



HAL
open science

Quelle stratégie marketing définir pour relever les challenges du lancement d'un vaccin contre la Dengue ?

Amandine Chiarello

► **To cite this version:**

Amandine Chiarello. Quelle stratégie marketing définir pour relever les challenges du lancement d'un vaccin contre la Dengue ?. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00656596

HAL Id: dumas-00656596

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00656596>

Submitted on 4 Jan 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

N°

**QUELLE STRATEGIE MARKETING DEFINIR
POUR RELEVER LES CHALLENGES DU
LANCEMENT D'UN VACCIN CONTRE LA DENGUE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

Amandine CHIARELLO

Née le 7 Mai 1985

A Chambéry (73)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 7 décembre 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

Madame Delphine ALDEBERT : Vice Doyen de l'UFR de Pharmacie, Directrice des
Etudes et Maitre de Conférences.

Membres :

Monsieur Emmanuel DROUET : Professeur à l'UFR de Pharmacie, Directeur de Thèse

Monsieur Jean-Luc LENORMAND : Professeur à l'UFR de Pharmacie

Madame Isabelle DELANNOY : Directeur Marketing Dengue, Sanofi Pasteur

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLETT	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie, <i>à partir du 1^{er} novembre</i>)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2,LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2,LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=8)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/2011 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

A ma mamie qui nous a quitté il y a maintenant 6 ans...

Dotée d'une extrême gentillesse et d'un courage sans faille,
Tu as su m'inculquer les bienfaits de l'esprit de famille et le respect d'autrui.

Il n'y a pas un jour où je ne pense pas au bonheur des années passées auprès de toi,

Tu as bercé mon enfance et participé à ma réussite professionnelle.

Malheureusement tu n'es pas là ce jour, et c'est pourquoi je te dédicace cette thèse.

« On ne voit bien qu'avec le cœur, le reste est invisible pour les yeux ».

Antoine de Saint Exupéry

Remerciements

Aux membres de mon Jury,

A Madame le professeur Délyphine Aldebert,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur le professeur Emmanuel Drouet,

Pour m'avoir fait confiance et avoir cru en mes compétences ainsi que pour le temps et le soutien que vous m'avez accordé durant mon cursus pharmaceutique. J'espère sincèrement être à ce jour, aussi talentueuse que vous l'avez été pour m'encadrer dans la préparation de cette thèse.

A Monsieur le professeur Jean-Luc Lenormand,

Pour votre enseignement et votre gentillesse que j'ai pu apprécier pendant ces années. Un grand merci pour tout le savoir que vous m'avez transmis et qui, aujourd'hui me permet de débiter une belle carrière professionnelle.

A Madame Isabelle Delannoy,

Pour m'avoir permis d'intégrer l'équipe Dengue et pour la confiance que tu as portée en mon travail.

*Au Personnes qui m'ont aidé durant mon parcours
professionnel*

A Pierre Morgon et Martine Baudoin,

Mes sincères remerciements pour m'avoir permis d'évoluer au sein de la franchise Dengue.

A Jérôme Colas

Vers qui va toute ma gratitude et ma sympathie, pour m'avoir si gentiment guidé et accompagné dans les moments les plus importants de mon stage.

A Stéphanie De Agostini, ma « petite maman de Sanofi »

Un grand merci pour ton sourire et ta bonne humeur qui ont bercé ces quelques mois de stage. Tu es quelqu'un de rassurant et d'entraînant et j'espère sincèrement pouvoir t'entendre bougonner encore un long moment.

A Emma Valette,

Un grand merci à celle qui a fait de mon stage une leçon de vie, qui m'a permis d'appréhender le travail d'équipe comme un moment de partage et de bonheur. J'espère un jour, avoir la chance de revivre une saison *de Melrose place avec toi*.

A Monia, Shivdeep, Hugo, Ana, et Lucas, ainsi que les stagiaires de Sanofi Pasteur

Pour m'avoir soutenu tout au long de ce stage, ce fût un réel plaisir d'évoluer en votre compagnie.

A Laurent Pelletier,

Pour m'avoir permis de découvrir le monde de la recherche mais surtout pour m'avoir inculqué un savoir faire et un savoir être qui me sont très précieux aujourd'hui.

A Thierry Bois et au personnel de la Pharmacie de la Poste,

Pour leur bonne humeur, leur dynamisme et leur capacité de formation qui m'ont permis d'appréhender avec entrain le métier de pharmacien.

A mes amis de Pharmacie,

A La blonde, qui est plus qu'un binôme de TP pour moi mais une réelle amie. Sensible, rassurante, tu es attentionnée et je te remercie pour avoir pris soin de moi durant toutes ces années.

A Gwen, ton appétence pour les voyages nous éloigne un peu ces dernières années, mais la distance n'est rien à côté de toutes les belles choses que nous avons partagées. Larouso a toujours révélé le trio qui est en nous et j'espère que celui ci perdurera encore bien des années.

A La Bête et Wissem, en souvenir des bons moments passés ensemble en Espagne : Las animas et l'hospital de la Fe resteront une expérience inoubliable.

A Julien, pour m'avoir fait profiter de ces ravissants caleçons ou encore les paroles de « petite marie » pendant toutes ces années.

A tous mes amis avec qui j'ai partagé ces années, Camille, Chloé, Nono, Mélanie, Nicoool, Payu, Max, Margueritte, Po, Antoine et tous les autres...

Tout a commencé dans le monde de « Mickey et Minnie ». Nous avons partagé sans compter maintes et maintes soirées, sorties ski, et semaines de vacances. Dans le monde de Mickey, tout était parfait ! Et un beau jour nous nous retrouvons « vieux, et moche »...(WEI).

Mais la conclusion de cette si belle expérience est que nous sommes, après 6 ans, encore tous ensemble. Ce fût un immense plaisir d'être auprès de vous, et je vous remercie d'avoir toujours été là quand j'en avais besoin.

A Carole et Magali, notre collocation reste pour moi l'une des plus belles leçons de vie, de partage et d'entraide (surtout Izmir). Merci pour m'avoir permis de vivre cette si belle aventure malgré mes capacités ménagères restreintes.

Un grand merci à tous mes amis d'enfance.

A ma Famille,

A ma Belle Famille,

Pour leur soutien et leurs encouragements (merci pour les caramels slices).

A Guillaume,

Qui partage ma vie, dans les bons comme dans les mauvais moments. Je sais que je n'ai pas toujours été très sympathique et facile à vivre. C'est du plus profond de mon cœur que je te remercie pour ton soutien, ta patience, et la compréhension dont tu as fait preuve pendant toutes ces années. Avec tout mon Amour.

A ma marraine et à mon oncle

Pour leur présence et leur dévotion durant tant d'années.

A mon frère,

Dont je suis fière et qui m'a toujours épaulé et aidé dans mes démarches. Sous ta carapace se cache une personne formidable au grand cœur. Je serai toujours là pour toi et j'espère un jour pouvoir t'apporter autant que tu m'as apporté durant ces années.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenue, encouragée et pour avoir cru en mes compétences. Vous avez sans cesse donné le meilleur de vous même pour me voir réussir malgré tous les sacrifices que cela implique. Honnêteté, courage persévérance, respect sont autant de mots clés que vous m'avez inculqués. Je suis fière et heureuse de toute cette richesse humaine que vous m'avez transmise.

Maman, je te remercie pour toute l'attention et la tendresse que tu m'as apportées et qui m'ont permis de tenir le coup en toute circonstance.

Papa, c'est grâce à tes conseils avisés et tes encouragements que je suis ici aujourd'hui. Du plus profond de mon cœur, merci.

Avant Propos

Cette thèse porte sur une problématique réelle, qui se pose à l'entreprise Sanofi Pasteur pour le lancement du vaccin contre la Dengue.

C'est pourquoi, seront relatées dans cette thèse uniquement les données publiées. Par conséquent, toutes les données confidentielles pouvant porter préjudice à l'entreprise sont exclues du mémoire.

Les chiffres de certains graphiques ont été masqués pour le respect de la confidentialité des données.

Merci pour votre compréhension et bonne lecture.

Table des Matières

<i>AVANT PROPOS</i>	11
<i>TABLE DES MATIERES</i>	12
<i>TABLE DES FIGURES</i>	15
<i>ABREVIATIONS</i>	16
<i>GLOSSAIRE</i>	17
<i>INTRODUCTION</i>	18
<u>CHAPITRE 1 : MARCHÉ DES VACCINS ET SPECIFICITES</u>	
<u>MARKETING</u>	19
1 LE MARCHÉ DES VACCINS, EN PLEINE CROISSANCE	20
1.1 CONTEXTE ACTUEL.....	20
1.2 OPPORTUNITES DE MARCHÉ.....	22
1.3 MENACES DE MARCHÉ	24
1.4 FORCES DE L'INDUSTRIE DU VACCIN	24
1.5 FAIBLESSES DE L'INDUSTRIE DU VACCIN	26
2 SPECIFICITE MARKETING DU MARCHÉ DES VACCINS	27
2.1 CYCLE DE VIE DU VACCIN.....	27
2.2 SPECIFICITE DU MARKETING DES VACCINS DANS LES PED	29
2.2.1 <i>Acceptability : Acceptabilité</i>	29
2.2.2 <i>Availability : Disponibilité</i>	29
2.2.3 <i>Accessibility : Accessibilité</i>	31
2.2.4 <i>Affordability : Abordable</i>	31
2.3 LE MARKETING SUPPORT SELON LES PHASES DE DEVELOPPEMENT	34
<u>CHAPITRE 2 : LA DENGUE,</u>	36
<u>UNE MALADIE TROPICALE TRANSMISE PAR UN SIMPLE</u>	
<u>MOUSTIQUE</u>	36
1. LE VIRUS RESPONSABLE DE LA DENGUE	37
1.1. UN VIRUS A ARN	37
1.2. LE MOUSTIQUE AEDES RESPONSABLE DE LA TRANSMISSION DU VIRUS	39
1.2.1. <i>Aedes comme vecteur de la Dengue</i>	39
1.2.2. <i>Un cycle de transmission entre le moustique et l'homme</i>	39
2. LA DENGUE COMME MALADIE	41
2.1. DE LA DENGUE ASYMPTOMATIQUE A LA DENGUE HEMORRAGIQUE	41
2.1.1. <i>La forme habituelle « La dengue classique » (FD)</i>	41
2.1.2. <i>La forme sévère « La Dengue hémorragique» (FDH)</i>	42
2.2. LE DIAGNOSTIC	45
2.3. AUCUN TRAITEMENT CONTRE LA DENGUE	46
2.4. LUTTER CONTRE LE MOUSTIQUE POUR PREVENIR LA MALADIE	46

CHAPITRE 3 : QUELS SONT LES CHALLENGES DU LANCEMENT DU VACCIN CONTRE LA DENGUE..... 47

1. LE VACCIN, UN VERITABLE CHALLENGE SCIENTIFIQUE	48
1.1. SANOFI PASTEUR : UN VACCIN VIVANT ATTENUÉ.....	48
1.1.1. La structure du vaccin.....	48
1.1.2. Les études précliniques confirment la tolérance et l'immunogénicité.....	50
1.1.3. Développement clinique : Immunogénicité et efficacité prouvées.....	51
1.1.4. La phase III des essais clinique, étape critique pour le vaccin.....	52
2. LE VACCIN CONTRE LA DENGUE, UN DEFI POUR LA SANTE PUBLIQUE MONDIALE	53
2.1. LA DENGUE TOUCHE PRESQUE LA MOITIE DE LA POPULATION MONDIALE.....	53
2.2. L'INCIDENCE DES CAS RAPPORTES DE DENGUE A EXPLOSE CES CINQUANTE DERNIERES ANNEES.....	54
2.3. LA DENGUE, LARGEMENT REPENDUE EN AMERIQUE ET EN ASIE.....	56
2.4. NECESSITE DE METTRE UN VACCIN RAPIDEMENT A DISPOSITION DES POPULATIONS ENDEMIQUES... 57	57
3. LA DENGUE, UN VERITABLE FARDEAU ECONOMIQUE POUR LES GOUVERNEMENTS...	57
3.1. LES COUTS DE LA MALADIE NE SE REDUISENT PAS AUX CHARGES MEDICALES.....	57
3.2. EXEMPLE DE CAS CHIFFRANT LES COUTS DE LA MALADIE.....	59
3.3. DES ESTIMATIONS ELEVEES MAIS ENCORE LARGEMENT SOUS-ESTIMEES.....	60
4. L'ENJEU DU LANCEMENT A CONTRE COURANT	61
4.1. RENVERSEMENT DU DOGME DU LANCEMENT DE VACCIN.....	61
4.2. UN VERITABLE CHALLENGE POUR LA DISTRIBUTION : INEGALITE ENTRE L'OFFRE ET LA DEMANDE..	62
4.3. UN VERITABLE DEFI POUR LE FINANCEMENT DU VACCIN.....	63
4.4. L'ENJEU DE LA DETERMINATION DU PRIX.....	63
4.5. UN VERITABLE CASSE TETE REGLEMENTAIRE.....	64

CHAPITRE 4 : DISCUSSION SUR LA STRATEGIE DE LANCEMENT DU VACCIN CONTRE LA DENGUE DEFINIR POUR RELEVIER LES CHALLENGES?..... 66

1. ETUDE DE CAS DE LANCEMENTS RECENTS : GARDASIL ET ROTAVIRUS	67
1.1 GARDASIL.....	67
1.1.1 Infection à HPV.....	67
1.1.2 Des besoins insatisfaits.....	67
1.1.3 Le vaccin protégeant contre un maximum de type d'HPV.....	67
1.1.4 Une cible innovante.....	67
1.1.5 La stratégie de Catch up.....	68
1.1.6 Stratégie de distribution innovante.....	68
1.2 LE ROTARIX DE GSK : UN LANCEMENT FAVORISANT LES PED.....	69
1.2.1 Infection à Rotavirus.....	69
1.2.2 Des besoins insatisfaits.....	69
1.2.3 Stratégie d'introduction : Etude du taux de couverture dans le pays X.....	69
1.2.4 Stratégie de prix dans le pays X :.....	70
2. STRATEGIE D'IMMUNISATION POUR LE VACCIN CONTRE LA DENGUE	70
2.1 STRATEGIE DU PRODUIT.....	70
2.1.1 Analyse marketing du vaccin : un bon profil produit pour un réel besoin.....	70
2.1.2 Analyse de l'environnement concurrentiel (PORTER).....	72
2.1.3 Le positionnement du vaccin.....	74
2.2 STRATEGIE PATIENT.....	75
2.3 STRATEGIE DE LANCEMENT DU VACCIN.....	76
2.3.1 Définir le marché potentiel.....	76
2.3.2 La nécessité de cibler des pays.....	77
2.4 LA PREMIERE VAGUE DE LANCEMENT COMME REFERENCE.....	78

3. LA STRATEGIE SPECIFIQUE DE LA PREMIERE VAGUE DE LANCEMENT	79
3.1 COMMENT FAIRE FACE AUX DIFFICULTES DE FINANCEMENT	79
3.2 COMMENT FIXER LE PRIX	79
3.3 COMMENT RESPECTER LE SCHEMA VACCINAL ET OPTIMISER L'EFFICACITE DU VACCIN	80
3.4 LA STRATEGIE DE COMMUNICATION	80
4. OUVERTURE : RECOMMANDATION POUR LE LANCEMENT DU VACCIN CONTRE LA DENGUE DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT	82
4.1 BIEN REALISER CES ETUDES DE MARCHE	82
4.2 BIEN DETERMINER SA CIBLE ET LES ACTEURS DU MARCHE.....	82
4.3 ANALYSER LES SPECIFICITES MARKETING DU VACCIN DANS LES PED CIBLES.....	83
4.3.1 <i>Le produit doit être acceptable</i>	83
4.3.2 <i>Disponible</i>	83
4.3.3 <i>Accessible</i>	83
4.3.4 <i>Abordable</i>	84

Table des Figures

1. FIGURE 1 : Par de marché par classe de vaccin (<i>Source : Visiongain 2008</i>).....	21
2. FIGURE 2 : Cycle de vie du vaccin (<i>source : URL : http://technoblogtroisième.unblog.fr</i>).....	28
3. FIGURE 3 : Activités marketing pendant les différents stades cliniques (<i>source : Best Practice LLC</i>).....	34
4. FIGURE 4 : Structure du Virus de la dengue (<i>Source : Virus Pathogen Resource</i>).....	38
5. FIGURE 5 : Génome du virus de la dengue (<i>Source : Clinical microbiology reviews</i>)...	38
6. FIGURE 6 : Transmission du virus de la dengue (<i>source : Institut Louis Maladre</i>).....	40
7. FIGURE 7 : Classification OMS des cas de Dengue 2009 (<i>Source OMS</i>).....	44
8. FIGURE 8 : Chronologie des symptômes de la dengue (<i>source : agence de la santé publique au Canada</i>).....	44
9. FIGURE 9 : Diagnostic différentiel de la dengue (<i>source : haut conseil de santé public</i>)	45
10. FIGURE 10 : Traitements et prévention contre la dengue.....	46
11. FIGURE 11 : Construction du vaccin contre la dengue chimérique de Sanofi Pasteur (<i>source : Sanofi Pasteur</i>).....	50
12. FIGURE 12 : Répartition des essais cliniques de phase III du vaccin contre la dengue de Sanofi Pasteur (<i>source : Sanofi Pasteur</i>).....	53
13. FIGURE 13 : Dengue, pays et zones à risque en 2010 (<i>source OMS 2011</i>).....	54
14. FIGURE 14 : Nombre de cas rapportés de Dengue par OMS 1955 à 2007(<i>source OMS</i>)	55
15. FIGURE 15 : Carte de la répartition des cas de dengue dans le monde (<i>source : INVS</i>)...	56
16. FIGURE 16 : Différents coûts de la maladie Dengue.....	58
17. FIGURE 17 : Segmentation et ciblage de la population.....	68
18. FIGURE 18 : Vente de Rotavirus de 2006 à 2010.....	70
19. FIGURE 19 : SWOT du vaccin.....	71
20. FIGURE 20 : Analyse de l'environnement du vaccin contre la Dengue Sanofi Pasteur...	72
21. FIGURE 21 : Etat des lieux du développement des principaux vaccins contre la dengue (<i>Source DVI : Dengue vaccine initiative</i>).....	73
22. FIGURE 22 : Trytique des parties prenantes en santé.....	82

Abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CA : Chiffre d'affaire

EPI : Programme d'Immunisation Pédiatrique

GAVI : Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation

GNI : Growth National Income (augmentation de croissance nationale)

GSK : GlaxoSmithkline

HPV : Virus Papillomavirus responsable des cancers du col de l'utérus

KOL : Key opinion leaders

NIH : National Institute of Health

PAHO : Organisation PanAméricaine de la santé

PDM : Part de marché

ROI : Retour sur investissements

R&D : Recherche et développement

UNICEF : United Nation's children fund

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Glossaire

Compliance : Elle se calcule pour des vaccins où le schéma vaccinal comporte plusieurs doses.

Exemple : Pour un schéma vaccinal en deux doses (N, N+1): c'est le pourcentage de personnes qui prennent la dose N+1 parmi ceux qui ont déjà pris la dose N.

Vaccination de Routine : Schéma vaccinal annuel, permettant de couvrir une population d'un âge donné.

Exemple : vaccination pédiatrique de tous les enfants de 1 an chaque année.

Vaccination de Catch up : Stratégie de rattrapage permettant de vacciner des personnes qui ne font plus partie de la cible principale (routine).

Exemple : Vaccination des enfants de 2-5 ans pendant 4 ans. Cette vaccination permet d'étendre la couverture vaccinale et donc de limiter la maladie.

Introduction

C'est au croisement d'un cursus pharmaceutique et commercial que vient s'inscrire le stage professionnel de six mois chez Sanofi pasteur. Choix guidé par l'intérêt majeur porté au secteur de l'innovation et des biotechnologies, mais aussi par les activités de marketing stratégique proposées par l'entreprise sur le vaccin contre la dengue.

Comment ne pas se sentir impliqué dans un tel projet. Projet grandiose, à la fois pour l'entreprise mais aussi pour tous les pays endémiques. Le vaccin contre la dengue est un réel enjeu de santé publique et un levier de croissance majeur pour Sanofi.

Ce vaccin innovant met en exergue le principe même de la vaccination : vacciner ceux qui en ont besoin. Jusqu'à présent, le dogme pharmaceutique d'un lancement de vaccin priorisait les pays développés au dépend des pays les plus démunis. Stratégie classique et rentable pour l'entreprise mais ne répondant que très peu aux besoins internationaux de la vaccination.

Les données épidémiologiques montrent que la dengue touche majoritairement les pays d'Amérique Latine et d'Asie Pacifique. Face à une recrudescence de la maladie et aux difficultés d'accès à la vaccination dans les pays en voie de développement tels que les financements et la distribution, une question se pose :

« Quelle stratégie marketing définir pour relever les challenges du lancement d'un vaccin contre la dengue ? ».

Une étude des challenges liés au vaccin et à son lancement a été réalisée en vue de répondre à cette problématique. Pour envisager une stratégie adaptée, il était primordial de repérer les défis du lancement. Puis une stratégie a été présentée, grâce à l'analyse des différents enjeux et avec l'aide d'études de cas de lancements récents de vaccins (Benchmarks). Pour terminer, cette thèse proposera une ouverture sur une réflexion plus globale concernant le lancement de vaccin dans les pays en voie de développement.

Dans cette thèse, seront inclus dans « pays en voie de développement » tous pays « non développés » (Amérique du Nord et Europe).

*Chapitre 1 : Marché des vaccins et
spécificités marketing*

1 LE MARCHÉ DES VACCINS, EN PLEINE CROISSANCE

1.1 Contexte actuel

Les trente glorieuses de l'industrie de santé semblent belle et bien terminées : augmentation des contraintes réglementaires, problématiques de maîtrise des coûts de santé publique, de R&D (financement et raréfaction des molécules cibles), de chutes de brevets, de montée en puissance des génériques. Tous ces facteurs impliquent donc une révolution industrielle majeure. Dans ce contexte économique et politique difficile pour l'industrie pharmaceutique, le marché des vaccins pourrait bien s'imposer comme un levier de croissance durable.

Un relai de croissance favorable à l'industrie de la santé

Malgré la crise économique globale que nous traversons, certaines industries du vaccin ont réussi à conserver des résultats positifs. En 2008, Merck et GSK ont généré des ventes de près de 4.5 B\$US chacun, Sanofi arrive en troisième position avec 4.1 B\$US (+5.9% par rapport à 2007¹).

Une meilleure connaissance des pathologies et l'émergence de concepts innovants induisent un changement de paradigme. La philosophie préventive est le maître clé des pays développés : prévention routière, campagne anti-tabac, contre l'obésité, contre les maladies chroniques. La prévention a aujourd'hui fait ses preuves en santé publique et en économie des dépenses de santé. C'est à ce titre que le vaccin est de plus en plus intégré dans les politiques d'assurance maladie: « la vaccination des individus est l'une des interventions de santé publique les plus efficaces et les plus économiques » rappelle l'OMS².

Si l'industrie mondiale du vaccin ne représente qu'une faible part de l'activité santé, elle représente un domaine d'activité stratégique. Stratégique puisqu'elle doit répondre à des demandes de vaccins déjà sur le marché, mais aussi innover pour répondre aux pathologies prévisibles.

¹ *World vaccines Market 2008-2013 : Future Forecast, Critical Trends and Developments*. Renub Research. Avril 2009

² Cristofari J-J, *Vaccins, L'Europe mène le bal*. Dossier pharmaceutiques Juin-Juillet 2007 : p54-70.

Un marché segmenté

Le marché des vaccins se répartit en plusieurs classes (figure 1):

- *Le marché pédiatrique* : Il représente quasiment la moitié des parts de marché. Il répertorie les vaccins contre le méningocoque, la diphtérie, le tétanos, la polio, les infections à Streptocoque et à Rotavirus par exemple.
- *Le marché adulte* : il regroupe les vaccins contre les maladies nosocomiales, les vaccins voyageurs (fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise), et les vaccins destinés aux personnes âgées.
- *Le segment vaccin hépatique* est dédié à l'hépatite B et E.
- Dans la catégorie « *vaccins prophylactiques* », on retrouve les vaccins anticancéreux (cancer du col de l'utérus)
- *Le marché vaccins thérapeutiques* cible les infections comme le VIH, les addictions (ex : Nicotine) ou certains cancers comme celui de la prostate.

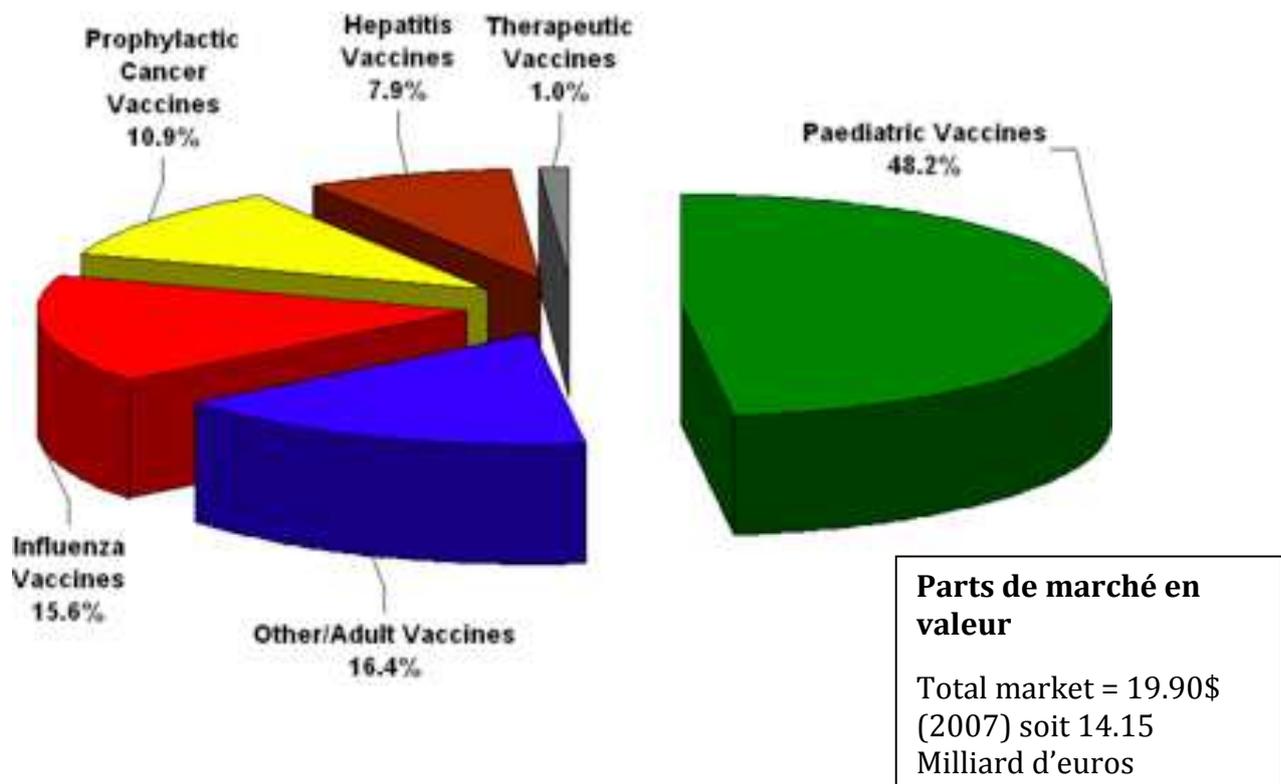


FIGURE 1 : Part de marché par classe de vaccin (source Visiongain)

1.2 Opportunités de marché

Une croissance à deux chiffres

Depuis plus de dix ans, le secteur du vaccin ne représente que 3% du marché pharmaceutique mondial³. Il semblerait que récemment, celui-ci ait retrouvé ses lettres de noblesse, grâce à des avancées scientifiques majeures. Il a doublé de taille depuis 2005 et atteint plus de 20 milliards de dollars en 2009. Malgré un ralentissement, il devrait conserver une croissance de près de 10% par an d'ici 2015, (+12.5% enregistré en 2010), selon Exane BNP Paribas. Les parts de marché des différents segments seront certainement amenées à évoluer mais toujours avec une logique de croissance du marché total selon une étude Visiongain réalisée (The global market 2008-2023). De 2007 à 2023, le segment des vaccins pédiatriques devrait être le levier de croissance majeur, notamment grâce à son potentiel de développement dans les marchés émergents (Amérique latine et Asie). Puis de 2013 à 2023 les vaccins thérapeutiques devraient prendre le relai. (Annexe 1). C'est pendant la période 2018-2023 que cette croissance devrait diminuer, légèrement freinée par la stagnation des économies émergentes (CAGR⁴ entre 7 et 8%).

De nombreux besoins insatisfaits

Les besoins encore insatisfaits des populations en termes de santé publique, de maladies infectieuses sont de réelles opportunités pour les laboratoires producteurs de vaccins. D'autant plus que ces besoins s'additionnent au vieillissement de la population, à la découverte et la compréhension de nouvelles maladies et/ou de maladies récemment investiguées. Les maladies d'addiction telle la nicotine, les maladies chroniques en pleine expansion et les cancers sont des secteurs encore peu exploités et offrant de belles perspectives d'évolution.

L'OMS a bati un plan d'action permettant d'inclure dans un programme de R&D prioritaire les maladies tropicales encore non traitées, des besoins spécifiques aux pays émergents. La volonté des gouvernements étant une équité mondiale face aux soins de santé.

³ *Les vaccins, nouvel eldorado des laboratoires pharmaceutiques*. Le figaro. 25 Sept. 2009. Disponible en ligne : URL <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2009/09/25/9804-vaccins-nouvel-eldorado-laboratoires-pharmaceutiques>.

⁴ CAGR= Compound annual growth rate (taux de croissance annuel).

Les vaccins innovants : moteurs de croissance pour l'industrie

Même si dix-huit vaccins totalisent 80 % du marché mondial, la moitié de cette croissance est le fruit d'un seul vaccin, le pneumo conjugué. Ses ventes s'élèvent à 3 milliards d'euros, bénéficiant principalement au Prevnar® de Wyeth. Les vaccins grippe restent en première ligne, grâce aux nouvelles formes par injection intradermique. Ils représentent 15 % du marché et 25 % de la croissance en 2010.

Plus généralement, les moteurs de croissance se concentrent sur les produits innovants : les vaccins contre le papillomavirus humain (HPV) et le rotavirus ainsi que les quadrivalents RORv (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle) sont les principaux bénéficiaires ; quant au vaccin contre le zona (Zostavax®, de Merck), il décolle nettement en 2010.

Attractivité des pays en voie de développement

Les pays représentant les plus gros marchés mondiaux pour l'industrie pharmaceutique sont les pays industrialisés comme les Etats Unis (320 milliards d'euros attendus en 2011) et les cinq plus gros pays de l'Europe (Allemagne, France, Italie, Espagne, Grande Bretagne) devant s'élever à 135-145 Milliards de dollars. Cependant, dix-sept pays émergents ont un potentiel de marché de 15 à 17% selon IMS et devraient représenter 170-180 milliards de dollars en 2011.

On observe donc un basculement géographique des marchés porteurs vers les pays émergents, notamment vers l'Asie pacifique et l'Amérique Latine. Le progrès des politiques de santé publique, de l'éducation sur l'hygiène, les programmes de vaccination faits par les gouvernements permettent de prendre conscience de l'importance de la vaccination dans les pays en voie de développement.

L'intérêt grandissant des gouvernements pour la santé publique, pour la réduction des maladies et des dépenses de santé, la compréhension du rapport coût-efficacité des vaccins permettent de répandre et de diversifier les campagnes de vaccinations dans les pays émergents.

L'augmentation rapide des économies émergentes ces dernières années présage un bon avenir pour l'industrie du vaccin. L'inflation des « revenus intermédiaires » pourrait contribuer à une augmentation du pouvoir d'achat et donc une consommation supérieure de soins de santé.

1.3 Menaces de marché

Volonté d'autonomie des futures puissances émergentes

Les pays aux économies émergentes sont déterminés à devenir autonomes et la Chine pourrait bien supporter la plus grande augmentation en termes de vente de vaccin. L'Inde, le Brésil, la Turquie, l'Indonésie et le Mexique font partie de ces puissances qui augmenteront leur part de marché au détriment de l'Europe et de l'Amérique du Nord. Il se pourrait que d'ici quelques années, ces pays se fournissent eux mêmes en vaccins et réservent certaines quantités à l'exportation.

La perte de confiance des populations

Depuis la crise de la grippe H1N1, les patients sont devenus méfiants face à la vaccination. Des campagnes anti-vaccination sont nées, des vidéos, des articles sont visibles sur Internet, sur les réseaux sociaux. On assiste à une perte de reconnaissance sociale et à une surestimation des effets indésirables, liées aux vaccins. Les effets secondaires sont difficilement acceptables par les populations lorsqu'il s'agit d'un produit à visée préventive.

1.4 Forces de l'industrie du vaccin

Rapport coût/efficacité des vaccins largement prouvé

Des études de recherches commanditées par la banque mondiale et d'autres agences indépendantes, ont démontré que parmi les interventions dont nous disposons actuellement, la vaccination est l'une des plus rentables en termes de coût-efficacité. Ces études démontrent aussi que l'amélioration de la santé est un déterminant majeur pour la réduction de la pauvreté et la promotion du développement national⁵.

⁵ Wittet S, Aston R. *Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence.* Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv. 2000.

Un fort retour sur investissement

Le facteur clé de succès de la vaccination réside en son taux de couverture. Suffisant, il permet de maîtriser la maladie. Il est donc dépendant des financements publics et privés, de la volonté des autorités compétentes, des processus de pharmacovigilance et de l'épidémiologie.

Les vaccins ont la capacité de devenir des « blockbusters », c'est à dire de dégager plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaire (Ex de Sanofi Aventis et du vaccin contre la grippe en 2009). Le Prevenar (vaccin contre le pneumocoque conjugué) de Wyeth a atteint les 1.5 Milliards de dollars en 2005⁶ et 3 milliards de dollars en 2008⁷. Le Gardasil (vaccin contre le cancer du col de l'utérus) de Merck en est un autre exemple avec des ventes atteignant les 2.8 milliards de dollars⁸. D'autres vaccins ont eu des potentiels de « blockbuster » comme ceux contre le Rotavirus de GSK ou Merck.

Le coût de l'ensemble des vaccins pour un enfant et par année a largement augmenté, du aux augmentations des prix des vaccins (résultante du prix de l'innovation) et au nombre de programmes de vaccination existants. Exemple aux USA : prix cumulé de 6 ans de vaccins pour un enfant est passé de 10\$ en 1980 à 400\$ en 2001.

Oligopole fortement concentré

Ce marché est mené par un groupe de cinq multinationales qui se partagent 95 % du marché mondial : Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, Merck&co, Novartis, Pfizer (qui a racheté Whyeth en janvier 2011). Trois autres laboratoires se partagent les 5% restants, ils sont installés en Chine et en Inde mais visent essentiellement le marché local.

La concurrence est très faible voire inexistante, il faut un savoir faire et des usines spécifiques pour fabriquer un vaccin, ce qui limitent fortement la concurrence. L'Europe assure 90% de la production mondiale et les deux tiers de cette production sont redistribués dans les pays en développement.

⁶ Pasternak A, Sabow A, Jones C. *Structural Shift, promising yet challenging New Markets for Vaccines*. Olivier Wymann, Health and Science 2006.

⁷ *World vaccines Market 2008-2013 : Future Forecast, Critical Trends and Developments*. Renub Research. Avril 2009.

⁸ *The global Vaccines Market 2008-2023*. Visiongain 2008.

Pas de génériques

Ces vaccins issus de la biotechnologie sont très difficiles à générer car il faut un savoir faire très pointu. Le brevet ne porte pas sur la souche mais sur le procédé industriel, ce qui rend difficile le développement de biosimilaire. De plus le temps entre le début de la production et la mise sur le marché est très longue car nécessite d'importants contrôles qualité.

Pipeline diversifié

L'industrie du vaccin investie de plus en plus en recherche et développement, plus de 150 nouveaux vaccins sont à l'étude dans le monde.

Les 5 acteurs de la pharma ont plusieurs produits dans leur pipeline: technologies innovantes pour GSK (nouveaux systèmes d'adjuvants : augmentent l'immunogénicité, diminuent la dose d'antigène nécessaire et prolongent la durée vaccinale), et le vaccin contre la malaria. Novartis dans la course du vaccin anti-tabac, Sanofi Pasteur avec le vaccin contre la dengue, contre le VIH et contre l'acné.

Une nouvelle ligne de vaccins thérapeutiques pourrait bien voir le jour dans quelques années : En 2007, une quinzaine de vaccins en phase III étaient en cours pour des pathologies encore non traitées comme le cancer. Si le vaccin est connu comme moyen de prévention, il se pourrait bien qu'il devienne aussi curatif.

1.5 Faiblesses de l'industrie du vaccin

L'innovation a un coût et pas des moindres

Les investissements en R&D, les processus de production, les nombreux essais cliniques et les contraintes réglementaires actuelles représentent un fort investissement à rentabiliser pour les industries de santé. Les risques pris par les producteurs de vaccins pendant les années de R&D sont importants : les équipements sophistiqués et les savoirs faire très pointus

impliquent de nouer des liens avec des entreprises innovantes (partenariats privés/publics). La R&D représente plus de 20% du chiffre d'affaire des laboratoires pharmaceutiques⁹.

Le « time to market » est long

Le temps de mise sur le marché des vaccins est plus long que pour les produits classiques. Les essais cliniques nécessitent d'importants effectifs et les effets indésirables sont très peu tolérés. De plus, les réglementations sont drastiques et imposent des contrôles de sécurité et d'efficacité. Le temps de production est très long aussi (18 mois à 2ans) car il nécessite d'importants contrôles qualité.

Nécessité de convaincre les gouvernements, répondre aux appels d'offres

Pour que les vaccins soient commercialisés en masse, il faut qu'ils soient remboursés. Les industries doivent donc prouver la valeur ajoutée de leurs vaccins aux gouvernements, aux assurances privées et négocier un prix satisfaisant pour l'entreprise et qui est supportable pour les payeurs. Elle doivent répondre aux appels d'offres pour le marché public et donc faire face à la concurrence.

2 SPECIFICITE MARKETING DU MARCHÉ DES VACCINS

2.1 Cycle de vie du vaccin

Le cycle de vie d'un produit pharmaceutique représente une courbe de Gauss, et chaque phase du cycle à ses caractéristiques qui lui sont propres (Figure 2). Le retour sur investissement n'est visible que quelques années après le lancement, facteur que les entreprises tendent à accélérer. Leur but étant d'obtenir un retour sur investissement le plus rapidement possible.

⁹ Canasse S. *Vaccins : des enjeux sanitaires, économiques et stratégiques*. Carnet de santé. Juin 2010. Disponible en ligne : URL : <http://www.carnetsdesante.fr/Vaccins-des-enjeux-sanitaires>

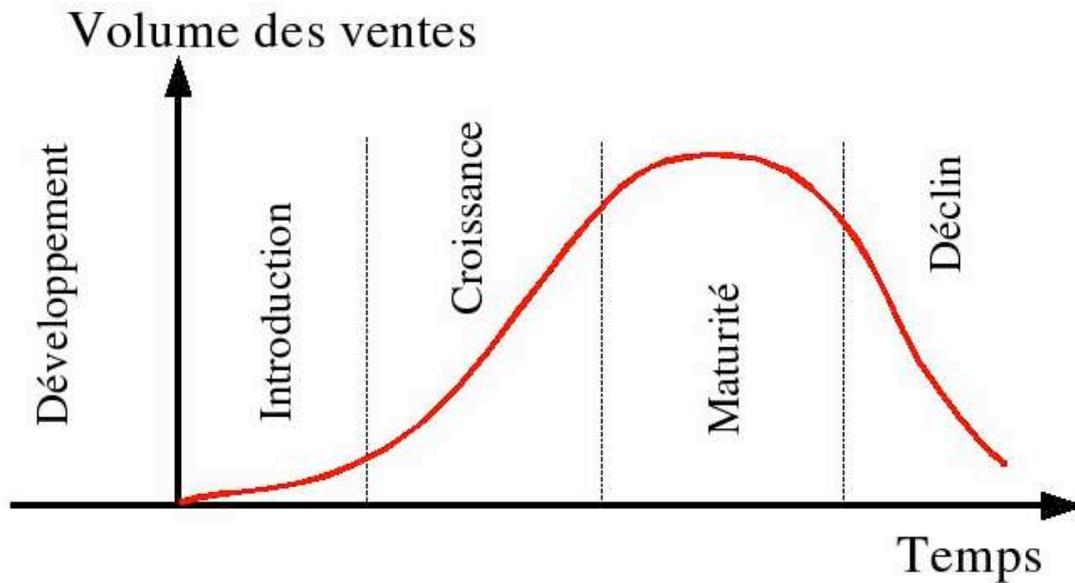


FIGURE 2 : Cycle de vie du vaccin (source : URL : <http://technoblogtroisième.unblog.fr>)

- *La phase d'introduction*: Elle est caractérisée par une croissance faible due à l'introduction progressive du produit sur le marché.
- *La phase de croissance* : La pente de la courbe en volume est maximale, c'est au court de cette période que les ventes augmentent rapidement et considérablement. Le produit commence à rapporter en termes de bénéfices pour l'entreprise.
- *La Phase de maturité* : Cette phase est caractérisée par un ralentissement des ventes en volume. En revanche, c'est à ce moment que le produit génère le plus grand retour sur investissement.
- *La phase de déclin* : Le volume de vente chute.

Cette représentation en cloche du cycle de vie d'un médicament est encore plus accentuée pour un vaccin visant une maladie endémique. Durant la phase de croissance, les ventes de volumes de doses sont considérables, puis la phase de maturité est très courte. Lorsque les campagnes de vaccination (vaccination de masse) sont passées, les ventes diminuent énormément pour ne représenter qu'un faible volume et s'ensuit très rapidement la phase de déclin.

2.2 Spécificité du marketing des vaccins dans les PED

Dans l'industrie du vaccin on parle de matrice des 4A¹⁰. Cette matrice doit donc être optimisée pour optimiser les ventes du vaccin. Les 4A signifient : Acceptability, Availability, Accessibility, Affordability.

2.2.1 Acceptability : Acceptabilité

Il faut tout d'abord que le produit soit acceptable technologiquement, économiquement et socialement par les pays. Acceptable en termes d'efficacité, de sécurité et de tolérance, il doit pencher en faveur des bénéfices dans la balance bénéfice/risque.

Importance de la pré-qualification OMS

La pré-qualification OMS permet aux pays concernés de produire des vaccins et de les vendre à d'autres pays.

2.2.2 Availability : Disponibilité

Pour répondre aux besoins des populations, le produit doit être disponible quand on en a besoin, même en cas de pandémie. Il doit donc pouvoir être stocké et exporté.

La disponibilité est soumise aux règles de propriété industrielle

L'entreprise découvrant un nouveau vaccin va le breveter et il ne pourra donc pas être réalisable par une autre entreprise avant la fin du brevet, ce qui empêche aux producteurs locaux de mettre à disposition le même vaccin à un coût moindre. La propriété intellectuelle favorise donc l'innovation mais pas l'accès à la vaccination.

La R&D des laboratoires pharmaceutiques ne privilégie pas les pays pauvres

Un concept historique guidé par deux éléments : Le marché privé, au sein des économies de marché, est guidé par sa recherche de maximisation de ROI (retour sur investissements). Les

¹⁰ Mahoney RT, Krattiger A, Clemens JD, Curtiss R 3rd. *The introduction of new vaccine into developing countries. IV : Global access strategy.* Vaccine. Mai 2007, 16;25(20):4003-11.

pays générant le plus de marge sont les pays développés, c'est pourquoi la recherche est guidée par ces pays au détriment des pays pauvres (ceux qui en ont peut-être le plus besoin). Le second élément, le secteur public, a vocation de santé publique et d'égalité au soin. C'est dans un contexte plus démocratique que le secteur public se penche d'avantage sur la qualité de la condition humaine et donc sur les pays pauvres¹¹. Cette divergence d'intérêt ne penche pas en faveur de la mise à disposition de nouveaux vaccins destinés aux pays en développement.

Des partenariats publics/privés se créent afin de cibler des enjeux de santé publique nécessaires aux pays en voie de développement et de diminuer les coûts de production et de temps investis par les industries pharmaceutiques. Ces financements se font en amont de la recherche (appelé push), comme des partenariats de développement de produit. D'autres se font en aval (pull) pour inciter l'industrie pharmaceutique à investir dans le développement de produits répondant aux attentes des pays en voie de développement (ex d'un engagement de garantie de marché par GAVI¹²).

Le manque d'information et de motivation des gouvernements

Il est important que les gouvernements aient accès à l'information nécessaire avant d'allouer leurs ressources, cependant, ce n'est pas toujours le cas (ex : de rotavirus et pneumocoques). Les décideurs ont besoin de connaître le fardeau de la maladie pour guider leurs choix de distribution d'allocations.

De plus la vaccination peut être victime de son propre succès : si les décideurs pensent que le programme a atteint ses objectifs, il peut être amené à stopper cette vaccination. Alors que la vaccination nécessite beaucoup de soin et d'entretien des systèmes de vaccination, sans quoi ils se détériorent entraînant des diminutions de couverture vaccinale dans certaines parties du monde¹³.

¹¹ Mahoney RT, Pablos-Mendez A, Ramachandran, S: *The introduction of new vaccines into developing countries. The role of intellectual property.* Vaccine 22. 2004. 786-792.

¹² Jones A, Wilson P. *Vaccins : Etats des lieux de l'accès dans les pays en développement et de la recherche.* OXFAM international. 21 Dec. 2010

¹³ Wittet S, Aston R. *Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence.* Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv. 2000.

2.2.3 Accessibility : Accessibilité

Le vaccin doit être accessible pour les patients, dans des endroits où les patients peuvent venir le récupérer, ou se faire vacciner (ex : dispensaire de proximité). Cependant le manque de ressources nécessaires comme la faiblesse des infrastructures, de prestation des services peuvent être des obstacles importants à la vaccination¹⁴. Néanmoins le facteur limitant la vaccination est le respect de la chaîne du froid que nécessite ces vaccins, même dans les zones très isolées. Ce qui implique un contrôle important de la chaîne du froid.

*La disponibilité des vaccins est guidée par leurs financements*¹⁵

Il persiste une inégalité face à la mise à disposition des vaccins entre les pays développés et en voie de développement, mais aussi entre pays en voie de développement eux mêmes. Les 6 vaccins (tuberculose, polio, diphtérie, tétanos, pertussis, rougeole) sont disponibles dans quasiment tous les pays. Ils font partie du programme EPI (programme immunisation infantile). En revanche, les nouveaux vaccins comme Hib, hépatite B, rubéole, oreillons, ne sont pas disponibles au quatre coin de la planète.

L'inégalité de l'allocation des ressources est un frein majeur à la vaccination. Aux Etats unis pour un GNP (growth national income), en 1998 à 7.5\$ trillion, l'allocation pour les vaccins pédiatriques représentait 0,035% de ce GNP. Alors que pour les pays en voie de développement, pour un GNP de 3000\$, 0,13% était alloué aux services d'immunisation¹⁶. Pourtant ce sont les pays en voie de développement qui en ont souvent le plus besoin.

2.2.4 Affordability : Abordable

Le vaccin doit être abordable pour les payeurs (utilisateurs finaux ou institutions qui les paient).

¹⁴ Wittet S, Aston R. *Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence*. Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv. 2000.

¹⁵ Mahoney RT, Ramachandran S, Xu Z. *The introduction of new vaccines into developing countries II. Vaccine financing*. Vaccine 2665-2635. 2000.

Importance de GAVI : Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination

Dans les pays en voie de développement, le prix est un réel problème car il empêche l'accès des patients à de nombreux vaccins. L'alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI : Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation) a été fondée en 2000 dans le but d'améliorer l'accès des vaccins aux enfants dans les pays les plus démunis¹⁷. Elle a comme membre : l'UNICEF (United Nations Children's Fund), L'OMS (organisation mondiale de la santé), la banque mondiale, le programme Bill et Melinda Gates pour les vaccins de l'enfance, la fondation Rockefeller et en partenariat avec les gouvernements et l'industrie pharmaceutique. Cette alliance permet à de nombreux pays d'avoir accès aux 6 vaccins de bases, plus Hepatites B et haemophilus influenzae (hib). Elle tente d'introduire de nouveaux vaccins comme rotavirus et pneumo. En revanche, face à une baisse importante de financements auxquels fait face GAVI, il sera difficile de parvenir à ces objectifs sans diminution des prix des vaccins ainsi qu'une nouvelle impulsion financière¹⁸. Les entreprises du médicament adoptent donc une politique de prix différenciés pour fournir les vaccins à prix réduits à GAVI.

Situation des pays a revenus intermédiaires

Les pays intermédiaires sont confrontés à un double défi financier : il ne peuvent pas bénéficier de GAVI car destinés au pays les plus démunis, mais n'ont pas de quoi financer eux-mêmes tous les vaccins disponibles (car n'ont pas des prix aussi bas que ceux que négocie GAVI). Il se pose donc un problème d'accès aux soins majeurs dans ces pays. La libre concurrence sur les marchés par des fournisseurs émergents est la clé pour réduire considérablement les prix et permettre un meilleur accès aux vaccins. Mais se pose des

¹⁷ Wittet S, Aston R. *Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence.* Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv. 2000.

¹⁸ Wittet S, Aston R. *Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence.* Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv. 2000.

problèmes de savoir faire, de transfert de technologie pour produire des vaccins innovants et d'impossibilité de vaccins génériques¹⁹.

L'organisation Panaméricaine de la santé (OPS ou PAHO), un mécanisme d'achats groupés utilisé par la plupart des pays de la région latino-Américaine, bénéficie de prix supérieurs à l'UNICEF pour GAVI. Elle réclame des prix équivalents et non des prix supérieurs sous prétexte que les pays concernés ont des revenus plus importants.

Le prix, résultante de l'offre et de la demande

Le marché des vaccins est souvent contrôlé par une entreprise novatrice, dont le monopole est assuré pour une longue période. Cette absence de concurrence permet donc aux entreprises de fixer des prix élevés. Cependant ce pouvoir est équilibré par l'influence des acheteurs du secteur public et en particuliers par des mécanismes d'achat groupé (UNICEF, PAHO). De plus les achats négociés avec GAVI par exemple permettent d'envisager une diminution des prix contrebalançant les investissements souvent considérables (infrastructure, R&D, réglementaire).

Le mécanisme de prix différencié est largement utilisé pour répondre à la demande et aux possibilités des pays tout en conservant une marge importante pour l'entreprise (prix différent selon le revenu national).

La concurrence locale pour diminuer les prix

Le moyen le plus efficace pour diminuer les prix reste de développer le marché local, moins couteux. La concurrence est le seul moteur de diminution des prix. Mais le manque de savoir faire, l'utilisation de technologies couteuses empêchent les producteurs locaux de se développer.

¹⁹ Wittet S, Aston R. *Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence.* Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv. 2000.

2.3 Le marketing support selon les phases de développement

Une étude menée par Best practices LLC auprès des compagnies pharmaceutiques telles que Abbott ; Amgen, Astrazeneca, Aventis, Bayer et d'autres a permis de mettre en évidence l'importance de certaines activités marketing à des moments du cycle de développement d'un produit.

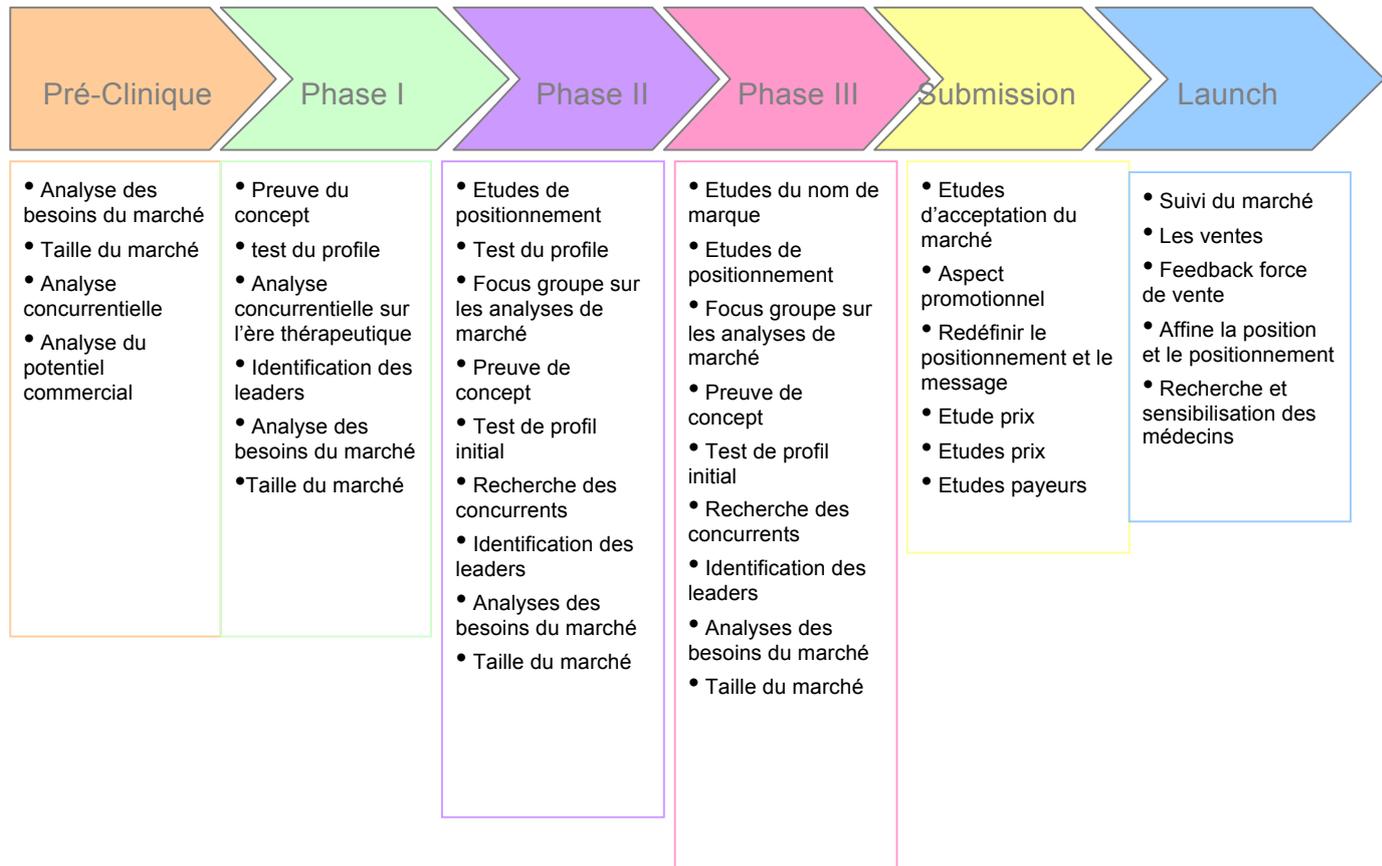


FIGURE 3 : Activités marketing pendant les différents stades cliniques (source Best Practice LLC)

On observe donc qu'en phase pré-clinique, les études de marché et les analyses économiques sont primordiales, alors qu'en Phase I, ce sont des activités plus spécifiques liées au produit ainsi que des analyses concurrentielles (figure 3). En phase II, les entreprises cherchent d'avantage à mettre en place la stratégie en recherchant le potentiel du produit : positionnement, avantage concurrentiel, profil produit. En phase III, les activités commerciales s'intensifient pour affiner la stratégie : nom de marque, positionnement, packaging, stratégie promotionnelle²⁰.

Problématique

L'objectif de cette étude est de répondre à la problématique suivante :

« Quelle stratégie marketing définir pour relever les challenges du lancement d'un vaccin contre la Dengue ».

Pour ce faire, cette étude débutera par une présentation de la maladie, du virus et de sa transmission.

On ne peut définir de stratégie de lancement de produit sans en étudier les enjeux. C'est pourquoi cette thèse se poursuivra par une analyse des différents challenges à relever pour lancer ce nouveau vaccin sur le marché.

Pour optimiser la mise en place de la stratégie, une analyse de deux lancements récents de vaccins (Rotarix® et Gardasil®) sera présentée. Elle sera suivie d'une discussion sur la stratégie de lancement possible du vaccin contre la dengue.

Enfin, nous ne sommes qu'au commencement d'une vaccination dédiée principalement aux pays en voie de développement et ce cas de la dengue permettra donc une ouverture sur les recommandations possibles pour lancer un vaccin dans les pays non industrialisés de façon plus générale.

Chapitre 2 : La Dengue,

Une maladie tropicale transmise par
un simple moustique

La dengue est appelée « grippe tropicale » depuis le XVIIIème siècle. Mentionné à Zanzibar dès 1823, le terme dengue serait d'origine africaine et décrirait les crampes douloureuses caractéristiques de l'affection. Les Américains ont longtemps utilisé l'expression « breakbone fever » et les Britanniques « dandy fever », avant que le terme définitif de dengue ne soit inscrit, en 1869, à la nomenclature du Royal College des médecins de Londres²¹. La dengue est une maladie causée par un arbovirus appartenant à la famille des Flaviviridae, laquelle comprend également le virus de la Fièvre jaune et le virus du Nil Occidental²². Il existe 4 sérotypes ou types de virus de la dengue (DEN1, DEN2, DEN3 et DEN4). L'infection par l'un de ces quatre types viraux induit la production d'anticorps protecteurs, a priori à vie, contre le type infectant mais pas contre les trois autres.

1. LE VIRUS RESPONSABLE DE LA DENGUE

1.1. *Un virus à ARN*²³

Propriété physicochimique du virion

Le virus de la dengue, comme tous les virus Flavivirus, est un virus à ARN+ simple brin, entouré d'une nucléocapside icosaédrique ou isométrique d'environ 30 nm de diamètre. Cette dernière est entourée d'une enveloppe lipidique de 10nm, dans laquelle sont ancrées deux glycoprotéines structurales virales, la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de membrane (M). Le virion complet mesure donc 50nm de diamètre (figure 4).

Génome ARN

Le génome de la dengue est un ARN monocaténaire, linéaire de polarité positive de 11kilobases. Il contient 2 régions non codantes aux extrémités : L'extrémité 5' est « coiffée » mais l'extrémité 3' ne contient aucune queue poly A (figure 5). Il n'a qu'une seule grille de lecture, laquelle code pour une protéine unique. Il code pour des protéines

²¹ *De la dengue et de ses vecteurs*. Institut Louis Maladre. 17 sept. 2008. Disponible en ligne : <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>

²² *De la dengue et de ses vecteurs*. Institut Louis Maladre. 17 sept. 2008. Disponible en ligne : <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>

²³ Henchal EA, Putnak JR. *The Dengue Viruses*. Clinical microbiology reviews, Oct. 1990, Vol 3, N°4.

structurales : protéines C (nucléocapside), protéine M (membrane) et protéine E (Enveloppe) ; et 7 protéines non structurales (NS1, NS2a, NS 2b NS3, NS4a, NS4b, NS5). Le rôle des protéines structurales est encore peu connu, NS1 pourrait avoir une activité immunologique car les cellules infectées l'expriment à la surface. De plus, NS3 et NS5 pourraient être impliquées dans la réplication de l'ARN grâce à leur activité protéase (NS1) et ARN polymérase (NS5). (Voire annexe pour la réplication du virus (Annexe1).

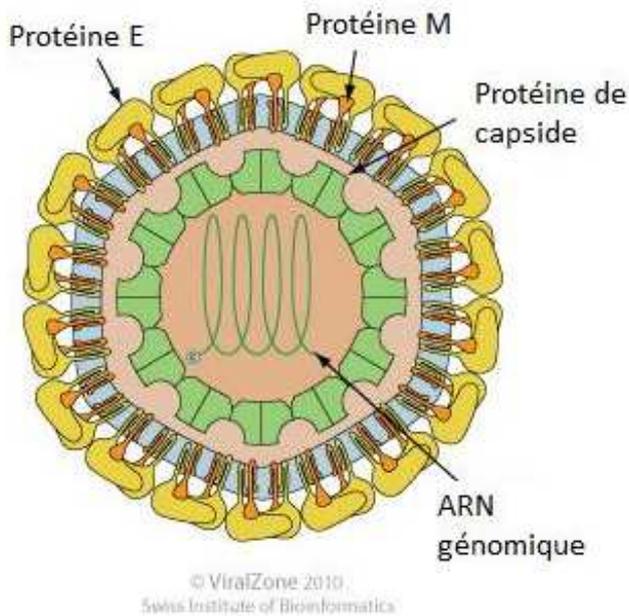


FIGURE 4: Structure du Virus de la dengue (source Virus Pathogen Resource)²⁴

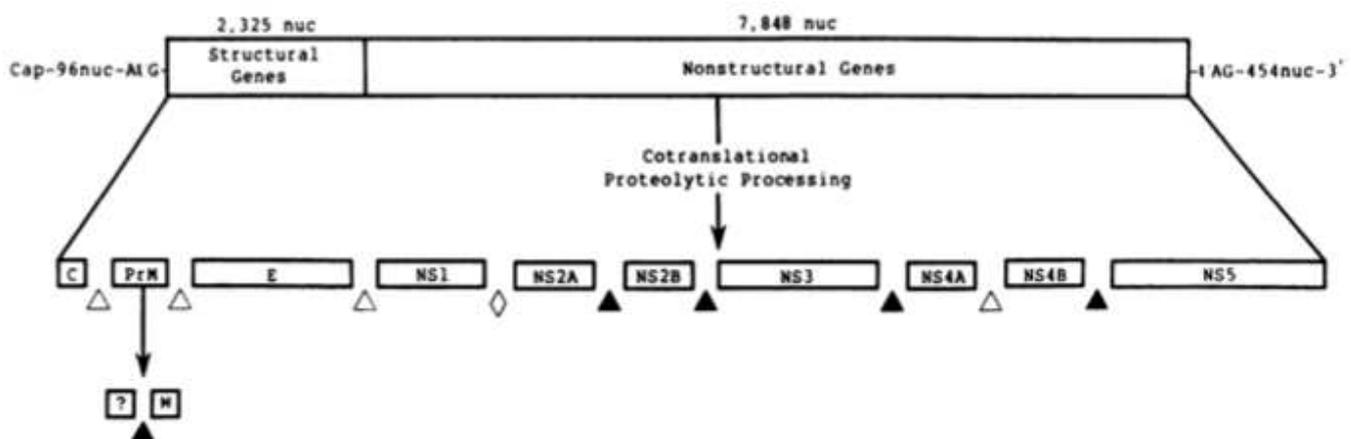


FIGURE 5: Génome du virus de la dengue (Clinical microbiology reviews)²⁵

²⁴ Dengue Virus. Virus Pathogen Resource. 9 Nov. 2011. Disponible en ligne : URL : http://www.viprbrc.org/brc/home.do?decorator=flavi_dengue

1.2. Le Moustique *Aedes* responsable de la transmission du virus

1.2.1. *Aedes* comme vecteur de la Dengue

Le vecteur de la dengue est le moustique *Aedes*, originaire d'Afrique, il est largement rependu dans les zones inter-tropicales de tous les continents et reste capable de recoloniser des zones où il a été éradiqué (ex de l'Europe méditerranéenne). Il existe différentes espèces : *Aedes aegypti*, mais également *Aedes albopictus* et, en Polynésie française, *Aedes polynesiensis*. *Aedes* est un moustique essentiellement urbain, sa prolifération a suivi l'expansion des infrastructures humaines et l'accroissement des densités de population. *Aedes* se reproduit dans l'environnement humain, en particulier dans des gîtes d'eaux domestiques et a développé une forte préférence à piquer l'être humain. *Ae. aegypti* et *Ae. polynesiensis* sont des moustiques diurnes piquant essentiellement le jour.

1.2.2. Un cycle de transmission entre le moustique et l'homme

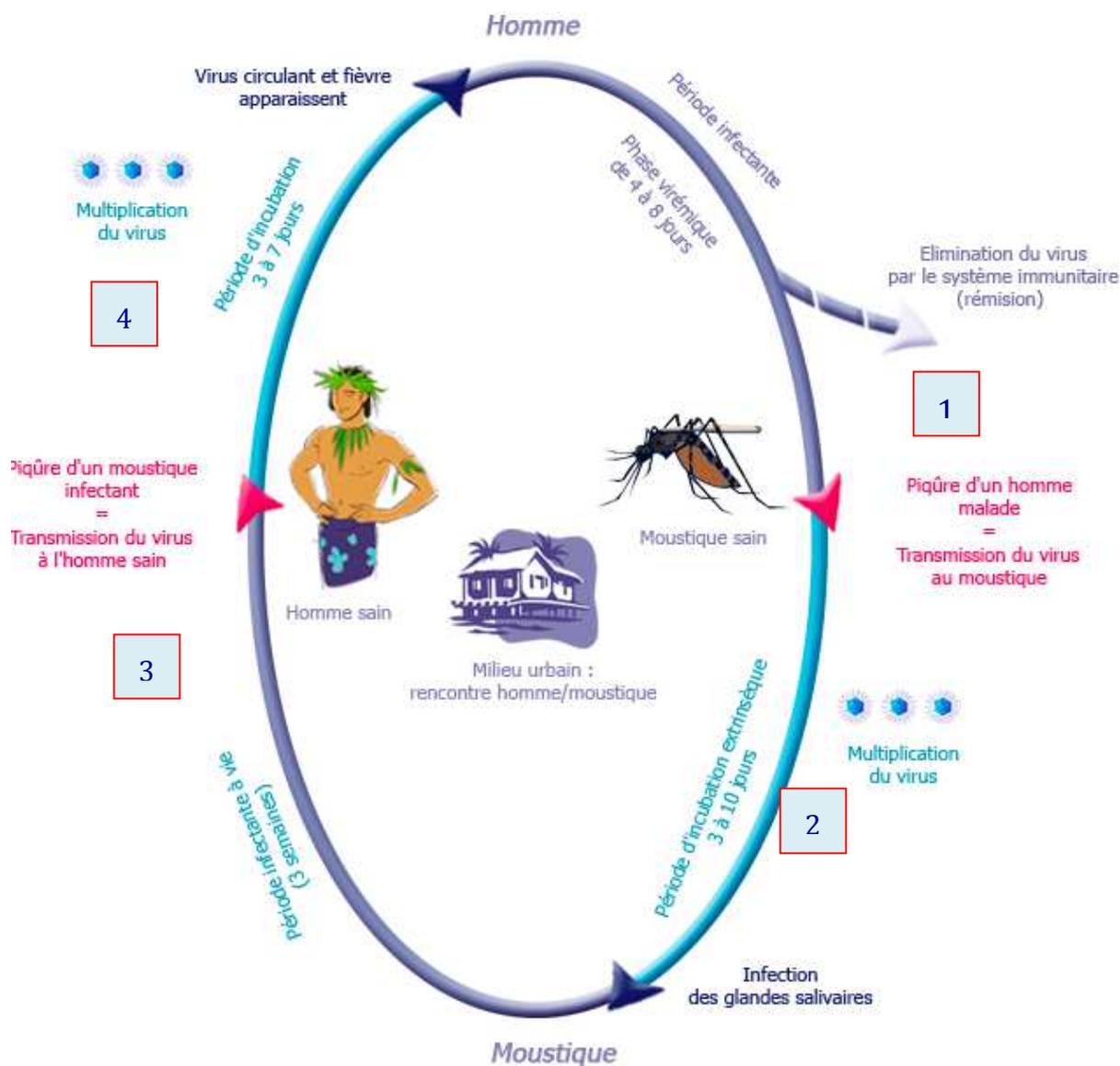
On peut considérer que malgré la possibilité d'infection d'espèces primates (cycles selvatiques en Afrique, en Asie et récemment détecté en Amérique latine)²⁶, le seul réservoir naturel du virus demeure l'homme. Ce sont les hommes qui, de part leurs déplacements, assurent la dissémination du virus et la propagation des épidémies²⁷.

La transmission du virus se fait de l'homme infecté au moustique, puis du moustique infecté à l'homme. Cependant, seules les femelles piquent, puisque l'ingestion de repas sanguin est indispensable à la maturation des œufs fécondés.

²⁵ Henchal EA, Putnak JR. *The Dengue Viruses*. Clinical microbiology reviews, Oct. 1990, Vol 3, N°4.

²⁶ *Stratégie de diagnostic biologique de la dengue*. Haut conseil de la santé publique. Janv. 2011

²⁷ *La Dengue*, CNRS. Disponible en ligne, URL : <http://ethique.ipbs.fr/dengue.pdf>



1. Infection du moustique par piqure d'un homme malade (en phase virémique)
2. Multiplication du virus dans les tissus du moustique et passage dans les glandes salivaires
3. Transmission du virus à un autre homme sain lors d'un nouveau repas sanguin
4. Multiplication du virus chez l'homme

FIGURE 6: Transmission du virus de la dengue (source : Institut Louis Maladre)

On peut néanmoins observer une transmission verticale du virus de la dengue : Capacité des femelles moustiques infectées à transmettre le virus à leur descendance. Des études récentes ont démontré, que la transmission verticale du virus de la dengue peut persister sur plusieurs générations et que les femelles *Ae. aegypti* infectées par voie transovarienne sont infectantes²⁸.

²⁸ *De la dengue et de ses vecteurs*. Institut Louis Maladre. 17 sept. 2008. Disponible en ligne : <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>

2. LA DENGUE COMME MALADIE

2.1. *De la dengue asymptomatique à la dengue hémorragique*

Le spectre de la maladie associée à l'infection au virus de la dengue est très variable, allant d'une infection non apparente à des manifestations cliniques incluant une maladie fébrile non spécifique, la dengue classique, la dengue hémorragique avec ou sans syndrome de choc et d'autres syndromes inhabituels, comme l'encéphalopathie et l'insuffisance hépatique fulminante²⁹.

2.1.1. La forme habituelle « La dengue classique » (FD)

Elle est non dangereuse mais peut s'avérer invalidante. Elle apparaît après une période d'incubation de 4-7 jours et reste dans la plus part des cas asymptomatiques ou pauci symptomatiques³⁰.

Les symptômes sont similaires à ceux d'une grosse grippe³¹ :

- forte fièvre (le plus souvent >39°C, pouvant atteindre 40°C- 41°C) de début brutal)
- Céphalées frontales intenses
- une éruption maculo-papulaire qui survient de façon inconstante, affectant le tronc et s'étendant vers le visage et les extrémités
- Des signes digestifs (Nausées, vomissements)
- Douleurs articulaires et musculaires (particulièrement au niveau des lombaires). Des douleurs retro orbitaires,
- Une asthénie

Ces symptômes peuvent s'accompagner de petites hémorragies conjonctivales, de saignements du nez ou d'ecchymoses. Sous sa forme simple, la dengue n'est pas très dangereuse et guérit spontanément en une dizaine de jours. S'ensuit parfois une longue convalescence car une fatigue importante peut être ressentie plusieurs semaines, voire

²⁹ S. Schofield. *Déclaration sur la Dengue - Relevé des maladies transmissibles au Canada*. Agence de la santé publique du Canada. Avril 2009, vol 35, DCC-2

³⁰ *La Dengue*, Medqual. Août 2011. Disponible en ligne URL : http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/1CLINIQUE_GERME/Arbovirose%20algeruptive/787-DENGUE-2011.pdf

³¹ S. Schofield. *Déclaration sur la Dengue - Relevé des maladies transmissibles au Canada*. Agence de la santé publique du Canada. Avril 2009, vol 35, DCC-2

plusieurs mois après la guérison. Mais celle-ci peut très bien être rapide, totale et sans séquelles.

2.1.2. La forme sévère « La Dengue hémorragique» (FDH)

Dans 1% des cas, la fièvre classique peut se compliquer en dengue hémorragique. La fièvre persiste et des symptômes hémorragiques apparaissent dus à une baisse importante des plaquettes dans le sang et à une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins :

- hémorragies gingivales
- hémorragies gastro-intestinales
- hémorragies cutanées
- Hémorragies cérébrales.

Une rougeur du visage est généralement observée. Il peut y avoir du sang dans les vomissements et dans les selles. Des pétéchies, de petites taches rouges, peuvent apparaître à la surface de la peau³². La FDH peut être classée en différents grades (figure).

Les formes graves sont le plus souvent reconnues chez des enfants de moins de 15 ans et après 3 à 7 jours d'infections (figure 7). Une dengue hémorragique peut être retrouvée dans certains cas et la létalité est en moyenne de 2.5% (20000 mort par an) et peut aller jusqu'à 20% en cas de non prise en charge adéquate³³.

La dengue hémorragique avec syndrome de choc hypovolémique

La dengue hémorragique peut s'accompagner, dans 1% des cas, d'un choc hypovolémique, dû à la perte et au manque de sang dans le corps. La pression sanguine s'effondre à cause du manque de liquide circulant dans le corps.

Le choc hypovolémique se manifeste par :

- Un refroidissement,
- Une moiteur de la peau et un pouls imperceptible.

Si le patient n'est pas rapidement mis sous perfusion, il risque la mort en quelques heures.

³² *Dengue*, Maladie tropicale, Medipedia, 28 oct. 2010. Disponible en ligne
URL :http://fr.medipedia.be/maladies-tropicales/dengue/articles_definition-dengue_579

³³ *La Dengue*, Medqual. Août 2011. Disponible en ligne URL :
http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/1CLINIQUE_GERME/Arbovirose%20algeruptive/787-DENGUE-2011.pdf

Autres manifestations possibles

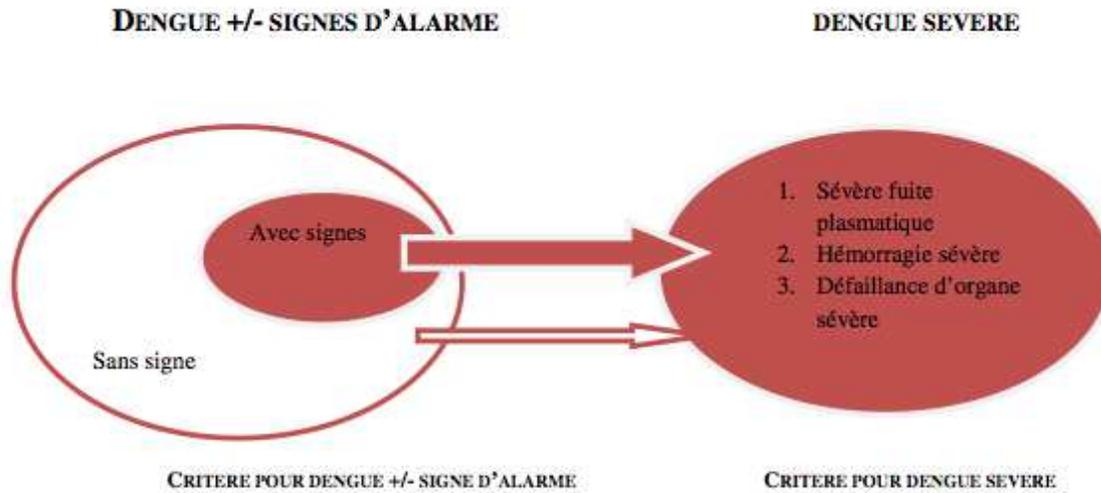
D'autres manifestations apparaissent dans les formes graves, notamment des signes neurologiques (convulsions, parésies spastiques, altération de l'état de conscience) et des manifestations viscérales (myocardites graves, rhabdomyolyse, atteinte hépatique)³⁴.

Les facteurs de risques de la forme sévère

Les facteurs ayant une incidence positive sur la gravité de la maladie sont :

- Le sérotype du virus (DENV 1, 2, 3 sont plus susceptibles d'évoluer vers une forme sévère que DENV 4) et l'ordre dans lequel on a été contaminé par les différents serotypes en cas de récurrence (DENV 1 puis DENV 2 est l'enchaînement est le plus à risque).
- Les infections antérieures par d'autres sérotypes : le fait d'avoir souffert de la dengue augmente le risque de développer une forme sévère.
- La période entre la première infection et celle qui suit : plus les infections sont rapprochées, plus le risque est accru.
- L'âge et le génotype de la cellule hôte : les enfants de moins de 15 ans sont plus fragiles.

³⁴ *La Dengue*, Medqual. Août 2011. Disponible en ligne URL : http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/1CLINIQUE_GERME/Arbovirose%20algorithme/787-DENGUE-2011.pdf



- Dengue probable**
- Vivant/voyageant dans une région endémique.
- Fièvre et 2 symptômes parmi :
- Nausées, vomissement
 - Rash
 - Douleur
 - Test tourniquet positif
 - Leucopénie
 - Tout signe d'alarme.

- Signes d'alarme**
- Douleurs abdominales
 - Vomissements persistants
 - Signe clinique d'accumulation de liquide
 - Saignement des muqueuses
 - Léthargie, instabilité psychomotrice
 - Hypertrophie du foie > 2cm
 - Laboratoire : augmentation hct associé à une rapide diminution des plaquettes

- Fuite plasmatique sévère**
- Conduisant à :
- Choc
 - Accumulation de fluide avec détresse respiratoire.
- Saignement sévère** évalué par un clinicien
- Défaillance d'organe**
- Foie : ASAT/ALAT \geq 1000
 - SNC : troubles de la conscience
 - Cœur et autres organes.

Confirmation par laboratoire

FIGURE 7: Classification OMS des cas de Dengue (2009)

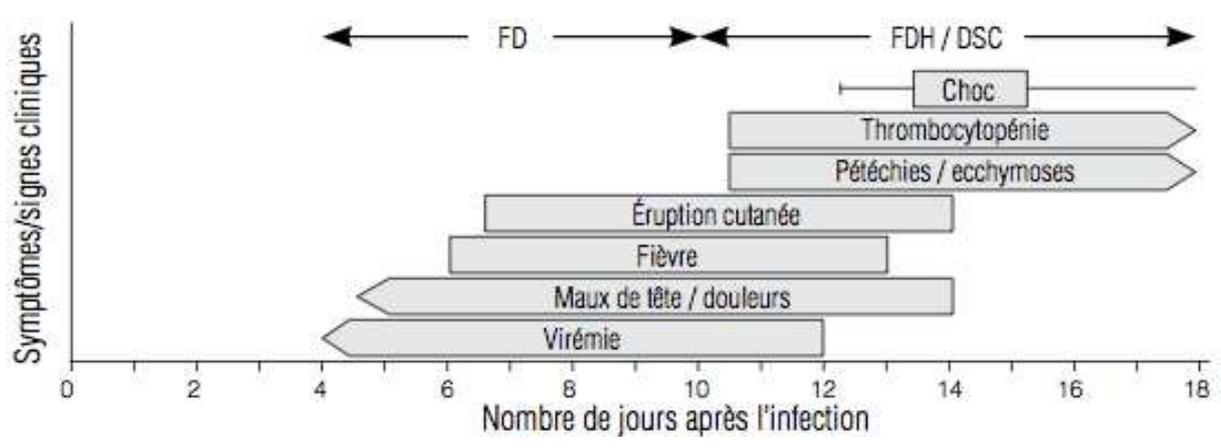


FIGURE 8 : Chronologie des symptômes de la dengue (source agence de la santé publique au Canada)

2.2. Le diagnostic

Au cours des épidémies, le risque est d'attribuer toute fièvre à la dengue et de méconnaître d'autres infections nécessitant un traitement spécifique urgent: paludisme, pyélonéphrite, méningite, pneumonie, péritonite, leptospirose, salmonellose (Figure 9). A l'inverse, devant les premiers cas, le risque est de ne pas évoquer le diagnostic.

Il est donc indispensable de confirmer ou d'infirmer un diagnostic de dengue pour adapter précocement la prise en charge en cas de dengue avérée, ou pour écarter le diagnostic de la dengue et ne pas passer à côté d'autres pathologies, ayant elles des traitements existants et efficaces.

<p>↳ A la phase fébrile :</p> <ul style="list-style-type: none">- Paludisme non compliqué- Primo-infection VIH- Virose aiguë exanthématique (rougeole, rubéole, MNI)- Autre arbovirose (Chikungunya,...)- Grippe
<p>↳ A la phase critique :</p> <ul style="list-style-type: none">- Paludisme grave- Gastro-entérite aiguë- Leptospirose- Salmonellose- Rickettsiose- Méningo-encéphalite (dont infections invasives à méningocoque)- Sepsis bactérien- Abdomen aigu (appendicite, cholécystite, perforation...)- Maladie de Kawasaki

FIGURE 9: Diagnostic différentiel de la dengue (source haut conseil de la santé publique)

En cas de suspicion clinique, le diagnostic peut être confirmé par des analyses biologiques qui peuvent être directes (détection du virus, de son génome ou d'antigènes viraux) ou indirectes (détection d'anticorps). La détection de l'antigène NS1 ou une détection par amplification génique (RT-PCR) semblent être intéressantes car elles permettent un diagnostic précoce (détails du diagnostic en annexe 2).

2.3. Aucun traitement contre la dengue

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement antiviral spécifique pour cette maladie, seuls des traitements symptomatiques sont utilisés³⁵ :

- Paracétamol
- Repos et réhydratation (boire beaucoup)
- Correction du choc hypovolémique.

L'automédication, surtout l'aspirine et les anti-inflammatoires sont à éviter pour éviter une hémorragie (la baisse du nombre de plaquette peut entraîner l'hémorragie).

Il est conseillé de surveiller l'évolution de la maladie et de consulter un médecin qui pourra prescrire une NFS (surveillance du taux de plaquettes) et une confirmation sérologique.

2.4. Lutter contre le moustique pour prévenir la maladie

Le moyen de prévention réside en la destruction du vecteur. Les gouvernements entreprennent des campagnes pour lutter contre la reproduction du vecteur et sa propagation internationale (figure 10). Il existe donc deux stratégies de lutte contre le vecteur qui sont complémentaires pour limiter la propagation du vecteur et donc de la maladie:

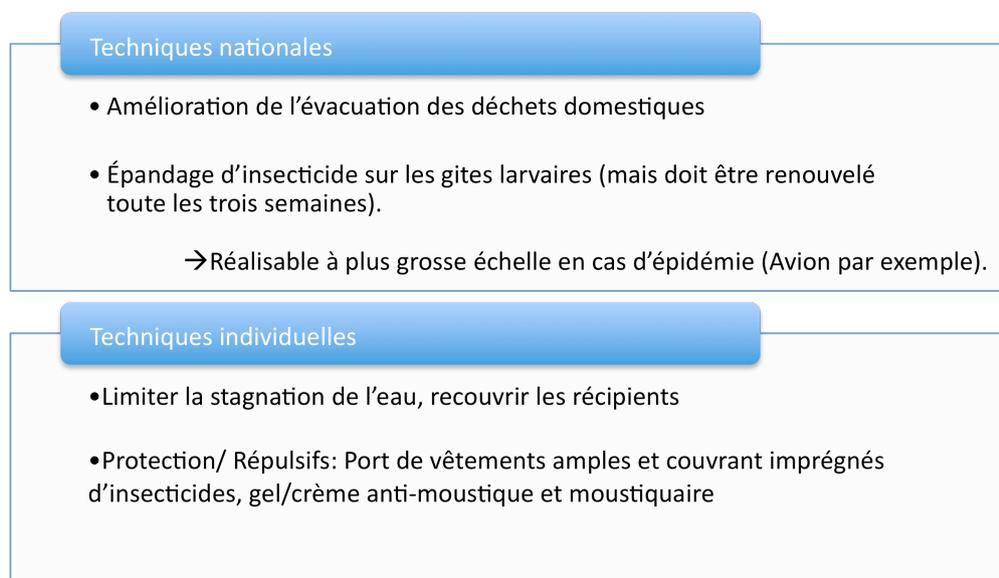


FIGURE 10 : Traitements et prévention contre la dengue

³⁵ *La dengue*. Institut de veille sanitaire, 29 Mai 2011. Disponible en ligne URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Les-vecteurs-de-la-dengue>

Chapitre 3 : Quels sont les challenges
du lancement du vaccin contre la
dengue

1. LE VACCIN, UN VÉRITABLE CHALLENGE SCIENTIFIQUE

Développer un vaccin contre la dengue est un véritable challenge : Pour être efficace il faut que le vaccin protège contre les quatre sérotypes du virus de la dengue.

Malgré les limites de la compréhension de la maladie et de celle des interactions entre le virus et le système immunitaire, de nombreux progrès ont été réalisés cette dernière décennie. Une gamme de différents vaccins est explorée, y compris les vaccins vivants atténués, vaccins à virus vivants recombinants, vaccins vivants et chimériques, l'ADN et vaccins sous-unitaires. Plusieurs vaccins sont actuellement à différents stades du développement clinique.

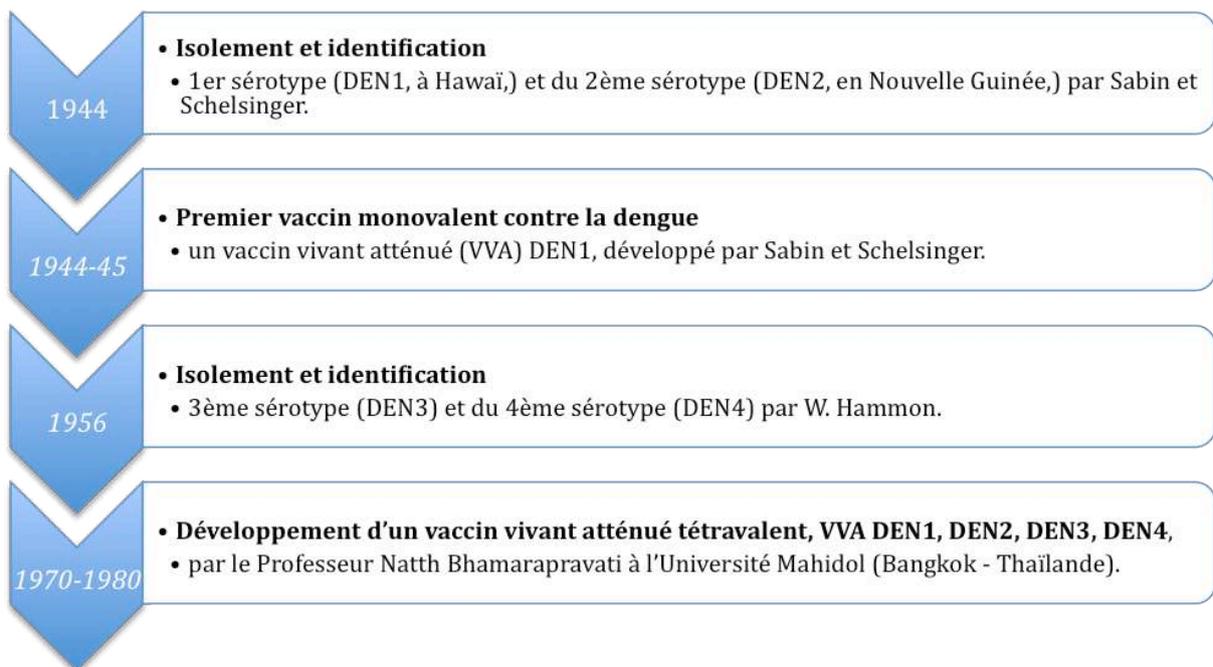
1.1. Sanofi Pasteur : Un vaccin vivant atténué

Le principal challenge des vaccins vivants atténués est d'obtenir une protection suffisante avec peu de doses et dans un délai relativement court.

1.1.1. La structure du vaccin

Un peu d'histoire³⁶

Des découvertes scientifiques...



...Aux Avancées de Sanofi Pasteur

³⁶ Le premier vaccin contre la dengue, pourrait bien changer la vie de millions d'individus, Sanofi Pasteur.

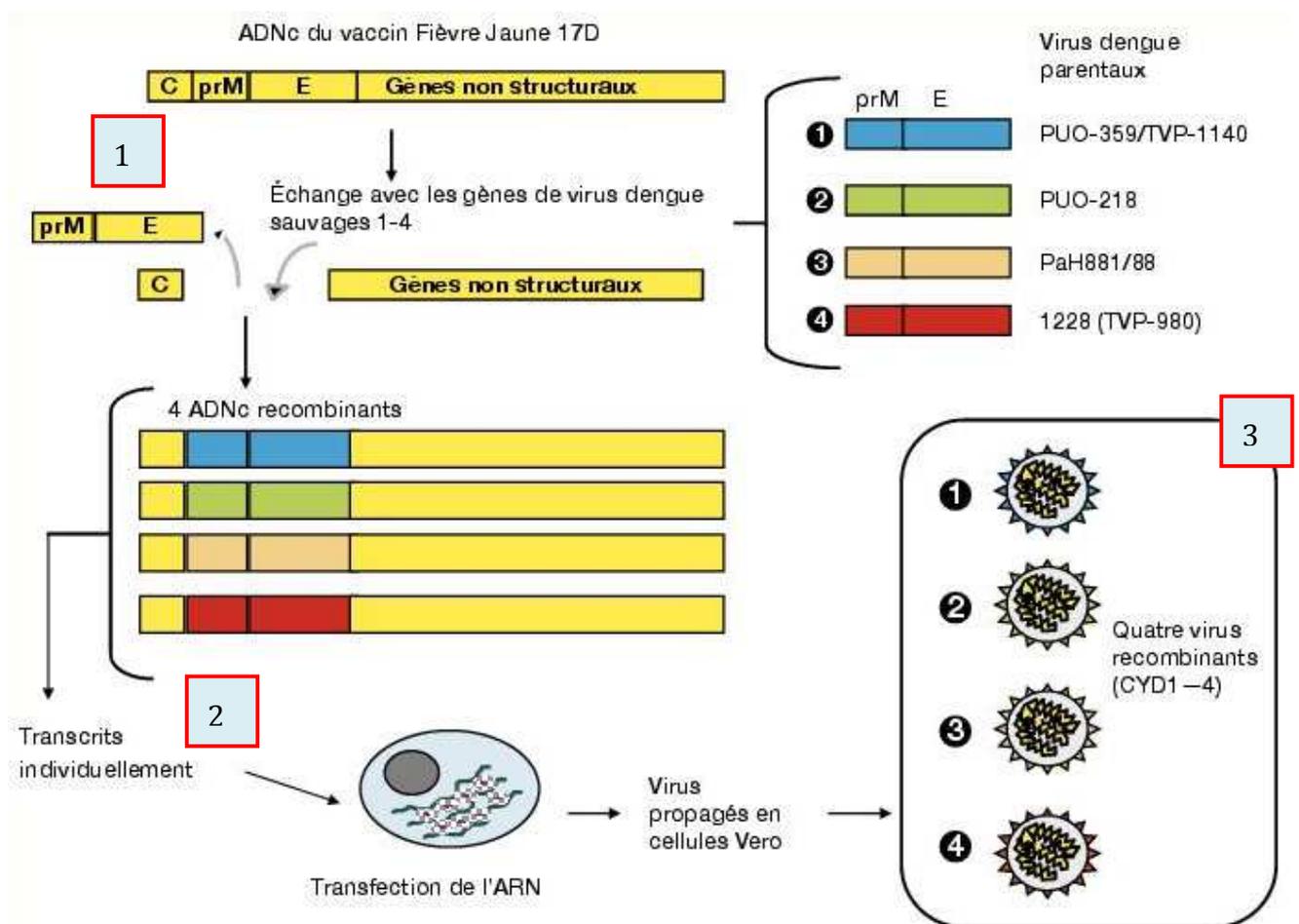
Une première tentative échouée

Un premier vaccin a été initialement conçu en partenariat avec le Center for Vaccine Development de l'université thaïlandaise de Mahidol et sous les auspices de l'initiative de l'OMS et du Special Program for Research and Training in Tropical Diseases. Ce premier candidat, injectable par voie sous-cutanée, était un vaccin tétravalent vivant atténué, et composé des quatre sérotypes monovalents. La preuve de concept a été établie chez l'enfant et l'adulte aussi bien en zone endémique (Thaïlande) que non endémique avec un schéma d'immunisation en deux à trois doses. Cependant, son développement a été arrêté au début des années 2000, car ce candidat s'est montré trop réactogène et peu prometteur en termes de rendement sur le plan industriel.

Le nouveau vaccin de Sanofi Pasteur³⁷

Le candidat contre la dengue le plus avancé cliniquement est le vaccin contre la fièvre jaune-dengue chimérique, initialement développé par Acambis et maintenant complètement acquise par Sanofi Pasteur. Ce vaccin vivant tétravalent atténué et recombinant est basé sur le backbone du vaccin contre la fièvre jaune, avec la substitution de deux gènes codant pour des protéines de la dengue (figure 11).

³⁷ Guy B, Saville M, Lang J. *Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue*, Virologie. Volume 14, Numéro 5, 311-21, Sept/oct. 2010



1 : Remplacement des gènes des protéines structurales (prM et E) du virus de la fièvre jaune pas ceux du virus de la dengue (fait indépendamment pour les 4 sérotypes du virus de la dengue)

2 : Les 4 ADNc obtenus sont alors transcrits et transfectés dans les cellules Véro.

3 : Obtention de 4 virus vaccins chimériques (leur combinaison forme le vaccin tétravalent). Chaque vaccin monovalent présente un phénotype de surface d'un sérotype de la dengue tout en ayant en commun le même moteur de réplication du virus de la fièvre jaune 17D)³⁸.

FIGURE 11: Construction du vaccin contre la dengue chimérique de Sanofi Pasteur (source : Sanofi Pasteur)

1.1.2. Les études précliniques confirment la tolérance et l'immunogénicité

Le vaccin contre la fièvre jaune a présenté quelques effets indésirables neurotropiques et viscerotropiques qu'il est important de prendre en compte dans le vaccin chimérique de la dengue. En revanche ces effets semblent diminuer pour le vaccin tétravalent, puisqu'il s'est montré moins neurovirulent que le vaccin fièvre jaune parental chez lesouriceau ainsi que dans les modèles de singe. Ce vaccin ne présente pas de tropisme hépatique chez les singes.

³⁸ Guy B, Saville M, Lang J. Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue, Virologie. Volume 14, Numéro 5, 311-21, Sept/oct. 2010.

De plus, les virus chimères dengue n'infectent pas les moustiques par voie orale, et ne peuvent donc être transmis. L'absence de risque d'apparition de recombinaisons virulents entre virus vaccinaux et sauvages circulant après vaccination a été démontrée.

Des immunisations chez le singe ont permis d'établir son bon profil de tolérance et d'immunogénicité, le vaccin induisant par ailleurs une virémie absente ou faible, dominée par le sérotype 4. Ces tests ont également permis d'évaluer l'importance du nombre et l'espacement des doses³⁹.

1.1.3. Développement clinique : Immunogénicité et efficacité prouvées

Le vaccin a été évalué selon les directives de l'OMS, en utilisant le test de réduction des plages de lyse (PRNT) pour évaluer l'efficacité du candidat via la mesure des anticorps (Ac) neutralisants spécifiques de chacun des sérotypes viraux.

Des analyses de tolérance et de virémie ont été réalisées et se sont révélées satisfaisantes.

Les premiers essais cliniques de phase I/II conduits sur plus de 1 000 volontaires non immuns ou pré-immuns contre les flavivirus ont permis de démontrer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin recombinant tétravalent dans différentes tranches d'âge. L'étude clinique menée aux Etats-Unis, a révélé des résultats de séroconversion positifs (formation d'anticorps) du vaccin contre la dengue de Sanofi Pasteur pour les 4 sérotypes chez 100% des adultes ayant participé à l'étude⁴⁰. On observe une augmentation de la séropositivité de façon graduelle après les deuxièmes et troisièmes doses.

Ces études ont ouvert la voie aux essais cliniques de plus large ampleur (phase IIB, qui permettra d'établir la preuve du concept, et phase III), visant à mesurer sur le terrain l'efficacité de ce candidat vaccin.

³⁹ Guy B, Saville M, Lang J, *Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue*, Virologie. Volume 14, Numéro 5, 311-21, Sept/oct. 2010.

⁴⁰ *Résultat positif pour un vaccin contre la dengue*, L'EXPRESS.fr, 6 Nov. 2007. Disponible en ligne URL : http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/resultat-positif-pour-un-vaccin-contre-la-dengue_467709.html

1.1.4. La phase III des essais clinique, étape critique pour le vaccin

Les essais cliniques réalisés s'annoncent prometteurs

En 2010, le lancement de phase III du vaccin est un réel enjeu pour Sanofi pasteur, les premières études cliniques étant réalisées en Australie. Cette étude est la première à utiliser des doses de vaccin contre la dengue produites à l'échelle industrielle. Son but étant de montrer que la production industrielle du vaccin répond aux critères de reproductibilité requis par les autorités réglementaires pour l'autorisation de mise sur le marché.

Les essais en cours sur les populations endémiques

Plusieurs essais cliniques chez l'adulte et l'enfant sont maintenant en cours en Asie-Pacifique ainsi qu'en Amérique centrale et Amérique latine. Le vaccin a été distribué à 6000 personnes de zones endémiques et non endémiques, enfants comme adultes et aucun problème de sécurité n'a été détecté. Les études montrent une bonne immunogénicité et une bonne sécurité du vaccin. Ces essais cliniques visent autant les enfants que les adultes dans 15 pays (Mexique, en Colombie, au Honduras, à Porto Rico, au Pérou, aux Philippines, au Vietnam, à Singapour, en Australie et en Thaïlande, etc) et auront inclus au total 45 000 personnes (figure 12).

Des résultats encore incertains

Les premières études d'efficacité et de sécurité à grande échelle sont attendues fin 2012 avec l'étude clinique en cours en Thaïlande⁴¹. Celles ci seront déterminantes et constituent donc un véritable challenge pour le lancement du vaccin. Ces résultats vont induire (ou non) le lancement du vaccin sur le marché mondial. Sans ces résultats, la disponibilité du vaccin sur le marché mondial reste incertaine (il n'est pas impossible que le vaccin avorte en phase III).

⁴¹ Quatre mille enfants Thaïs âgés de 4 à 11 ans viennent de recevoir une première vaccination et les résultats complets devraient être connus dans la deuxième moitié de 2012 pouvant ainsi rendre possible dans les années suivantes la prévention de la dengue par vaccination humaine contre les quatre sérotypes circulants.

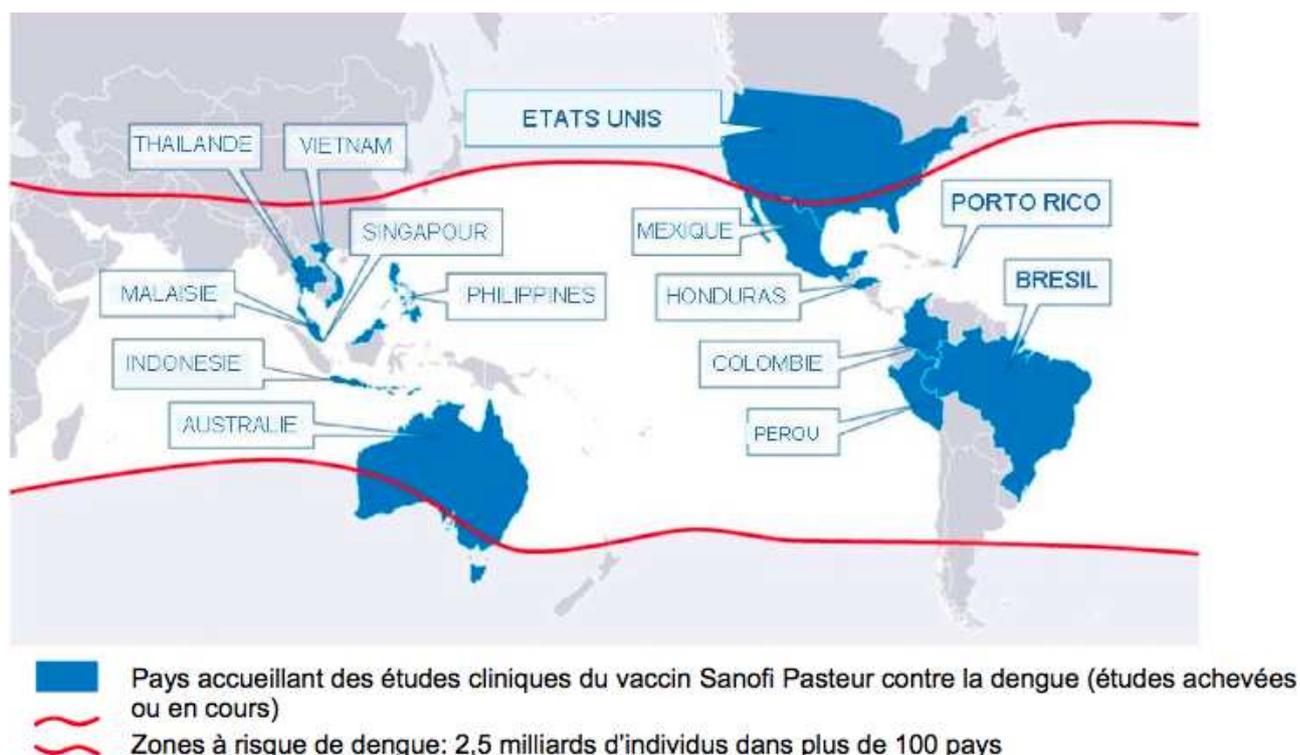


FIGURE 12: Répartition des essais cliniques de phase III du vaccin contre la dengue de Sanofi Pasteur (source Sanofi Pasteur)

2. Le vaccin contre la dengue, un défi pour la santé publique mondiale

La dengue peut être qualifiée de maladie émergente inquiétante. Son incidence et sa sévérité sont en constante augmentation.

2.1. *La dengue touche presque la moitié de la population mondiale*

La Dengue sévit dans les régions tropicales et subtropicales de la planète, en priorité dans les zones urbaines et semi urbaines. La maladie est endémique dans plus de 100 pays et ne cesse de progresser sur le territoire mondial (figure 13).



FIGURE 13 : Dengue, pays et zones à risque (source OMS 2008)

Environ 2, 5 milliards de personnes, soit 2/5 de la population mondiale se trouvent aujourd’hui en zone à risque. L’OMS estime actuellement le nombre de cas annuels à 50 millions. Chaque année, la dengue est responsable de 500 000 hospitalisations et de 20 à 25000 décès, principalement chez les enfants.

2.2. L’incidence des cas rapportés de dengue a explosé ces cinquante dernières années

La dengue est l’arbovirose la plus répandue dans le monde et celle qui progresse le plus rapidement. Depuis les années 1970, le nombre de pays affectés et de cas n’a cessé de croître avec un doublement des cas chaque décennie jusqu’en 2000 puis un quasi doublement tous les 5 ans. (figure 14). La maladie s’est étendue de quelques pays à plus de 65 en 2007.

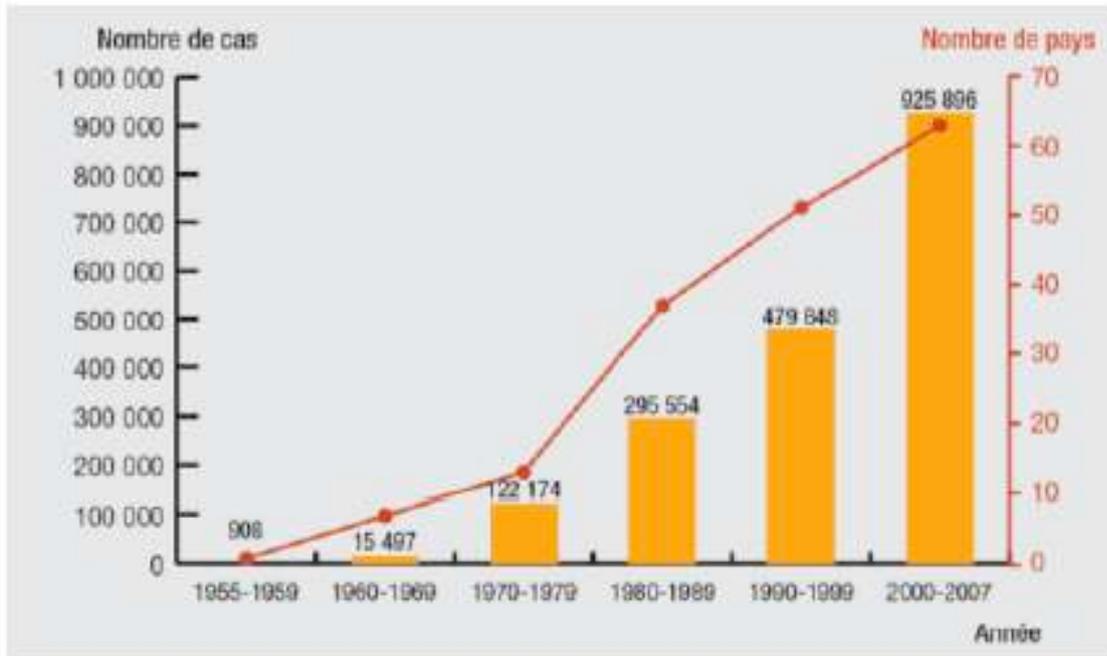


FIGURE 14 : Nombre de cas rapportés de Dengue par l’OMS entre 1955 et 2007 (source OMS)

Le réchauffement climatique et les marchés internationaux contribuent à l’expansion de la maladie : Le réchauffement climatique diminue la période d’incubation des moustiques et favorise donc la propagation du vecteur. L’augmentation de l’export et des flux de populations explique la propagation du virus dans différents pays. De plus, La croissance sans précédent de la population mondiale et l’urbanisation incontrôlée ont conduit, en particulier dans les pays tropicaux en voie de développement, à la multiplication des habitations précaires et à la détérioration des conditions d’hygiène. Dans les centres urbains, l’entassement des individus dans des logements de fortune, l’absence de réseaux d’eau courante, des systèmes inexistantes ou inadaptés de récupération des eaux usées et des déchets, ont constitué des conditions particulièrement favorables à l’expansion des populations d’*Aedes aegypti* et à la transmission des maladies dont il est vecteur⁴².

Depuis quelques années, on note une intensification des épidémies de dengue dans les zones urbaines et une extension aux zones rurales. Tous les continents sont actuellement concernés et plus particulièrement l’Amérique latine et l’Asie⁴³.

⁴² *De la dengue et de ses vecteurs*. Institut Louis Maladre. 17 sept. 2008. Disponible en ligne : <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>

⁴³ *La dengue*. Institut de veille sanitaire, 29 Mai 2011. Disponible en ligne URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission->

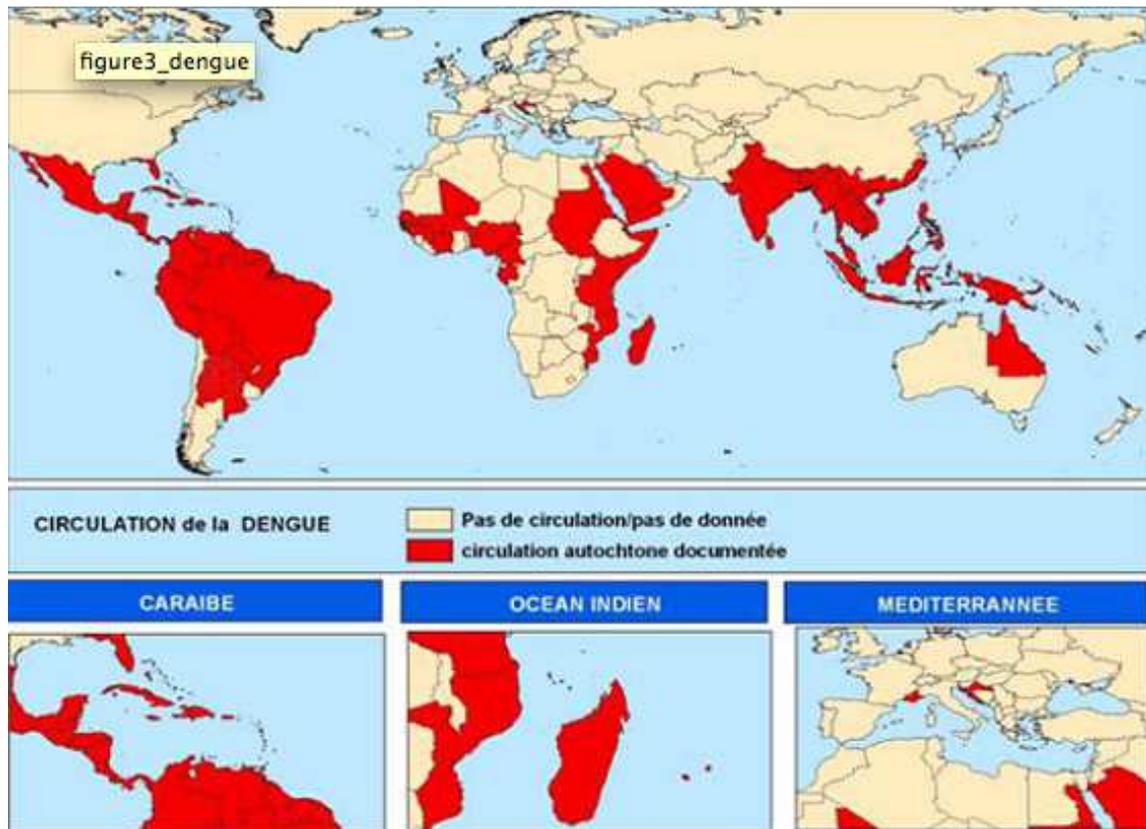


FIGURE 15: Carte de la répartition des cas de dengue dans le monde (source INVS)

2.3. La dengue, largement rependue en Amérique et en Asie

L'Amérique est le continent qui rapporte le plus grand nombre de cas. Plusieurs sérotypes (voire les 4) circulent simultanément, augmentant le risque de survenue de formes graves. Malgré une tentative de l'Amérique depuis 1960 pour limiter voire éradiquer la dengue, c'est une recrudescence de l'épidémie qui est visible sur ce territoire.

En Asie, 17 pays sont endémiques ou hyper endémiques (figure 15). Le nombre moyen annuel de cas rapportés est passé de plus de 200 000 en 2001-2002, à plus de 300 000 en 2003-2006 puis à près de 500 000 en 2007-2009. Dans le sous continent Indien : en 2000, la dengue était endémique dans 4 pays. En 2010, les 7 pays de cette zone rapportaient des cas, illustrant l'extension géographique de la dengue (pays nouvellement affectés : Bhoutan, Népal et Pakistan, situés en périphérie des zones précédemment endémiques)⁴⁴.

vectorielle/Dengue/Les-vecteurs-de-la-dengue

⁴⁴ *La dengue*. Institut de veille sanitaire, 29 Mai 2011. Disponible en ligne

URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission->

2.4. *Nécessité de mettre un vaccin rapidement à disposition des populations endémiques*

La répartition de la maladie est en pleine expansion géographique et touche toutes les tranches d'âge de la population. S'ajoute à cela l'ampleur de ses symptômes cliniques qui sensibilise les gouvernements à la nécessité de lutter contre cette maladie. Les gouvernements tentent de limiter la transmission de la maladie par l'élimination du vecteur, mais cette technique n'est à l'heure actuelle que peu concluante. De plus aucun traitement ne peut être mis à disposition des personnes infectées, il faut se contenter des moyens de préventions actuels. C'est pourquoi, face à la rapidité avec laquelle ce virus se repend et l'impact de santé publique qu'il génère, les gouvernements désirent un vaccin contre la dengue le plus rapidement possible.

3. LA DENGUE, UN VERITABLE FARDEAU ECONOMIQUE POUR LES GOUVERNEMENTS

3.1. *Les coûts de la maladie ne se réduisent pas aux charges médicales*

La dengue est une maladie peu mortelle mais entraînant des prises en charge médicales importantes. S'ajoute à cela des moyens de prévention ou de lutte contre le vecteur engendrant des dépenses non négligeables. Dans le coût lié à la maladie il faut différencier les coûts directs et les coûts indirects (figure 16).

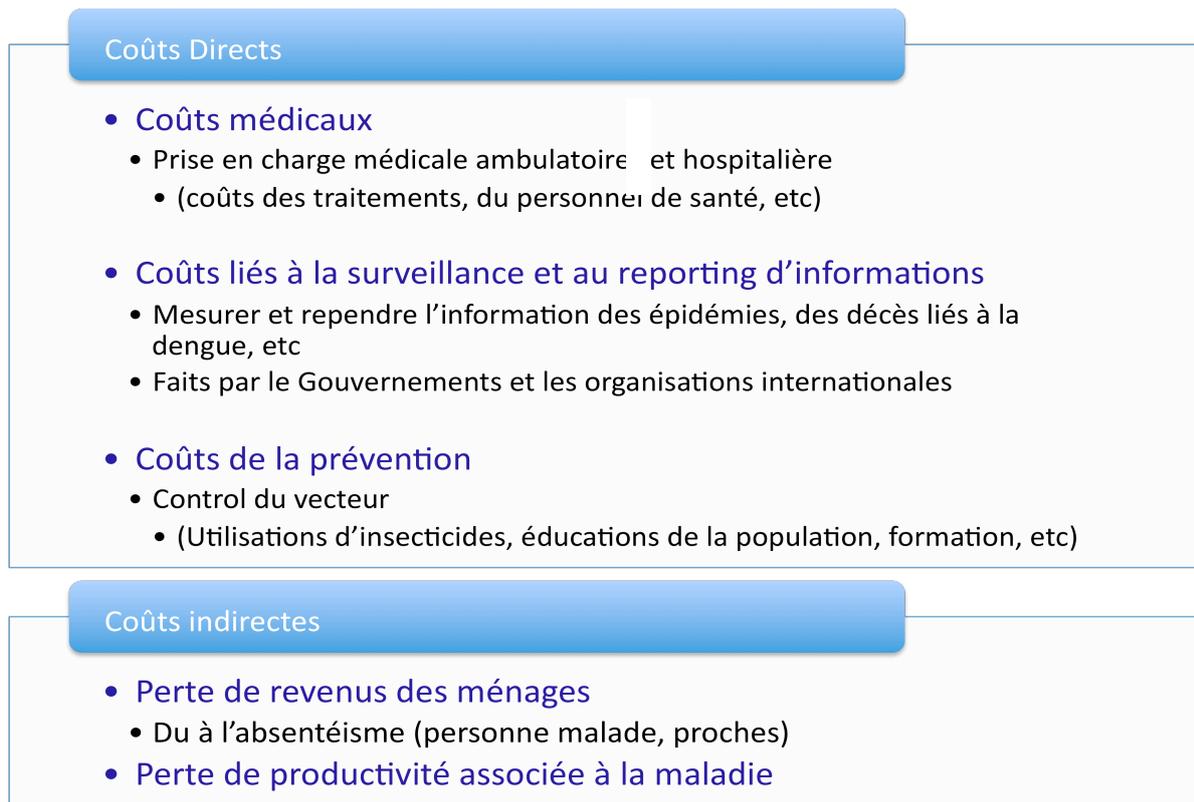


FIGURE 16: Différents coûts de la maladie Dengue

Les coûts directs⁴⁵ de la maladie comprennent les coûts des diagnostics, des traitements et activités de prévention de la dengue. Cependant, dans certains pays, le système de santé est privé et une famille à faibles revenus ne parviendra donc pas à payer ses traitements (Cela peut représenter plus de 40% de ses biens financiers).

De plus, les épidémies de dengue peuvent générer des surplus de personnes dans les hôpitaux entraînant une pénurie de personnels hospitaliers ou des coûts additionnels (heures supplémentaires des professionnels de santé).

Les coûts indirects représentent la valeur économique de la perte de revenus des ménages ainsi que la perte de productivité associée à la maladie pour la société⁴⁶. Selon une estimation faite dans les Antilles, une personne malade compte en moyenne 5 jours d'arrêts maladie⁴⁷.

⁴⁵ Suaya JA, Shepard, DS, Beatty M and al. *Dengue Burden of Disease and costs of illness*. 30 novembre 2007.

⁴⁶ Suaya JA, Shepard, DS, Beatty M and al. *Dengue Burden of Disease and costs of illness*. 30 novembre 2007.

⁴⁷ 50 000 est une fourchette basse : Elle part du principe que la moitié des 40 000 personnes touchées était des enfants, et que, sur les 20 000 restants, seuls 50 % étaient des actifs, et avec 5 jours d'arrêt maladie en moyenne. (<http://www.guadeloupe.franceantilles.fr>, 17.09.2010)

Une autre étude menée par « *American journal of tropical medicine and hygiene* », montre que 60% des coûts de la maladie seraient en fait dus à ces coûts indirects⁴⁸.

3.2. Exemple de cas chiffrant les coûts de la maladie

Il est extrêmement difficile d'estimer ces coûts car ils prennent en compte différents payeurs (secteur public, les ménages, les employés, les sociétés, etc), différents niveaux de gouvernements (local, régional, national), différentes agences gouvernementales (ministre de la santé, de l'éducation, de l'environnement, etc), et différentes organisations internationales (WHO, etc).

Exemple de la Thaïlande⁴⁹

Une étude de cas montre qu'en 1994, le poids moyen des coûts directs de la dengue hémorragique était de 63,60 US\$ (incluant transport, nourriture, logement), plus 45,56 US\$ de coûts dus au services publics hospitaliers. Donc un total de 109 US\$. Le coût pour le control du vecteur par habitant était de 0,081US\$.

Exemple de L'Asie du Sud Est⁵⁰

Le coût sociétal par cas du traitement de la dengue (incluant visites ambulatoires, hospitalisation, médicaments, transports, temps pris par les parents) s'élevait à 139US\$ pour une Dengue hémorragique et de 4,29 US\$ pour une Dengue classique. Le coût du control du vecteur varie entre 0,015 US\$ en Thaïlande en 1998 à 0,240 US\$ en Malaisie en 2002.

Exemple de Puerto Rico⁵¹

Une étude sur l'impact de Dengue classique en milieu rural à Puerto Rico a montré que la perte de revenus attribuable à la maladie (maladie en tant que telle ou temps pris pour s'occuper d'un membre de la famille) était estimée à 305 US\$ par ménage ou 125 \$US par personne.

⁴⁸ Witz C. *First study estimates economic impact of dengue illness in americas at \$2.1 billion per year.*, American Society of tropical disease and hygiene, 3 fév. 2011.

⁴⁹ Suaya JA, Shepard D, Beatty M and al, *Dengue Burden of Disease and costs of illness.* 30 novembre 2007.

⁵⁰ Suaya JA, Shepard D, Beatty M and al, *Dengue Burden of Disease and costs of illness.* 30 novembre 2007.

⁵¹ Suaya JA, Shepard D, Beatty M and al, *Dengue Burden of Disease and costs of illness.* 30 novembre 2007.

Synthèse de ces cas

Comme on le voit à travers ces études, il est difficile de comparer, d'analyser les études d'impacts économiques entre les pays. Les méthodes utilisées sont toutes différentes. Des groupes de travail se penchent actuellement sur la question d'un moyen standard d'évaluation des coûts économiques liés à la maladie.

Il en ressort néanmoins que les dépenses excessives directes et indirectes liées à cette maladie favorisent l'intérêt de la mise sur le marché d'un nouveau vaccin contre la dengue.

3.3. Des estimations élevées mais encore largement sous-estimées

La Dengue est une maladie qui n'est pas ou peu mortelle contrairement à d'autres touchant les pays en voie de développement (VIH par exemple). Donc son impact en termes de santé publique est souvent mal perçu et sous-estimé.

De nombreux cas non rapportés

Problème de surveillance : Comme le cite M da Silva⁵², « Les données épidémiologiques disponibles, à quelques exceptions près, sont insuffisantes ». Les moyens de surveillance locaux ne sont pas optimaux dans tous les pays, ce qui engendre une perte d'informations épidémiologiques⁵³. En Afrique par exemple, aucun pays n'a de données correctes pour la dengue, du notamment à l'absence de surveillance des cas de dengue.

Problème de diagnostic différentiel : De plus, comme le cite toujours Mr da Silva, « c'est une maladie qui donne facilement lieu à des erreurs de diagnostic car les symptômes cliniques qu'elle entraîne sont les mêmes que pour toute une série d'autres maladies infectieuses ».

Cette sous-estimation des cas de dengue pose les problématiques suivantes : Difficulté d'évaluer l'impact économique réel de la maladie, de donner une courbe d'évolution de celle-ci dans le temps, et de son critère de sévérité.

⁵² Monsieur da Silva est le fondateur de la fondation Bill and Melinda Gates

⁵³ *Distribution d'un vaccin contre la dengue: prendre de l'avance*. Bulletin de l'organisation mondiale de la santé. 89:476–477.juill. 2011

Malgré l'importance connue de la maladie, il se pourrait bien qu'un grand nombre de cas soit sous-estimé et que la dengue soit encore plus importante qu'on ne le pense à l'heure actuelle.

4. L'ENJEU DU LANCEMENT A CONTRE COURANT

4.1. Renversement du dogme du lancement de vaccin

Dogme du vaccin

Les vaccins sont habituellement lancés dans les pays développés et commercialisés pendant quelques années à des prix relativement élevés pour assurer un retour sur investissement rapide et conséquent. Enfin ils gagnent les pays en voie de développement à des prix largement inférieurs et en quantité beaucoup plus importante.

Comme le cite Joachim Hombach⁵⁴, «par le passé, lorsque de nouveaux vaccins étaient mis au point, il fallait des années pour qu'ils parviennent aux habitants des pays en développement à grande échelle. Le vaccin contre l'hépatite B a mis plus de 10 ans et celui contre *Haemophilus influenzae* type b (HiB) a également mis longtemps, malgré une charge de morbidité élevée»⁵⁵.

La Dengue renverse ce dogme

Cependant, le vaccin contre la dengue est un vaccin permettant de prévenir la maladie et de lutter contre les épidémies de dengue. Comme vu précédemment, ces épidémies sont majoritairement retrouvées dans les pays en voie de développement : Asie et Amérique latine.

De plus, La dengue ne touche pas les pays développés de l'Amérique du nord et de l'Europe (excepté les Antilles françaises). Les seules personnes susceptibles de contracter la maladie dans ces pays développés sont les voyageurs qui partent en zone endémique.

Ils seraient donc incohérent de lancer le vaccin initialement dans les pays riches puis de le rendre disponible aux pays qui en ont réellement besoin. C'est pourquoi ce vaccin sera lancé

⁵⁴ Joachim Hombach, chef par intérim de l'Initiative de l'OMS pour la recherche sur les vaccins

⁵⁵ *Distribution d'un vaccin contre la dengue: prendre de l'avance*. Bulletin de l'organisation mondiale de la santé. 89:476-477.juill. 2011

dans les pays d'Asie et d'Amérique latine avant d'atteindre les pays industrialisés. En revanche les Antilles françaises subissant d'importantes épidémies⁵⁶ pourraient bien bénéficier d'un vaccin avant les autres pays développés d'Europe et d'Amérique du Nord.

Cette stratégie de lancement innovante soulève plusieurs difficultés concernant notamment la distribution du point de vue de l'offre et de la demande, mais aussi le prix et le financement de ce vaccin.

4.2. Un véritable challenge pour la distribution : Inégalité entre l'offre et la demande

Une demande énorme

La demande risque d'être énorme puisque tous les continents sont touchés par cette maladie. De plus, tous les pays sont dans l'attente du premier vaccin contre la dengue et ont pour volonté de le mettre à disposition des populations le plus rapidement possible.

Une offre limitée les premières années de lancement

Pour répondre à l'importance de la demande, Sanofi pasteur a fait construire une usine à Neuville entièrement dédiée à la production du vaccin dengue. Cependant cette usine ne sera pas optimale dès la première année de lancement du vaccin. C'est pourquoi les quantités de vaccins produites les premières années dans les bâtiments actuels de lancement seront limitées.

De plus, la production d'un vaccin est complexe et nécessite des contrôles très stricts à chaque étape du processus. La production d'un vaccin peut prendre jusqu'à 22 mois. 70% du temps est dédié au contrôle qualité. La complexité de production (souche par souche) rend cette production d'autant plus longue et fastidieuse.

Ces paramètres impliquent un déséquilibre de la balance entre l'offre et la demande penchant du côté d'une demande largement supérieure pendant les premières années du lancement.

⁵⁶ La deuxième semaine d'août, il se déclarait encore 4160 nouveaux cas en Martinique et 3720 en Guadeloupe selon un article du figaro du 26/08/10, La dengue progresse dangereusement aux Antilles (Disponible en ligne : URL : <http://www.lefigaro.fr>)

4.3. Un véritable défi pour le financement du vaccin

Le financement est un facteur clé dans l'introduction du vaccin dans les pays en voie de développement. Mais qui va financer le vaccin ?

Il y a deux types de marché, privé et public qui sont régis de différentes manières. Le marché public est financé par les gouvernements, c'est pourquoi il faudra étudier la volonté du gouvernement à vacciner la population. Est-ce que les pays vont recommander le vaccin sur le marché public permettant de vacciner une plus grande partie de la population? Cette décision va principalement dépendre des capacités financières des différents pays.

- Les pays les plus pauvres devraient être aidés par les financements internationaux type GAVI. Cependant la maladie est mal connue des financeurs comme GAVI, la fondation GATES, car ils sont issus des pays développés.
- En revanche les pays intermédiaires vont avoir des difficultés à financer tous les vaccins qui leurs seront proposés. Le nombre important de vaccins existants et les ressources financières limitées des pays pourraient bien entraîner des arbitrages dans le choix d'introduction des vaccins.

Pour le marché privé, les financements proviennent majoritairement des assurances payées par les personnes les plus riches et de la poche du patient lui même. Ces financements sont principalement influencés par le prix du vaccin et la volonté de la population à se faire vacciner contre la dengue.

4.4. L'enjeu de la détermination du Prix

Une des composantes difficile à évaluer dans le lancement d'un vaccin est la détermination du prix. L'enjeu du prix est double : Quel prix l'entreprise doit appliquer pour que les pays puissent avoir accès au vaccin, mais aussi quel prix définir pour assurer un retour sur investissement suffisant à l'entreprise ?

Dans le prix sont inclus différentes composantes :

- Le coût de mise au point et de production (10 à 15% du prix total)
- Le coût de recherche et développement, ce dernier constitue la majeure partie du prix.

Cependant, certains paramètres peuvent diminuer les prix comme l'existence de concurrents (plus de situation de monopole) et le volume de vaccins produits.

C'est pourquoi, pour permettre aux pays en voie de développement d'avoir accès aux vaccins, il a été développé la stratégie de « tiered-pricing », c'est à dire de tarification différenciée adaptée au niveau économique des pays⁵⁷. Cette dernière comporte deux composantes.

- Diviser les pays en niveaux, selon leurs revenus et leur capacité à payer. Les pays riches auront accès au vaccin (accompagnés de services) engendrant des prix supérieurs que ceux appliqués dans les pays intermédiaires et faibles. Cette stratégie a pour but de permettre l'accès au vaccin à un maximum de la population tout en bénéficiant d'un retour sur investissement satisfaisant⁵⁸.
- Jouer sur les volumes de production. Pour faciliter l'accès des vaccins dans les pays en voie de développement, des groupements d'achats comme PAHO (pour l'Amérique Latine) et l'UNICEF vont permettre d'acheter un volume de vaccins important à des prix inférieurs qui seront ensuite redistribués dans les pays concernés. Ces prix sont plus avantageux car les coûts de production sont majoritairement des coûts fixes.

4.5. Un véritable casse tête réglementaire

Habituellement, les vaccins sont lancés dans les pays développés, ils sont donc soumis aux autorités européennes (EMA) et/ou américaines (FDA). Ces autorités sont rodées au lancement de vaccins puisqu'elles le pratiquent depuis des dizaines d'années. Les entreprises connaissent leur fonctionnement, les critères de prise de décision, les informations à fournir, etc. Puis ces autorités étant mondialement reconnues, le vaccin peut atteindre les pays en voie de développement et y être enregistré facilement après leur approbation.

Défi du lancement du vaccin contre la Dengue

D'un point de vue réglementation clinique :

Comme c'est un vaccin tétravalent, il va falloir s'assurer que le vaccin protège bien contre les quatre sérotypes.

⁵⁷ *Key Concepts: Tiered Pricing, Understanding a new approach to vaccine pricing*. GAVI.

⁵⁸ *Caractéristiques du marché des vaccins* Advanced immunization management. Path. Avril 2009

De plus le vaccin touchant les quatre coins du globe, il est important de vérifier que le vaccin est efficace sur les différentes populations en effectuant des essais cliniques sur une plus large et diverse population d'Amérique et d'Asie.

D'un point de vue réglementation commerciale :

Le vaccin contre la dengue est destiné, dans un premier temps, aux pays en voie de développement. L'enregistrement dans ces pays nécessite une bonne compréhension des attentes de ces autorités. Cependant ces autorités ne sont pas toutes assez matures pour amener le vaccin sur le marché.

En revanche, certains pays sont qualifiés de pays de référence pouvant avoir une influence sur le lancement dans les autres. C'est l'exemple du Brésil qui est pré-qualifié OMS, l'introduction dans ce pays pourrait bien faciliter l'entrée du vaccin dans les pays avoisinants.

Chapitre 4 : Discussion sur la
Stratégie de lancement du vaccin
contre la dengue définir pour
relever les challenges?

Le lancement du vaccin contre la dengue doit donc faire face à de nombreux challenges imbriquant toutes les fonctions de l'entreprise. Pour définir cette stratégie il est important d'avoir des outils de comparaison (notamment sur les marchés émergents). Ces études de lancements sont un exemple parmi d'autres, permettant à l'entreprise de prendre des décisions quand à la stratégie de lancement du vaccin.

1. ETUDE DE CAS DE LANCEMENTS RECENTS : GARDASIL ET ROTAVIRUS

1.1 Gardasil

1.1.1 Infection à HPV⁵⁹

Infections des muqueuses ou de la peau causées par des virus appelés papillomavirus lors de relation sexuelle. Les personnes les plus à risques sont les jeunes femmes, la prévalence reste élevé chez les femmes de la puberté à la ménopause.

1.1.2 Des besoins insatisfaits

Selon un rapport de l'OMS datant de décembre 2006, plus de 500 000 nouveaux cas ont été répertoriés en 2005, dont 90% dans les pays en développement.

1.1.3 Le vaccin protégeant contre un maximum de type d'HPV

Positionnement de leader : En 2007, Merk lance son vaccin contre le cancer du col de l'utérus et les lésions précancéreuses. Il est le premier sur le marché, mais talonné de près par son principal concurrent GSK avec le Cervarix (ne protège que contre le cancer du col de l'uterus).

1.1.4 Une cible innovante

Ce sont les femmes qui sont concernées par ces maladies. Donc en première intention on cible uniquement les femmes. Elles ont majoritairement des rapports sexuels à partir de 16 ans, donc il est important de les vacciner avant le début de leur activité sexuelle. Les

recommandations sont donc en routine les filles de moins de 14 ans et en catch up (rattrapage), les filles de 15 à 24 ans n'ayant pas eu de rapports sexuels ou depuis moins d'un an.

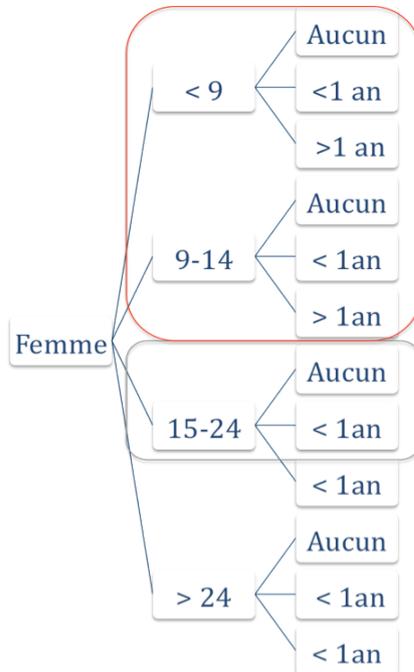


FIGURE 17 : Segmentation et ciblage de la population

1.1.5 La stratégie de Catch up⁶⁰

Cette stratégie vaccinale de rattrapage était différente selon les pays. Les cohortes ont été déterminées en fonction des habitudes sexuelles des pays et de leurs ressources financières.

1.1.6 Stratégie de distribution innovante

Cette nouvelle cible a imposé des moyens de distribution innovants : Programme scolaire pour les 9-14 ans, réflexion pour les non scolarisés, tout en respectant la chaîne du froid.

⁶⁰ Phase préparatoire à l'instauration de la vaccination anti-paillomavirus.: Directive stratégique et programmatique à l'intention des pays. OMS et UNFPA, Juin 2011.

1.2 Le Rotarix de GSK : Un lancement favorisant les PED

1.2.1 Infection à Rotavirus

Le rotavirus est un agent universel des gastro-entérites aiguës sévères chez le nourrisson et l'enfant de moins de cinq ans dans le monde. Le pic d'âge des infections à Rotavirus se situe entre 6 et 24 mois dans les pays industrialisés et entre la première semaine de vie et 18 mois dans les pays en développement⁶¹.

1.2.2 Des besoins insatisfaits

Dans les pays en voie de développement, la gastro-entérite à rotavirus est la principale cause de mortalité infantile. L'Organisation Mondiale de la Santé évalue à plus de 1000 les décès quotidiens d'enfants âgés de moins de 5 ans, infectés par le rotavirus, surtout en Afrique subsaharienne, en Amérique latine et dans la péninsule indienne⁶².

1.2.3 Stratégie d'introduction : Etude du taux de couverture dans le pays X

Selon l'OMS, une étude menée dans le pays X entre 2007 et 2009 montre que le taux de couverture vaccinale en 2007 s'élevait à 80% et même jusqu'à 84% en 2009. On peut donc penser que le taux de couverture pédiatrique est élevé.

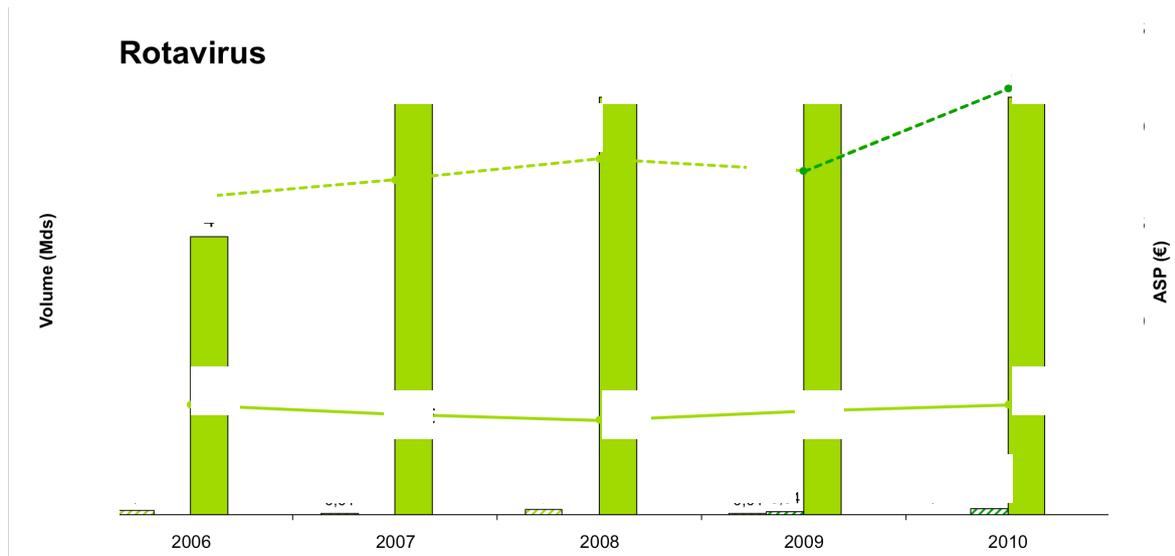
On peut aussi regarder le taux de compliance : taux de personnes qui reviennent prendre la deuxième et troisième dose du vaccin par rapport à la première. La compliance diminue pour la seconde dose, puis pour la troisième.

Ces prévisions permettent d'estimer la cible concernée et le volume de doses nécessaire.

⁶¹ Ivanoff B, Glass RI. *Flashes d'actualité, vaccin contre les infections à rotavirus*. Med. Trop. 2001

⁶² Dossier /vacciner contre le rotavirus ? ACTU/VACC.info. 15/10/2007. Disponible en ligne URL : http://vaccination-info.be/vaccination/dossier_ctu/rotavirus.html

1.2.4 Stratégie de prix dans le pays X :



Vert clair : Rotarix®
Vert foncé Rotateq®
Rayé : marché privé
Plein : marché public.

FIGURE 18: Vente de Rotavirus de 2006 à 2010 dans le pays X (Source : Sanofi Pasteur)

Dans la figure 18, Rotarix représente un volume important de doses en 2006 dans le marché public avec un prix relativement faible. En revanche sur le marché privé les ventes sont moins importantes mais le prix est supérieur.

2. STRATEGIE D'IMMUNISATION POUR LE VACCIN CONTRE LA DENGUE

2.1 Stratégie du produit

2.1.1 Analyse marketing du vaccin : un bon profil produit pour un réel besoin

Le vaccin contre la dengue répond à un réel besoin et une forte volonté du gouvernement (figure19).

<p>FORCES</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 1er vaccin sur le marché ■ Protège contre 4 sérotypes ■ Usine spécialement dédiée pour la production du vaccin ■ Profil d'efficacité et d'immunogénicité satisfaisant <ul style="list-style-type: none"> ■ Protège contre les infections légères à sévères ■ Réduit la transmission et la propagation de la maladie ■ Profil de sécurité bon - similaire aux autres virus vivants 	<p>FAIBLESSES</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Produit: <ul style="list-style-type: none"> ■ 3 doses sur un an: perte de patients à la 2ème et 3ème dose ■ co-administration: Risque de ne pas pouvoir administrer en même temps que d'autres vaccins ■ Données de protection connue à court terme mais aucune connaissance à long terme ■ vaccin recombiné
<p>OPPORTUNITES</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dengue 2ème maladie tropicale la plus importante après la Malaria >100 pays endémiques <ul style="list-style-type: none"> ■ Augmentation de la fréquence et de la sévérité des épidémies + Expansion géographique ■ Fort impact économique de la maladie, 50% de la population est à risque et tous les âges ■ La dengue est soutenue par des associations nationales/internationales (WHO, GAVI, PDVI) ■ La dengue représente un réel enjeu de santé public pour les gouvernements: <ul style="list-style-type: none"> ■ Impact de la morbidité sur le système de santé et la société ■ Augmentation du taux de mortalité pendant les épidémies ■ Insuffisance des mesures de control du vecteur ■ Aucun traitement disponible 	<p>MENACES</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Le vaccin contre la dengue sera en compétition avec d'autres priorités du gouvernement <ul style="list-style-type: none"> ■ La dengue est associée à un faible taux de mortalité ■ manque de financement pour tous les vaccins donc le gouvernement doit définir des priorités ■ Limite de la connaissance des données épidémiologiques: <ul style="list-style-type: none"> ■ Heterogeneité des moyens de surveillance nationaux (sous-évaluation des cas de dengue) ■ Forte attente des politiques sur l'efficacité rapide du programme de vaccination ■ Risque d'effets indésirables et perception de ces risques (car lancement en premier dans les pays émergents)

FIGURE 19 : SWOT du vaccin

Diagnostic interne : C'est le premier vaccin contre la Dengue à pénétrer sur le marché, il est donc innovant et protège contre les 4 sérotypes. Son efficacité et sa sécurité ont été démontrées. L'investissement en production (usine dédiée) et la diversité des présentations possibles (mono et multidoses) lui permettront de répondre aux attentes des différents pays. En revanche, son administration en trois doses pourrait empêcher les co-administrations et impacter sur les ventes (surtout dans les PED).

Diagnostic externe : Le marché est favorable à ce vaccin puisque les épidémies touchent plus de 100 pays et que le fardeau de la maladie est important (même si le manque de données épidémiologiques perdure dans certains pays). Les gouvernements sont donc sensibles à ce vaccin et les organisations internationales soutiennent ce lancement. En revanche il n'est pas sans crainte que des priorités budgétaires soient établies par les gouvernements et que la dengue, n'étant pas la maladie la plus mortelle, pourrait se voir exclue de ces choix.

2.1.2 Analyse de l'environnement concurrentiel (PORTER)

Le vaccin contre la dengue évolue dans un environnement concurrentiel fort, mené par les besoins des clients et ceux des payeurs (figure 20).

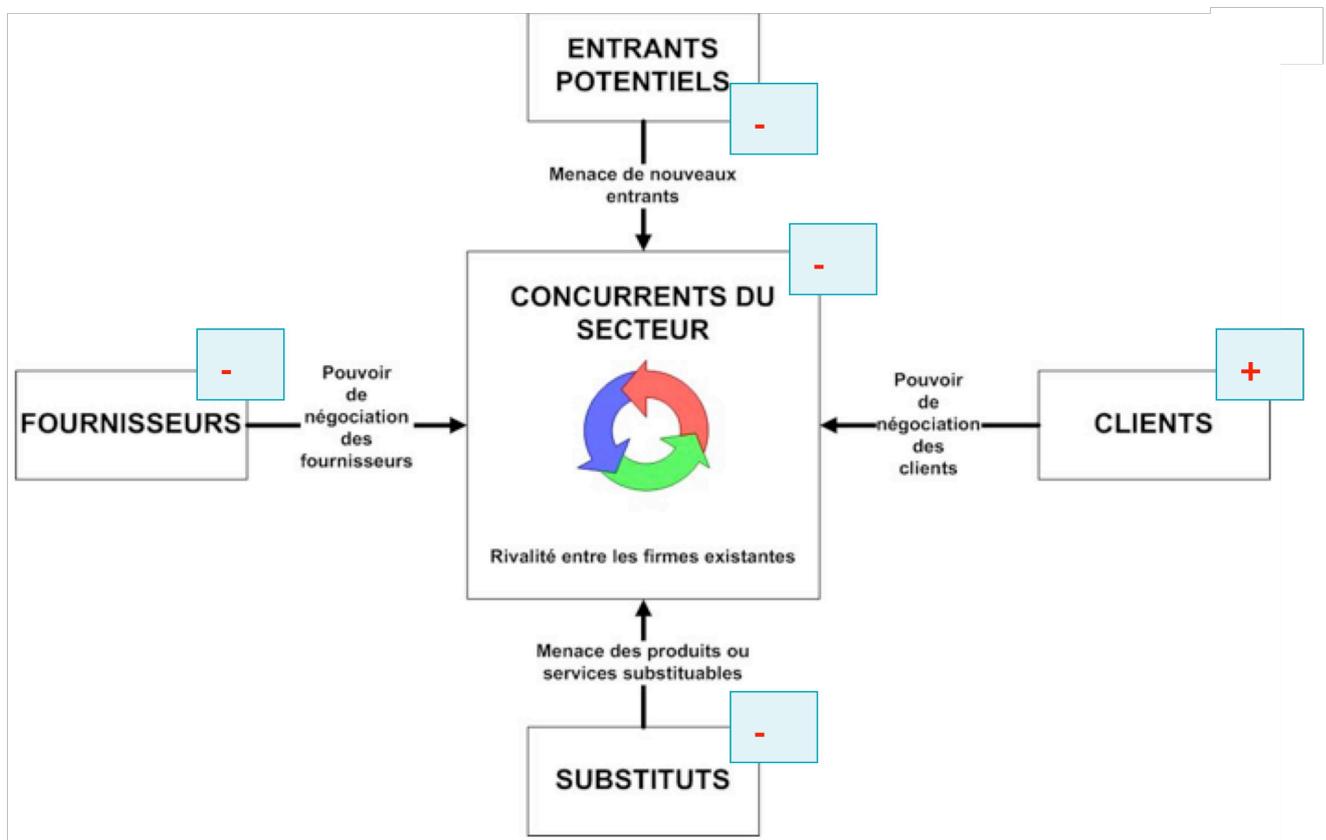


FIGURE 20 : Analyse de l'environnement du vaccin contre la Dengue de Sanofi Pasteur

Les concurrents: Pression faible⁶³

La pression des entrants potentiels est très faible car les concurrents sont encore en phase I de développement clinique. Le principal concurrent est le vaccin NIH (National institutes of health) qui arrivera potentiellement sur le marché en 2019/2020 (figure 21).

⁶³ *Vaccine development*. Dengue vaccine Initiative. Disponible en ligne : URL : <http://www.denguevaccine.org>

Entreprise	Préclinique	Evaluation clinique				License
		Phase I	Phase II	Phase IIb	Phase III	
Sanofi Pasteur	2001	2003		2010	2012	2015
GSK/WRAIR LAV	—————▶					*
GSK/WRAIR PIV	2005	2012				>2015
NIH		2000	2000			
	Biological E		2011*			*
	Buntantan		2011	Fin 2012		2015
	Panacea		2011*			*
	Vabiotech		2012*			*
Inviragen/CDC	2000	2011	2011			>2015
Merck (Hawaï)	2007	2011	*			>2015

*Estimé par l'entreprise

FIGURE 21 : Etat des lieux du développement des principaux vaccins contre la dengue (Source DVI : Dengue vaccine initiative)

Recherche de vaccins vivants atténués :

- *GlaxoSmithKline (GSK)*, en collaboration avec *Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)* développe un vaccin vivant atténué qui se trouvant actuellement en phase I d'essai clinique. Il a été testé dans différentes études cliniques (U.S, en Thaïlande et Puerto Rico).

- *Inviragen* collabore avec le *CDC*, l'université du Wisconsin et l'université d'Antioquia en Colombie pour développer un vaccin. Ce vaccin est un vaccin dengue-dengue chimérique basé sur la souche DENV2 PDK53 . Il est actuellement en phase I (Colombie, Singapour et Etats-Unis).

- *Le NIH (National institutes of health)* a développé diverses souches de vaccin contre la dengue qui utilisent les techniques de chimérisation et de délétion du gène. Ces souches ont été autorisées par le NIH américain à plusieurs fabricants des pays en développement sur une base non-exclusive (la fondation Butantan au Brésil, Biological E et Panacea Biotec en Inde, et Vabiotech au Vietnam). Grâce à ces licences, Butantan progresse actuellement vers une phase 1 de tests pour un vaccin tétravalent.

Recherche de Vaccins recombinants sous-unité :

- *Hawai Biotech* : C'est le vaccin sous unité contre la dengue la plus avancée. En 2010 *Merck* a acquis les droits aux vaccins, et un essai de phase 1 du produit Hawaï a été achevé.

Recherche de Vaccins inactivés

- *GlaxoSmithKline (GSK)*, depuis 2010, a entrepris des recherches précliniques sur un vaccin purifié inactivé initialement développé par le *Walter Reed Army Institute for Medical Research (WRAIR)*. Il a signé un accord de recherche pour développer ce vaccin avec la Fondation brésilienne *Oswaldo Cruz*.

Les Substituts : Pression faible

La pression des substituts est très faible car ils ne permettent à l'heure actuelle, que de limiter la reproduction du vecteur, ou encore limiter les piqures d'insectes porteurs de la dengue. De plus, ces substituts ont des durées d'action très limitées dans le temps et sont des actions à mener majoritairement à grande échelle.

Les nouveaux entrants : Pression inexistante

Il n'y a à l'heure actuelle aucun entrant sur ce marché.

Les clients : Pression Forte

Les clients (ici les payeurs) peuvent être de différentes natures : gouvernements, sociétés privées, patients. La dengue étant un véritable enjeu de santé publique, les gouvernements sont fortement sensibilisés et conscients de l'intérêt d'un nouveau vaccin contre la dengue. Cependant, selon les pays, les priorités budgétaires des gouvernements peuvent différer, et la dengue en fera-t-elle partie ? Quand bien même les patients voudraient ce vaccin, pourraient-ils se le payer ? Autant de questions soulevées par la diversité des clients et de leurs attentes que l'on doit prendre en compte pour réussir le lancement du vaccin.

2.1.3 Le positionnement du vaccin

Le vaccin de Sanofi Pasteur sera, comme vu dans la partie vaccin, le premier vaccin contre la dengue. Son positionnement de leader le rend d'autant plus attractif sur le marché. Le docteur Jean Lang, de Sanofi Pasteur, spécialiste de la dengue, a dit que le groupe français avait cinq années d'avance sur ses concurrents.

Sanofi Pasteur sera par conséquent le seul producteur de vaccin contre la dengue pendant plusieurs années, ce qui implique un fort engagement de sa part pour répondre à la demande,

pour lutter contre la maladie, etc. C'est un réel challenge industriel et de santé publique pour cette entreprise.

2.2 Stratégie Patient

Stratégie de routine

Le vaccin contre la dengue, ciblant les jeunes enfants (environ 1 an) a pour finalité la protection de la population la plus à risque de Dengue sévère.

En revanche, lors du lancement du vaccin, toutes les personnes qui ont plus que l'âge recommandé ne seront jamais vaccinées. C'est pourquoi, va être mis en place une vaccination de catch up (de rattrapage pour les enfants plus âgés).

Stratégie de catch up

Objectif

Comme ce qui a été fait pour le Gardasil face à une cible innovante et large, si le gouvernement veut avoir un impact sur la maladie et la propagation du virus, il est recommandé d'avoir recours à une stratégie de catch up. Celle ci permet de vacciner beaucoup plus d'enfants notamment (voire même d'adulte) et donc de limiter le cycle d'infection du moustique à travers l'homme et donc par conséquent de la maladie.

Durée du catch up :

Ce type de stratégie ne s'applique que pendant quelques années pour récupérer un maximum de personnes. Il est défini un nombre cohorte de catch up c'est à dire la tranche d'âge des personnes que l'on vaccinera en rattrapage (ex : les 2-8 ans).

Exemple :

Dans l'étude de PDVI, la routine est estimée entre 12 et 23 mois et le catch up de 2 à 14 ans. Mais ce nombre de cohorte (2-14 ans compte pour 9 cohortes ne sera pas identique pour tous les pays), il dépendra des volontés et des ressources de chaque gouvernement.

Cette stratégie de catch up à un double intérêt à la fois de santé publique pour limiter la transmission de la maladie, mais aussi pour l'entreprise car elle permettra d'obtenir des volumes de ventes supérieurs.

Stratégie de booster potentiel

Le vaccin contre la dengue n'a encore pu être réellement étudié sur le terrain, c'est l'objectif des études cliniques actuellement réalisées. Cependant, ces résultats n'auront que très peu d'années de recul sur le vaccin, que quelques années. On ne sait donc pas le temps que peut durer cette immunisation et on peut envisager la possibilité de faire un booster ? Pour l'instant cette question reste en suspend et seules les études d'effectiveness pourront nous permettre de répondre.

2.3 Stratégie de lancement du vaccin

2.3.1 Définir le marché potentiel

Pour définir une stratégie il est primordial d'estimer un potentiel de cibles et le volume de ventes correspondant.

Méthode utilisée

Pour ce faire il faut tout d'abord analyser le potentiel de cible selon les critères démographiques et des critères d'endémicité : on part de la population totale dans chaque pays et du pourcentage de personnes vivant en zones endémiques pour avoir une idée de potentiel de personnes concernées par ce vaccin.

Ensuite chaque pays, chaque gouvernement à des stratégies de vaccinations différentes : Vaccination de masse, ou vaccination progressive ? Pour réfléchir à la stratégie de vaccination des pays, il y a deux paramètres primordiaux :

- S'aider des personnes locales : Recueil d'informations provenant des gouvernements, des payeurs. Mais aussi comprendre les habitudes du pays, l'environnement socioculturel, économique, politique et législatif pouvant avoir une influence sur la stratégie de vaccination.

- Etudier les lancements d'autres vaccins récents (études de Benchmarks): Taux de couverture, compliance (pourcentage des personnes prenant la troisième dose), la stratégie utilisée (ex : rapidité d'introduction du vaccin), etc. Comme le montre le cas de Rotarix®, on peut espérer un taux de couverture élevé dans le pays X sur le marché public. En revanche on observera sûrement, pour Rotarix®, un taux de compliance diminuant de la première à la troisième dose.

Le vaccin contre la dengue, comme cité dans la partie challenge, de par son innovation et sa complexité rend très difficile les comparaisons avec d'autres vaccins et donc la détermination du marché potentiel.

Résultats du marché potentiel

Dans une étude du PDVI, réalisée sur une projection de la période 2015-2020, 2,4 à 3,5 milliards de doses de vaccin contre la dengue seraient nécessaires dans les cinq premières années, dont 0.9 à 1.4 Milliards lors de l'introduction dans les 20 pays potentiels prioritaires. L'introduction serait majoritairement publique (> 75%). En revanche le secteur privé, couvrant 10% des enfants et 30% des adultes pourrait prétendre à un nombre de doses de 443 à 664 millions. Dans les pays non endémiques, les voyageurs pourraient prétendre à une 59 à 89 millions de doses de vaccins⁶⁴.

2.3.2 La nécessité de cibler des pays

Comme vu dans la partie challenge du lancement, les capacités de productions sont limitées et la demande est grandissante.

«Il n'y aura pas suffisamment de vaccins pour tous au départ», souligne M. da Silva⁶⁵. Cela veut dire qu'il faudra faire des choix difficiles et décider quelles populations en bénéficieront les premières⁶⁶. « Quelque cent millions de doses seront produites chaque année et le vaccin

⁶⁴ Amarasinghe A, Wichmann O, Margolis H, and Mahoney RT. *Forecasting dengue vaccine demand in disease endemic and non-endemic countries*. 1^{er} sept. 2010,

⁶⁵ M Da Silva, fondateur de la fondation Bill and Melinda Gates

⁶⁶ *Distribution d'un vaccin contre la dengue: prendre de l'avance*. Bulletin de l'organisation mondiale de la santé. 89:476–477.juill. 2011

sera commercialisé tout d'abord dans les "pays prioritaires" a déclaré Olivier Charmeil, PDG du groupe⁶⁷.

Pour faire face à ces challenges, il va falloir déterminer des critères de choix. Quels pourraient être ces critères de choix ?

- Le critère le plus légitime reste l'*endémicité*, lancer le vaccin en privilégiant les zones les plus à risques.
- *La capacité de financement* des pays est un critère majeur puisque pour permettre l'introduction du vaccin sur le marché, il faut qu'il soit financé.
- *Relever le challenge réglementaire face aux autorités locales*: Outre le fait de privilégier les pays référents pour les autres, des études communes pour les vérifications des études cliniques et l'approbation des licences pourraient être envisagées⁶⁸.
- Enfin, le vaccin contre la dengue va être enregistré en phase II-III, impliquant des *études d'effectiveness* par la suite (études de l'efficacité sur le terrain), non réalisables par tous les pays.

Ces critères et surement d'autres permettront à Sanofi Pasteur d'établir une liste de pays prioritaires au vaccin contre la dengue en fonction des quantités de production allouables.

2.4 La première vague de lancement comme référence

Le vaccin va devoir être lancé en plusieurs vagues, en fonction des différents critères cités précédemment. Il va falloir, par conséquent, déterminer une stratégie transversale mais aussi une stratégie par vague. La première vague de lancement servira en quelque sorte de «test» et de référentiel pour le vaccin et sa stratégie. Pendant cette phase de lancement seront étudiées les études d'effectiveness.

⁶⁷ Soula D, *Bientôt un vaccin contre la dengue*, 16 mai 2011.

⁶⁸ Un rapport publié dans *tropika* montre que les réseaux réglementaires des pays en voie de développement recommandent de faire des examens conjoints pour la vérification des essais cliniques mais aussi pour les candidatures de licences dans le but d'accélérer la mise sur le marché du vaccin.

3. LA STRATÉGIE SPECIFIQUE DE LA PREMIERE VAGUE DE LANCEMENT

3.1 Comment faire face aux difficultés de financement

Le principal problème de financement est l'allocation des ressources disponibles par rapport aux priorités des gouvernements. Les pays concernés par la dengue sont des pays à revenus intermédiaires/faibles, qui ont des budgets nationaux très serrés. Ils doivent donc faire des choix : Quels vaccins privilégier dans la vaccination ?

Pour les aider dans cette démarche, outre le fait de prouver l'efficacité du vaccin, il faut démontrer son retour sur investissement pour les pays ainsi que le retour sur investissement du vaccin contre la dengue par rapport à d'autres maladies infectieuses. Enfin, le budget alloué à la vaccination n'est peut être pas figé, et on pourrait imaginer démontrer l'intérêt du retour sur investissement de la vaccination par rapport à d'autres domaines tel l'environnement ou l'éducation. L'objectif étant que les pays prennent leur décision de façon claire et éclairée, basée sur des études préalablement établies.

Pour ce faire, on a vu dans le chapitre précédent que le manque de surveillance engendrait une sous-estimation des cas de dengue et donc une sous-estimation majeure de l'impact économique de la maladie. Il serait donc plus judicieux de commencer par la mise en place d'une surveillance plus adaptée, plus universelle, permettant de comparer l'impact de la maladie entre chaque continent, chaque pays. Il sera aussi nécessaire de démontrer l'effectiveness de la maladie pour démontrer son impact en santé sur une population plus importante après un plus long temps de vaccination.

3.2 Comment fixer le prix

Déterminer le prix est un véritable challenge. Pour fixer le prix, des études de marchés devront être faites auprès des payeurs afin d'obtenir le prix maximum qu'ils paieraient, ainsi que le prix minimum (signe un gage de qualité et de bon produit). Mais, comme le montre l'étude de Rotarix®, la stratégie de prix différencié est indispensable d'un type de marché à l'autre, d'un pays à l'autre. Il faudra quand même envisager un prix différencié pour les différents pays et négocier avec les groupements d'achats (PAHO et UNICEF) pour faciliter l'accès du vaccin dans les pays en voie de développement.

3.3 Comment respecter le schéma vaccinal et optimiser l'efficacité du vaccin

Il va falloir être prudent quant à l'administration du vaccin. Il est préférable de favoriser l'administration du schéma vaccinal en trois doses par rapport à l'inclusion de nouveaux patients dans le programme de vaccination. La production du vaccin étant complexe, il n'est pas sans craindre la perte d'un ou plusieurs lots non conforme de vaccins. Sanofi va devoir prendre en compte le risque de rupture de stock (problème de production) dans ses prévisions de ventes afin d'assurer l'administration complète des trois doses pour tous les patients.

De plus la compliance est extrêmement importante car d'elle va découler l'efficacité du vaccin. Il faudrait donc réfléchir très rapidement aux moyens de favoriser la prise de la seconde et de la troisième dose pour assurer l'efficacité rapide du vaccin et l'arrêt de la propagation du virus.

3.4 La stratégie de communication

Cette stratégie est difficile puisqu'il y a un écart énorme entre la connaissance de la maladie dans les pays développés et dans les pays en voie de développement (endémiques). Le discours pour ces deux cibles doit donc être différent. Cependant, certains payeurs sont issus des pays développés et n'ont donc pas connaissance de la dengue. La différence de notoriété de la maladie dans les pays non endémiques peut impacter négativement l'aide financière de ces pays. L'industrie doit communiquer différemment avec les payeurs, les patients, les prescripteurs et les leaders d'opinion. D'où l'importance de repérer les KOL et les personnes influentes (experts médicaux, affaires publiques, etc) pour cibler sa communication.

Le fait de lancer le vaccin dans les PED en premier peut soulever certaines questions : Est-ce pour l'image de marque d'entreprise, pour tester le produit avant de le commercialiser dans les pays développés ? Il faut donc que Sanofi pasteur explique sa stratégie de lancement et la raison du lancement dans les PED. Aujourd'hui, les pays en voie de développement utilisent Internet et peuvent donc facilement avoir accès à l'information et la partager avec le reste du monde. C'est pourquoi, il faut que l'entreprise soit transparente sur les essais cliniques et les

résultats obtenus. Il faut que l'industrie pharmaceutique réinstaure la confiance (quelque peu perdue) de la population.

Sanofi Pasteur devrait anticiper une communication de crise au cas où des effets indésirables surviendraient lors des essais cliniques, ou encore que des informations seraient reprises et débattues sur intérêt via les réseaux sociaux par exemple. Un bon suivi de ce qui se dit sur le vaccin et une réaction rapide de la part de l'entreprise pourrait éviter des buzz médiatiques.

4. OUVERTURE : RECOMMANDATION POUR LE LANCEMENT DU VACCIN CONTRE LA DENGUE DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

Chaque pays a ses spécificités, une stratégie commune n'est donc pas envisageable et la stratégie globale doit donc être déclinée selon les pays. Les caractéristiques du produit, le prix, doivent être réajustés selon le pays.

4.1 Bien réaliser ces études de marché

De cette étude ressort un point important et prédominant pour la réussite du lancement : la connaissance de l'environnement spécifique à chaque pays. Pour permettre d'accéder au marché, de répondre aux attentes des payeurs/patients/prescripteurs, il faut bien connaître et comprendre le contexte politique, économique, socioculturel, légal et technologique de chaque pays ciblé. Certains vaccins comme Gardasil ont pu être difficile à lancer dans quelques pays car touchant à un sujet tabou (la sexualité) ou d'autres ayant un mode d'administration, packaging inadaptés aux pays cibles. De plus l'entreprise doit bien connaître son marché (la concurrence, etc) et se connaître elle-même au sein de ce marché (forces et faiblesses). Un lancement réussi doit répondre à certains critères : un produit adapté à une cible précise et disponible à un prix abordable. Les études de marché ont pour objectif de définir la stratégie de lancement et le mix produit (prix, produit, distribution, communication) pour chaque pays.

4.2 Bien déterminer sa cible et les acteurs du marché

Le plus important est de déterminer sa cible, car en fonction de celle-ci va être élaborée la stratégie. Selon la cible définie, les prescripteurs peuvent être différents, les attentes des patients et des payeurs aussi, l'exemple Gardasil® pour les jeunes femmes impliquait d'avantage les médecins/gynécologues que les pédiatres.

Contrairement au système de la grande consommation, dans le système de santé il y a trois acteurs : le patient, le payeur et le prescripteur. Si l'on omet l'une de ces trois composantes, le lancement peut être un véritable échec (pas de prescription, refus de vacciner de la part de la population ou encore prix trop élevé peuvent impliquer une forte diminution du volume de ventes).

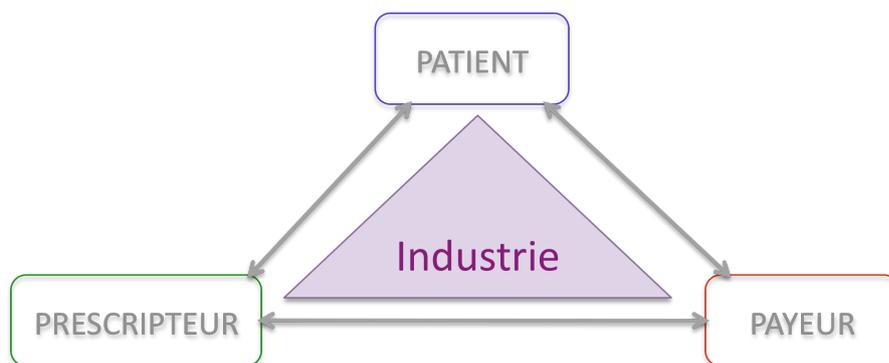


FIGURE 22 : Trytique des parties prenantes en santé

4.3 Analyser les spécificités marketing du vaccin dans les PED cibles

4.3.1 Le produit doit être acceptable

Le plus important est d'adapter son produit à sa cible

Par exemple, un vaccin en trois doses n'est peut être pas l'idéal pour les pays en voie de développement. Les vaccins, soumis à la chaîne du froid sont-ils le moyen de prévention les plus adaptés ? L'intérêt de la voie d'administration, de la présentation ou du packaging peuvent impacter le volume de ventes ou créer un avantage concurrentiel certain. C'est pour cela que le marketing en phase de développement peut être important pour obtenir un produit répondant aux attentes des pays (pouvant varier d'un pays à un autre).

4.3.2 Disponible

Les volumes de ventes demandés doivent être corrélés aux capacités de production de l'entreprise pour amortir les coûts fixes et d'être à même de répondre à la demande. Si ce n'est pas le cas, des investissements en production ou des partenariats de production locaux peuvent être mis en place. Il est donc indispensable d'estimer correctement le marché potentiel, de suivre l'étendue des épidémies par pays pour réaliser les prévisions de ventes optimales assurant ainsi la bonne disponibilité du produit.

4.3.3 Accessible

L'accessibilité dans les pays en voie de développement peut impliquer des canaux de distributions innovants répondant aux habitudes culturelles et sociales de la cible pour chaque pays. Par exemple dans les pays d'Afrique, les parents, grands parents, enfants, petits enfants

vivent sous le même toit. Les grands parents s'occupent des enfants lorsque les parents travaillent, donc un réseau de distribution en crèche, garderie n'est pas adapté à ce type de pays.

Ces dernières années, des innovations comme la distribution en entreprise pour la grippe, la distribution dans les écoles pour HPV ont favorisé la vaccination de beaucoup de populations issues des pays en voie de développement. On pourrait donc pour la dengue réfléchir à des canaux de distributions adaptés à la cible et favorisant la vaccination pour augmenter la compliance notamment (supermarché, clubs sportifs, églises, etc..)

4.3.4 Abordable

Un prix différencié est très important

Le prix doit dépendre des capacités budgétaires de chaque pays et des marchés publics et privés. Il ne faut pas appliquer un prix trop élevé (dans l'optique d'obtenir un fort retour sur investissement) car cela peut limiter le volume de ventes voire impacter le lancement du produit. Le prix doit être différent du marché public au marché privé (ex de rotarix).

Les études qualitatives et quantitatives permettent donc de connaître les attentes de chacune des parties prenantes et donc d'affiner le prix pour qu'il soit à la fois acceptable et optimal pour chaque pays.

Pour un produit innovant, il faut réfléchir à des alternatives de financements innovants

Le financement du vaccin est déterminant pour sa mise sur le marché et reste encore difficile dans les pays en voie de développement face aux ressources financières des pays.

Sanofi Pasteur a imaginé un financement innovant par les entreprises pour le vaccin grippal qui a permis d'augmenter considérablement les ventes et le taux de couverture.

Ne pourrait-on pas envisager des financements par les clubs de sports si on prouve que la dengue diminue les performances physiques ? Par les crèches, les écoles pour le catch up des enfants, etc?

4.3.5 Exemple de cas

Dans le cas où le vaccin ne répondrait pas entièrement aux attentes : il faudrait déterminer les freins éventuels à la vaccination et réfléchir aux alternatives possibles.

Prenons l'exemple du problème de compliance faible, est-il du a:

- *Un Problème d'accessibilité* : Peut avoir recours à des lieux de vaccinations rentrant de l'habitude de vie des populations (supermarché, école, entreprise, etc)
- *Un problème disponibilité* : Il y a une rupture de stock entraînant l'impossibilité d'administrer la dernière dose : Privilégié le schéma de vaccination complet à la distribution dans d'autres pays, à de nouveaux patients.
- *Un Problème de budget (arbovable)*: Peut faire un prix sur la troisième dose, un vaccin combiné (avec un autre vaccin) moins cher, une carte de fidélité sur les vaccins, un paiement en trois fois sans frais, etc.
- *Un Problème d'oubli* : Peut réfléchir mise en place d'un carnet de santé, de relance par email, de programmes de vaccination nationaux sur 3 jours pour tout le pays.

Un autre exemple de la difficulté de reconstitution du produit :

- Pour une bonne efficacité, il faut une bonne administration du produit. Il peut donc être utile de rédiger une fiche explicative, dessin/schéma, ou d'organiser des formations nationales, etc.

THESE SOUTENUE PAR : Amandine CHIARELLO

TITRE : QUELLE STRATEGIE MARKETING DEFINIR POUR RELEVER LES CHALLENGES DU LANCEMENT D'UN VACCIN CONTRE LA DENGUE ?

CONCLUSION

La Dengue est l'une des préoccupations majeures des pays endémiques : problématique de santé publique et impact économique conséquent. C'est pourquoi le développement d'un vaccin contre cette pathologie est largement requis et attendu par les gouvernements. Pour répondre à ces besoins, Sanofi Pasteur a développé un vaccin qui pourrait voir le jour à l'horizon 2015, sous réserve des résultats de phase III.

Outre le défi scientifique de mettre à disposition des patients un vaccin protégeant contre les 4 sérotypes du virus de la Dengue, ce vaccin s'inscrit dans un marché de rupture visant en premier lieu les pays endémiques d'Asie et d'Amérique Latine. La liste non exhaustive dressée des challenges et l'absence de benchmarks (vaccins de comparaison) résumant bien la complexité de la construction d'une stratégie globale et définie.

Les principaux challenges qui se posent aux gouvernements sont le financement et le renforcement des systèmes de santé. Le premier point soulève les questions suivantes : Comment les pays en voie de développement vont-ils financer ce vaccin ? Quel poids va représenter la vaccination dans les budgets des pays, le vaccin contre la dengue fera-t-il partie des priorités vaccinales des gouvernements ? Des études médico-économiques sont en cours de réalisation afin d'aider les gouvernements dans leurs prises de décision et leurs arbitrages budgétaires. Le second point est le système de santé : comment améliorer l'accès aux vaccins dans les pays en voie de développement (distribution, chaîne du froid, formation du personnel) ?

Les principaux challenges qui se posent à Sanofi Pasteur sont les enjeux de production limitée les premières années. C'est pourquoi une stratégie de lancement par vagues successives va être préconisée. Les pays qui bénéficieront du vaccin, en vue de mettre en place une stratégie de santé publique, seront déterminés à partir de plusieurs critères qualitatifs tels que l'endémicité ou encore les capacités réglementaires. Outre minimiser

les risques, le lancement dans les premiers pays permettra de peaufiner la stratégie en prenant compte les points d'améliorations. L'entreprise a aussi une nécessité de retour sur investissement rapide et satisfaisant. De fait, le lancement du vaccin sur le marché privé à un prix plus élevé et les stratégies favorisant l'augmentation du volume de vente (stratégie de catch up et mécanismes d'achats groupés) permettront à l'entreprise de réaliser une marge plus importante.

Comme l'exemple du vaccin contre la dengue, les prochains vaccins visant les maladies tropicales ou négligées pourraient bien renverser le paradigme du lancement des vaccins en ciblant prioritairement les pays en voie de développement. Face à de nouvelles contraintes (réglementaires, financements, etc), le succès d'un tel lancement se prépare dès les phases cliniques et implique toutes les fonctions de l'entreprise. Face aux divergences socioculturelles, politiques et économiques de ces pays, envisager une stratégie unique semble risqué. C'est pour cela que je recommande une déclinaison locale par pays de la stratégie globale.

Enfin, ce changement de modèle en faveur des pays en voie de développement impose une stratégie de lancement à son image, c'est à dire innovante. Comme le citait Antoine Riboud, fondateur de Danone, « L'innovation est une alliance entre recherche, marketing, instinct, imagination, produit et courage industriel ». C'est pourquoi, pour réussir un tel lancement il faut faire preuve d'imagination, de créativité au sein du mix marketing pour rendre le produit accessible, abordable et disponible.

VU ET PERMIS D 'IMPRIMER
Grenoble, le

Pr. Christophe RIBUOT
Directeur UFR Pharmacie
Université Joseph Fourier

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES TECHNOLOGIE MEDICINE
Delphine ALDEBERT
FACULTE DE PHARMACIE
Laboratoire de Parasitologie
Domaine de la Merci
38706 - La TRONCHE CEDEX
Tél.-Fax : 04 76 63 74 73

Bibliographie

- (1) (Anonyme) *World vaccines Market 2008-2013 : Future forecast, critical Trends and developments.*
Renub Research. Avril 2009
- (2) Cristofari JJ,
Vaccins : L'Europe mène le bal.
Dossier pharmaceutiques Juin-Juillet 2007, p54-70
- (3) (Anonyme) *Les vaccins, nouvel eldorado des laboratoires pharmaceutiques.*
Le figaro. 25 Sept. 2009.
Disponible en ligne : URL : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2009/09/25/9804-vaccins-nouvel-eldorado-laboratoires-pharmaceutiques>.
- (5) Wittet S, Aston R.
Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence.
Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv. 2000.
- (6) Pasternak A, Sabow A, Jones C.
Structural Shift, promising yet challenging New Markets for Vaccines.
Olivier Wymann, Health and Science 2006.
- (7) (Anonyme) *World vaccines Market 2008-2013 : Future Forecast, Critical Trends and Developments.*
Renub Research. Avril 2009.
- (8) (Anonyme) *The global Vaccines Market 2008-2023.*
Visiongain 2008.
- (9) Canasse S.
Vaccins : des enjeux sanitaires, économiques et stratégiques.
Carnet de santé. Juin 2010.
Disponible en ligne : URL : <http://www.carnetsdesante.fr/Vaccins-des-enjeux-sanitaires>
- (10) Mahoney RT, Krattiger A, Clemens JD, Curtiss R 3rd.
The introduction of new vaccine into developing countries. IV : Global access strategy.
Vaccine. Mai 2007, 16;25(20):4003-11.
- (11) Mahoney RT, Ramachandran S, Xu Z.
The introduction of new vaccines into developing countries II. Vaccine financing.
Vaccine 2000. 2665-263.

- (13) Mahoney RT, Pablos-Mendez A, Ramachandran, S
The introduction of new vaccines into developing countries. The role of intellectual property.
Vaccine 2004. 22. 786-792
- (14) Jones A, Wilson P.
Vaccins : Etats des lieux de l'accès dans les pays en développement et de la recherche.
OXFAM international. 21 Dec. 2010
- (15) Wittet S, Aston R.
Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence.
Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv. 2000.
- (16) Wittet S, Aston R.
Donner la pleine mesure des potentialités de la vaccination des enfants. Comment les professionnels de santé peuvent faire la différence.
Bill and Melinda Gates, Children's vaccine programs. Janv. 2000.
- (17) *Vaccins : Etats des lieux de l'accès dans les pays en développement et de la recherche.*
OXFAM international. 21 Dec. 2010
- (18) *Vaccins : Etats des lieux de l'accès dans les pays en développement et de la recherche.*
OXFAM international. 21 Dec. 2010
- (19) *Vaccins : Etats des lieux de l'accès dans les pays en développement et de la recherche.*
OXFAM international. 21 Dec. 2010
- (21) *De la dengue et de ses vecteurs.*
Institut Louis Maladre. 17 sept. 2008.
Disponible en ligne : <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>
- (22) *De la dengue et de ses vecteurs.*
Institut Louis Maladre. 17 sept. 2008.
Disponible en ligne : <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>
- (23) Henchal EA, Putnak JR.
The Dengue Viruses.
Clinical microbiology reviews, Oct. 1990, Vol 3, N°4.
- (24) *Dengue Virus.*
Virus Pathogen Resource. 9 Nov. 2011.
Disponible en ligne : URL :
http://www.viprbrc.org/brc/home.do?decorator=flavi_dengue
- (25) Erika henchal et J.Robert Putnak,
The Dengue Viruses,
Clinical microbiology reviews, Oct. 1990, Vol 3, N°4.

- (26) *Sratégie de diagnostic biologique de la dengue.*
Haut conseil de la santé publique. Janv. 2011
- (27) *La Dengue,*
CNRS.
Disponible en ligne, URL : <http://ethique.ipbs.fr/dengue.pdf>
- (28) *De la dengue et de ses vecteurs.*
Institut Louis Maladre. 17 sept. 2008.
Disponible en ligne : <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>
- (29) S. Schofield.
Déclaration sur la Dengue - Relevé des maladies transmissibles au Canada.
Agence de la santé publique du Canada. Avril 2009, vol 35, DCC-2
- (30) *La Dengue,*
Medqual. Août 2011.
Disponible en ligne URL :
http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/1CLINIQUE_GERME/Arbovirose%20algeruptive/787-DENGUE-2011.pdf
- (31) S. Schofield.
Déclaration sur la Dengue - Relevé des maladies transmissibles au Canada.
Agence de la santé publique du Canada. Avril 2009, vol 35, DCC-2
- (32) *Dengue*
Maladie tropicale, Medipedia, 28 oct. 2010.
Disponible en ligne URL : http://fr.medipedia.be/maladies-tropicales/dengue/articles_definition-dengue_579
- (33) *La Dengue,*
Medqual. Août 2011.
Disponible en ligne URL :
http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/1CLINIQUE_GERME/Arbovirose%20algeruptive/787-DENGUE-2011.pdf
- (34) *La Dengue,*
Medqual. Août 2011.
Disponible en ligne URL :
http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/1CLINIQUE_GERME/Arbovirose%20algeruptive/787-DENGUE-2011.pdf
- (35) *La dengue.*
Institut de veille sanitaire, 29 Mai 2011.
Disponible en ligne URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Les-vecteurs-de-la-dengue>
- (36) *Le premier vaccin contre la dengue, pourrait bien changer la vie de millions d'individus.*
Sanofi Pasteur.

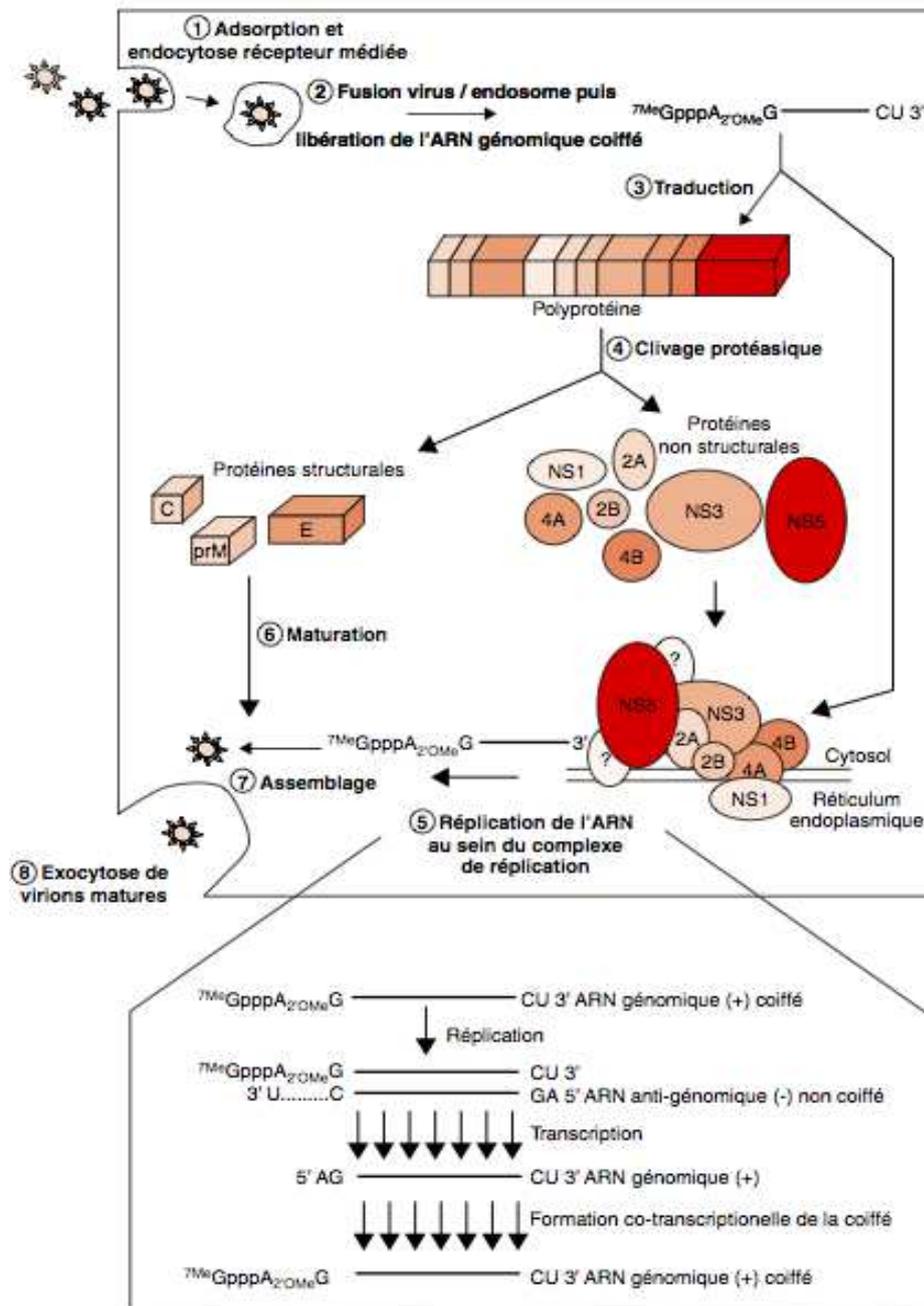
Disponible en ligne, URL : <http://www.sanofipasteur.com>

- (37) Guy B, Saville M, Lang J.
Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue,
Virologie. Volume 14, Numéro 5, 311-21, Sept/oct. 2010
- (38) Guy B, Saville M, Lang J.
Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue,
Virologie. Sept/oct. 2010. Volume 14, Numéro 5, 311-21
- (39) Bruno Guy, Mélanie Saville, Jean Lang ,
Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue,
Virologie. Sept/oct. 2010. Volume 14, Numéro 5, 311-21
- (40) *Résultat positif pour un vaccin contre la dengue*,
LEXPRESS.fr, 6 Nov. 2007.
Disponible en ligne URL : http://www.lexpress.fr/actualite/sciences/resultat-positif-pour-un-vaccin-contre-la-dengue_467709.html
- (42) *De la dengue et de ses vecteurs*.
Institut Louis Maladre. 17 sept. 2008.
Disponible en ligne : <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>
- (43) *De la dengue et de ses vecteurs*.
Institut Louis Maladre. 17 sept. 2008.
Disponible en ligne : <http://www.ilm.pf/Dengueetvecteurs-vecteurs>
- (44) *La dengue*.
Institut de veille sanitaire, 29 Mai 2011.
Disponible en ligne URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Les-vecteurs-de-la-dengue>
- (45) Suaya JA, Shepard, DS, Beatty M and al.
Dengue Burden of Disease and costs of illness.
30 novembre 2007.
- (46) Suaya JA, Shepard, DS, Beatty M and al.
Dengue Burden of Disease and costs of illness.
30 novembre 2007.
- (48) Witz C.
First study estimates economic impact of dengue illness in Americas at \$2.1 billion per year, American Society of tropical disease and hygiene, 3 fév. 2011.
- (49) Suaya JA, Shepard, DS, Beatty M and al.
Dengue Burden of Disease and costs of illness.
30 novembre 2007.
- (50) Suaya JA, Shepard, DS, Beatty M and al.

- Dengue Burden of Disease and costs of illness.*
30 novembre 2007.
- (51) Suaya JA, Shepard, DS, Beatty M and al.
Dengue Burden of Disease and costs of illness.
30 novembre 2007.
- (53) *Distribution d'un vaccin contre la dengue: prendre de l'avance.*
Bulletin de l'organisation mondiale de la santé. 89:476–477.juill. 2011
- (55) *Distribution d'un vaccin contre la dengue: prendre de l'avance.*
Bulletin de l'organisation mondiale de la santé. 89:476–477.juill. 2011
- (58) *Key Concepts: Tiered Pricing, Understanding a new approach to vaccine pricing.*
GAVI.
- (59) *Caractéristiques du marché des vaccins* Advanced immunization management.
Path. Avril 2009
- (61) *Phase préparatoire à l'instauration de la vaccination anti-paillomavirus*
Directive stratégique et programmatique à l'intention des pays. OMS et UNFPA, Juin 2011.
- (62) Ivanoff B, Glass RI.
Flashes d'actualité, vaccin contre les infections à rotavirus.
Med. Trop. 2001
- (63) Dossier /vacciner contre le rotavirus ?
ACTU/VACC.info. 15/10/2007.
Disponible en ligne URL : http://vaccination-info.be/vaccination/dossier_ctu/rotavirus.html
- (64) *Vaccine development.*
Dengue vaccine Initiative.
Disponible en ligne : URL : <http://www.denguevaccine.org>
- (65) Amarasinghe A, Wichmann O, Margolis H, and Mahoney RT.
Forecasting dengue vaccine demand in disease endemic and non-endemic countries.
1^{er} sept. 2010.
- (67) *Distribution d'un vaccin contre la dengue: prendre de l'avance.*
Bulletin de l'organisation mondiale de la santé. 89:476–477.juill. 2011
- (68) Soula D
Bientôt un vaccin contre la dengue, 16 mai 2011.

Annexes

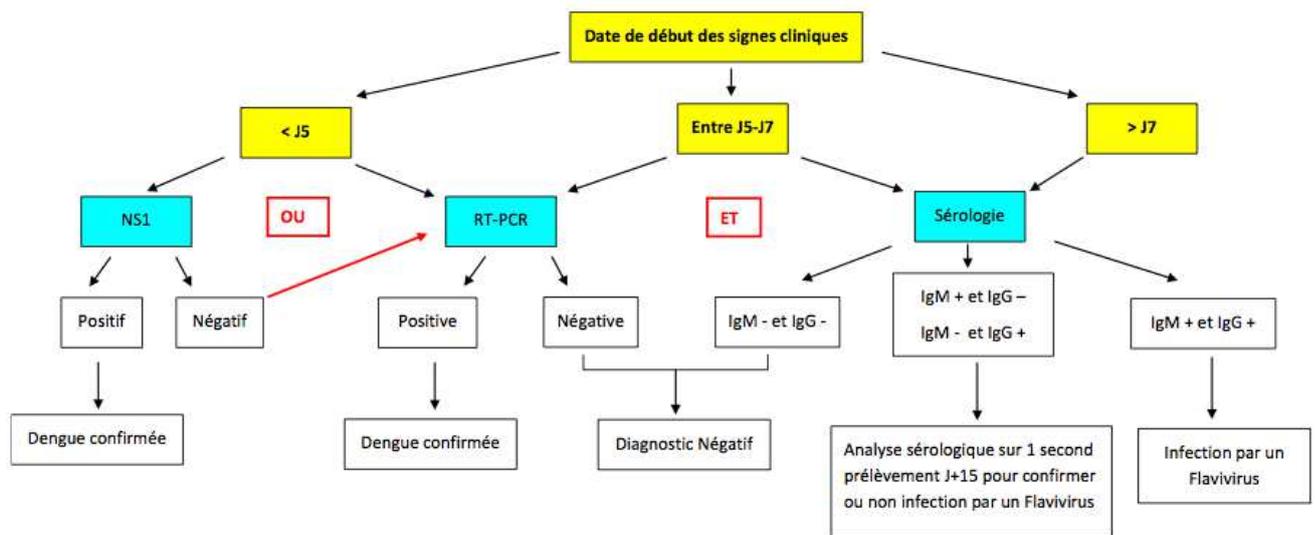
Annexe 1 : Cycle réplcatif du virus de la dengue (Source : Le virus de la dengue : cibles virales et antiviraux)⁶⁹



1. L'interaction entre le récepteur de la cellule cible et le virus conduit à l'endocytose du virus
2. Pénétration du virus par fusion entre la membrane de l'endosome et celle du virus
3. Traduction de l'ARN (libéré dans le cytoplasme) en une polyprotéine
4. Clivage protéique séparant les protéines structurales et non structurales
5. Réplication de l'ARN dans le cytoplasme
6. Maturation des protéines structurales dans le cytoplasme
7. Assemblage du nouveau virion
8. Exocytose du virus

⁶⁹ N. Massé B. Selisko H. Malet F. Peyrane C. Debarnot E. Decroly D. Benarroch M.-P. Egloff J.-C. Guillemot K. Alvarez, B. Canard, Le virus de la dengue : cibles virales et antiviraux, Virologie 2007, 11 : 121-33

Annexe 2 : Le diagnostic de la dengue



- **< J5 : détection précoce : RT-PCR ou détection de la protéine NS1**

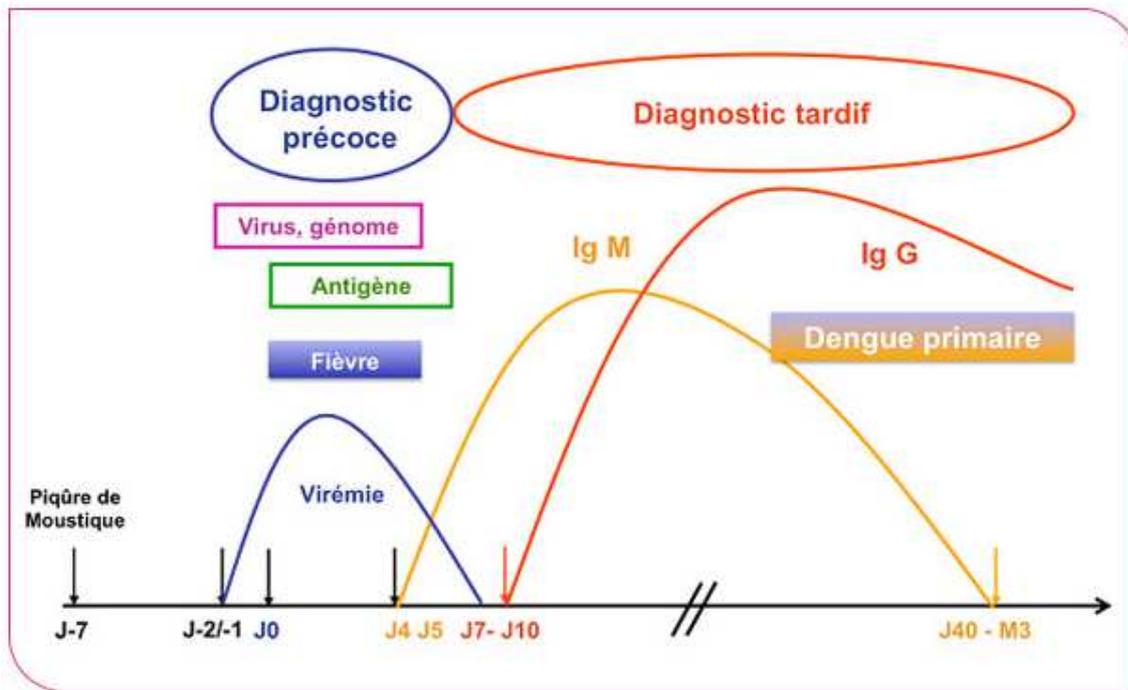
De récentes études sur la protéine non structurale 1 (NS1), spécifique de la dengue, ont mis en évidence de fortes concentrations sériques variant de 0,04 à 2 µg/ml entre J0 et J7 dans le sérum des patients infectés.

- **Entre J5 et J7 : RT-PCR et sérologie**

- **> J7 : sérologie**

Le diagnostic sérologique de la dengue repose sur la détection d'IgM et d'IgG spécifiques en fonction de leur cinétique d'apparition au cours du temps. La détection des IgM met en œuvre des techniques ELISA de type capture, celle des IgG utilise préférentiellement des techniques de type ELISA indirect⁷⁰.

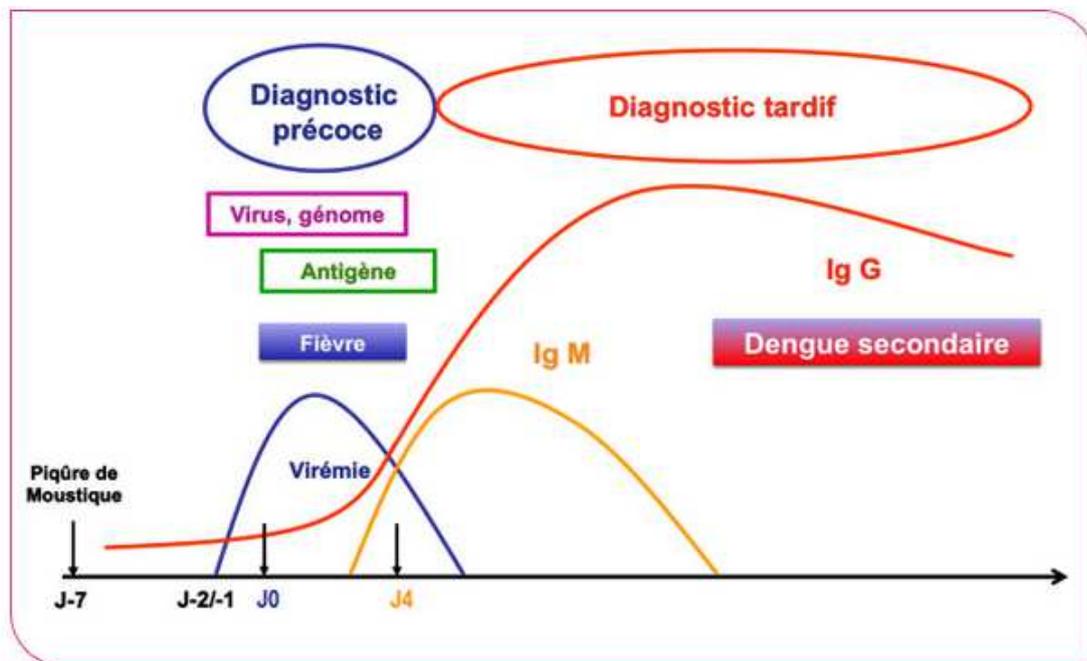
⁷⁰ Haut conseil de la santé public, stratégie de diagnostic biologique de la dengue, janvier 2011



Les IgM apparaissent à partir du 5^{ème} jour après le début des symptômes cliniques (persistent 2 à 3 mois). Pic d'IgM 2 semaines après le début de la maladie.

Les IgG apparaissent 7 à 10 jours après les symptômes cliniques (persistent toute la vie).

Figure... : Primo-infection au virus de la dengue (source Institut de veille sanitaire 29/05/2011)



Les IgM apparaissent à des taux très faibles, voire peuvent être fugaces ou absents.

Les IgG apparaissent plus rapidement et le taux croît pendant 2 semaines⁷¹.

Figure... : Secondaire infection au virus de la dengue (source Institut de veille sanitaire 29/05/2011)

⁷¹ Haut conseil de la santé publique, stratégie de diagnostic biologique de la dengue, janvier 2011

Serment des Apothicaires



Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« Quelle stratégie marketing définir pour relever les challenges du lancement du vaccin contre la Dengue »

Contexte : Les problématiques de financement, d'accessibilité, de production sont autant de contraintes qui impactent le marché des vaccins. L'inégalité entre la mise à disposition des vaccins et les besoins insatisfaits au détriment des pays les plus démunis est bien réelle, mais un vaccin comme celui contre la dengue pourrait bien bouleverser le dogme du lancement dans les pays développés. Face à ces spécificités de lancement, une problématique se pose :

« Quelle stratégie marketing définir pour relever les challenges du lancement d'un vaccin contre la Dengue ? ».

Méthode : Une étude des challenges liés au vaccin et à son lancement a été réalisée en vue de répondre à cette problématique. Puis une stratégie a été présentée, grâce à l'analyse des différents enjeux et avec l'aide d'études de cas de lancements récents de vaccins (Benchmarks). Pour terminer, cette thèse proposera une ouverture sur une réflexion plus globale concernant le lancement de vaccin dans les pays en voie de développement.

Résultats : Il est extrêmement difficile de déterminer une stratégie de lancement du vaccin contre la dengue, puisqu'il s'inscrit dans un marché de rupture, sans comparateur idéal (benchmark). Face à une capacité de production limitée et des besoins croissants; une stratégie de lancement par vague de pays est préconisée. Un des critères de choix des pays, outre l'endémicité et l'aspect réglementaire, est le financement. Il est nécessaire de développer des études médico-économiques comme outil d'aide à la prise de décision des acteurs financiers. Une stratégie de catch up pourrait s'inscrire dans une politique d'éradication du virus ayant un impact de santé publique et d'économie de santé. Cependant toute cette stratégie repose sur l'obtention des données cliniques de phase 3 et des études d'effectiveness à venir. De manière plus générale, les spécificités socioculturelles, politiques et économiques des pays en voie de développement impliquent une stratégie adaptée par pays.

Mots-clés : Dengue, lancement du vaccin, santé publique, pays en voie de développement, stratégie marketing, Sanofi Pasteur, impact économique, financement du vaccin.

Amandine CHIARELLO
17 allée Graziella,
73100 Tresserve
Amandine.chiarello@essec.edu