



Contents

- 17 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 2017
- 31 Monthly report on dracunculiasis cases, January–November 2017

Sommaire

- 17 Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 6-7 décembre 2017
- 31 Rapport mensuel des cas de dracunculose, janvier-novembre 2017

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 December 2017

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an independent expert clinical and scientific advisory body, provides WHO with scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.¹ GACVS held its 37th meeting in Geneva, Switzerland, on 6–7 December 2017.² The Committee examined 3 vaccine specific safety issues: progress with pharmacovigilance readiness for the RTS,S malaria vaccine pilot countries, and updates on the safety profiles of both rotavirus and dengue vaccines. It also reviewed 3 generic issues: the interrater reliability of the revised causality assessment algorithm for serious adverse events following immunization (AEFIs); guidance on prevention and management of immunization-triggered stress reactions; and harmonized approaches for the vigilance of vaccine and other interventions during pregnancy.

Vaccine pharmacovigilance readiness for malaria vaccine implementation

The pilot implementation plans for the RTS,S malaria vaccines in Kenya, Malawi and Ghana have continued to develop since the GACVS meeting in June 2017.³ In

Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 6-7 décembre 2017

Le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) est un organe consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques qui fournissent à l'OMS des conseils d'une grande rigueur scientifique sur des problèmes de sécurité des vaccins susceptibles d'avoir une portée mondiale.¹ Le GACVS a tenu sa 37^e réunion à Genève (Suisse) les 6 et 7 décembre 2017.² Le Comité a examiné 3 questions de sécurité spécifique: la progression de la préparation à la pharmacovigilance des pays pilotes pour le vaccin antipaludique RTS,S et la mise à jour des profils d'innocuité pour les vaccins contre les rotavirus et contre la dengue. Il a aussi abordé 3 questions générales: la fiabilité interévaluateurs de l'algorithme révisé d'évaluation des liens de causalité pour les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) graves; des orientations concernant la prévention et la gestion des réactions de stress déclenchées par la vaccination; et des démarches harmonisées pour la vigilance à l'égard des vaccins et autres interventions pendant la grossesse.

Degré de préparation à la pharmacovigilance à l'égard des vaccins en vue de la mise en œuvre du vaccin antipaludique

Le développement des plans de mise en œuvre pilote des vaccins antipaludiques RTS,S au Kenya, au Malawi et au Ghana a été poursuivi depuis la réunion du GACVS de juin 2017.³ En

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

01.2018
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to specific topics. These experts included persons affiliated with: The INCLEN Trust International, New Delhi, India; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, USA; Food and Drugs Authority, Accra, Ghana; Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; University of Guelph, Canada; Pharmacy and Poisons Board, Nairobi, Kenya; Medicines Control Authority, Harare, Zimbabwe; Pharmacy, Medicines and Poisons Board, Lilongwe, Malawi; The Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom; Sanofi Pasteur, Lyon, France.

³ See No. 8, 2017, pp. 393–396.

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts à présenter et à analyser les données relatives à des sujets particuliers. Il s'agissait notamment de personnes affiliées aux organismes suivants: INCLEN Trust International, New Delhi, Inde; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA, États-Unis d'Amérique; Food and Drug Authority, Accra, Ghana; Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australie; University of the Witwatersrand, Johannesburg, Afrique du Sud; Université de Guelph, Canada; Pharmacy and Poisons Board, Nairobi, Kenya; Medicines Control Authority, Harare, Zimbabwe; Pharmacy, Medicines and Poisons Board, Lilongwe, Malawi; The Cochrane Collaboration, Oxford, Royaume-Uni; Sanofi Pasteur, Lyon, France.

³ Voir N° 8, 2017, pp. 393-396.

particular a tripartite agreement between PATH, GSK and WHO, in terms of roles and responsibilities, and a funding agreement with GAVI, UNITAID and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria were signed. Plans for a joint regulatory review in the implementing countries for restricted use in pilots have also been devised. In addition, a programme advisory group has been established. It is anticipated that pilot introduction will start mid- to late-2018.

At the June 2017 meeting, GACVS endorsed 6 key indicators of readiness for vaccine pharmacovigilance (PV) for the implementing countries – to be in place 6 months prior to vaccine administration. These were i) a minimum of 10 AEFI reports per 100 000 surviving infants; ii) a functioning AEFI committee that meets regularly; iii) trained and resourced AEFI investigation teams; iv) safety communication plans evaluated and tested; v) an identified person within the Expanded Programme on Immunization (EPI) to oversee and ensure optimal reporting and training; and vi) methods for active surveillance of adverse events of special interest (AESIs) developed and data collection initiated.⁴ GACVS received progress updates from each country on PV readiness, as well as the results of meetings between the countries on establishing the scope and their methodology to monitor.

In Kenya, reporting rates are close to the target, with plans in place for education sessions and guidance for health-care providers to achieve the target. Work is in progress to establish a national AEFI committee and implement training at the national level. One officer in the EPI programme will oversee safety; communication plans are currently being developed.

In Malawi, a national AEFI committee has been constituted and a reporting system developed. Training has led to an increase in reporting of AEFIs, and also covered causality assessment for national experts. Plans are in place to use the VigiFlow reporting software for adverse events developed by the WHO Programme for International Drug Monitoring as the national database and for vaccine safety data sharing in early 2018.

In Ghana, AEFI reporting rates have increased and initiatives are in place to further increase not only the rates, but also timeliness, so that reporting levels will be achieved in all regions of the country. Additional activities include sharing revised reporting forms, educational lectures and the development of job aids. A national AEFI committee is in place, and additional training is being planned for AEFI investigation. A communication plan is also being developed.

particulier, un accord tripartite entre le programme PATH, GSK et l'OMS définissant les rôles et les responsabilités respectives, et un accord de financement entre GAVI, UNITAID et le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ont été signés. Des plans pour un examen réglementaire conjoint dans les pays de mise en œuvre en vue d'un usage restreint dans les projets pilotes ont été conçus. En outre, un groupe consultatif pour les programmes a été mis en place. On s'attend à ce que l'introduction pilote débute entre le milieu et la fin de l'année 2018.

Lors de sa réunion en juin 2017, le GACVS a approuvé 6 indicateurs clés de la préparation à la pharmacovigilance (PV) pour les pays entreprenant de mettre en œuvre le vaccin – qui devraient être en place 6 mois avant le début de la vaccination. Ces indicateurs étaient les suivants: i) 10 notifications de MAPI au minimum pour 100 000 nourrissons survivants; ii) un comité pour les MAPI opérationnel se réunissant régulièrement; iii) des équipes d'investigations des MAPI formées et disposant des moyens nécessaires; iv) des plans de communication à propos de la sécurité évalués et testés; v) une personne identifiée au sein du Programme élargi de vaccination (PEV) pour superviser et garantir une notification et une formation optimales; et vi) des méthodes de surveillance active des événements présentant un intérêt particulier (EIIP) mises au point et une collecte des données entamée.⁴ Le GACVS a reçu de la part de chaque pays des mises à jour concernant leur degré de préparation à la PV ainsi que les résultats des réunions entre les pays sur la définition de la portée et de la méthodologie à suivre.

Au Kenya, les taux de notification sont proches de la cible, avec des projets en place pour des sessions d'éducation et des orientations à l'intention des prestataires de soins pour atteindre cette cible. Des travaux sont en cours pour établir un comité national pour les MAPI et mettre en œuvre la formation au niveau national. Un responsable du PEV assurera une supervision de la sécurité; des plans de communication sont actuellement en cours de développement.

Au Malawi, un comité national pour les MAPI a été constitué et un système de notification a été mis sur pied. La formation a entraîné une augmentation de la notification de MAPI et a également couvert l'évaluation des liens de causalité par des experts nationaux. Des plans sont en place pour utiliser le logiciel de notification des événements indésirables VigiFlow, élaboré par le Programme OMS de suivi pharmaceutique en tant que base de données nationale et pour partager les données sur la sécurité vaccinale au début de l'année 2018.

Au Ghana, les taux de notification de MAPI ont augmenté et des initiatives sont en place non seulement pour faire progresser ces taux, mais aussi pour améliorer la promptitude des rapports, de manière à ce que les niveaux de notifications visés soient atteints dans toutes les régions du pays. À ces activités s'ajoutent la communication de ces formulaires de notification révisés, l'organisation de conférences éducatives et la mise au point de fascicules d'aide. Un comité national pour les MAPI est en place et une formation supplémentaire est prévue pour l'investigation de ces manifestations indésirables. Un plan de communication est également en cours d'élaboration.

⁴ See No. 28, 2017, pp. 393–396.

⁴ Voir N° 28, 2017, pp. 393-396.

Joint meetings of the 3 countries have occurred through a web-based work group platform to help establish the AESI to be monitored. A total of 10 events have been selected and a surveillance manual is being prepared with appropriate reporting forms and assessment tools. Training will need to be conducted to enable surveillance to begin.

GACVS welcomed the progress achieved, but also recognized the challenges remaining in reaching PV readiness prior to RTS,S introduction, and in AESI surveillance, given how soon vaccinations will begin. GACVS emphasized the importance of each country continuing to rapidly progress PV readiness according to the indicators, in view of target introduction later in 2018. Although the target of AESI reporting starting 6 months prior to vaccine introduction may not be feasible, nonetheless, this should occur as soon as possible to allow comparisons between pilot areas randomized to receive RTS,S and corresponding control areas. Ascertainment of vaccination history of AESIs was also identified as an area that could be challenging. However, GACVS learned that additional resource will be available to register vaccination status in RTS,S pilot areas.

Rotavirus vaccine safety update

In December 2011, GACVS initially reviewed the safety of currently administered rotavirus vaccines.⁵ The Committee noted that both Rotateq® and Rotarix® vaccines had a good safety profile and that although they may be associated with an increased (up to 6-fold) risk of intussusception, the benefit of the vaccines outweighed the potential risk. In December 2013, GACVS reviewed additional data that had become available from Australia and the United States of America (USA).⁶ It noted that both countries confirmed a risk of intussusception following vaccine administration, particularly within the first 7 days after the first dose, although attributable risk estimates varied across studies. The Committee concluded that the benefits of the vaccine outweighed the small potential risk of intussusception (in the range of 1–2 cases per 100 000 first doses).⁷ GACVS also suggested that given possible population differences in the risk of intussusception, active surveillance should be undertaken in countries where rotavirus vaccines are being introduced to ensure that benefits and risks can continue to be assessed.

The GACVS session in December 2017 reviewed recent evidence on the impact of rotavirus vaccine, an updated Cochrane review on rotavirus vaccines and intussusception, and recent data from multicountry studies from sub-Saharan Africa and South Africa.

Les réunions conjointes de ces 3 pays se sont tenues par le biais d'une plateforme de travail sur le Web destinée à aider à déterminer les EIIP à suivre. Dix de ces événements au total ont été sélectionnés et un manuel de surveillance est en cours de préparation avec des formulaires de notification et des outils d'évaluation appropriés. Des formations devront être organisées pour pouvoir mettre en route la surveillance.

Le GACVS s'est félicité des progrès réalisés, mais a également reconnu les difficultés restant à surmonter pour que la PV soit prête à l'introduction du RTS,S et à la surveillance des EIIP, sachant que les vaccinations vont bientôt commencer. Il a souligné l'importance pour chaque pays de progresser rapidement dans la préparation à la PV conformément aux indicateurs, en visant une introduction ultérieure en 2018. Bien que la cible consistant à débiter la notification des EIIP 6 mois avant l'introduction du vaccin puisse se révéler impossible à atteindre, cette notification devra néanmoins débiter dès que possible pour permettre des comparaisons entre des zones pilotes sélectionnées aléatoirement pour recevoir le RTS,S et des zones témoins correspondantes. La détermination des antécédents de vaccination pour les EIIP a aussi été identifiée comme une opération potentiellement difficile. Cependant, le GACVS a appris que des moyens supplémentaires seraient disponibles pour enregistrer le statut vaccinal dans les zones de mise en œuvre pilote du RTS,S.

Le point sur l'innocuité des vaccins contre les rotavirus

En décembre 2011, le GACVS avait réalisé un examen initial de l'innocuité des vaccins antirotavirus actuellement administrés.⁵ Le comité avait noté que le vaccin Rotateq®, comme le Rotarix®, tout en présentant des profils d'innocuité satisfaisants, avaient cependant été associés à une augmentation (d'un facteur pouvant aller jusqu'à 6) du risque d'invagination intestinale, le bénéfice de ces vaccins outrepassant néanmoins le risque potentiel. En décembre 2013, le GACVS a examiné des données supplémentaires en provenance d'Australie et des États-Unis d'Amérique.⁶ Il a noté que ces deux pays confirmaient un risque d'invagination intestinale suite à l'administration du vaccin, en particulier dans les 7 premiers jours suivant la première dose, même si l'estimation du risque attribuable variait entre les études. Le comité a conclu que les bénéfices du vaccin outrepassaient le faible risque potentiel d'invagination (compris entre 1 et 2 cas pour 100 000 premières doses).⁷ Il a aussi suggéré que compte tenu des différences démographiques pouvant influencer sur le risque d'invagination, une surveillance active devait être entreprise dans les pays où des vaccins antirotavirus sont en cours d'introduction pour veiller à ce que l'évaluation des risques et des bénéfices se poursuive.

Lors de la session de décembre 2017, le GACVS a examiné des éléments récents sur l'impact des vaccins antirotavirus, une revue Cochrane actualisée consacrée à ces vaccins et à l'invagination intestinale ainsi que des données récentes provenant d'études menées dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne et d'Afrique du Sud.

⁵ See No. 6, 2012, pp. 54–56.

⁶ See No. 7, 2014, pp. 57–58.

⁷ See http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rotavirus_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1.

⁵ Voir N° 6, 2012, pp. 54-56.

⁶ Voir N° 7, 2014, pp. 57-58.

⁷ Voir http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Rotavirus_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1.

As regards vaccine impact, data from randomized controlled clinical trials (RCTs) showed that RV1, RV5, Rotasiil® and Rotavac® vaccines reduced severe rotavirus gastroenteritis by 52–94% after 1 year of follow-up. Overall, weak evidence from observational studies suggested that the introduction of RV1 and RV5 vaccines reduced diarrhoea-related deaths in children. While the effectiveness was lower in some low-income countries, the benefit was still large due to the high disease burden.

A systematic review⁸ was conducted to update a 2012 Cochrane systematic review regarding the efficacy and safety of rotavirus vaccines. This review included RCTs (low power, low bias); historical controls (low power, high risk of bias); case-control studies (high power, high risk of bias); cohort studies (high power, high risk of bias); and self-controlled case series (SCCS) (high power, unclear risk of bias). Data were insufficient to evaluate many of the new vaccine products. For those reviews with sufficient data, evidence from RCTs showed that there was no difference in incidence of serious adverse events in the use of RV1, RV5, Rotasiil®, or Rotavac® compared with placebo, up to 2 years after vaccination. There was conflicting evidence from different sources as to whether RV1 or RV5 was associated with an increased risk of intussusception. While RCTs of RV1 and RV5 found no association between intussusception and vaccination, SCCS studies suggested an increased risk in the weeks following vaccination.

In the African Intussusception Surveillance Network that was formally established in 2014, and included 7 countries using Rotarix® (Ethiopia, Ghana, Kenya, Malawi, United Republic of Tanzania, Zambia and Zimbabwe), surveillance for intussusception (defined using Brighton case definition criteria) was conducted at 28 sentinel paediatric hospitals. Vaccination status was identified via vaccination card or medical/clinic record. The potential association between oral rotavirus vaccine and intussusception was analysed using an SCCS study, in which each of the 717 identified case-patients (aged 28–245 days) served as their own control (risk periods were 1–7 days, 8–21 days, and 1–21 days following each dose, while the control periods were the other time windows). No increased risk of intussusception was identified after either dose 1 or 2.

Post-marketing monitoring is also ongoing in South Africa, where an SCCS study (using the same methods as described above) is being conducted among >300 case-patients aged 28–275 days. Thus far, no risk following the first dose, and a small risk (approx-

S'agissant de l'impact des vaccins, des données provenant d'essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) ont montré que les vaccins RV1, RV5, Rotasiil® et Rotavac® réduisaient la fréquence de la gastroentérite à rotavirus sévère de 52 à 94% après un an de suivi. Globalement, des preuves faibles tirées d'études observationnelles laissent à penser que l'introduction des vaccins RV1 et RV5 a fait diminuer la mortalité due à la diarrhée chez les enfants. Si l'efficacité était plus basse dans certains pays à faible revenu, le bénéfice restait important en raison de la forte charge de morbidité concernée.

Une revue systématique⁸ a été réalisée pour actualiser une revue systématique Cochrane de 2012 concernant l'efficacité et l'innocuité des vaccins antirotavirus. Cette revue incluait des ECR (puissance et biais faibles); des témoins historiques (faible puissance, risque de biais important), des études cas-témoin (forte puissance, risque de biais important); des études de cohorte (forte puissance, risque de biais important); et des séries de cas autocontrôlées (SCCS, forte puissance, risque de biais mal déterminé). Les données étaient insuffisantes pour l'évaluation de nombreux nouveaux produits vaccinaux. Pour les évaluations ayant disposé de données suffisantes, les données provenant d'ECR ont montré qu'il n'y avait pas de différence dans l'incidence des manifestations indésirables graves après l'utilisation des vaccins RV1, RV5, Rotasiil® ou Rotavac® par comparaison avec un placebo, jusqu'à 2 ans après la vaccination. Il existait des preuves conflictuelles émanant de sources différentes concernant l'existence d'un lien entre l'administration du RV1 ou du RV5 et une augmentation du risque d'invagination. Alors que les ECR ne mettaient en évidence aucune association entre la vaccination par les vaccins RV1 ou RV5 et l'invagination, des études de type SCCS suggéraient un accroissement de ce risque dans les semaines suivant la vaccination.

Dans le cadre du Réseau africain de surveillance de l'invagination intestinale formellement mis en place en 2014 et comprenant 7 pays utilisant le vaccin Rotarix® (Éthiopie, Ghana, Kenya, Malawi, République-Unie de Tanzanie, Zambie et Zimbabwe), on a exercé une surveillance de ce problème médical (répondant aux critères de la définition de cas de Brighton) dans 28 hôpitaux pédiatriques sentinelles. On a déterminé le statut vaccinal à partir des cartes de vaccination ou des dossiers médicaux/cliniques. On a analysé les possibilités d'association entre le vaccin antirotavirus oral et l'invagination intestinale à l'aide d'une étude SCCS, dans laquelle chacun des 717 cas patients identifiés (âgés de 28 à 245 jours) a constitué son propre témoin (périodes à risque: 1-7 jours, 8-21 jours et 1-21 jours après chaque dose, tandis que les périodes témoins correspondaient aux autres fenêtres temporelles). Aucune augmentation du risque d'invagination n'a été repérée après la 1^{re} ou la 2^e dose.

Une surveillance postcommercialisation est également en cours en Afrique du Sud, où une étude de type SCCS (selon les mêmes méthodes que décrit précédemment) a été entreprise chez >300 cas patients de 28 à 275 jours. Jusqu'à maintenant, aucun risque n'a été identifié après la première dose et un risque faible

⁸ Soares-Wiser et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Available at http://www.cochrane.org/CD008521/INFECTN_vaccines-for-preventing-rotavirus-diarrhoea-vaccines-in-use, accessed December 2017.

⁸ Soares-Wiser et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Disponible à l'adresse: http://www.cochrane.org/CD008521/INFECTN_vaccines-for-preventing-rotavirus-diarrhoea-vaccines-in-use, consulté en décembre 2017.

mately 2-fold) in the first 7 days following the second dose, have been identified, but no overall increased risk 1–21 days following the second dose. Enrolment is ongoing.

While the reason behind the difference in potential risk of intussusception in different countries is not clear, hypotheses include: differences in age at vaccination; differences in effectiveness of vaccine (e.g. lower effectiveness may be associated with lower risk of intussusception); concurrent use of inactivated polio vaccine (IPV) versus oral poliovirus vaccine (OPV) (e.g. concurrent use of OPV may reduce both effectiveness of the rotavirus vaccine and risk of intussusception); and the “trigger” hypothesis (that vaccination could potentially trigger intussusception in a susceptible individual who may have developed intussusception later in the absence of vaccination). The Committee suggested that future follow-up studies continue to assess these variables. In addition, as countries transition from OPV to IPV, studies evaluating both effectiveness and risk of intussusception should be considered. Countries should also continue to assess risk of new vaccines as they are licensed and introduced. Overall, the Committee continues to be reassured that the benefit of rotavirus vaccination in preventing severe diarrhoea is greater than the small potential risk of intussusception identified in most, but not all post-licensure studies.

Dengue vaccine safety update

The GACVS has been following the development of a tetravalent recombinant live dengue virus vaccine for the past 5 years.^{9–12} The most advanced product, CYD-TDV by Sanofi-Pasteur (Dengvaxia®) is a yellow fever vaccine virus backbone vector that expresses envelope proteins of dengue viruses type 1 to 4. During early clinical trials, no serious vaccine-related events had been documented among the recipients, and no excess cases of dengue fever or severe dengue attributable to the vaccine had been observed. Subsequent large-scale phase 3 trials, CYD14 in Asia (among subjects aged 2–14 years) and CYD15 in Latin America (among subjects aged 9–16 years) were conducted in over 20 000 vaccine recipients and 10 000 control subjects and demonstrated partial efficacy of the vaccine.

Dengvaxia® received its first marketing authorizations in late 2015 and is currently available in several Asian and Latin American countries. This report briefly reviews the experience presented to GACVS during clinical trial development (now with >5 years of follow up), and discusses new evidence presented to WHO during the GACVS meeting in December 2017. These

(d'un facteur 2, approximativement) a été décelé au cours des 7 premiers jours suivant la deuxième dose, mais aucune augmentation globale du risque n'a été constatée de 1 à 21 jours après la deuxième dose. Le recrutement est encore en cours.

Les raisons des différences observées pour le risque potentiel d'invagination dans les divers pays n'étant pas claires, un certain nombre d'hypothèses ont été avancées, dont: des variations dans l'âge de vaccination, des différences d'efficacité du vaccin (une plus faible efficacité pouvant, par exemple, être associée à un risque plus réduit d'invagination), l'usage concurrent du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) ou du vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) (l'usage concurrent du VPO, par exemple, peut réduire à la fois l'efficacité du vaccin antirotavirus et le risque d'invagination intestinale); et l'hypothèse de l'effet déclencheur (selon laquelle vaccination pourrait déclencher l'invagination chez un individu susceptible qui aurait pu présenter une invagination ultérieurement en l'absence de vaccination). Le comité a suggéré que les futures études de suivi continuent d'évaluer ces variables. En outre, les pays passant du VPO au VPI, il faudrait envisager des études évaluant à la fois l'efficacité et le risque d'invagination. Les pays devraient aussi continuer à évaluer les risques des nouveaux vaccins à mesure de leur homologation et de leur introduction. Globalement, le Comité demeure rassuré quant à l'écart entre le bénéfice de la vaccination antirotavirus dans la prévention des diarrhées sévères et le faible risque potentiel d'invagination, identifié par la plupart des études posthomologation, mais non toutes.

Le point sur l'innocuité des vaccins contre la dengue

Le GACVS a suivi la mise au point d'un vaccin vivant recombinant tétravalent contre le virus de la dengue au cours des 5 dernières années.^{9–12} Le produit le plus avancé, le vaccin CYD-TDV de Sanofi-Pasteur (Dengvaxia®) est constitué d'un vecteur dont la colonne vertébrale est un virus vaccinal amaril qui exprime des protéines enveloppes des virus de la dengue de types 1 et 4. Lors des premiers essais cliniques, aucune manifestation postvaccinale grave n'a été enregistrée chez les bénéficiaires de la vaccination et aucun excès de cas de dengue ou de dengue sévère attribuable au vaccin n'a été observé. Des essais de phase III à grande échelle menés ultérieurement, à savoir l'essai CYD14 en Asie (sujets de 2 à 14 ans) et l'essai CYD15 en Amérique latine (sujets de 9 à 16 ans) ont été réalisés >20 000 bénéficiaires de la vaccination et chez 10 000 sujets témoins et ont démontré une efficacité partielle du vaccin.

Le Dengvaxia® a reçu ces premières autorisations de mise sur le marché à la fin de l'année 2015 et se trouve actuellement disponible dans plusieurs pays d'Asie et d'Amérique latine. Le présent rapport examine succinctement les expériences présentées au GACVS et acquises dans le développement des essais cliniques (avec maintenant >5 ans de suivi) et discute des nouveaux éléments présentés à l'OMS lors de la réunion de ce

⁹ See No. 6, 2013, pp. 68–69.

¹⁰ See No. 4, 2015, pp. 17–18.

¹¹ See No. 34, 2015, pp. 421–423.

¹² See No. 28/29, 2016, pp. 346–347.

⁹ Voir N° 6, 2013, pp. 68-69.

¹⁰ Voir N° 4, 2015, pp. 17-18.

¹¹ Voir N° 34, 2015, pp. 421-423.

¹² Voir N° 28/29, 2016, pp. 346-347.

new data are based on the reanalysis of clinical trial data using a new test that retrospectively distinguished subjects with and without prior exposure to wild dengue virus.

Background

Dengue is an increasingly important disease worldwide. As outlined in the WHO position paper on dengue vaccines published in July 2016,¹³ the number of cases reported annually to WHO increased from 0.4 to 1.3 million during the decade 1996–2005, reaching 2.2 million in 2010 and 3.2 million in 2015. Based on mathematical modelling, the global annual incidence has been estimated at approximately 50–100 million symptomatic cases, predominantly in Asia, followed by Latin America and Africa. However clinical cases are likely to represent only about 25% of all dengue virus infections. In 2013 dengue was estimated to be responsible for approximately 3.2 million severe cases and 9000 deaths, the majority occurring in lower middle-income countries. GACVS recognized several challenges for the evaluation of the safety of dengue vaccines, particularly the follow-up time needed to monitor the theoretical risk of increased severe dengue following vaccination. Severe dengue cases represent a small percentage of all dengue infections and are more common on second exposure to wild dengue viruses.

In 2015, the Committee was presented with results from the third year of follow-up in the CYD14 trial conducted in Asia. The trial found that the risk of hospitalized dengue was significantly higher in the vaccinated group compared with the control group of age 2–5-years (relative risk = 7.45, 95% confidence interval: 1.15, 313.80). This risk was not found to be elevated in older age groups. At the time, GACVS highlighted the importance of understanding potential factors, other than age, that may be associated with this increased relative risk of hospitalization and of severe dengue. Among them, understanding if a subject had been exposed to wild dengue virus prior to vaccination was deemed critical given the lower vaccine efficacy in participants who were serologically naïve, and the potential risk of immune enhancement among previously infected subjects.

Based on these results, GACVS noted that the excess cases of hospitalized dengue (in the age group 2–5 years) could be related to age, serostatus, or both. The plausible hypothesis proposed was that vaccination primes the immune system similarly to natural infection, and that after a period of protection following vaccination, immunity wanes. According to this hypothesis, among seronegative individuals, the response to the first natural infection following vaccination (and waning immunity) may act as a second infection, which has typically

comité en décembre 2017. Ces nouveaux éléments proviennent de la réanalyse des données d'essais cliniques à l'aide d'un nouveau test qui distingue rétrospectivement les sujets ayant subi ou non une exposition antérieure au virus sauvage de la dengue.

Contexte général

La dengue est une maladie qui progresse partout dans le monde. Comme indiqué dans la note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue publiée en juillet 2016,¹³ le nombre de cas notifiés chaque année à l'OMS est passé de 400 000 à 1,3 million entre 1996 et 2005 pour atteindre 2,2 millions en 2010 et 3,2 millions en 2015. Sur la base d'une modélisation mathématique, l'incidence mondiale annuelle a été estimée entre 50 et 100 millions de cas symptomatiques environ, situés principalement en Asie, devant l'Amérique latine et l'Afrique. Cependant, les cas cliniques ne représentent probablement qu'environ 25% de l'ensemble des infections par le virus de la dengue. On estime qu'en 2013, la dengue était responsable d'environ 3,2 millions de cas de maladie sévère et 9000 décès, principalement dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure. Le GACVS a reconnu que l'évaluation de l'innocuité des vaccins contre la dengue posait plusieurs difficultés, s'agissant notamment de la durée nécessaire au suivi du risque théorique d'augmentation de la dengue sévère suite à la vaccination. Les cas de dengue sévère représentent un faible pourcentage de l'ensemble des infections par la dengue et sont plus courants à la deuxième exposition aux virus sauvages de la dengue.

En 2015, le Comité a pris connaissance des résultats de la troisième année de suivi de l'essai CYD14 mené en Asie. Cet essai a révélé que le risque de dengue nécessitant une hospitalisation était nettement plus élevé dans le groupe vacciné que dans le groupe témoin de sujets âgés de 2 à 5 ans (risque relatif = 7,45, intervalle de confiance à 95%: 1,15; 313,80). Ce risque n'est pas apparu élevé dans les groupes plus âgés. Le GACVS a alors souligné l'importance de comprendre les facteurs potentiels, autres que l'âge, qui pourraient être associés à cette augmentation du risque relatif d'hospitalisation et de dengue sévère. Il a notamment été jugé essentiel de déterminer si le sujet avait été exposé au virus de la dengue sauvage avant la vaccination, compte tenu de l'efficacité plus faible du vaccin chez les participants sérologiquement naïfs et du risque potentiel de renforcement de la dengue lié à l'immunité chez les sujets antérieurement infectés.

Se fondant sur ces résultats, le GACVS a noté que l'excédent de cas de dengue hospitalisés (dans la tranche d'âge des 2 à 5 ans) pourrait être lié à l'âge, au statut sérologique, ou à ces 2 facteurs. L'hypothèse plausible proposée était que la vaccination stimule le système immunitaire de la même manière que l'infection naturelle, et qu'après une période de protection consécutive à la vaccination, l'immunité s'estompe. Selon cette hypothèse, chez les sujets séronégatifs, la réaction à la première infection naturelle survenant après la vaccination (et après la diminution de l'immunité) s'apparenterait à une seconde infection, laquelle est géné-

¹³ See No. 30, 2016, pp. 349–364.

¹³ Voir N° 30, 2016, pp. 349-364.

been associated with a higher risk of serious disease. In seropositive individuals, the response to the first natural infection following vaccination is as if it was a third or later infection and not associated with a higher risk of serious disease. As a result of available evidence, licensure was sought for children and adults aged ≥ 9 years. The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization issued recommendations in April 2016 to introduce Dengvaxia® in geographical settings (national or subnational) with high endemicity only, as indicated by seroprevalence of $>70\%$ in the age group targeted for vaccination.

In June 2016,⁴ GACVS was presented with the longer-term 4-year follow-up of hospitalized dengue among CYD14 and CYD15 clinical trial participants. While no consistent increase was observed in the risk of hospitalization or severe dengue in vaccinated individuals aged 9–16 years, in the younger age group of 2–8 years, an increased relative risk (not reaching significance) was observed in year 3 of follow-up that persisted during year 4 but was declining. GACVS recommended that existing and planned clinical efficacy trials should be evaluated in depth and include careful assessment of pre-immunization seropositivity in selected cohorts. These data would contribute to a greater understanding of the potential risk factors and underlying immunology of dengue infection and severe dengue post-vaccination.

Current status and new data

To date, the vaccine has been licensed in 19 countries and introduced in public immunization programmes in the Philippines and Brazil. Immunization began in the Philippines in April 2016 and GACVS was presented with the programme's early post-market surveillance experience.⁴ The country had seen dramatic increases in cases since 2010 with $>150\,000$ dengue episodes and approximately 1000 deaths annually. By the time of the meeting in June 2016,⁴ almost 250 000 children aged ≥ 9 years had been vaccinated.

As SAGE identified vaccine safety in the seronegative population as a research priority,⁶ Sanofi Pasteur has undertaken a case-cohort study using a dengue anti-NS1 IgG ELISA assay (NS1) on blood samples available from clinical trial participants at 13 months after the first dose (1 month following the third and last dose of vaccine administered during the clinical trials). The research assay is designed to differentiate between prior natural infection and vaccination. Based on these results, the company reanalysed the safety and efficacy according to this surrogate of serostatus as well as age at the time of vaccination.

Overall, vaccinated trial participants had a reduced risk of virologically-confirmed severe dengue and hospitalizations. The subset of trial participants who had not been exposed to dengue virus infection prior to vacci-

nement associée à un risque accru de maladie sévère. Chez les sujets séropositifs, au contraire, la réaction à la première infection naturelle après la vaccination s'apparente à celle qui surviendrait avec une troisième infection ou une infection subséquente et n'est pas associée à un risque accru de maladie sévère. Sur la base des données factuelles disponibles, l'homologation du vaccin a été demandée pour les enfants de ≥ 9 ans et les adultes. Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination a présenté en avril 2016 des recommandations selon lesquelles le Dengvaxia® devrait être introduit exclusivement dans les zones géographiques (nationales ou infranationales) de forte endémicité, c'est-à-dire celles où la séroprévalence est $>70\%$ dans la tranche d'âge visée par la vaccination.

En juin 2016,⁴ le GACVS a pris connaissance des résultats du suivi à long terme (sur 4 ans) des cas de dengue hospitalisés parmi les participants aux essais cliniques CYD14 et CYD15. Aucune augmentation systématique n'a été observée dans le risque d'hospitalisation ou de dengue sévère chez les sujets vaccinés âgés de 9 à 16 ans, mais dans la tranche d'âge inférieure (2 à 8 ans), une augmentation du risque relatif (inférieure au seuil de signification) a été observée pendant la troisième année de suivi ainsi que durant la quatrième année (où elle est apparue de moins en moins marquée). Le GACVS a recommandé que les essais cliniques d'efficacité existants et prévus fassent l'objet d'une évaluation approfondie incluant une évaluation rigoureuse de la séropositivité prévacination dans certaines cohortes. Ces données contribueraient à une meilleure compréhension des facteurs de risque potentiels et de l'immunologie de l'infection par la dengue et de la dengue sévère postvaccination.

Situation actuelle et nouvelles données

À ce jour, le vaccin a été homologué dans 19 pays et introduit dans les programmes de vaccination publics des Philippines et du Brésil. La vaccination a commencé en avril 2016 aux Philippines et le GACVS a pris connaissance des premiers résultats de la surveillance postcommercialisation réalisée par le programme.⁴ Une forte hausse des cas avait été observée dans le pays depuis 2010, avec $>150\,000$ épisodes de dengue et environ 1000 décès annuels. Au moment de la réunion en juin 2016,⁴ près de 250 000 enfants âgés de ≥ 9 ans avaient été vaccinés.

Le SAGE ayant déterminé que l'innocuité des vaccins dans la population séronégative est une priorité de la recherche,⁶ Sanofi Pasteur a entrepris une étude cas cohorte utilisant un essai ELISA pour les anticorps IgG anti NS1 de la dengue (NS1) sur des échantillons sanguins prélevés chez les participants à l'essai clinique 13 mois après la première dose (1 mois suivant la troisième et la dernière doses du vaccin administré lors des essais cliniques). L'essai est conçu de manière à distinguer une infection naturelle antérieure et la vaccination. Sur la base de ces résultats, l'entreprise a réalisé une nouvelle analyse de l'innocuité et de l'efficacité en se fondant sur ces données de substitution du statut sérologique et l'âge de la vaccination.

Globalement, les participants à l'essai vaccinés présentaient un risque réduit de dengue sévère confirmée virologiquement et d'hospitalisation. Le sous-ensemble de participants à l'essai qui n'avaient pas été exposés à l'infection par le virus de la dengue

nation (i.e. dengue-naïve, seronegative according to the NS1 assay) had a twice higher risk of more severe dengue and hospitalizations compared with unvaccinated participants, regardless of age. In contrast, those trial subjects, at any age, with evidence of a previous dengue infection (as determined by NS1 assay) experienced a reduced risk of severe dengue for the duration of the observation period.

Based on this new analysis, Sanofi Pasteur estimated the actual risks in the study population. In study subjects aged 2–16 years without prior dengue infection, data suggest modest efficacy (15–32%) of vaccine against symptomatic dengue until the second year of follow-up. Subsequently, starting during year 3, the risk of hospitalized and severe illness becomes higher than among controls. In practical terms, and within the population studied, these data suggest that during a 5-year follow-up, approximately 5 additional hospitalized dengue cases, or 2 additional severe dengue cases, per 1000 vaccinees with no previous dengue infection (i.e. dengue naïve subjects) could occur following vaccination, compared with unvaccinated seronegative children. Importantly, in the clinical trial population, all cases recovered and no deaths were observed. On the other hand, among children who had a prior dengue infection (i.e. seropositive) there was a reduction of 15 cases of hospitalized dengue and 4 cases of severe dengue per 1000 who were vaccinated for the same duration of follow-up.

Implications and assessment by GACVS

GACVS considered these new results as well as the clinical trial data and early post-market data submitted. Key issues included the validity of these findings, the subgroups to which they mostly apply, the magnitude of the risk, and implications, both for those subjects already vaccinated, and those not yet vaccinated. GACVS acknowledged that the vaccine is safe and efficacious in individuals who have had a primary infection with wild dengue preceding immunization, thus preventing a “second” and therefore more severe episode of dengue. GACVS noted that the increased risk of severe dengue among vaccinated individuals who are seronegative to dengue at the time of vaccination became apparent during the third year after receipt of the first vaccine dose irrespective of age. Thus, as post-licensure use started in the second quarter of 2016, an increase in the number of severe dengue cases among seronegative subjects would not occur before 2018 in Brazil and the Philippines – the 2 countries with early introduction of the vaccine.

The new data indicate that the increased risk of hospitalization (and severe disease) from dengue affects vaccinated subjects who are naïve to wild dengue infection prior to vaccination. This provides strong indication that previously identified excess risk among younger vaccine recipients in the Asian study reflected

avant la vaccination (c'est-à-dire naïfs pour la dengue, séronégatifs d'après l'essai NS1) avaient un risque 2 fois plus élevé que les participants non vaccinés de présenter une forme de dengue plus sévère et d'être hospitalisé, indifféremment de l'âge. Au contraire, chez les participants ayant eu une infection antérieure à la dengue (attestée par un essai NS1), le risque de dengue sévère était réduit pour toute la durée de la période d'observation, et ce quel que soit l'âge.

Se fondant sur cette nouvelle analyse, Sanofi Pasteur a estimé les risques effectifs dans la population d'étude. Chez les sujets participants âgés de 2 à 16 ans et non antérieurement infectés par la dengue, les données indiquent une efficacité modeste (15-32%) du vaccin contre la dengue symptomatique jusqu'à la deuxième année de suivi. Ensuite, à partir de la troisième année, le risque d'hospitalisation ou de maladie sévère devient plus élevé que chez les témoins. En pratique, et dans la population étudiée, ces données tendent à indiquer que, sur une durée de suivi de 5 ans, environ 5 cas supplémentaires de dengue avec hospitalisation, ou 2 cas supplémentaires de dengue sévère, pourraient survenir suite à la vaccination pour 1000 sujets vaccinés sans infection antérieure à la dengue (c'est-à-dire des sujets naïfs pour la dengue), par rapport à ce qui serait le cas chez des enfants séronégatifs non vaccinés. Fait important, dans la population ciblée par cet essai clinique, tous les cas sont rétablis et aucun décès n'a été observé. En revanche, chez les enfants antérieurement infectés par la dengue (c'est-à-dire séropositifs), une réduction de 15 cas de dengue entraînant une hospitalisation et de 4 cas de dengue sévère a été enregistrée pour 1000 sujets vaccinés sur la même durée de suivi.

Implications et évaluation par le GACVS

Le GACVS a examiné ces nouveaux résultats ainsi que les données d'essais cliniques et les premières données postcommercialisation. Les principales questions traitées étaient la validité de ces résultats, les sous groupes auxquels ils s'appliquent le mieux, l'ampleur du risque, et les implications pour les sujets déjà vaccinés et ceux qui ne le sont pas encore. Le GACVS a reconnu que le vaccin est sûr et efficace chez les sujets qui ont eu une infection primaire par la dengue sauvage avant la vaccination, empêchant ainsi la survenue d'un deuxième épisode de dengue, plus sévère. Le GACVS a noté que l'augmentation du risque de dengue sévère chez les sujets vaccinés qui étaient séronégatifs pour la dengue au moment de la vaccination est apparue la troisième année suivant l'administration de la première dose du vaccin, indifféremment de l'âge. Par conséquent, l'usage post-homologation ayant débuté au deuxième trimestre 2016, le nombre de cas de dengue sévère chez les sujets séronégatifs ne devrait pas augmenter avant 2018 au Brésil et aux Philippines – les 2 pays où une introduction préliminaire du vaccin a eu lieu.

Les nouvelles données montrent que l'augmentation du risque d'hospitalisation (et de maladie sévère) imputable à la dengue concerne les sujets vaccinés qui étaient naïfs pour l'infection à la dengue sauvage avant la vaccination. Cela indique manifestement que le risque excédentaire que l'étude asiatique avait antérieurement mis en évidence chez les sujets vaccinés de la

a confounding association between age and exposure to wild dengue virus. Thus it appears that history of exposure to wild dengue, rather than age, predicts the risk of severe disease among vaccine recipients. This also corroborates prior hypotheses suggesting that immune priming from natural or other stimulation such as immunization with the dengue vaccine can lead to a higher risk of severe dengue disease on secondary exposure to wild dengue viruses.

GACVS recognizes that the vaccine has, to date, been administered to a large majority of subjects among populations where exposure to dengue virus is high and therefore most vaccine recipients are seropositive to wild dengue. Notable is that the clinical data presented by Sanofi Pasteur also showed that, even among seronegative population, the number that would experience untoward severe dengue is likely to be <1%, and that with proper clinical care, more serious consequences can be prevented in most instances.

As a result, GACVS recommends that Dengvaxia® should not be administered to individuals who have not been previously infected with wild dengue virus. Data are not currently available to allow an analysis of the risk according to the number of vaccine doses received by subjects seronegative at baseline. It is therefore not possible to determine if incomplete vaccination would lead seronegative subjects to a higher or lower risk of severe dengue as compared to seronegative subjects who have received the full 3-dose course.

In order to minimize untoward consequences for dengue-naïve vaccinated subjects, GACVS recommends ensuring the enhancement of measures that reduce exposure to dengue infection among populations where the vaccine has already been administered. For vaccine recipients who present with clinical symptoms compatible with dengue virus infection, access to medical care should be expedited to allow for proper evaluation, identification, and management of severe forms of the disease.

Interrater reliability of causality assessment for serious adverse events following immunization

An AEFI is defined as any untoward medical occurrence following immunization which does not necessarily have a causal relationship to the vaccine. The adverse event may be any unfavourable or unintended sign, abnormal laboratory finding, symptom or disease. Based on the advice from GACVS to review the causality assessment system, WHO commissioned a group of experts to develop a methodology and tools to assist health-care personnel in the assessment of causality of an adverse event and use of a vaccine. The causality assessment (CA) methodology and tool developed included an eligibility component for the assessment

plus jeune tranche tient à une association porteuse de confusion entre l'âge et l'exposition au virus sauvage de la dengue. Il apparaît par conséquent que ce sont les antécédents d'exposition à la dengue sauvage, plutôt que l'âge, qui permettent d'anticiper un risque de maladie sévère chez les sujets vaccinés. Ces éléments corroborent également des hypothèses antérieures selon lesquelles la stimulation du système immunitaire, naturellement ou par d'autres voies telles que l'administration du vaccin contre la dengue, peut accroître le risque de dengue sévère lors d'une exposition secondaire aux virus de la dengue sauvage.

Le GACVS reconnaît qu'à ce jour, le vaccin a été administré à une grande majorité de sujets appartenant à des populations caractérisées par une forte exposition au virus de la dengue, dans lesquelles la plupart des sujets vaccinés sont donc séropositifs pour la dengue sauvage. Il est notable que les données cliniques présentées par Sanofi Pasteur ont également démontré que, même dans la population séronégative, le nombre de sujets susceptibles de connaître un épisode de dengue sévère devrait être <1%, et que moyennant des soins cliniques adaptés, les conséquences les plus graves peuvent être évitées dans la plupart des cas.

Par conséquent, le GACVS recommande que le Dengvaxia® ne soit administré à des sujets qui n'ont pas été préalablement infectés par le virus sauvage de la dengue. Aucune donnée n'est actuellement disponible pour analyser le risque à la lumière du nombre de doses de vaccin reçues au départ par les sujets séronégatifs. Il est donc impossible de déterminer si une vaccination incomplète entraînerait une augmentation ou une diminution du risque de dengue sévère par rapport aux sujets séronégatifs ayant reçu le schéma complet à 3 doses.

En vue de réduire au minimum les conséquences négatives pour les sujets vaccinés naïfs pour la dengue, le GACVS recommande de renforcer les mesures tendant à réduire l'exposition à l'infection chez les populations déjà vaccinées. Les sujets vaccinés présentant des symptômes cliniques évocateurs de l'infection par ce virus doivent avoir un accès plus rapide aux soins médicaux afin de bénéficier d'une évaluation, d'une identification et d'une prise en charge appropriées des formes sévères de la maladie.

Fiabilité interévaluateurs de l'évaluation de la causalité pour les manifestations postvaccinales indésirables graves

Par MAPI, on entend tout événement médical intempestif qui suit la vaccination, qu'il ait ou non un lien de causalité avec le vaccin. Il peut s'agir d'un signe défavorable ou imprévu, d'un résultat de laboratoire anormal, d'un symptôme ou d'une maladie. Sur les conseils du Comité, qui a préconisé de revoir le système d'évaluation de la causalité, l'OMS a chargé un groupe d'experts de mettre au point une méthodologie et des outils pour aider le personnel de santé dans l'évaluation du lien de causalité entre une manifestation indésirable et l'utilisation d'un vaccin. La méthodologie d'évaluation de la causalité et l'outil mis au point incluaient des critères d'admissibilité à cette évaluation permettant l'examen du diagnostic associé à la

that reviews the diagnosis associated with the event and identifies the administered vaccines; a checklist that systematically guides users to gather available information to feed a decision algorithm; and a decision support algorithm that assists the assessors to arrive at a classification of the individual AEFI (manual classification). This revised methodology was endorsed by GACVS at its meeting in June 2012.¹⁴ A causality assessment manual and AEFI causality assessment software were developed (electronic classification). Final classification generated by the process includes 4 categories in which the event is either: (1) consistent; (2) inconsistent; (3) indeterminate with respect of causal association; or (4) unclassifiable. Feedback obtained from end users of this methodology included the importance of conducting a validation study regarding the interrater agreement of the classification.

To address this concern, an interrater study of causality assessment for serious AEFIs was conducted in April 2017 to evaluate the reliability (i.e. the degree to which an assessment tool produces consistent results between country evaluators) of the methodology and to compare the manual AEFI causality assessment method with the electronic method. The study was conducted using serious AEFI cases from India and Zimbabwe. Each country had 2 assessing teams and each team had 4 persons with expertise in paediatrics, epidemiology, pharmacovigilance and public health.

During the GACVS meeting in December 2017, members were presented with the methods and findings from the interrater study as well as proposed changes to the worksheets and manual. Overall, there was a good concordance of ratings with >80% agreement on cases between experts from both countries and >80% agreement between experts from the same countries using the manual or the electronic methods. Based on the data obtained from this study, it was concluded that the methodology was reliable and the electronic AEFI-CA methodology was a suitable process for CA at country level and for comparison of the CA across countries. The CA appeared to be influenced by the quality of the case report and understanding of country specific processes of AEFI reporting, along with the experience of the assessors. A full scientific report is in preparation.

The results derived from the interrater study, as well as qualitative feedback from study participants, were used to further revise the worksheet and CA methodology by a GACVS working group. The Committee made several recommendations. To further refine the algorithm of the CA tool, GACVS recommended a systemic analysis of unclassifiable events; an analysis of the questions posed as part of the checklist to evaluate interrater agreement regarding the responses provided; the inclusion of addi-

manifestation et l'identification des vaccins administrés; une liste de contrôle qui aide de manière systématique les utilisateurs à rassembler les informations disponibles pour alimenter un algorithme de décision; et un algorithme de soutien à la prise de décision qui aide les évaluateurs à parvenir à une classification des différentes MAPI (classification manuelle). Cette méthodologie révisée a été approuvée par le Comité à sa réunion de juin 2012.¹⁴ Un manuel et un logiciel d'évaluation du lien de causalité pour les MAPI ont été mis au point (classification électronique). Ce processus permet un classement final de la manifestation, en fonction du lien de causalité, dans l'une des 4 catégories suivantes: 1) compatible; 2) incompatible; 3) indéterminée; ou 4) inclassable. Dans les observations obtenues auprès des utilisateurs finaux de cette méthodologie, l'importance de mener une étude validant l'accord interévaluateurs sur la classification a aussi été notée.

Pour répondre à cette préoccupation, une étude interévaluateurs de l'évaluation de la causalité pour les MAPI graves a été menée en avril 2017 pour évaluer la fiabilité (c'est-à-dire le degré de constance des résultats produits par un outil d'évaluation lorsqu'il est utilisé par les évaluateurs dans les pays) de la méthodologie et pour comparer la méthode manuelle d'évaluation de la causalité pour les MAPI et la méthode électronique. L'étude a été menée en utilisant des cas de MAPI graves survenues en Inde et au Zimbabwe. Chaque pays disposait de 2 équipes d'évaluation et chaque équipe était composée de 4 personnes ayant des compétences en pédiatrie, épidémiologie, pharmacovigilance et santé publique.

Au cours de la réunion du Comité tenue en décembre 2017, les méthodes utilisées et conclusions tirées lors de l'étude interévaluateurs, ainsi que les changements proposés à apporter aux feuilles de calcul et au manuel, ont été présentées aux membres. Globalement, la concordance des notations a été satisfaisante, avec un accord >80% sur les cas entre les experts des deux pays et un accord >80% entre experts d'un même pays utilisant la méthode manuelle ou la méthode électronique. Sur la base des données obtenues à partir de cette étude, il a été conclu que la méthodologie était fiable et que la méthodologie électronique était un processus adapté à l'évaluation du lien de causalité pour les MAPI au niveau des pays et à sa comparaison d'un pays à l'autre. L'évaluation de la causalité semble être influencée par la qualité de la notification du cas et la connaissance des processus de notification des MAPI spécifiques au pays, ainsi que par l'expérience des évaluateurs. Un rapport scientifique complet est en cours de préparation.

Les résultats issus de l'étude interévaluateurs, ainsi que les observations qualitatives faites par les participants à l'étude, ont été utilisés pour une nouvelle révision des feuilles de calcul et de la méthodologie de l'évaluation de la causalité par un groupe de travail du Comité. Le Comité a formulé plusieurs recommandations. Pour affiner encore l'algorithme de l'outil d'évaluation de la causalité, le Comité a recommandé une analyse systémique des manifestations inclassables; une analyse des questions posées dans le cadre de la liste de contrôle afin

¹⁴ See No. 30, 2012, pp. 284–286.

¹⁴ Voir N° 30, 2012, pp. 284-286.

tional AEFIs, such as seizures; and inclusion of additional evidence, if available, in the CA to support a potential causal association of an AEFI with vaccination. Based on the qualitative analysis from the evaluation exercise GACVS also provided suggestions to clarify some aspects of the methodology and supporting guidance documents. The Committee looked forward to the publication and online availability of the revised AEFI causality assessment manual; the updating of the AEFI causality assessment software with the revised inputs; and the translation into additional UN languages of both the manual and electronic tools.

Guidance on prevention and management of immunization-triggered stress responses

During its December 2015 meeting, GACVS was presented with literature and mainstream and social media reports from several countries where clusters of anxiety-related reactions following immunization affected immunization programmes had drawn negative attention from the media and public.¹⁵ Following the meeting, GACVS convened an expert working group to explore and understand the etiology of such events and their characteristics, and prepare a guidance document that would help guide public health efforts and programme managers and immunization staff in prevention and management.

The expert working group systematically reviewed the available literature along with information gathered from social media, and used the findings to initiate discussion with subject experts. The group prepared a draft guidance document aimed to equip immunization programme managers and health-care providers at local, regional and national levels with the knowledge to manage both individual and clusters of such events. The emphasis was to obtain clarity on the spectrum of anxiety-related manifestations, including their epidemiology and associated risk factors, and to better understand the context of their occurrence. The objective was to produce a document providing a framework and guidance to understand, prevent, diagnose and manage such events; to explain the context of their occurrence; to clarify the reporting mechanisms and the communication approaches when such events occur; and to identify research gaps and strategies to move forward.

GACVS was presented with a draft manual for programme managers to prevent, identify and respond to stress related events associated with immunization. During discussions, it was clarified that the term, “immunization anxiety related reaction” did not capture

d'évaluer l'accord entre évaluateurs concernant les réponses fournies; l'inclusion d'autres MAPI, telles que les convulsions; et l'inclusion de données probantes supplémentaires, lorsqu'elles sont disponibles, dans l'évaluation de la causalité pour appuyer un lien potentiel de cause à effet entre une MAPI et la vaccination. En s'appuyant sur l'analyse quantitative de l'exercice d'évaluation, le Comité a aussi fourni des suggestions pour clarifier certains aspects de la méthode et des documents d'orientation correspondants. Le Comité se félicite à la perspective de la publication et de la disponibilité en ligne du manuel révisé pour l'évaluation de la causalité des MAPI; de la mise à jour du logiciel correspondant compte tenu des éléments révisés; et de la traduction dans d'autres langues officielles des Nations Unies du manuel et des outils électroniques.

Orientations concernant la prévention et la prise en charge des réactions de stress déclenchées par la vaccination

Au cours de la réunion tenue en décembre 2015, le Comité a pris connaissance des publications scientifiques, des articles issus des médias traditionnels et des médias sociaux de différents pays où les programmes de vaccination ont été confrontés à des grappes de réactions anxieuses postvaccinales, qui ont attiré l'attention des médias et du public.¹⁵ À la suite de la réunion, le Comité a réuni un groupe d'experts chargé d'étudier et de comprendre l'étiologie de ces manifestations et leurs caractéristiques, et d'établir un document d'orientation qui contribuerait à orienter les efforts dans le domaine de la santé publique, et à aider les administrateurs de programme et le personnel chargé de la vaccination à prévenir et prendre en charge ces réactions.

Le groupe d'experts a procédé à un examen systématique de la littérature disponible, ainsi que des informations issues des médias sociaux, et a utilisé les conclusions pour entamer des discussions avec des experts dans ce domaine. Le groupe a établi un projet de document d'orientation visant à doter les administrateurs des programmes de vaccination et les prestataires de soins aux niveaux local, régional et national des connaissances nécessaires pour gérer à la fois les cas individuels et les grappes de telles réactions. L'accent était mis sur l'obtention de précisions sur la gamme des manifestations d'anxiété, y compris leur épidémiologie et les facteurs de risque associés, et une meilleure compréhension du contexte de leur survenue. L'objectif était de produire un document fournissant un cadre et des orientations pour comprendre, prévenir, diagnostiquer et prendre en charge de telles manifestations; d'expliquer dans quel contexte elles surviennent; de clarifier les mécanismes de notification et les méthodes de communication lorsque de telles manifestations se produisent; et de recenser les lacunes dans la recherche et les stratégies pour y remédier.

Un projet de manuel à l'intention des administrateurs de programme visant à prévenir et identifier les manifestations de stress associées à la vaccination, et à y répondre a été présenté au Comité. Au cours des discussions, il a été précisé que le terme «réaction anxieuse postvaccinale» ne couvrirait pas

¹⁵ See No. 3, 2016, pp. 21–23.

¹⁵ Voir N° 3, 2016, pp. 21-23.

the spectrum of such events. A new term, “Immunization Triggered Stress Response” (ITSR) was therefore proposed which incorporates all events that manifest just prior to, during, or after immunization. ITSR can be subcategorized to peri-immunization stress response, post-immunization stress response and other disorders or syndromes that can occur post-immunization, such as the occurrence of anxiety, fear, phobia with immunization, and associated anxiety disorders including “needle phobias” and conversion disorders. Complex syndromes that may have a stress component are also considered in possible relation to immunization and outlined in the document in a biopsychosocial context.

GACVS discussed the proposed terminologies and the classification. It was clear that further research is still needed to better understand the rate of occurrence of such events, their relationship to age and mechanisms of occurrence. There is a need to link ITSR with pain mitigation and pain management following injections. Better guidance to prevent stress-related events is needed, particularly for parents, vaccinators and health-care providers to address the needs of older children, adolescents and adults prior to vaccination. The exploitation of ITSR by anti-vaccine groups was also mentioned. To avoid mismanagement, screening to differentiate between ITSR and actual vaccine reactions, such as anaphylaxis, is critical; incorporating this into training materials for health-care providers will be helpful. GACVS recommended that the manual be circulated for consultation to relevant stakeholders and that training materials be developed to accompany the new document.

Harmonized approaches for the vigilance of interventions during pregnancy

In 2013, GACVS examined the safety of the increasing number of vaccines intended for pregnant women as well as inadvertent vaccinations in pregnancy.¹⁶ The difficulty of differentiating the risks of pregnancy from the risks of interventions on pregnancy outcomes was noted. Given the limited amount of clinical trial data on pregnant women, risks should be closely assessed through enhanced pharmacovigilance in the post-licensure phase and in different geographical settings.

Several promising vaccines to protect mothers and infants in the first few weeks of life before infant vaccination are being developed. Safety monitoring of vaccines administered during pregnancy will require enhanced vigilance mechanisms and standardized case

toute la gamme de ces manifestations. Un nouveau terme, «réaction de stress déclenchée par la vaccination», a par conséquent été proposé pour englober l'ensemble des manifestations qui se produisent juste avant, pendant, ou après la vaccination. Ces réactions peuvent être subdivisées en réactions de stress péri-vaccinales, réactions de stress postvaccinales et autres troubles ou syndromes susceptibles de survenir après une vaccination, tels que des manifestations d'anxiété, de crainte, de phobie de la vaccination, et les troubles anxieux associés, y compris «la phobie des piqûres» et les troubles de conversion. Les syndromes complexes qui peuvent avoir une composante liée au stress sont aussi considérés comme présentant un lien possible avec la vaccination et présentés dans le document dans un contexte biopsychosocial.

Le Comité a débattu de la terminologie et de la classification proposée. Il est apparu clairement qu'il convient de poursuivre encore les recherches pour mieux comprendre la fréquence de telles manifestations, leur lien avec l'âge des patients et les mécanismes de leur survenue. Il est nécessaire d'établir un lien entre les réactions de stress déclenchées par la vaccination et l'atténuation et la prise en charge de la douleur à la suite des injections. Des orientations mieux adaptées sont nécessaires pour prévenir les manifestations liées au stress, en particulier pour que les parents, les vacinateurs et les prestataires de soins puissent répondre aux besoins des enfants les plus grands, des adolescents et des adultes avant la vaccination. La question de l'exploitation des réactions de stress par les groupes antivaccins a également été abordée. Pour éviter toute erreur dans la prise en charge, l'examen permettant de différencier une réaction de stress déclenchée par le vaccin d'une véritable réaction au vaccin, telle que l'anaphylaxie, est essentiel; il sera utile d'intégrer ce point dans les documents de formation destinés aux prestataires de soins. Le Comité a recommandé que le manuel soit diffusé pour examen auprès des parties prenantes pertinentes et que des documents de formation soient élaborés pour accompagner le nouveau document.

Approches harmonisées pour la vigilance à l'égard des interventions pendant la grossesse

En 2013, le Comité a examiné l'innocuité du nombre croissant de vaccins destinés aux femmes enceintes ainsi que les vaccinations par inadvertance au cours de la grossesse.¹⁶ La difficulté de différencier les risques liés à la grossesse des risques liés aux interventions sur les issues de la grossesse a été notée. Compte tenu du nombre limité de données provenant d'essais cliniques sur les femmes enceintes, il convient d'évaluer étroitement les risques moyennant une pharmacovigilance accrue au cours de la phase qui suit l'homologation et dans différents contextes géographiques.

Plusieurs vaccins prometteurs pour protéger les mères et les nourrissons au cours des premières semaines de vie avant la vaccination du nourrisson sont en cours de mise au point. Le suivi de l'innocuité des vaccins administrés au cours de la grossesse nécessitera des mécanismes de vigilance accrue et des

¹⁶ Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of Immunization during Pregnancy. A review of the evidence. World Health Organization, 2014. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/safety_pregnancy_nov2014.pdf, accessed December 2017.

¹⁶ Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale. Innocuité de la vaccination pendant la grossesse - Examen des données factuelles. Organisation mondiale de la Santé, 2014. Disponible à l'adresse: www.who.int/vaccine_safety/publications/Pregnancy_web_FR.pdf, consulté en décembre 2017.

definitions of key events in pregnant women and newborns. In June 2016, GACVS reviewed the work conducted by the Global Alignment of Immunization Safety assessment in pregnancy (GAIA) project, and considered important not only the need for good health data, but also compatibility with the longstanding and established use of terminology coding underpinning disease monitoring (the International Classification of Diseases – ICD) or drug regulation (the Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA). The Committee also suggested that assessment of applicability of the case definition in different settings with limited health-care services be conducted. Immunization, however, is only one of many medical interventions during pregnancy and early childhood. Adequate vigilance requires that harmonization of methods be compatible with the work of other stakeholders including several WHO programmes.

During the meeting GACVS was informed of a stakeholders meeting on maternal interventions vigilance that took place in Geneva, 20–21 November 2017. The objectives of the meeting were to review current methods to monitor outcomes of maternal immunization and other interventions, with a particular focus on vigilance; assess available methodologies and identify where harmonization is needed; assess the global applicability of vigilance methodologies for maternal immunization and other interventions; and propose coordination mechanisms to support vigilance harmonization across programmes and partners working on improving pregnancy and early childhood health events. The stakeholders invited included WHO Collaborating Centres in pharmacovigilance, technical agencies with an interest in immunization in pregnancy;¹⁷ academic experts from all WHO regions;¹⁸ and regulatory experts with an interest in pregnancy interventions.¹⁹ Discussions addressed global applicability of vigilance methodologies for maternal health interventions during pregnancy. Several situations were highlighted that will affect the quantity and quality of data available; for example, during clinical research, there is likely to be a higher possibility of a specific diagnosis, compared with public health surveillance, where diagnoses may be based on minimal requirements. Likewise, weak civil registration systems can prevent the identification of vital events. It was therefore proposed that harmonized sets of data be collected so that studies and evaluations of the health of pregnant women can be developed. These sets should be tailored according to study char-

définitions normalisées des cas de manifestations clés chez les femmes enceintes et les nouveau-nés. En juin 2016, le Comité a examiné les travaux menés par le projet GAIA visant à l'harmonisation mondiale de l'évaluation de l'innocuité de la vaccination pendant la grossesse, et a jugé importante non seulement la disponibilité de données sanitaires de qualité, mais aussi la compatibilité avec le codage terminologique utilisé depuis longtemps et bien établi qui sous-tend la surveillance des maladies (Classification internationale des maladies – CIM), ou la réglementation des médicaments (the Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA). Le Comité a également suggéré qu'une évaluation de l'applicabilité des définitions de cas dans différents contextes où les services de soins sont limités soit menée. La vaccination n'est toutefois que l'une des nombreuses interventions médicales au cours de la grossesse et de la petite enfance. Une surveillance appropriée requiert que l'harmonisation des méthodes soit compatible avec le travail d'autres parties prenantes, dont plusieurs programmes de l'OMS.

Au cours de la réunion, le Comité a pris connaissance de la tenue d'une réunion des parties prenantes sur la surveillance des interventions maternelles qui a eu lieu à Genève les 20 et 21 novembre 2017. Les objectifs de la réunion étaient d'examiner les méthodes actuelles de suivi des issues de la vaccination maternelle et d'autres interventions, en mettant en particulier l'accent sur la surveillance; d'évaluer les méthodes disponibles et d'identifier les domaines où une harmonisation est nécessaire; d'évaluer l'applicabilité mondiale des méthodes de vigilance pour la vaccination maternelle et les autres interventions; et de proposer des mécanismes de coordination pour favoriser l'harmonisation de la vigilance entre programmes et partenaires œuvrant à faire régresser les événements indésirables pour la santé intervenant au cours de la grossesse et de la petite enfance. Parmi les parties prenantes invitées figuraient les Centres collaborateurs de l'OMS pour la pharmacovigilance, les organismes techniques concernés par la vaccination au cours de la grossesse;¹⁷ les spécialistes scientifiques de toutes les Régions de l'OMS;¹⁸ et les experts en matière de réglementation concernés par les interventions pendant la grossesse.¹⁹ Les discussions ont porté sur l'applicabilité mondiale des méthodes de surveillance aux interventions concernant la santé maternelle au cours de la grossesse. Plusieurs situations qui auront une incidence sur la quantité et la qualité des données disponibles ont été mises en lumière; au cours de la recherche clinique par exemple, la probabilité d'un diagnostic spécifique est sans doute plus élevée, par comparaison à la surveillance en santé publique où les diagnostics peuvent reposer sur des exigences cliniques minimales. De même, des systèmes d'enregistrement des données d'état civil de médiocre qualité peuvent empêcher l'identification des faits d'état civil. On a par consé-

¹⁷ PATH, Brighton Collaboration, GAPPS, the US Centers for Disease Control and Prevention, INCLEN, INDEPTH, IMPRINT, CROWNE, IABS.

¹⁸ University of Witwatersrand, South Africa; Washington State University, USA; University of Washington, USA; Baylor College, USA; Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USA; Makerere University, Uganda; London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK; Monash University, Australia; University of Alberta, Canada; University of Utrecht, the Netherlands; Liverpool School of Tropical Medicine, UK.

¹⁹ US Food and Drug Administration, industry umbrella organizations and the Council for International Organizations of Medical Sciences.

¹⁷ PATH, Brighton Collaboration, GAPPS, Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis d'Amérique, INCLEN, INDEPTH, IMPRINT, CROWNE, IABS.

¹⁸ University of Witwatersrand, Afrique du Sud; Washington State University, États-Unis d'Amérique; University of Washington, États-Unis d'Amérique; Baylor College, États-Unis d'Amérique; Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, États-Unis d'Amérique; Makerere University, Ouganda; London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni; Monash University, Australie; University of Alberta, Canada; University of Utrecht, Pays-Bas; Liverpool School of Tropical Medicine, Royaume-Uni.

¹⁹ Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique, industry umbrella organizations et le Council for International Organizations of Medical Sciences.

acteristics, ranging from minimal to optimal infrastructure and clinical conditions.

GACVS noted the similar data needs for both clinical surveillance and public health vigilance, and that data coding and data systems should be usable for both purposes. The Committee agreed that minimal data elements will need to be assessed for their availability in different settings and for different types of studies. The November meeting has already resulted in plans for the GAIA definitions to be considered by those working on updating and refining ICD 11 as part of the ICD's rolling programme for updating terms. ICD updates consider stakeholders, including obstetrics and gynaecology services, an essential part of the work in promoting ownership and use of ICD coding.

GACVS noted that as part of developing a roadmap for improving maternal, neonatal and child health programmes and assessments of vaccine safety in pregnancy, a WHO interdepartmental task force will be established to address harmonization of coding and data systems. The task force will include several stakeholders, including WHO regional and country offices and service providers. The aim of such a task force, over the next few years, is to establish a common platform to assess pregnancy related outcomes for any intervention delivered to women during pregnancy. GACVS welcomed this initiative and indicated that joint efforts to enhance access to quality data on pregnancy outcomes will benefit the broad community of stakeholders working to improve the health of mothers and their infants. ■

quent proposé de collecter des ensembles de données harmonisées afin de pouvoir mener à bien des études et des évaluations de la santé des femmes enceintes. Ces ensembles de données doivent être adaptés en fonction des caractéristiques de l'étude, l'éventail des infrastructures et des conditions cliniques allant de minimal à optimal.

Le Comité a noté que les besoins en données de la surveillance clinique et de la surveillance en santé publique étaient similaires, et qu'il conviendrait d'utiliser le codage et les systèmes de données à ces deux fins. Le Comité est convenu qu'il conviendra d'évaluer la disponibilité des éléments de données minimaux dans différents contextes et pour différents types d'études. À la suite de la réunion de novembre, il est déjà prévu que les définitions du projet GAIA soient soumises aux personnes chargées, dans le cadre du programme d'actualisation continue de la Classification, d'actualiser et de perfectionner la CIM-11. Dans le contexte de cette actualisation, le rôle des parties prenantes, y compris les services d'obstétrique et de gynécologie, est considéré comme essentiel pour favoriser l'appropriation et l'utilisation du codage de la CIM.

Le Comité a noté que dans le cadre de l'élaboration d'une feuille de route pour améliorer les programmes pour la santé de la mère, du nouveau-né et de l'enfant, un groupe spécial interdépartemental sera créé au sein de l'OMS pour aborder la question de l'harmonisation du codage et des systèmes de données. Le groupe spécial intégrera diverses parties prenantes, y compris les bureaux régionaux et les bureaux de pays de l'OMS et les prestataires de services. L'objectif de ce groupe spécial est d'établir, au cours des prochaines années, une plateforme commune pour évaluer les issues liées à la grossesse de toute intervention auprès des femmes au cours de la grossesse. Le Comité s'est félicité de cette initiative et a indiqué que les efforts conjoints visant à améliorer l'accès à des données de qualité sur les issues de la grossesse seront profitables à la vaste communauté des parties engagées dans l'amélioration de la santé de la mère et du nourrisson. ■

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW server: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to listserv@who.int. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à listserv@who.int en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

www.who.int/wer

Email • send message **subscribe wer-reh** to listserv@who.int

Content management & production • wantzc@who.int or werreh@who.int

www.who.int/wer

Email • envoyer message **subscribe wer-reh** à listserv@who.int

Gestion du contenu & production • wantzc@who.int or werreh@who.int

Renewal of paid subscriptions

For more than 90 years, the *Weekly Epidemiological Record* has served as an essential instrument for collecting and disseminating epidemiological data useful in disease surveillance on a global level. Priority is given to diseases or risk factors known to threaten international public health.

To ensure that you continue to receive the *Weekly Epidemiological Record* without interruption, please remember to renew your subscription for 2018, or place a new one. This can be done through your sales agent. For countries without appointed sales agents, please write to:

World Health Organization, WHO Press, 1211 Geneva 27, Switzerland. Fax: (+41 22) 791 48 57; e-mail: bookorders@who.int. For existing subscribers, please include your subscriber identification number from the mailing label.

For online subscriptions, please use <http://apps.who.int/bookorders/anglais/subscription1.jsp?sesslan=1>

Please find below the annual subscription rates:

Standard rate

ISSN 0049-8114; weekly; 2018: vol. 93.
Price: Sw.fr. 300.00/US\$ 360.00
Sw.fr. 346.-/US\$ 415.20 Economy mail
Sw.fr. 356.-/US\$ 427.20 Priority mail

Developing country price

ISSN 0049-8114; weekly; 2018: vol. 93.
Price: Sw.fr. 150.00/US\$ 180.00
Sw.fr. 196.-/US\$ 235.20 Economy mail
Sw.fr. 206.-/US\$ 247.20 Priority mail

Renouvellement des abonnements payants

Depuis plus de 90 ans, le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* est un instrument essentiel pour la collecte et la diffusion de données épidémiologiques utiles pour la surveillance des maladies sur le plan mondial. La priorité est donnée aux maladies ou facteurs de risque qui menacent la santé publique sur le plan international.

Pour continuer de recevoir sans interruption le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* en 2018, merci de ne pas oublier de renouveler votre abonnement ou de souscrire pour la première fois. Cela peut être fait par votre dépositaire. Pour les pays où aucun dépositaire n'a été désigné, veuillez écrire à:

Organisation mondiale de la Santé, Editions OMS, 1211 Genève 27, Suisse. Fax: (+41 22) 791 48 57; courriel: bookorders@who.int. Pour les personnes déjà abonnées, merci de ne pas oublier de préciser le numéro d'abonnement figurant sur l'étiquette d'expédition.

Enfin, pour les abonnements en ligne, merci de vous rendre sur <http://apps.who.int/bookorders/francais/subscription2.jsp?sesslan=2>

Veuillez trouver ci-dessous les prix des abonnements annuels:

Prix standard

ISSN 0049-8114; hebdomadaire; 2018: vol. 93.
Prix: Sw.fr. 300.00/US\$ 360.00
Sw.fr. 346.-/US\$ 415.20 Envoi économique
Sw.fr. 356.-/US\$ 427.20 Envoi prioritaire

Prix pour les pays en développement

ISSN 0049-8114; hebdomadaire; 2018: vol. 93.
Prix: Sw.fr. 150.00/US\$ 180.00
Sw.fr. 196.-/US\$ 235.20 Envoi économique
Sw.fr. 206.-/US\$ 247.20 Envoi prioritaire

Monthly report on dracunculiasis cases, January–November 2017

In order to monitor the progress accomplished towards dracunculiasis eradication, district-wise surveillance indicators, a line list of cases and a line list of villages with cases are sent to WHO by the national dracunculiasis eradication programmes. Information below is summarized from these reports. ■

Rapport mensuel des cas de dracunculose, janvier-novembre 2017

Afin de suivre les progrès réalisés vers l'éradication de la dracunculose, les programmes nationaux d'éradication de la dracunculose envoient à l'OMS des indicateurs de surveillance des districts sanitaires, une liste exhaustive des cas ainsi qu'une liste des villages ayant signalé des cas. Les renseignements ci-dessous sont résumés à partir de ces rapports. ■

Country – Pays	Date of receipt of the report ^a – Date de réception du rapport ^a	Total no. of rumours ^b of suspected dracunculiasis cases in 2017 – Nombre total de rumeurs ^b de cas suspects de dracunculose en 2017	No. of new dracunculiasis cases reported in 2017 ^c – Nombre de nouveaux cas de dracunculose signalés en 2017 ^c												Total no. of reported cases for the same months of 2016 – Nombre total de cas signalés pour les mêmes mois en 2016	Total no. of villages reporting cases for the same months in – Nombre total de villages signalant des cas pour les mêmes mois en		Month of emergence of last reported indigenous case – Mois d'émergence du dernier cas autochtone signalé ^e	
			January – Janvier	February – Février	March – Mars	April – Avril	May – Mai	June – Juin	July – Juillet	August – Août	September – Sep- tembre	October – Octobre	November – Novembre	Total		2017	2016		
Endemic countries – Pays d'endémie																			
Chad – Tchad	10 Jan. 2017 – 10 jan. 2017	2984	0	1	2	1	1	3	2	1	2	1	0	14	15	13	11	Oct. 2017 – Oct. 2017	
Ethiopia – Ethiopie	22 Dec. 2017 – 22 déc. 2017	12 087	0	0	0	0	0	0	0	0	9	3	1	13	3	5	3	Nov. 2017 – Nov. 2017	
Mali	NR	314	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	0	0	0	0	Nov. 2015 – Nov. 2015	
South Sudan – Soudan du Sud	NR	14 725	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND	ND	0	6	0	3	Nov. 2016 – Nov. 2016	
Precertification countries – Pays au stade de la précertification																			
Kenya	15 Dec. 2017 – 15 déc. 2017	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Oct. 1994 – Oct. 1994	
Sudan – Soudan	NR	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	0	0	0	0	Sept. 2013 – Sept. 2013	
Total		30 148	0	1	2	1	1	3	2	1	11	4	1	27	24	18	17		

Source: Ministries of Health – *Ministères de la Santé*.

^a Each monthly report is due by the 20th of the following month. – *Chaque rapport mensuel est attendu pour le 20 du mois suivant.*

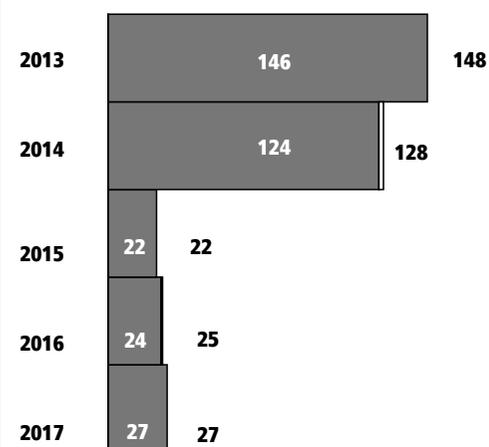
^b Rumour of dracunculiasis. Information about an alleged case of dracunculiasis (Guinea-worm disease) obtained from any source (informants). – *Rumeur de dracunculose. Information au sujet d'un cas présumé de dracunculose (maladie du ver de Guinée) obtenue à partir de n'importe quelle source (informateurs).*

^c The total number of dracunculiasis cases includes both indigenous and imported cases. – *Le nombre total de cas de dracunculose regroupe les cas autochtones et les cas importés.*

NR: No report received on surveillance indicator for the reporting month. – *Aucun rapport reçu sur les indicateurs de la surveillance au cours du mois de déclaration.*

ND: Data not available. – *Pas de données disponibles.*

Number of dracunculiasis cases reported worldwide, 2013–2017 – Nombre de cas de dracunculose signalés dans le monde, 2013–2017



The value outside the shaded portion indicates the number of dracunculiasis cases reported for the same month in 2017. – *La valeur à l'extérieur de la portion colorée indique le nombre de cas de dracunculose signalés pour le même mois en 2017.*

The value outside the bar indicates the total number of dracunculiasis cases reported for that year. – *La valeur à l'extérieur de la barre indique le nombre total de cas de dracunculose signalés pour l'année en question.*