



particulièrement marqué au-delà de 24 ans, proportionnel à la couverture vaccinale quand celle-ci passe de 30 % à 80 %, et baisserait ensuite tout en étant encore prononcé pour une couverture à 90 % [8].

La vaccination des nourrissons s'accompagnerait à long terme d'une baisse du nombre de cas de zona. Cette baisse serait précédée d'une augmentation transitoire de l'incidence du zona, d'autant plus prononcée que la couverture et l'efficacité vaccinales seraient élevées.

Au vu de l'expérience de la vaccination contre la rougeole, pour laquelle la couverture vaccinale a stagné autour de 85 % pendant toutes les années 1990, il ne paraissait pas raisonnable d'espérer une couverture vaccinale suffisamment élevée pour dépasser 90 % et

ainsi échapper à ce risque d'augmentation de l'incidence de la varicelle chez l'adulte.

Les résultats de cette modélisation ont largement contribué à la recommandation du HCSP, en juillet 2007, en défaveur de la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois, dans une perspective de santé publique. Dans une perspective de protection individuelle, le HCSP a recommandé la vaccination contre la varicelle des adolescents et des femmes en âge de procréer n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse, avec ou sans contrôle sérologique préalable³. ❁

3. http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf

Recherche publique et privée autour des vaccins en France

Odile Launay
Infectiologue, maître de conférences à l'université Paris Descartes, coordinatrice du Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin Pasteur, hôpital Cochin, Paris

Outre la mise au point de nouveaux vaccins préventifs des maladies infectieuses (en particulier VIH, VHC, paludisme, tuberculose, infections potentiellement émergentes), le champ de la recherche vaccinale s'est élargi au cours des dix dernières années à la vaccination thérapeutique dans de nombreux domaines : infections chroniques, cancer, dysfonctionnements immunitaires et maladie d'Alzheimer.

La France a historiquement joué un rôle important dans le domaine de la recherche vaccinale. On peut souligner la découverte du principe de la vaccination par Louis Pasteur et son application à la vaccination antirabique, mais aussi la participation majeure de Charles Mérioux qui, avec Jonas Salk, va faire émerger le concept de vaccinologie, terme qui fera son apparition pour la première fois dans *Science* en 1977. En 2010, le développement de la recherche en vaccinologie en France représente un enjeu important pour les années futures, comme le souligne un rapport du Sénat sur la politique vaccinale de la France *Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger* qui conclut que « la réussite de sa politique vaccinale et la poursuite de sa vocation dans ce domaine constituent en effet pour la France un objectif sanitaire, scientifique et économique ». Renforcer la recherche clinique dans le domaine de la vaccinologie et améliorer la formation des médecins sont les deux axes prioritaires des recommandations de ce rapport.

L'objectif de cet article est de faire un état des lieux de la recherche publique et privée autour du vaccin en France et de proposer quelques pistes de réflexions sur les perspectives pour les années à venir. Nous limiterons volontairement notre propos à la recherche

ayant trait au développement clinique des vaccins à visée préventive, sans aborder les autres aspects de la recherche autour des vaccins (recherche fondamentale, épidémiologie, modélisation médico-économique et communication, en particulier). La recherche autour des vaccins « thérapeutiques », dont le développement se rapproche d'un médicament « classique », ne sera pas non plus évoquée.

Spécificités de la recherche vaccinale

Contrairement aux médicaments dits « classiques » administrés à des personnes malades ou présentant des facteurs de risque, le vaccin est un médicament de prévention primaire administré à des individus « sains » afin de diminuer le risque de survenue d'une maladie infectieuse. Les publics cibles sont généralement des populations très larges définies selon des critères démographiques (par exemple : les nourrissons, les jeunes filles de 14 ans, les personnes de plus de 65 ans...). Ces deux spécificités du vaccin – son administration au sujet sain et son utilisation à large échelle – nécessitent que la tolérance du vaccin soit évaluée de la façon la plus soignée possible et sur un nombre suffisant de sujets pour éliminer les risques d'effets indésirables fréquents. Par ailleurs, le bénéfice collectif d'un vaccin est généralement supérieur à la somme du bénéfice pour chacune des personnes vaccinées, fonction de la couverture vaccinale d'une part et de l'agent infectieux d'autre part. Cette notion de protection collective conférée par le vaccin aux personnes non vaccinées sera anticipée au cours du développement vaccinal, mais ne pourra être mesurée que par des études après la mise en place de la vaccination.

Les différentes phases du développement clinique d'un nouveau vaccin

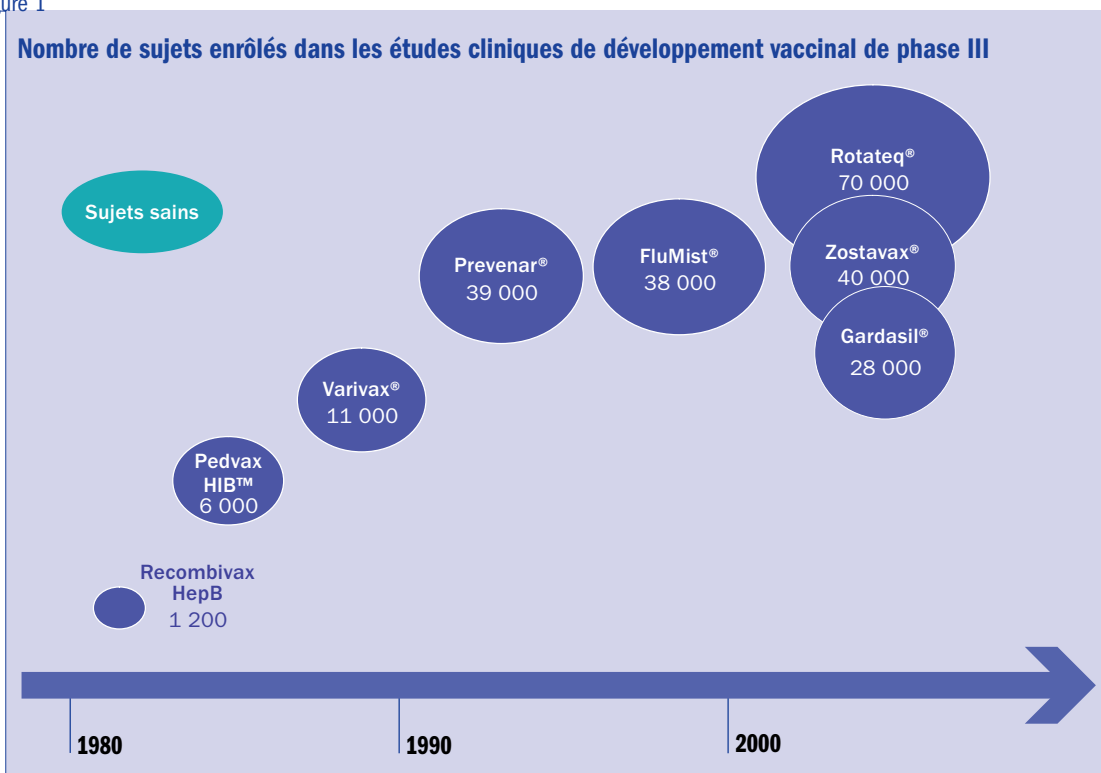
À l'issue de la mise au point d'un candidat vaccin au laboratoire, son développement clinique repose sur la mise en place d'essais cliniques réalisés de façon séquentielle chez des sujets sains (tableau 1). L'objectif de ces essais est de constituer la documentation clinique (tolérance, immunogénicité, conditions d'administration, efficacité) nécessaire à l'enregistrement du nouveau vaccin par les autorités réglementaires. Ces essais nécessitent des centres spécialisés pour la réalisation des phases précoces (essais de phases I et II) et la

collaboration de plates-formes d'*immunomonitoring* vaccinal capables de quantifier, avec les tests les plus adaptés, les réponses immunitaires induites par le vaccin qui indiqueront la dose de vaccin la plus immunogène et le schéma vaccinal adapté pour le passage aux essais de phase III. Les essais de phase III, réalisés sur des milliers de sujets exposés à l'agent infectieux, ont pour objectif de valider contre un placebo ou contre un vaccin déjà existant, l'efficacité du vaccin pour prévenir la survenue de l'infection. Comme l'illustre la figure 1, le nombre de participants inclus dans les essais de phase III est de plus en plus élevé afin de permettre,

tableau 1

Phases de développement d'un nouveau vaccin				
Développement préclinique		Développement clinique		Suivi post-AMM
Mise au point du candidat vaccin	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
	Tolérance	Immunogénicité	Efficacité	Pharmaco-épidémiologie
	Première administration chez l'homme	Choix de la dose et du schéma vaccinal	Études « pivots » pour le dossier d'enregistrement	Études post-AMM

figure 1





Les vaccinations

d'une part, de prouver l'efficacité du vaccin contre une maladie dont l'incidence est parfois peu élevée et, d'autre part, d'assurer une tolérance acceptable avant l'administration à grande échelle du vaccin.

Les plans de gestion du risque et les études post-enregistrement demandés en complément de la pharmacovigilance classique dans le cadre de l'inscription au remboursement sont importants pour le suivi de la tolérance des vaccins et de leur intérêt de santé publique (impact en termes de morbidité, mortalité, recours aux soins, épidémiologie et écologie microbienne).

État des lieux de la recherche vaccinale publique et privée en France

En France, la recherche en vaccinologie est développée par de nombreux organismes publics (Institut Pasteur, Inserm, Agence nationale de recherche contre le sida, universités...). Dans le domaine de la recherche préclinique, les équipes françaises sont impliquées dans la mise au point de constructions vaccinales et de nouveaux candidats vaccins, d'adjuvants et récepteurs des cellules dendritiques, l'évaluation de nouvelles voies d'administration vaccinale et la recherche dans le domaine de l'immunité vaccinale. L'application clinique de ces travaux passe le plus souvent par un partenariat avec des structures privées susceptibles d'organiser le financement des essais. Dans le cas des vaccins dont la population cible est représentée par les pays en développement, les financements pourront être apportés par des fonds subventionnels de type Fondation Bill et Melinda Gates.

La recherche en épidémiologie des maladies infectieuses à prévention vaccinale est développée par plusieurs unités de recherche en partenariat avec les centres nationaux de référence et l'Institut national de veille sanitaire, impliqué aussi dans le cadre des études de modélisation de l'impact potentiel des vaccinations et du statut immunitaire lié aux infections naturelles. Ces différentes recherches sont parfois réalisées dans le cadre de collaborations entre organismes publics et privés qui doivent être développées et anticipées.

Le développement clinique des vaccins nécessite des infrastructures adaptées. Les essais de phases I et II nécessitent le support de centres d'investigation clinique ayant une autorisation pour la réalisation de ces essais chez les sujets sains. Certains centres, comme le Centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur (CIC biothérapie) à l'hôpital Cochin à Paris, sont dédiés à la recherche clinique en vaccinologie ; d'autres centres, publics ou privés, ont développé une expertise dans ce domaine. On peut souligner ici l'effort mené par l'Inserm pour fédérer la recherche clinique dans ce domaine

par le soutien du Réseau d'investigation clinique en vaccinologie (Reivac), qui bénéficie depuis 2008 d'un financement par le Centre national de gestion des produits de santé (CeNGEPS). Le Reivac a pour mission de promouvoir la recherche clinique publique et privée en France. Le développement de plates-formes d'évaluation de la réponse immunitaire adossées à ces structures cliniques doit permettre de faciliter la réalisation des essais cliniques. Les exigences du promoteur, qu'il soit public ou privé, vis-à-vis de ces structures en termes de qualité, de fiabilité du recrutement, mais également de coût, sont importantes et susceptibles de mettre en concurrence les différentes structures au niveau international. Les essais de phase III nécessitent de disposer d'infrastructures adaptées. Un atelier organisé sur ce thème lors des rencontres de Giens en 2009 a permis de conclure qu'il n'existait pas actuellement en France d'instrument permettant d'assurer des investigations de la taille nécessaire au développement ou au suivi de certains vaccins. Le nombre d'essais de phase III réalisés en France est très faible chez l'adulte et *fortiori* chez l'enfant.

D'autres recherches, développées le plus souvent par des structures publiques, ont pour objectif l'étude de la vaccination dans des populations particulières, non ciblées au cours du développement industriel : femmes enceintes, sujets très âgés, patients immunodéprimés (infection par le VIH, greffe de moelle, transplantation d'organe solide, traitement immunosuppresseur...). Dans ce cas, la collaboration entre partenaires publics et privés est indispensable.

Enfin quelques équipes, peu nombreuses, développent des projets de recherche en sciences humaines et sociales afin de mieux comprendre les déterminants de la perception du risque et de l'adhésion de la population française à la politique vaccinale.

Enjeux et perspectives de la recherche vaccinale en France

L'attractivité de la France pour la réalisation des essais vaccinaux représente en enjeu important pour les années futures. Un effort important de structuration en réseau des équipes de recherche travaillant dans le domaine de la vaccinologie doit être réalisé sous l'égide de l'IMMI (Institut de Microbiologie et Maladies Infectieuses) en collaboration avec les différents membres d'AVIESAN (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé), le ministère de la santé, les sociétés savantes, les financeurs nationaux (ANR, ANRS, Institut Pasteur...) et internationaux (UE, Fondation Bill & Melinda Gates) et les partenaires industriels. ❁