la CV des vaccins du PEV et en vaccinant contre des « tueurs » majeurs que sont les pneumocoques et les rotavirus

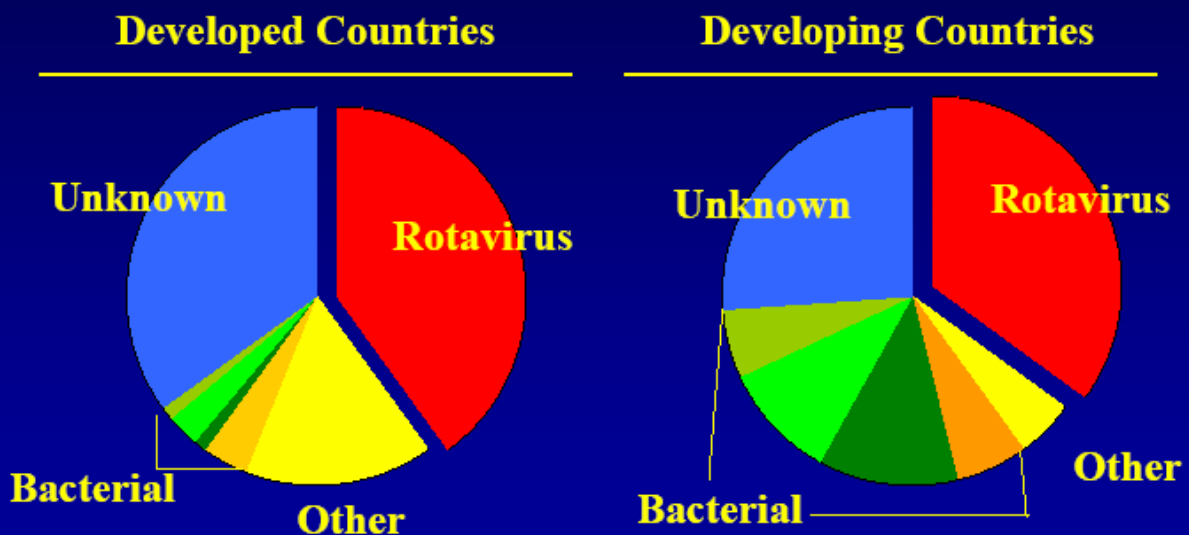
Davos 2010: GAVI a10 ans

- Bill Gates annonce qu'il faut accélérer « le miracle des vaccins » et l'introduction des nouveaux vaccins, en particulier en Afrique
- Sa Fondation versera à GAVI 10 milliards \$ en 10 ans (1 milliard/an)

- Objectif: raccourcir le délai entre l'enregistrement des vaccins dans les pays développés et leur introduction dans les pays en développement
- Deux vaccins bénéficiaires:
 - = Vaccin conjugué pneumococcique (AMC)
 - = Vaccin contre les rotavirus +++

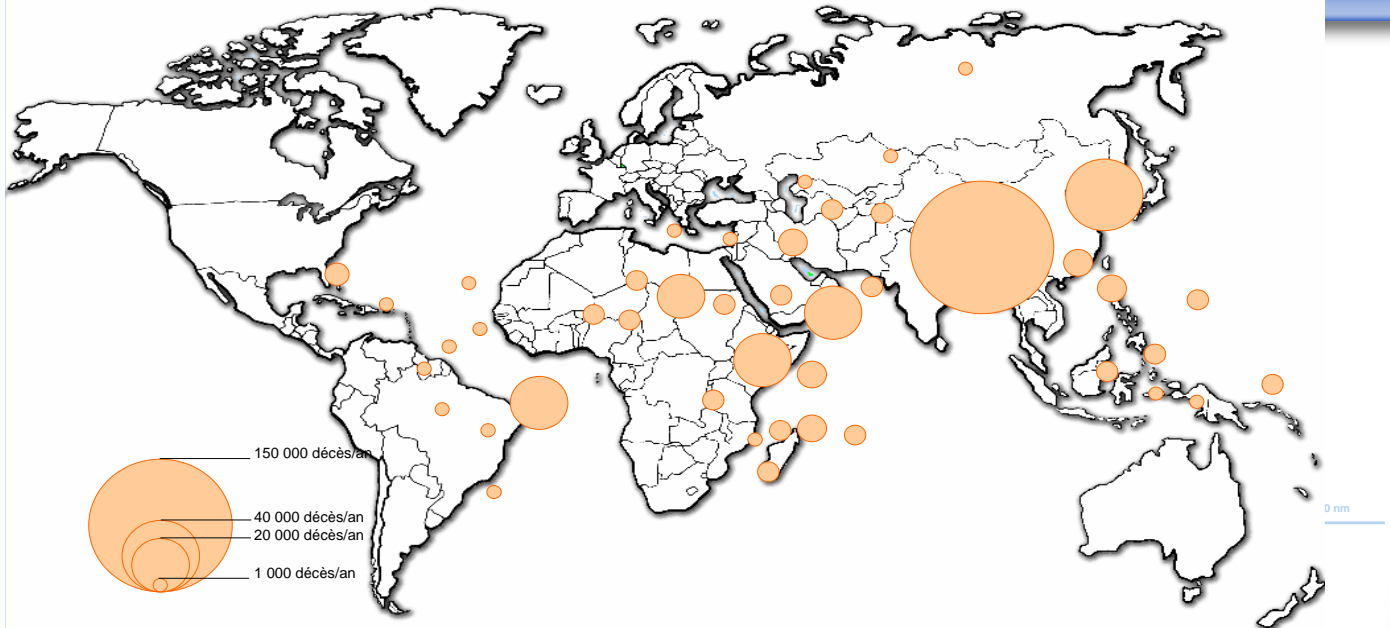


Causes of severe acute gastroenteritis among children <5 years





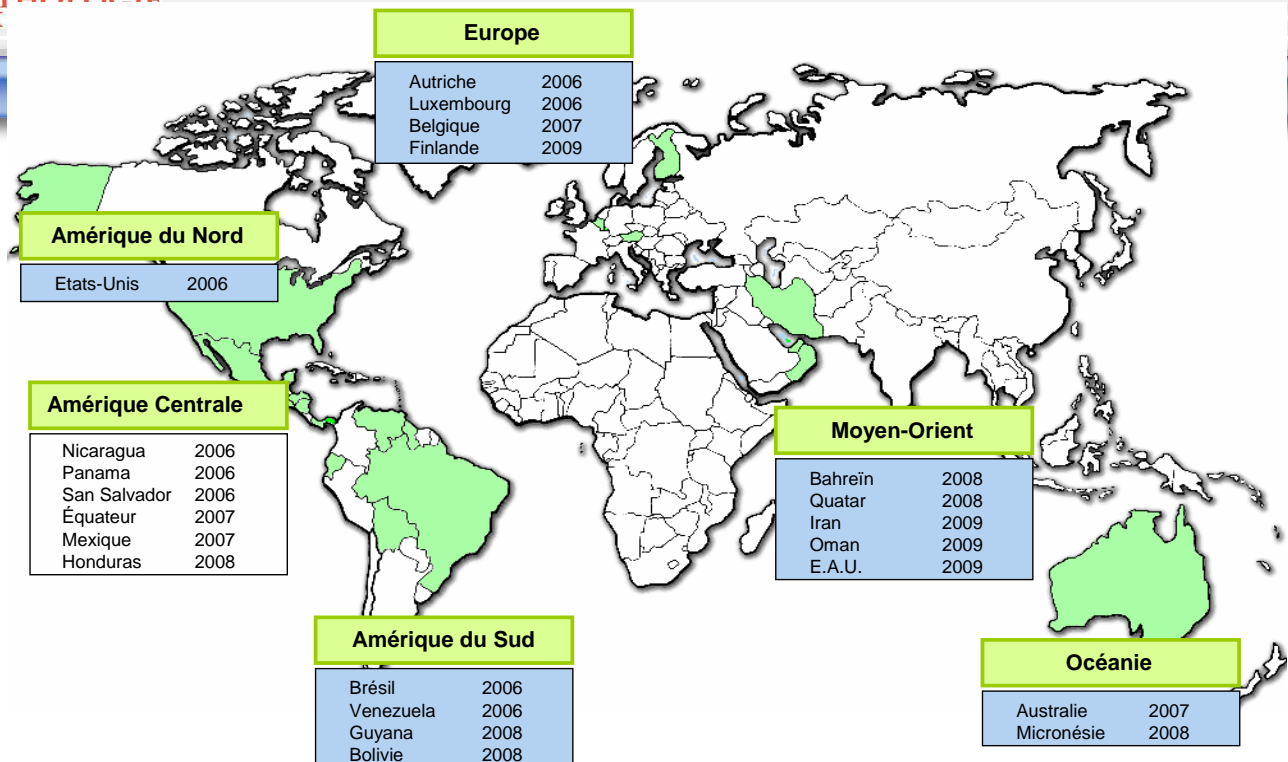
Répartition mondiale des décès liés aux rotavirus



Adapté de Parashar et al. *Emerg Infect Dis* 2006;12: 304-6



Vaccination contre les rotavirus – situation en 2009



Résultats et projets

- Introduction du vaccin au Mexique en 2006: diminution de 65% des décès dus aux diarrhées chez les enfants de 2 ans et moins.
- GAVI envisage une introduction du vaccin dans 44 pays éligibles d'ici à 2015

27

« New Investment Strategy » de GAVI

- Objectifs:
 - Choix des nouveaux vaccins dont l'introduction dans les programmes auront un impact positif maximum en terme de santé publique
(Encéphalite japonaise, HPV et Typhoïde++)
 - Aide à leur introduction en routine

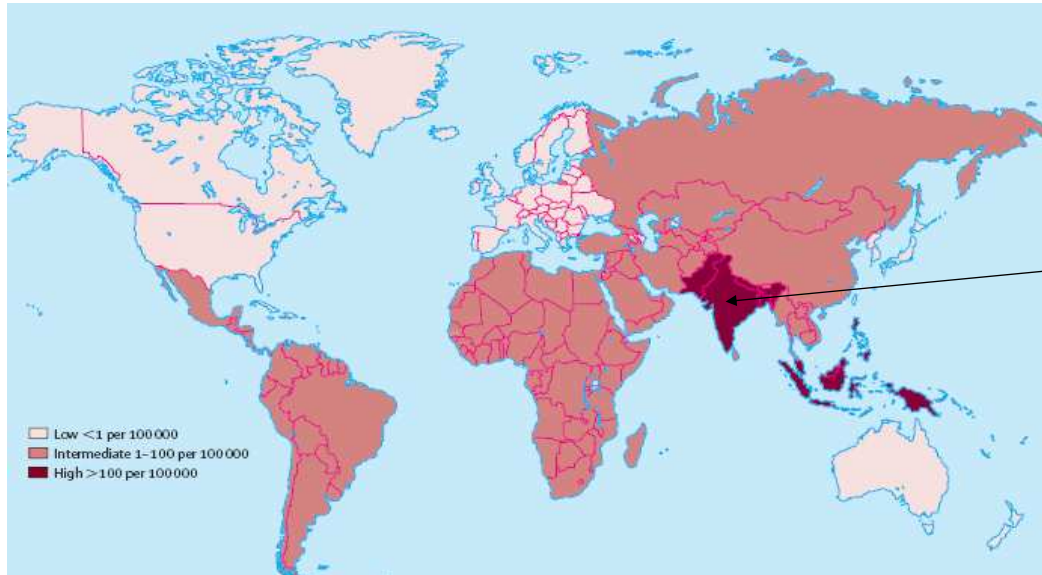
28

Fièvre typhoïde: épidémiologie mondiale

21M de cas/an

Létalité de 1 à 4%

216-600 000 décès



Asie
13M

Taux d'incidence des fièvres typhoïde dans le monde

29

Épidémiologie (suite)

Problème de santé publique (Asie) : 198/100 000 Mekong
980/100 000 Dehli

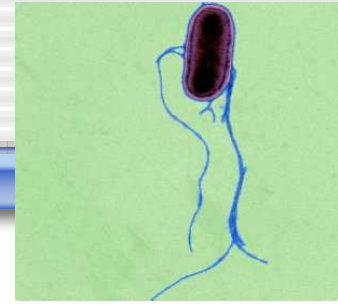
Susceptibilité des **enfants** :

5-15 ans : TI 180-494 pour 100 000

<5 ans : taux de létalité 10 fois plus élevé
(10 à 20% sans traitement)

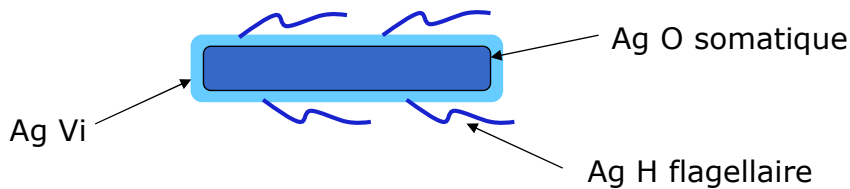


30



Entérobactérie

Salmonella enterica sous espèce *enterica* sérovar Typhi



Vaccins

- Tués
- Ty21a
- Vi

Augmentation de la R aux AB :

- ampicilline, cotrimoxazole, chloramphénicol, fluoroquinolone
- Asie puis Afrique
- facteur principal pour introduire la vaccination dans les programmes

31

Vaccin polysidique conjugué

rEPA Vi

Conjugaison à l'exotoxine de *Pseudomonas aeruginosa*

Étude d'efficacité au Viet Nam (2001) sous l'égide de l'OMS:

-Enfants de 2 à 5 ans: 5525 vaccinés (2 doses: J0-J48)

5566 placebos

Efficacité : **91% après 27 mois de surveillance active**

89% après 19 mois supplémentaires de surveillance passive

= difficulté de trouver un partenaire industriel

= vaccin identique enregistré en Inde:Peda Typh

32

Autres vaccins possibles attendus

- Shigella
 - Choléra (vaccin disponible WC/rBS non utilisable à l'échelon mondial: difficultés d'administration, pas d'efficacité à moyen terme etc...)
 - ETEC
- = nombreux vaccins oraux (mutagenèse dirigée) en recherche

Obstacle à la R et D vaccinale en amont (1)

- Pour les maladies localisées essentiellement dans les zones tropicales, l'industrie biomédicale est peu inclinée à développer des vaccins en raison:
 - de la rigueur des normes réglementaires actuelles
 - des sommes importantes à dépenser avant d'obtenir une AMM... et un retour sur investissement

Obstacle à la R et D vaccinale en amont (2)

- La bio-industrie est souvent mise en accusation pour sa frilosité à développer des vaccins « peu rentables »
- Les responsabilités sont sans doute à partager et des mécanismes de financement publics et/ou privés sont à trouver pour développer ce type de vaccins

Conclusions

- La vaccination contre les maladies à transmission hydrique a rejoint les priorités dans la politique vaccinale mondiale.
- Lorsque les vaccins sont enregistrés, leur introduction dans les programmes peut se faire rapidement grâce à GAVI.
- Reste le problème des vaccins potentiels à développer (entreprise longue, difficile et coûteuse) que les industriels hésitent à entreprendre seuls.