

---

# Vaccins combinés à multivalence élargie

Dès l'introduction de la vaccination en clinique, les formulations permettant de pratiquer plusieurs immunisations en une seule injection ont représenté un atout essentiel à l'obtention des niveaux de couverture vaccinale visés pour les vaccins concernés. Plus le nombre de vaccins disponibles augmente, plus la combinaison d'un nombre maximum de valences vaccinales s'avère indispensable en termes de simplification, acceptabilité et économie. Il est évident par exemple que la combinaison du vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib) aux autres vaccins du nourrisson a grandement simplifié sa mise en place lors de son introduction au calendrier vaccinal. La disponibilité de nouvelles associations faciliterait sans aucun doute l'acceptation de certains vaccins injectables.

Envisager le développement de nouvelles combinaisons vaccinales pose d'autant plus de questions que le nombre de valences à associer est plus élevé. En effet, ce développement implique au préalable que les préparations constitutives soient compatibles : il n'est pas envisageable, par exemple, de mélanger vaccins vivants atténués et vaccins inactivés (germes entiers ou sous-unités). Il faut également que les protocoles d'administration puissent être harmonisés, le schéma vaccinal du vaccin combiné, primovaccination et rappels le cas échéant, ne devant pas être éloigné de celui de chacun des vaccins monovalents.

Lorsque ces prérequis sont satisfaits, le processus de mise à disposition reste complexe car toute nouvelle combinaison constitue un nouveau produit, même s'il s'agit de l'association de vaccins déjà autorisés et d'utilisation courante. De plus, si le mélange projeté comporte un ou plusieurs composants individuels ne bénéficiant pas encore d'une autorisation de mise sur le marché, chacun d'eux pris séparément doit préalablement avoir fait l'objet d'études précliniques et cliniques de phase I, voire de phase II. Mais pour ces nouvelles valences, les études d'efficacité protectrices (phase III) sont réalisées avec le premier vaccin combiné dans lesquelles elles sont incorporées. Il s'agit ensuite d'étudier les problèmes éventuels de galénique pour mettre au point une formulation de l'ensemble capable d'assurer compatibilité et stabilité. Ceci s'applique même lorsque la préparation de départ est déjà une combinaison, car l'introduction d'une nouvelle composante peut en modifier l'équilibre. Les étapes suivantes consistent à effectuer divers tests précliniques puis cliniques permettant de conclure que l'innocuité du produit final est comparable à celle des éléments constitutifs. Dans le cas où une incidence

plus élevée des réactions banales est observée avec la combinaison, il conviendra de discuter la pertinence clinique de son introduction. D'éventuelles interférences immunologiques doivent également être décelées par administration simultanée en sites séparés, et ici aussi en préclinique et en clinique.

Un point crucial est de vérifier que l'efficacité est satisfaisante, et la combinaison n'est retenue que si son administration confère pour chaque valence une protection équivalente à celle de l'administration séparée des vaccins. Pour cela, des équivalents mesurables de protection doivent être déterminés pour chaque spécificité : il s'agit dans la plupart des cas de taux d'anticorps. Il n'est pas raisonnable d'envisager de réaliser des essais cliniques capables de vérifier que la moyenne des taux d'anticorps obtenus chez les sujets recevant la combinaison est statistiquement équivalente à celle des sujets recevant les vaccins isolés. Cette constatation a amené l'introduction de la notion de différence minimale d'immunogénicité acceptable. Elle se définit comme la différence la plus importante qui reste compatible avec l'hypothèse d'équivalence biologique entre le vaccin combiné et l'administration séparée des vaccins, et est établie sur des bases expérimentales pour chaque entité vaccinale. La taille de l'échantillon nécessaire à l'essai clinique dépend ainsi de l'amplitude de la différence maximale retenue, et la question est de bien évaluer cette différence en fonction de sa pertinence clinique et/ou épidémiologique. Lorsqu'il est question d'un antigène protecteur bien caractérisé, la proportion des individus ayant atteint le titre considéré protecteur est le critère le plus approprié, et le test est considéré positif si cette proportion est statistiquement équivalente entre les deux groupes. Les tests doivent être faits après la primovaccination, mais aussi éventuellement avant et après la vaccination de rappel, afin de vérifier si l'on induit une réponse anamnesticque témoignant de la mise en place de la mémoire immunitaire et permettant de prédire une protection à long terme.

**En conclusion,** des problèmes difficiles et coûteux à résoudre se posent à l'industrie pharmaceutique chaque fois que le nombre de valences vaccinales présentes dans une combinaison doit être augmenté ou qu'une nouvelle association est envisagée. Néanmoins, ces mises à disposition répondent à un besoin aigu car, dans l'état actuel de nos connaissances en vaccinologie, elles sont seules susceptibles de permettre une introduction réussie des vaccins en cours de développement au calendrier vaccinal. C'est ainsi que la commercialisation d'un vaccin hexavalent associant la composante hépatite B aux premières immunisations pratiquées après la naissance pourrait favoriser l'augmentation de la couverture vaccinale pour l'hépatite B, actuellement de l'ordre de 30 % chez le nourrisson. Le jour où un vaccin antiméningococcique à spectre suffisamment large sera mis au point, ses chances d'utilisation dépendront beaucoup de la possibilité de l'intégrer à une combinaison multivalente.

Il pourrait s'agir d'un vaccin antiméningite (valences conjuguées : méningocoques A, B et C, pneumocoques, Hib). Cette combinaison pourra être mise à disposition prête à l'emploi ou à préparer extemporanément grâce à l'utilisation de seringues à deux compartiments, si certaines valences polysidiques conjuguées doivent être conservées sous forme lyophilisée.

Comme il a été dit plus haut, toute combinaison vaccinale introduite en clinique est considérée comme un produit nouveau. Il est donc évident que son utilisation fait l'objet d'une pharmacovigilance active faisant intervenir tous les acteurs du domaine. Pour optimiser l'exploitation des données de ce suivi, il serait important d'utiliser une méthode unifiée et standardisée pour recueillir et décrire les éventuels effets secondaires. Ceci est indispensable si l'on veut comparer les données nouvelles avec celles obtenues pour des vaccins déjà commercialisés seuls ou dans d'autres associations.

**Pierre Saliou**

*Directeur médical  
Pasteur Mérieux Connaught France  
Marnes-la-Coquette*

## BIBLIOGRAPHIE

FRITZELL B, SALIOU P. Questions soulevées par l'évaluation clinique des vaccins combinés. *Infect Immunol* 1995, 2 : 170-173