World Health Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

17 MAY 2013, 88th YEAR / 17 MAI 2013, 88e ANNÉE
No. 20, **2013**, **88**, 201–216
http://www.who.int/wer

Contents

201 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2013 – conclusions and recommendations

Sommaire

201 Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2013 – Conclusions et recommandations

Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2013 – conclusions and recommendations

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization[1] met on 9–11 April 2013 in Geneva, Switzerland. This report provides a summary of the discussions, conclusions and recommendations.[2]

Report from the WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals

The report focused on: (i) the Global Vaccine Action Plan (GVAP) roll-out; (ii) the strengthening of routine immunization and efforts to integrate immunization and other child health interventions; and (iii) the changing epidemiology of measles. The report also covered, inter alia, the proposed development of preferred product characteristics for shaping upstream vaccine research and development, advisory processes at regional and global levels with emerging issues and agenda items on the horizon, and the establishment of the cholera vaccine stockpile expected to be operational by mid-July 2013.

SAGE recognized the importance of the GVAP as the new global framework for immunization services at all levels. The GVAP implementation requires concrete actions at regional and national level to strengthen immunization systems. SAGE acknowledged the regional commitment and shared responsibilities in this regard. Much support is still required to assist countries in establishing a well-function-

[1] See http://www.who.int/immunization/sage/en/index.html

[2] The complete set of presentations and background materials used for the SAGE meeting of 9–11 April 2013 together with summarized declarations of interests provided by SAGE members are available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/en/index.html; accessed in April 2013.

Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2013 – Conclusions et recommandations

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination[1] s'est réuni du 9 au 11 avril 2013 à Genève (Suisse). Le présent rapport résume les discussions, conclusions et recommandations auxquelles il est parvenu.[2]

Rapport du Département OMS Vaccination, vaccins et produits biologiques

Le rapport s'est concentré sur: i) la mise en place du Plan d'action mondial pour les vaccins (GVAP); ii) le renforcement de la vaccination systématique et des efforts visant à intégrer la vaccination et d'autres interventions en faveur de la santé de l'enfant; et iii) l'évolution de l'épidémiologie de la rougeole. Par ailleurs, le rapport a porté entre autres sur l'élaboration proposée des caractéristiques préférées pour les produits afin d'orienter en amont la recherche-développement des vaccins, les processus consultatifs aux niveaux régional et mondial avec en ligne de mire les points à l'ordre du jour et problèmes émergents, et la création d'un stock de vaccins anticholériques qui devraient être opérationnels d'ici la mi juillet 2013.

Le SAGE a reconnu l'importance du Plan d'action mondial pour les vaccins en tant que nouveau cadre mondial pour les services de vaccination à tous les niveaux. La mise en œuvre du Plan d'action exige la prise de mesures concrètes aux niveaux régional et national afin de renforcer les systèmes de vaccination. Le SAGE a pris acte de l'engagement régional et des responsabilités partagées à cet égard. Les pays ont encore besoin d'un

[1] Voir http://www.who.int/immunization/sage/fr/index.html.

[2] La série complète des communications et des documents de travail de la réunion du SAGE tenue du 9 au 11 avril 2013, ainsi que les résumés des déclarations d'intérêts fournies par les membres de ce groupe sont disponibles à l'adresse suivante: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/en/index.html; consulté en avril 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

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

05.2013
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

ing immunization system and aligning their multi-year plans with the GVAP. The concept of extending the current system from childhood immunization programmes to one with enhanced flexibility, able to respond to changing epidemiology and spanning all ages, needs to be embraced. Sustainable funding for immunization services is a continuing challenge, especially with increasing demands on national budgets from competing health priorities such as non-communicable diseases. Middle-income countries continue to struggle to afford new vaccines, and new coordinated regional initiatives for pooled procurement, such as that in the Eastern Mediterranean Region, are welcomed.

SAGE noted that many developing countries have weak primary health care systems which have difficulty in delivering quality vaccination and other health services. They are unable to sustain high coverage with essential vaccines or to effectively integrate new vaccines into their national vaccination and maternal and child health programmes. The majority of unvaccinated children globally are concentrated in 10 low-income countries with weak health systems which are priority countries for international support.

SAGE emphasized the importance of measles immunization coverage and its role as a flagship reflecting the successes and failures of the immunization system. Noting this, it is a concern that many countries in all regions report outbreaks with the disease shifting to older age-groups, and ongoing difficulties with vaccine coverage and data quality.

After reviewing country experiences, SAGE noted an increase in the proportion of measles cases in older age groups, particularly adolescents and adults, and the increased risk of complications of measles when it occurs in adults (e.g. encephalitis). SAGE reaffirmed the principle that measles immunization strategies should be adapted to the country's control goal, the epidemiological situation, and the programme's capacity to achieve high coverage. In particular, measles supplementary immunization activities (SIAs) should be tailored to cover all susceptible age groups as indicated by the age distribution of measles cases and vaccine coverage gaps. SAGE noted the funding constraints for measles elimination and encouraged countries and partners to support implementation of strategies that are responsive to the current measles susceptibility profile. Countries need to be proactive in identifying their susceptible populations. Systematic support for strengthening the national immunization programme, if necessary including high quality SIAs, will be needed to enable countries to achieve elimination targets. As previously stated, SAGE highlighted the imperative to integrate rubella with measles in the programme and the need to address susceptibility gaps to both rubella and measles simultaneously. SAGE complimented the commitment of the South-East Asia Region and endorsed the regional technical advisory group's proposal to the

appui important pour mettre sur pied des systèmes de vaccination pleinement opérationnels et aligner leurs plans pluriannuels sur le Plan d'action mondial. Il faut intégrer le concept d'extension du système actuel pour passer des programmes actuels de vaccination de l'enfant à un qui soit plus souple, puisse réagir à l'évolution de l'épidémiologie et couvre tous les âges. La pérennité du financement des services de vaccination est un défi continuel, notamment alors que les budgets nationaux doivent de plus en plus faire face à d'autres priorités sanitaires comme les maladies non transmissibles. Les pays à revenu intermédiaire continuent de lutter pour trouver les moyens de se procurer les nouveaux vaccins, et de nouvelles initiatives régionales coordonnées pour l'achat groupé, comme celle mise en œuvre dans la Région de la Méditerranée orientale, sont les bienvenues.

Le SAGE a constaté que, dans de nombreux pays en développement, la faiblesse des systèmes de soins de santé primaires rend difficile la prestation de services de vaccination et d'autres services de santé de qualité. Ils ne sont pas en mesure de maintenir une couverture élevée par les vaccins essentiels ou d'intégrer efficacement de nouveaux vaccins dans leurs programmes nationaux de vaccination et de santé de la mère et de l'enfant. La majorité des enfants non vaccinés dans le monde vivent essentiellement dans 10 pays à faible revenu dans lesquels les systèmes de santé laissent à désirer et qui sont considérés comme prioritaires pour l'aide internationale.

Le SAGE a souligné l'importance de la couverture par la vaccination antirougeoleuse, qui sert de figure de proue aux succès et aux échecs du système de vaccination. C'est d'ailleurs pourquoi il est préoccupant que de nombreux pays, toutes Régions confondues, signalent des flambées épidémiques, la maladie sévissant dans des groupes plus âgés, de même que des difficultés persistantes en matière de couverture vaccinale et de qualité des données.

Après avoir passé en revue les expériences des pays, le SAGE a constaté une augmentation de la proportion de cas de rougeole dans des groupes plus âgés, en particulier les adolescents et les adultes, ainsi que le risque accru de complications lorsque cette maladie se manifeste chez les adultes (encéphalite, par exemple). Il a réaffirmé le principe selon lequel les stratégies de vaccination antirougeoleuse devaient être adaptées à l'objectif de lutte du pays, à la situation épidémiologique et aux capacités du programme à instaurer une couverture élevée. En particulier, les activités de vaccination antirougeoleuse supplémentaires (AVS) devraient être façonnées de façon à couvrir tous les groupes d'âge vulnérables tels qu'ils ressortent de la répartition des cas selon l'âge et des lacunes de la couverture vaccinale. Le SAGE a pris acte des contraintes financières gênant l'élimination de la rougeole et encouragé les pays et les différents partenaires à soutenir la mise en œuvre de stratégies répondant au profil actuel de vulnérabilité. Les pays doivent se montrer proactifs en matière de recensement des populations vulnérables. S'ils veulent atteindre les objectifs en matière d'élimination, un soutien systématique devrait leur être apporté pour renforcer les programmes nationaux de vaccination, au besoin en organisant des AVS de qualité. Comme indiqué précédemment, le SAGE a souligné qu'il était impératif d'intégrer la rubéole et la rougeole dans le même programme et nécessaire de s'attaquer simultanément aux lacunes qui rendent sensibles à ces deux maladies. Le SAGE a félicité la Région de l'Asie du Sud-Est pour son engagement et a approuvé la proposition du groupe consultatif technique régio-

Regional Committee to set a target date for measles elimination.

Access and service delivery to insecure internal populations and refugee populations is a challenge for many countries and regions. Financial and technical support should be offered to countries which host refugee populations, to sustain vaccination coverage in these groups.

SAGE is concerned that there is insufficient coordination and integration of current vaccine initiatives with other critical health programmes which frequently compete for scarce health resources and miss opportunities for synergistic action to strengthen national vaccination programmes and health systems in a sustainable cost-effective way. Routine immunization services need to be continuously strengthened and integrated with other primary health care interventions, such as the newly launched integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea. Immunization services should be made responsive to local epidemiology, and strategies and structures need to be developed to expand services to older age groups.

SAGE noted the significant efforts by WHO, the GAVI Alliance and many partners, as well as countries themselves, to improve coordination and integration of services, but that far more needs to be done to strengthen the national immunization systems and to integrate programmes such as the Global Polio Eradication Initiative (GPEI) into routine services. SAGE plans to review the measures being taken by WHO, GAVI and other partners to improve coordination and integration of vaccination programmes and other health programmes, and assess what additional measures can be identified to strengthen national vaccination programmes and health systems to ensure universal vaccine and health care coverage.

SAGE noted with concern the differences in mortality estimates for certain diseases, including some vaccine-preventable childhood diseases, from the Institute for Health Metrics and Evaluation (Global Burden of Disease 2010 project) compared to official WHO estimates. These discrepancies threaten to have a detrimental impact on vaccine advocacy and support for the GVAP, and create confusion at the country policy level. While recognizing the recent efforts to bring the scientific community together around this subject, SAGE expressed concern about slow progress and underscores the need for transparency regarding the data and methods, and global consensus on estimates based on best evidence. Adequate resourcing of WHO for these efforts should become a global priority.

Report from the GAVI Alliance

The report provided an update on: (i) the processes and timelines for developing the next Vaccine Investment Strategy (for the period 2015–2020) beyond existing commitments, (ii) the preliminary Board discussions regarding GAVI's potential role in supporting the GPEI,

nal au Comité régional de fixer une date cible pour l'élimination de la rougeole.

L'accès et la prestation des services aux populations vivant dans des zones d'insécurité et aux réfugiés représentent toujours un défi dans de nombreux pays et régions. Un soutien technique et financier devrait être proposé aux pays qui accueillent des populations de réfugiés, afin de pouvoir maintenir la couverture vaccinale dans ces groupes.

Le SAGE craint une coordination et une intégration insuffisantes entre les initiatives actuelles en matière de vaccin et d'autres programmes de santé essentiels entrant souvent en concurrence lorsqu'il s'agit de ressources limitées pour la santé; des occasions d'agir en synergie pour renforcer les programmes nationaux de vaccination et les systèmes de santé de façon économique et efficace seraient ainsi perdues. Les services de vaccination systématique doivent être renforcés en permanence et s'intégrer aux autres interventions de soins de santé primaires, comme le nouveau Plan d'action mondial intégré pour la pneumonie et la diarrhée. Les services de vaccination devraient être plus réactifs à l'épidémiologie locale, et des stratégies et structures doivent être mises en place pour les étendre aux groupes de population plus âgés.

Le SAGE a constaté les efforts importants déployés par l'OMS, l'Alliance GAVI et de nombreux autres partenaires, ainsi que par les pays eux-mêmes, pour améliorer la coordination et l'intégration des services, tout en notant qu'il fallait en faire bien davantage pour renforcer les systèmes nationaux de vaccination et intégrer des programmes tels que l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) dans les services systématiques. Il prévoit d'examiner les mesures prises par l'OMS, l'Alliance GAVI et d'autres partenaires pour améliorer la coordination et l'intégration des programmes de vaccination avec d'autres programmes de santé et déterminer les mesures supplémentaires à prendre pour renforcer les programmes nationaux de vaccination et les systèmes de santé, afin de garantir la couverture universelle de la vaccination et des soins de santé.

Le SAGE a constaté avec préoccupation les différences dans les estimations de la mortalité pour certaines maladies, y compris des maladies de l'enfance évitables par la vaccination, établies par l'Institut de métrologie sanitaire et d'évaluation (projet Charge mondiale de morbidité 2010) par rapport aux estimations officielles de l'OMS. Ces divergences risquent d'avoir un impact négatif sur les campagnes de sensibilisation et le soutien au Plan GVAP et de créer une confusion au niveau décisionnel dans les pays. Tout en reconnaissant les efforts déployés récemment pour rassembler la communauté scientifique autour de cette question, le SAGE s'inquiète de la lenteur des progrès et souligne la nécessité de la transparence pour les données et les méthodes, ainsi que d'un consensus mondial autour d'estimations fondées sur les données les plus probantes. La mobilisation de ressources suffisantes pour aider l'OMS dans cet effort devrait devenir une priorité mondiale.

Rapport de l'Alliance GAVI

Le rapport complète une mise à jour sur: i) le processus et le calendrier d'élaboration de la nouvelle stratégie d'investissement dans les vaccins (pour la période 2015-2020) au-delà des engagements existants, ii) les discussions préliminaires du Conseil concernant le rôle potentiel de l'Alliance GAVI à l'appui

including supporting inactivated polio vaccine (IPV) introduction and potential innovative financing instruments for mobilizing resources, and (iii) the preparations for the next GAVI replenishment round in 2014.

SAGE welcomed GAVI's efforts in using its potential support for the GPEI to strengthen routine immunization programmes and integration with other maternal, newborn and child intervention programmes. While recognizing a resource constrained environment, SAGE encouraged GAVI to consider vaccines and strategies identified by disease elimination programmes and encourage flexibility in support to these programmes. In particular, SAGE stressed that consideration should be given to the funding of measles immunization for older age groups. The work on strengthening cold chain logistics, health systems, data quality and surveillance, and on strengthening health systems beyond immunization was noted and appreciated. SAGE encouraged GAVI to continue to explore ways in which its mechanisms can support graduating countries and partner activities for low-middle income countries to obtain better and fairer pricing of vaccines.

Report from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)

A report of the December 2012 GACVS meeting was presented.[3] SAGE acknowledged the detailed review and the recommendations of GACVS on the safety profile of varicella vaccines, risk of narcolepsy and Guillain-Barré syndrome with influenza vaccines, and the safety of dengue vaccines.

SAGE suggested that future recommendations on dengue vaccine safety be linked to the dengue vaccine development strategy. SAGE stressed that the development of guidelines for the use of vaccines in pregnant women needs to be accelerated and recognized that while GACVS is focusing on specific vaccines, more generic guidance about the use of different vaccines in pregnant women should be developed by SAGE to complement this work.

Report from the Immunization Practice Advisory Committee (IPAC)

A report of the April 2013 IPAC meeting was presented. SAGE endorsed IPAC's ongoing contributions to the development of the "Reaching Every Community" toolkit and to the immunization session checklist. SAGE supported these additional tools and validated IPAC's proposal to pilot test the tools before wide-spread implementation. SAGE noted the importance of including the private sector in consideration of addressing missed vaccination opportunities, as this is often overlooked. SAGE acknowledged that the "Reaching Every Community" tool is not designed for areas which are inaccessible due to dangerous insecurity; as such,

[3] See No. 6, 2013, pp. 65–70.

de l'IMEP, notamment l'aide à l'introduction du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI) et des instruments financiers novateurs susceptibles d'être utilisés pour la mobilisation de ressources, et iii) les préparatifs en vue de la prochaine reconstitution des fonds de l'Alliance en 2014.

Le SAGE a salué les efforts déployés par l'Alliance GAVI qui utilise son soutien potentiel à l'IMEP pour renforcer les programmes nationaux de vaccination et les intégrer à d'autres programmes de santé de la mère, du nouveau-né et de l'enfant. Conscient de la situation d'austérité en matière de ressources, le SAGE a néanmoins encouragé l'Alliance à étudier les vaccins et stratégies retenus par les programmes d'élimination des maladies et à accroître la flexibilité dans le soutien à ces programmes. Il a, en particulier, souligné qu'il fallait envisager de financer la vaccination antirougeoleuse dans les groupes de population plus âgés. Il a pris note avec satisfaction des activités en matière de renforcement de la logistique de la chaîne du froid, des systèmes de santé, de la qualité et de la surveillance des données, et du renforcement des systèmes de santé au-delà de la vaccination. Le SAGE a encouragé l'Alliance à continuer d'étudier les moyens de mettre à profit ses mécanismes pour aider les activités nationales et celles des partenaires dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure à se qualifier pour obtenir une tarification meilleure et plus juste des vaccins.

Rapport du Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS)

Un rapport sur la réunion de décembre 2012 du GACVS a été présenté.[3] Le SAGE a pris acte de l'examen détaillé et des recommandations du GACVS relatives au profil d'innocuité des vaccins contre la varicelle, au risque de narcolepsie et de syndrome de Guillain-Barré en lien avec les vaccins antigrippaux et à l'innocuité des vaccins contre la dengue.

Le SAGE a suggéré que les recommandations futures relatives à l'innocuité du vaccin contre la dengue soient liées à la stratégie de mise au point de ce vaccin. Il a souligné que l'élaboration de lignes directrices pour l'utilisation des vaccins chez la femme enceinte devait être accélérée et a reconnu que, si le GACVS se concentrait sur certains vaccins en particulier, le SAGE devrait élaborer, pour compléter ces travaux, des orientations plus générales sur l'utilisation des différents vaccins chez la femme enceinte.

Rapport du Comité consultatif sur les Pratiques vaccinales (IPAC)

Un rapport sur la réunion d'avril 2013 de l'IPAC a été présenté. Le SAGE a entériné les contributions en cours du Comité pour la mise au point de l'outil «Atteindre toutes les communautés» et pour l'établissement de la liste de vérification pour les séances de vaccination. Il a soutenu la mise au point de ces outils supplémentaires et validé la proposition par le Comité d'un essai pilote avant la généralisation de ces outils. Il a noté l'importance de faire participer le secteur privé à l'examen de la question des occasions de vaccination manquées, ce point étant souvent sous-estimé. Le SAGE a reconnu que l'outil «Atteindre toutes les communautés» n'est pas destiné aux zones inaccessibles pour des raisons d'insécurité; des travaux supplé-

[3] Voir N° 6, 2013, pp. 65-70.

further work on identifying best practices in such extreme circumstances needs to be undertaken.

SAGE noted that programmatic guidance by IPAC will be required to support the GPEI, including the withdrawal of OPV2 and the introduction of IPV as recommended by SAGE.

Dengue vaccines

Dengue causes an estimated 100 million symptomatic cases, 2.1 million severe cases, and 21 000 deaths annually, with the geographic spread and burden of the disease growing dramatically in the last 30 years because of spread of the mosquito vector.

There are no licensed vaccines or antiviral drugs to prevent or treat this disease. Hospitalizations are often due to systemic vascular permeability that can lead to severe dengue, which is a life-threatening condition. In response to this growing health threat, WHO has recently published the *Global strategy for dengue prevention and control, 2012–2020*.[4]

There are unique challenges for dengue vaccine development, including a lack of animal disease models, absence of immunological correlates of protection, and a potential immunopathological component in severe disease, as previous infection with dengue is a risk factor for severe disease upon secondary infection by a heterologous dengue virus. There are currently 5 vaccine candidates in human trials, all of which are tetravalent vaccines designed to protect against all 4 dengue serotypes; 3 are chimeric live attenuated vaccines and 2 are inactivated or subunit vaccines. Several other vaccine candidates are in the preclinical stage of development.

SAGE reviewed the results of the Phase IIb trial of the lead vaccine candidate, a tetravalent live attenuated vaccine. The vaccine was shown to be safe and immunogenic against dengue viruses 1, 2, 3 and 4. The overall vaccine efficacy was 30.2% (95% confidence interval: 13.4–56.6). The exploratory intention to treat analysis suggested efficacy for dengue viruses 1, 3, and 4. No efficacy was demonstrated for dengue virus 2.

A review of points for consideration for vaccine introduction highlighted the importance of country-adapted immunization and delivery strategies, a robust surveillance system, and integration with sustained vector control.

SAGE noted that dengue was an important global health issue, as it causes a major health burden in many countries and regions. Dengue is the source of significant social and economic cost, and outbreaks exert strain on already weak health-care systems. The varying virus transmission patterns in different settings and populations means that different age groups may be affected, including adults, adolescents and children.

The burden of disease needs to be better documented. In particular, dengue is underreported in Africa although more outbreaks have been reported in the past few years. SAGE strongly supported systematic stan-

[4] See http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/

Vaccins contre la dengue

La dengue est responsable, selon les estimations, de 100 millions de cas symptomatiques, 2,1 millions de cas graves et 21 000 décès chaque année, la charge de la maladie et son étendue géographique ayant augmenté de façon spectaculaire ces 30 dernières années en raison de la propagation du moustique vecteur.

Il n'existe pas de vaccin ou de médicaments antiviraux homologués pour prévenir ou traiter cette maladie. Les hospitalisations sont souvent dues à une perméabilité vasculaire systémique, qui peut entraîner une dengue sévère, potentiellement mortelle. Face à cette menace croissante pour la santé, l'OMS a publié récemment la Stratégie mondiale de lutte contre la dengue 2012-2020.[4]

La mise au point d'un vaccin contre la dengue se heurte à des difficultés particulières, notamment l'absence de modèles animaux, l'inexistence de corrélats immunologiques de la protection et une composante immunopathologique potentielle pour la forme sévère, des antécédents d'infections par le virus de la dengue constituant un facteur de risque d'apparition d'une forme sévère lors d'une nouvelle infection par un virus hétérologue. Il existe actuellement 5 vaccins candidats en phase d'essai chez l'homme; il s'agit dans tous les cas de vaccins tétravalents conçus pour conférer une protection contre les 4 sérotypes de la dengue; 3 sont des vaccins chimères vivants atténués et 2 des vaccins inactivés ou sous-unités. Plusieurs autres vaccins en sont au stade préclinique.

Le SAGE a passé en revue les résultats de l'essai de phase IIb du principal vaccin candidat – un vaccin vivant atténué tétravalent. Il s'est avéré sûr et immunogène contre les virus de la dengue 1, 2, 3 et 4, avec une efficacité générale de 30,2% (intervalle de confiance à 95%; 13,4-56,6). L'analyse exploratoire a indiqué une efficacité contre les virus 1, 3 et 4 mais n'a en revanche démontré aucune efficacité contre le virus 2.

Un examen des points à examiner en vue de l'introduction du vaccin a souligné l'importance de stratégies d'immunisation et de vaccination adaptées à chaque pays, d'un système de surveillance solide et de l'intégration avec une lutte antivectorielle durable.

Le SAGE a noté que la dengue était à l'échelle mondiale un problème de santé important car elle est à l'origine d'une charge de morbidité majeure dans de nombreux pays et régions. Source de coûts économiques et sociaux importants, les flambées sollicitent des systèmes de santé déjà faibles. Comme les modes de transmission du virus varient selon les contextes et les populations, différents groupes d'âge peuvent être touchés: adultes, adolescents et enfants.

La charge de morbidité doit être mieux documentée. En particulier, la dengue est sous-notifiée en Afrique même si des flambées plus nombreuses y ont été signalées ces dernières années. Le SAGE a fortement soutenu la surveillance systématique stan-

[4] Voir http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/.

dardized surveillance to improve reporting of cases and understanding of dengue epidemiology.

SAGE encouraged the development of the 5 dengue vaccine candidates currently in clinical trials, particularly those with user-friendly schedules in the field. SAGE was reassured that the cost of some of the candidates should not be prohibitive. As a dengue vaccine approaches licensure, SAGE requested that independent, comprehensive cost-effectiveness and other economic analyses be undertaken, taking account of the disease epidemiology, cost of illness and health services, and the impact on households and poverty. Careful consideration will be given to data needs for global recommendations and post-registration studies on safety and effectiveness, as already discussed in WHO-led consultations, and may be needed for country decision-making.

Polio eradication

SAGE commended the GPEI on remarkable continued progress made towards decreasing wild poliovirus transmission in the remaining endemic areas, especially in view of significant difficulties. The programme has also intensified systematic preparations for the withdrawal of oral polio vaccine type 2 (OPV2) along several key workstreams. SAGE recognised that the need to introduce IPV in up to 130 countries that use OPV over a relatively short period of time represented a major and unprecedented challenge.

SAGE noted with concern the extraordinary challenges the GPEI has faced due to the recent serious security problems encountered in Pakistan and Nigeria. Security concerns are now the key impediment to achieving progress in SIA quality in the remaining endemic areas. SAGE strongly supports ongoing initiatives in both countries to respond to and resolve the security problems affecting the polio programme. The programme should ensure that the negative impact of impaired security and access on the sensitivity of surveillance is assessed and responded to promptly.

SAGE applauded the promising recent effort in the Middle East to engage Islamic scholars and religious leaders and establish an Islamic leader task force to assist in communicating with local religious and community leaders in the remaining endemic areas. There is hope that these efforts will lead to improved and safer access of vaccination teams to children, and increase community acceptance of OPV and other EPI vaccines.

Programme updates provided to SAGE, as well as subsequent SAGE discussions, highlighted the crucial importance of involving local communities, to the maximum extent possible, in working with immunization field staff in devising and implementing innovative ways to resolve critical access and security problems. Strong efforts must be made to include women and engage women's groups in polio work, wherever possible.

dardisée afin d'améliorer la notification des cas et de mieux comprendre l'épidémiologie de cette maladie.

Le SAGE a encouragé la mise au point de 5 vaccins candidats actuellement au stade des essais cliniques, en particulier ceux dont le calendrier d'administration est facile à appliquer sur le terrain. Il s'est assuré que le coût de certains des vaccins candidats ne devrait pas être prohibitif. Étant donné qu'un vaccin est proche de l'homologation, le SAGE a demandé que des analyses indépendantes complètes du rapport coût/efficacité et d'autres aspects économiques soient entreprises en tenant compte de l'épidémiologie de la maladie, du coût de celle-ci sur les services de santé, et de l'impact sur les ménages et sur la pauvreté. Une attention particulière sera portée aux données nécessaires pour l'établissement de recommandations mondiales, et des études d'innocuité et d'efficacité posthomologation seront peut-être nécessaires pour la prise de décisions au niveau des pays, comme cela a déjà été évoqué dans le cadre des consultations menées par l'OMS.

Éradication de la poliomyélite

Le SAGE a félicité l'IMEP des progrès continuels remarquables réalisés pour faire baisser la transmission du poliovirus sauvage dans les zones d'endémie restantes, compte tenu en particulier des difficultés rencontrées. Le programme a également intensifié les préparations systématiques en vue du retrait du vaccin antipoliomyélitique oral de type 2 (VPO2) en suivant plusieurs axes de travail essentiels. Le SAGE a reconnu que la nécessité d'introduire dans un délai relativement court le VPI dans les pays utilisant le VPO, dont le nombre peut atteindre 130, représentait un défi majeur et sans précédent.

Le SAGE a noté avec préoccupation les extraordinaires difficultés auxquelles est confrontée l'IMEP en raison des graves problèmes de sécurité rencontrés récemment au Pakistan et au Nigéria. Les préoccupations en matière de sécurité sont désormais le principal obstacle à l'amélioration de la qualité des AVS dans les zones d'endémie qui subsistent. Le SAGE soutient avec force les initiatives en cours dans les 2 pays pour résoudre les problèmes de sécurité qui affectent le programme. Celui-ci devra veiller à évaluer l'impact négatif éventuel des problèmes de sécurité et d'accès sur la sensibilité de la surveillance et à prendre rapidement des mesures.

Le SAGE s'est félicité des efforts prometteurs menés récemment au Moyen-Orient afin d'associer les chefs religieux et dignitaires islamistes et de constituer un groupe spécial islamique pour faciliter la communication avec les responsables communautaires et religieux locaux dans les zones d'endémie restantes. Ces efforts devraient, espère-t-on, permettre d'améliorer et de sécuriser l'accès des équipes de vaccination aux enfants, et mieux faire accepter le VPO et les autres vaccins du PEV par les communautés.

Les informations actualisées sur les programmes qui ont été communiquées au SAGE ainsi que les discussions qui en ont découlé au sein du Groupe ont mis en lumière l'importance cruciale de faire participer le plus largement possible les communautés locales aux travaux du personnel de vaccination sur le terrain pour mettre en place des moyens novateurs visant à résoudre les problèmes contigus d'accès et de sécurité. Des efforts importants doivent être faits pour engager, chaque fois que possible, les femmes et leurs associations dans les activités contre la poliomyélite.

SAGE noted the complexity involved in establishing vaccination requirements for travellers from endemic areas under the International Health Regulations (IHR), and encouraged the review of this issue by an Expert Review Committee under the IHR in 2104 to explore the potential value of establishing such requirements, especially in view of the WHA resolution declaring polio eradication as a programmatic emergency for global public health.

SAGE noted that the proposed timeline leading to final OPV2 withdrawal (which may occur as early as April 2016) is ambitious but both achievable and urgently needed to ensure the success of the programme. Initiating and then completing OPV2 withdrawal as soon as feasible is essential to: reduce the disease burden caused by circulating vaccine-derived poliovirus; avoid global programme fatigue and control programme cost; shorten the overall timeline towards the GPEI goal through the sequential removal of Sabin strains in order to boost global immunity against the remaining wild virus serotypes; and, potentially, to accelerate wild virus eradication in any areas of residual transmission.

SAGE agreed with the activities towards OPV2 withdrawal, as outlined by the SAGE polio working group. This will require SAGE to review suggested IPV schedules, a draft type 2 virus response protocol for the period after OPV2 cessation, and a draft IPV supply and financing strategy, at the next meeting in November 2013. SAGE encouraged a technical briefing on key OPV2 withdrawal issues at the WHA 2014, in advance of a potential WHA resolution in 2015 on a target date for the withdrawal of OPV2 from all routine immunization programmes globally.

SAGE highlighted several important remaining caveats for the programme to successfully achieve OPV2 withdrawal according to the timeline presented. These include the need to develop more detailed workplans for each of the main workstreams on critical OPV2 withdrawal pre-requisites, and the preparation of contingency plans for responding to possible delays or other problems.

It will be imperative also to involve, inform and work with countries as soon as possible, to assure their participation in a globally accelerated agenda for IPV introduction, followed by replacement of tOPV with bOPV for routine immunization, with a specified deadline for cessation of tOPV use in those places that have not until that point switched to bOPV (i.e. globally synchronized withdrawal of OPV2). Sufficient capacity should be established at the global level to provide technical and programmatic support to countries to plan and implement all activities associated with OPV2 withdrawal and introduction of IPV.

SAGE recognized the importance of sustained funding to cover all aspects of the new 'polio endgame', including the supply and financing of IPV, as well as other costs associated with OPV2 withdrawal at country level.

Le SAGE a pris acte de la complexité que suppose l'établissement des exigences en matière de vaccination pour les voyageurs en provenance des zones d'endémie aux termes du Règlement sanitaire international (RSI), et il a appelé à ce que la question soit examinée par un comité d'experts dans le cadre du RSI en 2014, lequel serait chargé d'étudier l'utilité éventuelle de ces prescriptions, en tenant compte notamment de la résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé déclarant que l'éradication de la poliomyélite est une urgence programmatique pour la santé publique mondiale.

Le SAGE a noté que le calendrier proposé pour le retrait définitif du VPO2 (qui pourrait intervenir dès avril 2016) est ambitieux mais réalisable et surtout nécessaire d'urgence pour garantir le succès du programme. Il est essentiel en effet de commencer à retirer le VPO dès que possible, puis d'achever ce retrait, afin de réduire la charge de morbidité entraînée par les poliovirus circulants dérivés d'une souche vaccinale; d'éviter l'usure du Programme mondial et le coût de la lutte; de raccourcir le délai final pour la réalisation de l'objectif de l'IMEP, par le retrait progressif des souches Sabin pour renforcer l'immunité au niveau mondial contre les sérotypes restants de virus sauvage; et, si possible, d'accélérer l'éradication du virus sauvage dans toute zone où subsisterait une transmission résiduelle.

Le SAGE a approuvé les activités en vue du retrait du VPO2, ainsi qu'elles ont été décrites par le groupe de travail sur la poliomyélite. Cela suppose qu'il examine les calendriers proposés pour l'introduction du VPI, un projet de protocole de réponse au virus de type 2 pour la période suivant le retrait du VPO2, et un projet de stratégie de financement et d'approvisionnement en VPI à la prochaine réunion de novembre 2013. Le SAGE a préconisé l'organisation d'une séance d'information technique sur les principales questions liées au retrait du VPO2 lors de l'Assemblée mondiale de la Santé de 2014, avant une éventuelle résolution de l'Assemblée de la Santé en 2015 sur une date cible pour le retrait du VPO2 de tous les programmes de vaccination systématique dans le monde entier.

Le SAGE a émis plusieurs avertissements importants si l'on veut que le programme réussisse à retirer le VPO2 selon le calendrier présenté. Il faudra notamment élaborer des plans de travail plus détaillés pour chacun des principaux axes de travail sur les conditions préalables au retrait du VPO2, et préparer des plans d'urgence pour faire face à des retards possibles ou autres problèmes.

Il faudra également informer les pays, les associer et travailler avec eux dès que possible pour obtenir leur participation au programme accéléré d'introduction du VPI dans le monde, suivi du remplacement du VPOt par le VPOb pour la vaccination systématique, une date butoir étant fixée pour la cessation de l'utilisation du VPOt dans les lieux qui ne seront pas encore passés au VPOb (c'est-à-dire un retrait du VPO2 synchronisé au niveau mondial). Il faudrait mettre en place des capacités suffisantes au niveau mondial pour fournir un appui technique et programmatique aux pays, afin de les aider à planifier et à mettre en œuvre toutes les activités liées au retrait du VPO2 et à l'introduction du VPI.

Le SAGE a reconnu l'importance d'un financement durable pour couvrir tous les aspects de la nouvelle «phase finale», notamment la fourniture et le financement du VPI, ainsi que des autres dépenses associées au retrait du VPO2 dans les pays. Le déficit

The remaining funding gap continues to pose a threat to the comprehensive approach required for the timely and complete implementation of endgame strategies.

SAGE appreciated the report on finalizing the 'legacy' component of the GPEI 2013–2018 Strategic Plan, and agreed that a systematic effort to document lessons learnt by the GPEI, particularly in terms of accessing chronically unreached populations, will be extremely valuable and will inform future development initiatives as well as eradication plans. Legacy planning should consider how the GPEI infrastructure and innovation could be used to strengthen routine health services. Such an initiative could be started in places where polio has been eliminated. The documentation for 'legacy planning' should include contributions from communities and front-line health workers on their experiences with the polio programme, what it has meant for them and how lessons learnt could further improve the routine vaccine and health programme. Strengths and weaknesses should be assessed. SAGE noted that, as the programme is still ongoing, a term like 'transition planning' may be preferable to 'polio legacy planning', better reflecting the transition to a world free of polio and transition of activities to other immunization and disease prevention efforts.

Yellow fever vaccination

A report was presented from the SAGE working group on yellow fever (YF) vaccines; the group was tasked with reviewing the evidence and making recommendations to SAGE with a view to updating the 2003 WHO position paper on the use of YF vaccines. An extensive background paper was provided; it was in particular informed by 2 systematic reviews on, respectively, whether there is a need for booster doses of YF vaccine every 10 years after primary vaccination, and on the risk of serious adverse effects following immunization in the elderly.

Based on currently available surveillance data, SAGE concluded that vaccine failures are extremely rare and do not cluster as time increases after immunization. A single dose of YF vaccine is sufficient to confer sustained immunity and life-long protection against yellow fever disease and a booster dose of YF vaccine is not needed. Surveillance in endemic countries and clinical studies may possibly identify specific risk groups (such as infants or HIV-infected patients) that could benefit from a second primary or booster dose. SAGE requested WHO to revisit the IHR provisions relating to the period of validity for international certificates for vaccination against YF.

Regarding the use of YF vaccine in people over 60 years of age, SAGE noted that while the risk of YF vaccine-associated viscerotropic disease in persons ≥60 years of age is higher than in younger groups, the overall risk remains low. Vaccination should be recommended based on a careful risk–benefit assessment comparing the risk of acquiring yellow fever disease versus the risk of a

du financement subsistant fait peser une menace sur l'approche globale requise pour mettre en œuvre dans les délais et complètement les stratégies de la phase finale.

Le SAGE a accueilli avec satisfaction le rapport sur la mise au point définitive de l'élément «reconversion» du plan stratégique 2013-2018 de l'IMEP, et convenu qu'un effort systématique pour tirer les enseignements de l'initiative, en particulier en ce qui concerne l'accès aux populations chroniquement mal desservies, serait extrêmement utile et orientera, pour l'avenir, les initiatives de développement et les plans d'éradication. La planification de la reconversion devrait envisager la façon dont les infrastructures et les aspects novateurs de l'IMEP pourraient être mis à profit pour renforcer les services de santé généraux. Une telle initiative pourrait être mise en place là où la poliomyélite a été éliminée. Pour documenter la «planification de la reconversion», il conviendrait de faire appel aux contributions des communautés et des agents de santé en première ligne pour connaître leur expérience du programme contre la poliomyélite, savoir ce qu'il a représenté pour eux et de quelle façon les enseignements tirés pourraient servir à améliorer encore les programmes de santé et de vaccination systématique. Il faudrait évaluer les points forts et les faiblesses. Le SAGE a fait observer qu'étant donné que le programme se poursuit, un terme comme «planification de la transition» serait peut-être préférable, et refléterait mieux la transition vers un monde exempt de poliomyélite et la transition des activités vers d'autres efforts de vaccination et de prévention de la maladie.

Vaccination contre la fièvre jaune

Un rapport du groupe de travail du SAGE sur les vaccins antiamarils a été présenté. Le groupe avait été chargé d'examiner les données factuelles et de faire des recommandations au SAGE en vue d'actualiser la déclaration OMS de 2003 sur l'utilisation des vaccins antiamarils. Un document d'information très complet a été soumis, basé notamment sur 2 études systématiques, visant à déterminer s'il est nécessaire d'administrer des doses de rappels du vaccin antiamaril tous les 10 ans après la primovaccination et concernant aussi le risque d'effets secondaires graves consécutifs à la vaccination chez les personnes âgées.

Sur la base des données de surveillance actuellement disponibles, le SAGE a conclu que les échecs du vaccin étaient extrêmement rares et n'augmentent pas en nombre avec le temps écoulé depuis la vaccination. Une dose unique de vaccin antiamaril suffit à conférer une immunité durable et une protection à vie contre la fièvre jaune et il est inutile d'administrer une dose de rappel. La surveillance dans les pays d'endémie et des études cliniques pourraient peut-être permettre de préciser les groupes à risque (tels que les nourrissons ou les patients infectés par le VIH) qui auraient intérêt à se faire vacciner une deuxième fois ou à avoir une dose de rappel. Le SAGE a demandé à l'OMS que le RSI revoie les dispositions relatives à la période de validité des certificats internationaux de vaccination antiamarile.

Concernant l'utilisation du vaccin antiamaril chez les personnes de >60 ans, le SAGE a constaté que, si le risque de fièvre jaune vaccinale (maladie viscérotrope) chez les personnes ≥60 ans est plus important que dans les groupes plus jeunes, le risque général reste faible. La vaccination devrait être recommandée sur la base d'une évaluation soigneuse du rapport risque/avantage, en comparant le risque de contracter la fièvre jaune et le risque

potential serious adverse event following immunization for persons ≥60 years of age who have not been previously vaccinated and for whom the vaccine is recommended. Further research is needed to better quantify the risk for vaccine recipients who are ≥60 years of age and who reside in or travel to a yellow fever endemic area.

YF vaccine is not recommended for individuals who are severely immunocompromised for a range of clinically recognized reasons. YF vaccination may be offered to asymptomatic HIV-infected persons with CD4+ counts ≥200 cells/mm³ who require vaccination. There is limited clinical study data on safety and immunogenicity of YF vaccine when used in HIV-infected children. However, available data are reassuring on safety, including from a secondary analysis of safety in a mass vaccination campaign in Brazil, although the vaccine may be less immunogenic in these children. In addition, YF vaccine has been used in routine immunization programmes where HIV-infected children have been vaccinated with no safety concerns noted. SAGE therefore recommended that the vaccine may be administered to all clinically well children through immunization programmes, and that HIV testing is not a pre-requisite for vaccination in this setting.

In situations where the risk of YF disease is high and mass vaccination campaigns are undertaken, limited data has not so far indicated safety concerns for HIV-positive adults and children who are immunized in this context. SAGE therefore recommends that for mass immunization campaigns there is no requirement to establish HIV status as a prerequisite for vaccination. Additional data on safety and immunogenicity of YF vaccine, including persistence of immunity in HIV-positive adults and children should be obtained.

There are limited data on the use of YF vaccine in pregnant and lactating women. Current data do not suggest a risk of viscerotropic or neurologic disease in mothers or their fetus/newborn after immunization and there is no evidence of congenital abnormalities due to YF vaccine. There were 3 cases of virus transmission shown in lactating mothers.

Vaccination is nevertheless recommended if indicated for pregnant or breastfeeding women travelling to endemic areas when travel cannot be avoided or postponed. Both pregnant women and nursing mothers at high risk of yellow fever disease should thus be counseled regarding the benefits and potential risks of vaccination so that they can make an informed decision about vaccination. For lactating women, the benefits of breastfeeding infants far outweigh those of other nutritional alternatives.

Limited data are currently available on the safety and immunogenicity when YF vaccine is simultaneously administered with other vaccines. Although several studies have indicated that the YF and measles vaccines can be simultaneously administered without any effects on safety and immunogenicity, a single study of simulta-

de réaction postvaccinale indésirable potentiellement grave pour des personnes ≥60 ans qui n'ont pas été précédemment vaccinées et pour qui le vaccin est recommandé. De nouvelles recherches sont nécessaires afin de mieux quantifier le risque pour les personnes vaccinées ≥60 ans susceptibles de résider dans des zones d'endémie de la fièvre jaune ou de s'y rendre.

Le vaccin antiamaril n'est pas recommandé chez les personnes sévèrement immunodéprimées pour toute une série de motifs cliniques reconnus. La vaccination antiamarile peut être proposée aux personnes infectées par le VIH asymptomatiques, dont la numération des CD4+ est ≥200/mm³ et qui doivent être vaccinées. On ne dispose que de données limitées venant d'études cliniques sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin antiamaril utilisé chez les enfants infectés par le VIH. Toutefois, les données disponibles sont rassurantes quant à l'innocuité, notamment d'après une analyse secondaire de ce paramètre lors d'une campagne de vaccination de masse effectuée au Brésil, même si l'immunogénicité du vaccin est peut-être moindre chez ces enfants. En outre, le vaccin antiamaril a été utilisé dans le cadre de programmes de vaccination systématique où des enfants infectés par le VIH ont été vaccinés sans que des problèmes particuliers d'innocuité n'aient été observés. Le SAGE a donc recommandé d'administrer le vaccin à tous les enfants bien portants, dans le cadre des programmes de vaccination, le test de dépistage du VIH n'étant pas une condition préalable à la vaccination dans ce cadre.

Dans les situations où le risque de fièvre jaune est élevé et où des campagnes de vaccination de masse sont entreprises, les données limitées n'ont jusqu'ici pas indiqué de problème particulier d'innocuité pour les adultes et les enfants VIH-positifs vaccinés dans ce cadre. Le SAGE recommande donc que, lors des campagnes de vaccination de masse, il ne soit pas exigé de déterminer le statut sérologique à l'égard du VIH comme condition préalable à la vaccination. Il faudrait obtenir des données supplémentaires sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin antiamaril, y compris la persistance de l'immunité chez des adultes et des enfants VIH-positifs.

On ne dispose que de données limitées sur l'utilisation du vaccin antiamaril chez les femmes enceintes et allaitantes. Les données actuelles ne suggèrent pas de risque de maladie viscérotrope ou neurologique chez les mères ou le fœtus/le nouveau-né après la vaccination et il n'y a pas de signe d'anomalies congénitales dues au vaccin antiamaril. On a compté 3 cas de transmission du virus chez les mères allaitantes.

La vaccination est néanmoins recommandée si elle est indiquée pour les femmes enceintes et allaitantes se rendant dans des zones d'endémie quand elles ne peuvent ni éviter ni différer leur voyage. Il faut donc la conseiller tant aux femmes enceintes qu'aux mères allaitantes exposées à un risque élevé de fièvre jaune en tenant compte des avantages et des risques potentiels de la vaccination, afin qu'elles puissent prendre la décision de se faire vacciner ou non en toute connaissance de cause. Pour les femmes allaitantes, l'allaitement au sein présente de loin beaucoup plus d'avantages que toute autre solution d'alimentation.

On ne dispose actuellement que de données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin antiamaril administré simultanément avec d'autres vaccins. Bien que plusieurs études aient montré que les vaccins antiamarils et antirougeoleux puissent être administrés simultanément sans effets sur l'innocuité et l'immunogénicité, une seule étude portant sur l'admi-

neous administration of YF and measles, mumps and rubella (MMR) vaccines in infants suggest that immunogenicity may be compromised for both YF vaccine and the rubella and mumps components of MMR vaccine. Separating MMR and YF vaccine administration by 30 days mitigated the effect. To date, there is insufficient evidence to change current recommendations and SAGE recommended that additional studies should be undertaken on the simultaneous administration of YF and other vaccines, to further inform immunization programmes.

The control strategy for YF should include sound epidemiologic surveillance, and delivery of YF vaccine through a complementary and optimized combination of routine immunization and mass preventive campaigns. Reactive campaigns should be conducted in response to yellow fever outbreaks if there is inadequate vaccination coverage within the population.

SAGE recommended that all countries with areas at risk should set time-defined objectives for the introduction of YF vaccine into their immunization programmes and to establish regional plans for controlling yellow fever.

Non-specific effects of vaccines on mortality

SAGE previously requested that WHO review the evidence concerning the possible non-specific mortality effects of vaccines included in the routine infant immunization schedule. SAGE has now established a working group to review data on non-specific effects and consider whether current evidence is sufficient to merit adjustments in policy recommendations, or may warrant further scientific investigation and if so, to outline a path towards obtaining unequivocal evidence that would inform future robust, evidence-based adjustments in immunization policies, if warranted. SAGE recognized that there have been previous reviews on this topic by WHO committees, including reviews by the GACVS between 2000 and 2008.

SAGE was asked to review the protocols for 2 systematic reviews to assess the possible non-specific effects of vaccines: one regarding the epidemiological mortality studies and the other on human immunological studies of non-specific effects of vaccine on mortality in children <5 years of age.

SAGE noted that there are new published studies on non-specific mortality effects of vaccines and that there is a growing scientific debate on this topic. SAGE supported the proposed literature review that includes documentation of the current and proposed studies in the field. SAGE insisted that the reviewers should make efforted to include all available evidence and access all relevant data sets.

SAGE stressed that the primary focus of the working group will be to review the epidemiology on childhood mortality. The immunological review of human data will be performed to provide an additional source of evidence if the epidemiological review supports the

nistration simultanée du vaccin antiamaril et du vaccin antirougeoleux, anti-ourlien et antirubéoleux (ROR) chez le nourrisson semble indiquer que l'immunogénicité pourrait être compromise tant pour le vaccin antiamaril que pour les valences rubéole et oreillons du ROR. Un intervalle de 30 jours entre le vaccin ROR et le vaccin antiamaril limite cet effet. À ce jour, on ne dispose pas de données probantes suffisantes pour modifier les recommandations actuelles et le SAGE a préconisé d'entreprendre de nouvelles études sur l'administration simultanée du vaccin antiamaril et d'autres vaccins afin de mieux orienter les programmes de vaccination.

La stratégie de lutte contre la fièvre jaune devrait comporter une surveillance épidémiologique solide et l'administration du vaccin antiamaril dans le cadre d'une association complémentaire et optimisée de la vaccination systématique et des campagnes de prévention de masse. Des campagnes devraient être organisées pour réagir en cas de flambées de fièvre jaune si la couverture vaccinale est insuffisante dans la population concernée.

Le SAGE a recommandé que tous les pays présentant des zones à risque pour la fièvre jaune fixent des objectifs dans le temps pour l'introduction du vaccin antiamaril dans leurs programmes de vaccination et établissent des plans régionaux de lutte contre la maladie.

Effets non spécifiques des vaccins sur la mortalité

Le SAGE avait précédemment demandé à l'OMS de passer en revue, pour les vaccins figurant dans le calendrier des vaccinations systématiques du nourrisson, les données factuelles concernant les effets non spécifiques éventuels sur la mortalité. Il a maintenant créé un groupe de travail chargé d'examiner les données sur ces effets et de déterminer si, actuellement, elles suffisent pour justifier des ajustements dans les recommandations sur la politique vaccinale ou pourraient légitimer des recherches scientifiques plus poussées et, dans ce cas, de définir les moyens d'obtenir des données incontestables afin de pouvoir apporter des ajustements solides, fondés sur des données scientifiques probantes, aux politiques de vaccination le cas échéant. Le SAGE a constaté que certains comités OMS, y compris le GACVS, avaient déjà examiné la question à plusieurs reprises entre 2000 et 2008.

Le SAGE a été prié de revoir les protocoles de 2 examens systématiques pour évaluer les effets non spécifiques possibles des vaccins: l'un portant sur les études de mortalité épidémiologique et l'autre sur les études en immunologie humaine des effets non spécifiques des vaccins sur la mortalité des enfants de <5 ans.

Le SAGE a constaté que de nouvelles études avaient été publiées sur les effets non spécifiques des vaccins sur la mortalité et que le débat scientifique sur cette question prenait de l'ampleur. Il est favorable à l'examen proposé de la littérature incluant la documentation sur les études actuelles et projetées dans ce domaine. Il a insisté sur le fait que les examinateurs devraient s'efforcer de prendre en compte toutes les données disponibles et d'avoir accès aux bases de données pertinentes.

Le SAGE a souligné que le groupe de travail devait se concentrer essentiellement sur l'étude de l'épidémiologie de la mortalité chez l'enfant. L'examen immunologique des données chez l'homme sera effectué afin de fournir une source de données supplémentaires, si l'examen de l'épidémiologie révèle la néces-

need for further scientific investigation. SAGE advised that the reviews should focus on mortality as an outcome, and that the vaccines under review should be limited to BCG, DPT and measles, without including high titre measles vaccines, additional vaccines or animal studies at this point. SAGE also noted that the immunological studies should focus primarily on specific immune markers identified in previous studies as being affected by these vaccines.

Vaccine hesitancy

Vaccine hesitancy and refusal is not a new phenomenon, although more attention has been paid to it in recent years. The concept of vaccine hesitancy is reflected in the GVAP as the value of vaccines to individuals and communities. Vaccine hesitancy occurs when an individual delays or refuses to accept a vaccine that is otherwise available; it exists on a spectrum, with some people accepting selected vaccines, and some refusing all vaccines. There are, of course, several other causes of non-vaccination such as access, supply limitations and cost.

SAGE was presented with a definition and framework for vaccine hesitancy that relates to issues of confidence (e.g. trust), complacency (e.g. perceived risk of disease), and convenience (e.g. health systems). There are many contextual influences, individual/social group influences, and vaccine-specific and vaccination-specific issues. Examples include influence of the media, experience with past vaccination, and knowledge of vaccine-preventable diseases. There is a need to identify the key determinants in each specific situation to determine the best strategy to address it. A literature review was carried out to assess the causes and impact of vaccine hesitancy, identifying studies from all WHO regions. The number of articles published in the last 5 years has doubled, many of which focus on human papillomavirus and influenza vaccines. Factors that were identified in the review as related to vaccine hesitancy could serve either as promoters or barriers, depending on the context.

In a preliminary review of strategies implemented to address vaccine hesitancy, it was found that few strategies in the published literature have been evaluated for effectiveness. Most evaluations of strategies are limited to outcomes such as knowledge and awareness, but the relationship between knowledge, awareness and impact is unclear. The published literature is limited, especially from regions where the majority of the world's children live. A review of the grey literature will be performed drawing in particular on the experience with strategies used to address polio vaccine refusal. More broadly, lessons can also be drawn about refusal of other health interventions and strategies to address it.

The impact of vaccine hesitancy on immunization programmes is not fully understood, in part because of the lack of metrics, and the lack of investigation in most countries. SAGE recognized the importance of measuring vaccine hesitancy with feasible readily applicable

sité d'investigations scientifiques plus poussées. Le SAGE a préconisé que les examens se concentrent sur la mortalité en tant que résultat et que l'examen se limite au BCG, au DTC et au vaccin antirougeoleux, à l'exclusion des vaccins antirougeoleux à titre élevé, d'autres vaccins ou d'études animales pour le moment. Il a également noté que les études immunologiques devraient avant tout porter sur les marqueurs immunitaires spécifiques repérés lors d'études antérieures et affectés par ces vaccins.

Hésitation à l'égard des vaccins

L'hésitation à l'égard des vaccins et le refus de ceux-ci ne sont pas un phénomène nouveau même si l'on y a accordé davantage d'attention ces dernières années. Ce concept d'hésitation se retrouve dans le Plan d'action mondial pour les vaccins au niveau de la valeur accordée aux vaccins par les individus et les communautés. On observe le phénomène lorsqu'un individu retarde ou refuse un vaccin disponible; elle est variable, certaines personnes acceptant certains vaccins et d'autres refusant tous les vaccins. Il existe, bien sûr, plusieurs autres causes à la non-vaccination, telles que des problèmes d'accès, de limitation de l'offre et de coût.

On a proposé au SAGE une définition et un cadre pour l'hésitation à l'égard des vaccins qui relient les problèmes de confiance, de sous-estimation de la menace (risque perçu de la maladie, par exemple) et de commodité (par exemple systèmes de santé). On observe de nombreuses influences contextuelles, des influences de l'individu/du groupe social et des problèmes liés spécifiquement à la vaccination ou aux vaccins. On citera par exemple l'influence des médias, les expériences antérieures de vaccination et la connaissance des maladies évitables par la vaccination. Il est nécessaire de recenser les principaux déterminants dans chaque situation particulière afin de déterminer la meilleure stratégie pour y répondre. Un examen de la littérature a été effectué pour évaluer les causes et l'impact du phénomène, des études ayant été recensées dans toutes les Régions de l'OMS. Le nombre d'articles publiés au cours des 5 dernières années a doublé, beaucoup étant consacrés aux vaccins contre le papillomavirus humain et contre la grippe. Les facteurs identifiés dans l'étude comme liés à cette hésitation pourraient servir de promoteurs ou d'obstacles selon le contexte.

Lors de l'examen préliminaire des stratégies mises en œuvre pour remédier à l'hésitation à l'égard des vaccins, on a constaté que, dans la littérature publiée, il y avait peu de stratégies dont l'efficacité avait été évaluée. La plupart des évaluations se limitent aux effets tels que la connaissance ou la sensibilisation, mais le lien entre les connaissances, la sensibilisation et l'impact reste absent. La littérature publiée est limitée, notamment dans les régions où vivent la majorité des enfants du monde. Une revue de la littérature grise sera effectuée, en se basant en particulier sur les stratégies utilisées pour lutter contre le refus du vaccin antipoliomyélitique. Plus généralement, des enseignements peuvent aussi être tirés du refus d'autres interventions sanitaires et des stratégies utilisées pour y remédier.

L'impact du phénomène sur les programmes de vaccination n'est pas entièrement compris, notamment faute de métrologie et de recherche dans la plupart des pays. Le SAGE a reconnu l'importance qu'il y avait à mesurer ce facteur au moyen d'indicateurs facilement applicables et constaté que les indicateurs

indicators, noting that the SAGE proposed GVAP indicators for vaccine hesitancy are currently being field tested and will be reviewed.

SAGE recognized that research is needed in this area, including the need to develop evidence-based strategies and to assess and quantify the impact of hesitancy on immunization programmes overall. In many settings training of researchers in behavioural research and capacity building will be needed to sensitize countries to the issues around vaccine hesitancy.

SAGE recognized that the working group had completed a significant amount of background work which provided a valuable contribution to understanding vaccine hesitancy, and stressed that vaccine hesitancy remains a major concern in all regions and all countries in different populations and at different times. SAGE recommended that the working group reconsider the name and definition of vaccine hesitancy to avoid confusion and ensure that hesitancy is discussed with a common understanding. SAGE suggested that the definition include "when uptake of a vaccine or immunization programme in a community is lower than would be expected in the context of information given and services available".

SAGE endorsed the effort to review successful interventions in health-related fields beyond immunization, aiming at improving confidence and increasing demand. SAGE supported the development of diagnostic tools to identify the context-specific cause(s) of hesitancy and to differentiate hesitancy from the many other reasons why children are not vaccinated or under-vaccinated. Such tools would help guide strategies to address the underlying causes.

SAGE recommended that interviews with immunization managers could be useful to understand challenges on the ground in a variety of contexts. There was agreement there should be recommendations for evidence-based strategies, for which different methodologies could be used, such as probe studies. While these strategies have so far focused on responding to vaccine hesitancy, attention should also be paid to where vaccine hesitancy could potentially become a problem following introduction of new vaccines or new services. Recommendations should be developed with regard to demand creation and proactive interventions. SAGE recommended close linkages and interaction with key WHO and UNICEF initiatives to address the unvaccinated or under-vaccinated groups and relevant interventions.

Haemophilus influenza type b (Hib) immunization schedules

Following a session on this topic during the SAGE meeting in November 2012, SAGE asked that a revised summary of the evidence, including GRADE tables, be presented to SAGE in April 2013.

SAGE was requested to consider the optimal Hib immunization schedules for children in different epidemiological settings. SAGE was informed by: (i) 3 sys-

du GVAP, proposés par le SAGE dans ce domaine, étaient actuellement expérimentés sur le terrain et seront examinés.

Le SAGE a reconnu que des recherches sont nécessaires dans ce domaine, avec notamment la nécessité d'élaborer des stratégies fondées sur des données factuelles et d'évaluer et de quantifier l'impact de l'hésitation sur les programmes de vaccination dans leur ensemble. Dans de nombreuses situations, une formation des chercheurs en recherche comportementale et un renforcement des capacités seront nécessaires pour sensibiliser les pays à ces questions.

Le SAGE a reconnu que le groupe de travail avait effectué un travail de fond important qui apportait une contribution précieuse à la compréhension du problème; il a insisté sur le fait que l'hésitation vis-à-vis des vaccins restait une préoccupation majeure dans toutes les régions et tous les pays quelles que soient les populations et les époques. Il a recommandé que le groupe de travail reconsidère la terminologie et la définition pour éviter toute confusion et veiller à ce que tous les interlocuteurs soient d'accord lorsqu'ils s'expriment sur la question. Le SAGE a suggéré que la définition comporte le libellé «lorsque l'acceptation d'un vaccin ou d'un programme de vaccination par une communauté est plus faible que prévu compte tenu des informations fournies et des services disponibles».

Le SAGE a approuvé les efforts visant à examiner les interventions efficaces dans des domaines de santé au delà de la vaccination, à améliorer la confiance et à accroître la demande. Il a soutenu la mise au point d'outils de diagnostic permettant de déterminer la ou les causes d'hésitation selon le contexte, et de différencier celles-ci des nombreuses autres raisons faisant que les enfants ne sont pas ou pas suffisamment vaccinés, et qui pourraient aider à orienter utilement les stratégies.

Le SAGE a estimé que des entretiens avec les responsables de la vaccination pourraient être utiles pour mieux comprendre les difficultés sur le terrain dans divers contextes. Il a convenu que des recommandations pour l'établissement de stratégies fondées sur des données factuelles devraient être élaborées, différentes méthodologies pouvant être utilisées telles que des études par sondage. Si ces stratégies se sont concentrées jusqu'ici sur les réponses à apporter au problème, il faudrait également diriger l'attention là où les réticences pourraient devenir un problème après l'introduction de nouveaux vaccins ou de nouveaux services. Des recommandations devraient être mises au point pour la création de la demande et des interventions proactives. Le SAGE a recommandé des liens et des échanges étroits avec les principales initiatives de l'OMS et de l'UNICEF pour remédier à la non-vaccination ou à la sous-vaccination et autres interventions pertinentes.

Calendriers de vaccination contre *Haemophilus influenza* type b (Hib)

Suite à une séance sur le sujet au cours de sa réunion de novembre 2012, le SAGE a demandé qu'un résumé révisé des données factuelles, avec des tableaux GRADE, lui soit présenté en avril 2013.

Le SAGE était invité à examiner les calendriers de vaccination optimaux contre le Hib pour les enfants dans différents contextes épidémiologiques. Il a été saisi: i) de 3 études systé-

tematic reviews on Hib immunization schedules (2 reviews of RCTs, and 1 of observational studies), (ii) a Cochrane review on Hib combination vaccines (iii) a descriptive review of Hib disease and Hib vaccination in England and Wales, (iv) a review of the long term impact of Hib vaccine in 35 countries which had introduced the vaccine > 5 years ago, (v) a global review of the epidemiology of Hib disease in children, (vi) a systematic review of Hib vaccine herd effects and (iv) <100 published and unpublished reports of Hib vaccine impact. The outcomes of these reviews were used to refine the assumptions and parameters of a Hib vaccine schedules model, particularly in relation to duration of protection, herd immunity and efficacy/effectiveness of various Hib vaccine schedules.

Selecting the optimal schedule for Hib-containing vaccines is a complex process which needs to take into consideration the following: (i) efficacy and effectiveness of various Hib vaccine schedules; (ii) age-distribution of Hib disease; (iii) vaccine presentation (monovalent Hib vaccine versus combined with other antigens); (iv) potential to administer all recommended doses on time and achieve high coverage and; (v) contact opportunities for provision of other health interventions and other vaccines. In addition, other elements require consideration including: (i) interplay between carriage rates in the pre-vaccine era and reduction of carriage and potential for natural boosting after vaccine introduction; (ii) herd immunity and the force of infection; and (iii) changes in Hib disease epidemiology over time since introduction of Hib vaccine in the country.

SAGE recommended that any one of the following Hib immunization schedules may be used: 3 primary doses without a booster (3p+0); 2 primary doses plus a booster (2p+1); and 3 primary doses with a booster (3p+1). The interval between doses should be at least 4 weeks if 3 primary doses are given, and at least 8 weeks if 2 primary doses are given. Booster doses may be administered at 11 months or during the second year of life. The age at first dose should be determined based on the local epidemiology, vaccine presentation (Hib monovalent vaccine versus combination) and how this fits into the overall routine immunization schedule. In most developing countries the first dose should be given at 6 weeks of age or soon thereafter. Hib vaccine is not required for healthy children after 5 years of age as almost all of the Hib disease occurs prior to this age. In countries where the majority of severe Hib disease burden is in young infants, it is more beneficial to provide 3 doses of vaccine early in life. In some settings (e.g. where the greatest disease morbidity and mortality occur later, in the presence of herd immunity, or where rate reductions of disease are not fully sustained after the routine use of Hib vaccine), it might be advantageous to give the 3rd dose as a booster dose or to add a 4th dose as a booster to a 3-dose primary schedule at an age appropriate to local epidemiology.

matiques sur les calendriers de vaccination anti-Hib (2 études portant sur des essais contrôlés randomisés et 1 étude d'observation); ii) d'une étude Cochrane sur les vaccins anti-Hib en association; iii) d'une étude descriptive de la maladie due au Hib et de la vaccination anti-Hib en Angleterre et au Pays de Galles; iv) d'une étude sur les répercussions à long terme du vaccin anti-Hib dans 35 pays qui l'ont introduit il y a >5 ans; v) d'une étude mondiale sur l'épidémiologie du Hib chez l'enfant; vi) d'une étude systématique des effets du vaccin anti-Hib sur l'immunité collective; et vii) de <100 rapports publiés et non publiés sur l'impact du vaccin anti-Hib. Les résultats des études susmentionnées ont été utilisés pour affiner les hypothèses et les paramètres concernant les modèles de calendriers de vaccination anti-Hib, en particulier eu égard à la durée de protection, à l'immunité collective et à l'efficacité/performance des divers calendriers.

Le choix d'un calendrier optimal pour les vaccins à valence Hib est un processus complexe qui doit prendre en considération les points suivants: i) l'efficacité et la performance des divers calendriers de vaccination anti-Hib; ii) la répartition de la maladie due au Hib selon l'âge; iii) la présentation du vaccin (vaccin anti-Hib monovalent ou vaccin associant d'autres antigènes); iv) la possibilité d'administrer toutes les doses recommandées dans les délais et d'obtenir une couverture élevée; et v) les possibilités de contact pour la fourniture d'autres interventions sanitaires et l'administration d'autres vaccins. De plus, d'autres éléments doivent être pris en compte, à savoir: i) l'interaction entre les taux de portage pendant la période précédant la vaccination et la réduction du portage et des possibilités de renforcement de l'immunité naturelle après l'introduction de la vaccination; ii) l'immunité collective et la force de l'infection; et iii) les changements intervenus dans l'épidémiologie du Hib dans le temps depuis l'introduction du vaccin anti-Hib dans le pays.

Le SAGE a recommandé que chacun des 3 calendriers anti-Hib suivant pouvait être utilisé: primovaccination avec 3 doses sans rappel (3p+0); primovaccination avec 2 doses plus 1 rappel (2p+1); et primovaccination avec 3 doses plus 1 rappel (3p+1). L'intervalle entre les doses devrait être d'au moins 4 semaines si l'on administre 3 doses et d'au moins 8 semaines si l'on administre 2 doses pour la primovaccination. Les doses de rappel peuvent être administrées à 11 mois ou au cours de la deuxième année de vie. L'âge d'administration de la première dose devrait être déterminé sur la base de l'épidémiologie locale, de la présentation du vaccin (vaccin monovalent ou en association) et de la façon dont elle s'inscrit dans le calendrier général de la vaccination systématique . Dans la plupart des pays en développement, la première dose devrait être administrée à l'âge de 6 semaines ou peu après. Le vaccin anti-Hib n'est pas exigé pour les enfants en bonne santé après 5 ans car la plupart des cas surviennent avant cet âge. Dans les pays où l'essentiel de la charge de morbidité grave due au Hib concerne les jeunes enfants, il est plus efficace d'administrer 3 doses de vaccin tôt dans la vie. Dans certaines situations (par exemple là où la plus forte charge de morbidité et la mortalité interviennent plus tard, en présence d'une immunité collective, ou parce que la réduction de l'incidence de la maladie ne persiste pas pleinement après l'utilisation systématique du vaccin anti-Hib), il pourrait être avantageux d'administrer la troisième dose sous forme de rappel ou d'ajouter à un âge adapté selon l'épidémiologie locale, une quatrième dose sous forme de rappel au calendrier de 3 doses pour la primovaccination.

SAGE identified the following knowledge gaps that require further research: (i) impact on immunological responses and disease outcomes of 4 week versus 2 month intervals between primary doses, when only 2 primary doses are administered, especially in developing countries; (ii) impact of different schedules with and without the use of booster doses on immunological responses and disease outcomes when different schedules are used, especially in developing countries; (iii) duration of protection in different epidemiological settings using different schedules; (iv) possible lower effectiveness of Hib vaccines when combined with acellular pertussis vaccines; (v) population impact of Hib vaccine in settings with high HIV prevalence.

SAGE welcomed and endorsed the use of the Hib vaccine schedules model developed by the London School of Hygiene and Tropical Medicine and presented during this meeting. It is designed to provide a simple tool to assist countries in choosing appropriate schedules by illustrating the impact of different vaccination regimens on invasive Hib disease in different epidemiological scenarios.

SAGE emphasized the importance of establishing and maintaining high quality surveillance for Hib disease, in order to monitor the impact and changes in disease epidemiology over time. Some countries have observed a small increase in disease incidence several years after vaccine introduction but these increases have been small relative to the overall Hib disease reductions following vaccine introduction. When increases in the incidence of Hib cases are observed, investigation should be initiated promptly and include documentation of the age, Hib vaccination status, time since last Hib doses, and HIV status of cases.

SAGE noted with concern that despite the issuance of a WHO recommendation in 2006 calling for the universal introduction of Hib vaccines in routine immunization programmes and the demonstrated impact of the vaccine, 9% (17/194) of the member states have still not yet introduced the vaccine. SAGE urged policy makers in these countries to support the introduction of Hib vaccines.

Malaria vaccines

Malaria continues to make a significant contribution to the global disease burden, with an estimated 660 000 deaths (range 490 000–836 000) in 2010. New tools are needed to combat the disease, as currently effective measures such as long-lasting insecticidal nets and artemisinin-based combination therapies are threatened by insecticide and drug resistance. There are currently several *Plasmodium falciparum* malaria vaccines in clinical trials, most of which are targeted at the pre-erythrocytic and blood stages of the parasite; there is only one *P. vivax* vaccine currently in clinical trials. The lead malaria vaccine candidate RTS,S/AS01 is being studied in a Phase III multi-centre efficacy trial conducted in 11 centres in 7 African countries. With over 12 months of follow-up post dose 3, the according-to-protocol vaccine efficacy against all clinical malaria episodes was estimated at 55.1% (95% CI, 50.5-59.2) in

Le SAGE a recensé les lacunes des connaissances qui imposent des recherches plus poussées: (i) l'impact sur la réponse immunologique et l'issue de la maladie lorsque les 2 doses de la primovaccination sont administrées à un intervalle de 4 semaines au lieu de 2 mois, notamment dans les pays en développement; (ii) l'impact des différents calendriers avec ou sans dose de rappel sur la réponse immunologique et l'issue de la maladie, en particulier dans les pays en développement; (iii) la durée de protection dans différentes situations épidémiologiques selon que l'on utilise divers calendriers; (iv) l'efficacité éventuellement plus faible des vaccins anti-Hib lorsqu'ils sont associés aux vaccins anticoquelucheux acellulaires; (v) l'impact dans la population du vaccin anti-Hib dans les situations de forte prévalence du VIH.

Le SAGE s'est félicité de l'utilisation du modèle de calendriers de vaccin anti-Hib mis au point par la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* présenté lors de la réunion. Il s'agit d'un outil simple pour aider les pays à choisir les calendriers adaptés en illustrant l'impact des différents schémas de vaccination sur l'infection invasive à Hib, selon différents scénarios épidémiologiques.

Le SAGE a souligné l'importance d'établir et de maintenir une surveillance de qualité de la maladie à Hib, afin de surveiller l'impact sur l'épidémiologie de la maladie et son évolution dans le temps. Certains pays ont observé une légère augmentation de l'incidence plusieurs années après l'introduction du vaccin mais ces augmentations ont été faibles par rapport à la baisse générale qui a suivi l'introduction du vaccin. Lorsque des augmentations d'incidence du Hib sont observées, il conviendrait d'entamer rapidement des investigations et d'étudier notamment l'âge, le statut vaccinal vis-à-vis du Hib, le temps écoulé depuis les dernières doses de vaccin administrées et le statut sérologique vis-à-vis du VIH des sujets.

Le SAGE a noté avec préoccupation que, malgré la publication d'une recommandation de l'OMS en 2006 appelant à l'introduction universelle des vaccins anti-Hib dans les programmes de vaccination systématique et l'impact démontré du vaccin, 9% des États Membres (17 sur 194) n'ont toujours pas introduit celui-ci. Le SAGE a prié instamment les décideurs de ces pays d'appuyer l'introduction des vaccins anti-Hib.

Vaccins antipaludiques

Le paludisme continue de contribuer fortement à la charge mondiale de morbidité avec, selon les estimations, 660 000 décès (490 000-836 000) en 2010. De nouveaux outils sont nécessaires pour lutter contre la maladie, étant donné que les mesures efficaces actuellement disponibles, telles que les moustiquaires à imprégnation durable et les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont menacées par la résistance aux insecticides et aux médicaments. Plusieurs vaccins contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en sont actuellement au stade des essais cliniques, la plupart ciblant les stades sanguins et préérythrocytaires du parasite; il n'y a pour l'instant qu'un seul vaccin contre *P. vivax* au stade des essais cliniques. Le principal vaccin candidat contre le paludisme, le RTS,S/AS01, est actuellement étudié dans le cadre d'un essai d'efficacité multicentrique en phase III mené dans 11 centres de 7 pays africains. Avec >12 mois de suivi après l'administration de la troisième dose, l'efficacité du vaccin selon le protocole contre tous les

the 5–17 month age group and 33.0% (95% CI 26.4-38.9) in the 6–12 weeks age group. The Joint Technical Expert Committee (JTEG), which reports jointly to SAGE and the Malaria Policy Advisory Committee (MPAC), has reviewed available data from the Phase III trial for potential policy implications. There was a substantial difference between the efficacy results in the 2 age groups, though possibly confounded by transmission intensity and a differential contribution of cases from various sites between the age groups that could affect the overall efficacy estimates. Remaining questions include how efficacy changes with time since vaccination, transmission intensity, and seasonality, as well as the impact of co-administration with pentavalent vaccine, maternally acquired antibody, prior hepatitis B vaccination, and age or prior exposure to malaria. The lead malaria vaccine candidate will be evaluated as an addition to, and not as a replacement for existing preventive, diagnostic and treatment measures. Pending all data and analyses being available by 2015, and depending on the regulatory submission timings, malaria vaccine policy recommendations will be made in the last quarter of 2015 during a joint session of SAGE and MPAC.

SAGE was also updated on the Malaria Vaccine Technology Roadmap originally launched in 2006 and focused on *P. falciparum*, the under-5 year age group, and prevention of severe disease and death. Changing malaria epidemiology has rendered parts of the 2006 Roadmap out of date, and it is currently being revised. The updated version includes consideration of both *P. falciparum* and *P. vivax*. The updated strategic goals include both a focus on the traditionally targeted at-risk groups in endemic areas, and on transmission reduction that could enable elimination in multiple settings. Two sets of WHO Preferred Product Characteristics (PPCs) will be developed in 2013-2014 and will provide technical guidance for vaccine developers at early stages of vaccine research and development to address both of these strategic goals. Innovation is still greatly encouraged. PPCs are not static exit criteria and will not replace standard policy or pre-qualification processes.

SAGE reaffirmed that malaria vaccine development remains a global imperative. SAGE recognized that countries will be under much political pressure to introduce a malaria vaccine when available. Because early results suggest that the vaccine is partially efficacious, and efficacy may differ by age group and transmission intensity, careful guidance from WHO will be essential so that countries can make appropriate decisions about introduction. SAGE strongly supported modeling and cost-effectiveness studies, which will have a critical role to play. SAGE recommended that in addition to the traditional parameters included in models, there be consideration of a potential interaction with different levels of use of existing preventive measures, and other factors that might alter vaccine efficacy. SAGE further

épisodes palustres cliniques a été estimée à 55,1% (IC à 95% 50,5-59,2) dans le groupe d'âge 5 17 mois et à 33,0% (IC à 95% 26,4-38,9) dans le groupe d'âge 6-12 semaines. Le Comité conjoint d'experts techniques (JTEG), qui rend compte à la fois au SAGE et au Comité consultatif de la Politique antipaludique (MPAC), a passé en revue les données disponibles à l'issue de cette phase III pour en étudier les répercussions possibles au plan des politiques. Il a observé une différence substantielle dans les résultats concernant l'efficacité entre les 2 groupes d'âge, peut-être due toutefois à l'intensité de la transmission et à un nombre de cas différents selon les groupes d'âge dans les différents sites qui ont pu se répercuter sur les estimations générales de l'efficacité. Certaines questions subsistent, notamment comment évolue l'efficacité avec le temps écoulé depuis la vaccination, avec l'intensité de la transmission et avec le caractère saisonnier ainsi que l'impact de l'administration concomitante du vaccin pentavalent, des anticorps transmis par la mère, des antécédents de vaccination contre l'hépatite B et de l'âge ou de l'exposition préalable au paludisme. Le principal vaccin candidat sera évalué en vue de l'ajouter aux mesures de prévention de diagnostic et de traitement existantes et non de s'y substituer. En attendant que la totalité des données des analyses soient disponibles d'ici 2015, et en fonction des délais de soumission réglementaires, des recommandations relatives à une politique en matière de vaccin antipaludique seront formulées au dernier trimestre de 2015 lors d'une session conjointe du SAGE et du MPAC.

Le SAGE a également actualisé la feuille de route sur la technologie du vaccin antipaludique présentée à l'origine en 2006 et axée sur *P. falciparum*, le groupe d'âge des <5 ans, ainsi que la prévention des cas graves et des décès. L'évolution de l'épidémiologie du paludisme fait que certaines parties de la feuille de route de 2006 sont dépassées et elle est actuellement en cours de révision. Dans la version actualisée, on prend en compte à la fois *P. falciparum* et *P. vivax*. Des objectifs stratégiques révisés portent à la fois sur les groupes traditionnellement à risque des zones d'endémie et sur une réduction de la transmission qui pourrait permettre l'élimination dans de nombreux contextes. Deux séries de caractéristiques préférées par l'OMS pour les produits (PPC) seront mises au point en 2013-2014 afin de proposer des orientations techniques aux fabricants de vaccins dès les stades précoces de la recherche-développement, afin de prendre en considération ces 2 objectifs stratégiques. L'innovation est toujours vivement encouragée. Les PPC ne sont pas des critères de sortie définis une fois pour toutes et ne remplaceront pas les processus de préqualification ou les politiques normatives.

Le SAGE a réaffirmé que la mise au point d'un vaccin antipaludique restait un impératif mondial. Il a reconnu qu'une fois disponible, les pays subiraient des pressions politiques considérables pour le mettre en circulation. Les premiers résultats laissant entendre que le vaccin n'est que partiellement efficace et que l'efficacité peut varier d'un groupe d'âge à un autre et selon l'intensité de la transmission, il sera indispensable que l'OMS formule des orientations rigoureuses à l'intention des pays afin que ceux-ci puissent prendre les décisions qui s'imposent quant à l'introduction du vaccin. Le SAGE est très favorable à des études de modélisation et du rapport coût/efficacité qui auront un rôle essentiel à jouer. Il a recommandé qu'en plus des paramètres traditionnels pris en compte par ces modèles, on envisage une interaction potentielle avec les différents niveaux d'utilisation des mesures de prévention existantes et

suggested that consideration be given to analyses on the role of maternal antibody transfer, and nutritional and HIV status. SAGE strongly supported the extended follow-up of Phase III study participants as well as investigation of various immunization schedules, including a novel 6-month visit and consideration of use of the 9-month visit. SAGE was very supportive of Phase IV studies, which are critical to determine the duration of protection and for pharmacovigilance. SAGE strongly acknowledged the need for ongoing malaria surveillance, noting the changes in epidemiology already occurring within regions and the possible impact of vaccination on the age pattern of morbidity, herd immunity, as well as the possible, unconfirmed relationship between transmission intensity and vaccine efficacy.

SAGE emphasized the need to evaluate the acceptability of the vaccine and community communication strategies, given the partial efficacy of the vaccine, in order to avoid undermining confidence in all vaccines.

SAGE strongly endorsed the early engagement between WHO and regulatory authorities regarding the lead malaria vaccine candidate, particularly with countries which may soon be asked to consider licensure of a malaria vaccine product. SAGE was encouraged by the interaction with the European Medicines Agency and would support a flexible approach when the agency reviews the product, to include consideration of the public health impact as part of the evaluation. SAGE noted the utility of PPCs to developers and funders, and proposed that the opportunity for input into future PPCs at an early stage for any vaccine of public health importance could be included as part of SAGE's global public health mandate. ■

d'autres facteurs susceptibles de modifier l'efficacité du vaccin. Le SAGE a en outre suggéré d'envisager des analyses sur le rôle du transfert des anticorps maternels, de l'état nutritionnel et du statut sérologique vis-à-vis du VIH. Il a vivement encouragé un suivi prolongé des participants à l'étude en phase III ainsi que des investigations sur les divers calendriers de vaccination, y compris une nouvelle visite à 6 mois et un recours éventuel à une visite à 9 mois. Le SAGE est très favorable aux études en phase IV, qui sont essentielles pour déterminer la durée de la protection et pour la pharmacovigilance. Il a reconnu sans réserve la nécessité d'une surveillance permanente du paludisme, notant les changements qui interviennent déjà dans l'épidémiologie à l'intérieur des Régions et l'impact possible de la vaccination sur les groupes d'âge touchés, la morbidité, l'immunité collective, ainsi qu'une relation éventuelle non confirmée entre l'intensité de la transmission et l'efficacité vaccinale.

Le SAGE a souligné la nécessité d'évaluer l'acceptabilité du vaccin et les stratégies de communication dans la communauté, compte tenu de l'efficacité partielle du vaccin de façon à éviter une remise en cause de la confiance dans les vaccins en général.

Le SAGE a approuvé la collaboration précoce entre l'OMS et les autorités de réglementation concernant le principal vaccin candidat contre le paludisme, en particulier avec des pays qui pourraient rapidement être appelés à envisager l'homologation d'un produit vaccinal antipaludique. Il a été encouragé par les échanges avec l'Agence européenne du Médicament et serait favorable à une approche souple lorsque l'Agence examinera le produit, afin de prendre en considération l'impact sur la santé publique dans le cadre de l'évaluation. Le SAGE a noté l'utilité des PPC pour ceux qui mettent au point le vaccin et les bailleurs de fonds, et a proposé d'offrir la possibilité de contribuer à l'établissement de futurs PPC à un stade précoce pour tout vaccin considéré comme important pour la santé publique dans le cadre de son mandat mondial de santé publique. ■

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 access • **http://www.who.int/wer**
E-mail • send message **subscribe wer-reh** to **listserv@who.int**
Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85
Contact: wantzc@who.int or wer@who.int

Accès WWW • **http://www.who.int/wer**
Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh à listserv@who.int**
Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85
Contact: wantzc@who.int ou wer@who.int