



## Contents

- 729 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2017 – conclusions and recommendations

## Sommaire

- 729 Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2017 - conclusions et recommandations

### Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2017 – conclusions and recommendations

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization<sup>1</sup> met on 17–19 October 2017. This report summarizes the discussions, conclusions and recommendations.<sup>2</sup>

### Report from the WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals

The report focused on the theme “Closing the immunization gap: evidence and the use of data to close the gap”. It included an update on disease impact data, with particular focus on the achievements from use of measles-containing vaccines (MCV), capsular group A meningococcal conjugate vaccine, *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccines and pneumococcal conjugate vaccines (PCV). An estimated 20 million measles deaths have been averted by use of MCV between 2000 and 2016, nevertheless more than 100 000 measles deaths still occur annually. Since the introduction of the group A meningococcal vaccine in the African meningitis belt in 2011, around 300 million persons have been vaccinated through mass campaigns and routine immunization, with an estimated 300 000 meningitis cases and 30 000 deaths averted. Hib vaccines have averted 1.2 million deaths since 2000, and notably since the SAGE recommendation on inclusion of conjugate Hib vaccines into all routine infant immunization programmes in 2006. PCV uptake has accelerated, and recent esti-

### Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2017 – conclusions et recommandations

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination<sup>1</sup> s'est réuni du 17 au 19 octobre 2017. Le présent rapport résume ses discussions, ses conclusions et ses recommandations.<sup>2</sup>

### Rapport du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques de l'OMS

Ce rapport est axé sur le thème: Combler les lacunes vaccinales: éléments et exploitation de ces éléments à cette fin. Il inclut une mise à jour des données d'impact des maladies, consacrée principalement aux résultats de l'utilisation de vaccins à valence rougeole (MCV), du vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe capsulaire A, des vaccins contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib) et de vaccins antipneumococques conjugués (VPC). On estime que 20 millions de décès par rougeole ont été évités entre 2000 et 2016 grâce à l'emploi du MCV, néanmoins >100 000 décès imputables à la rougeole interviennent encore chaque année. Depuis l'introduction du vaccin antiméningococcique A dans la région africaine de la ceinture de la méningite en 2011, environ 300 millions de personnes ont été vaccinées dans le cadre de campagnes de vaccination de masse et de la vaccination systématique et 30 000 décès ont été empêchés. Les vaccins anti-Hib ont permis d'éviter 1,2 million de décès depuis 2000, et notamment depuis la recommandation du SAGE invitant à inclure des vaccins anti-Hib conjugués dans tous les programmes de vaccination systématique des nourrissons en 2006. La mise

**ORGANIZATION  
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

12.2017

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See [www.who.int/immunization/sage/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage/en/index.html), accessed October 2017.

<sup>2</sup> Presentations and background materials used for the SAGE meeting together with the list of SAGE members and summarized declarations of interests are available at [www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/en/), accessed October 2017.

<sup>1</sup> Voir <http://www.who.int/immunization/policy/sage/fr/>, consulté en octobre 2017.

<sup>2</sup> Les présentations et les documents de référence utilisés pour la réunion du SAGE, ainsi que la liste des membres de ce groupe et les résumés de leurs déclarations d'intérêts, sont disponibles à l'adresse: [www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/en/), consulté en octobre 2017.

mates suggest that around 100 000 deaths are prevented annually. PCV has now been introduced into national immunization programmes in a majority of countries, though global coverage has not yet reached 50%. The report highlighted the potential impact of PCV on reduction of antimicrobial resistance in circulating *Streptococcus pneumoniae* strains.

The report included discussion of vaccination coverage data, focussing on subnational data from 2016. WHO and UNICEF have issued subnational data for the first time. Subnational data were reported by 140 countries, of which 94 reported data from second administrative (district) level. It was noted that data quality needs to be further improved and validated; a SAGE Working Group on Quality and Use of Global Immunization and Surveillance Data has been set up to assist with this task.<sup>3</sup> Although children in many countries still do not receive all of the recommended vaccines, coverage is increasing. Hepatitis B and Hib vaccination coverage rates have almost reached that of vaccines such as diphtheria, tetanus and pertussis vaccines, which have been in routine use for many years. The absolute number of vaccinated children has steadily increased in recent years, although vaccination coverage has not increased at the same rate as population growth. Nearly 20 million children still remain under-immunized, including an estimated 13 million who were never vaccinated and 7 million who started vaccination but dropped out before receiving a third dose of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP3).

Fragile countries, and those in conflict, account for the majority of the under/unvaccinated children, while countries with stable environments are progressing towards to the Global Vaccine Action Plan (GVAP) goal of 90% DTP3 coverage. Vaccination coverage rates do not differ by sex, but subnational urban-rural and rich-poor disparities are reported in many countries.<sup>4</sup> The Global Routine Immunization Strategies and Practices (GRISP) has highlighted the areas that require attention and investment to respond to the challenges of vaccination under-performance, and guidance documents and initiatives have been developed to support improvement plans.<sup>5</sup> WHO has issued guidance on improving access to vaccination in humanitarian emergency situations, introducing the Humanitarian Mechanism for vaccine procurement at the lowest cost.<sup>6</sup>

en œuvre des VPC s'est accélérée et des estimations récentes laissent à penser qu'autour de 100 000 décès sont prévenus grâce à ces vaccins chaque année. Des VPC ont maintenant été introduits dans les programmes nationaux de vaccination d'une majorité de pays, même si la couverture mondiale n'a pas encore atteint 50%. Le présent rapport met en lumière l'effet potentiel de réduction par les VPC de la résistance aux antimicrobiens des souches circulantes de *Streptococcus pneumoniae*.

Ce rapport contient aussi une discussion de données de couverture vaccinale portant principalement sur des données infranationales de 2016. L'OMS et l'UNICEF ont publié des données infranationales pour la première fois. Ces données infranationales avaient été rapportées par 140 pays, parmi lesquels 94 avaient fourni des données émanant du deuxième niveau administratif (district). Il a été noté que la qualité des données devait être encore améliorée et validée; un groupe de travail du SAGE sur la qualité et l'utilisation des données mondiales de vaccination et de surveillance a été constitué pour aider dans cette tâche.<sup>3</sup> Bien que dans de nombreux pays, les enfants ne reçoivent pas encore tous les vaccins recommandés, la couverture est en augmentation. Les taux de couverture vaccinale contre l'hépatite B et contre Hib ont presque atteint ceux de vaccins comme les vaccins antidiphthériques, antitétaniques et anticoquelucheux, qui font l'objet d'une administration systématique depuis de nombreuses années. Le nombre absolu d'enfants vaccinés s'est accru fortement au cours des dernières années, même si la couverture vaccinale n'a pas augmenté au même rythme que la croissance démographique. Près de 20 millions d'enfants restent encore sous-vaccinés, parmi lesquels 13 millions n'ont jamais été vaccinés et 7 millions ont commencé à l'être, sans pour autant recevoir la troisième dose de vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC3).

Les pays fragiles ou soumis à des conflits réunissent la majorité des enfants sous- ou non vaccinés, tandis que les pays bénéficiant d'environnements stables progressent vers l'objectif du Plan mondial d'action pour les vaccins (GVAP), consistant à atteindre une couverture par le DTC3 de 90%. Les taux de couverture vaccinale ne diffèrent pas en fonction du sexe, mais des disparités entre populations urbaines/rurales ou riches/pauvres au niveau infranational sont rapportés par de nombreux pays.<sup>4</sup> Les stratégies et pratiques mondiales de vaccination systématique (SPMVS) ont mis en lumière les domaines nécessitant plus particulièrement de l'attention et des investissements pour répondre aux problèmes de sous-performance de la vaccination et des documents d'orientation et des initiatives ont été mises au point pour appuyer les plans d'amélioration.<sup>5</sup> L'OMS a publié des orientations pour améliorer l'accès à la vaccination dans les situations d'urgence humanitaire, en introduisant l'Humanitarian Mechanism for vaccine procurement at the lowest cost.<sup>6</sup>

<sup>3</sup> WHO SAGE Working Group Quality and Use of Global Immunization and Surveillance Data. Available at [www.who.int/immunization/policy/sage/sage\\_wg\\_quality\\_use\\_global\\_imm\\_data/en/](http://www.who.int/immunization/policy/sage/sage_wg_quality_use_global_imm_data/en/), accessed October 2017.

<sup>4</sup> State of inequality: childhood immunization. World Health Organization, Geneva, 2016. Available at [www.who.int/gho/health\\_equity/report\\_2016\\_immunization/en/](http://www.who.int/gho/health_equity/report_2016_immunization/en/), accessed October 2017.

<sup>5</sup> Global Routine Immunization Strategies and Practices (GRISP). World Health Organization, Geneva, 2016. Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204500/1/9789241510103\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204500/1/9789241510103_eng.pdf), accessed October 2017.

<sup>6</sup> Vaccination in humanitarian emergencies. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at [www.who.int/immunization/programmes\\_systems/policies\\_strategies/vaccination\\_humanitarian\\_emergencies/en/](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/policies_strategies/vaccination_humanitarian_emergencies/en/), accessed October 2017.

<sup>3</sup> WHO SAGE Working Group Quality and Use of Global Immunization and Surveillance Data. Disponible à l'adresse: [www.who.int/immunization/policy/sage/sage\\_wg\\_quality\\_use\\_global\\_imm\\_data/en/](http://www.who.int/immunization/policy/sage/sage_wg_quality_use_global_imm_data/en/), consulté en octobre 2017.

<sup>4</sup> State of inequality: childhood immunization. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016. Disponible à l'adresse: [www.who.int/gho/health\\_equity/report\\_2016\\_immunization/en/](http://www.who.int/gho/health_equity/report_2016_immunization/en/), consulté en octobre 2017.

<sup>5</sup> Stratégies et pratiques mondiales de vaccination systématique (GRISP). Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016. Disponible à l'adresse: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206454/1/9789242510102\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206454/1/9789242510102_fre.pdf), consulté en octobre 2017.

<sup>6</sup> Global Routine Immunization Strategies and Practices (GRISP). Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016. Disponible à l'adresse: [www.who.int/immunization/programmes\\_systems/policies\\_strategies/GRISP/en/](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/policies_strategies/GRISP/en/), consulté en octobre 2017.

The WHO African Region (AFR) reported on the midterm evaluation of the regional strategic plan. Action areas include: (i) leverage of the Addis Declaration on Immunization commitments for better coordination of all stakeholders while promoting stronger country ownership; (ii) focus on large countries where the maximum gains could be achieved in terms of coverage and equity; (iii) investment in system strengthening and community engagement; (iv) expanding the scope of immunization to a life-course approach starting with the implementation of the 2nd year of life platform; (v) harnessing immunization best practice and peer learning; (vi) ensuring adequate immunization financing with special attention to middle-income countries (MICs) which are not GAVI-eligible; and (vii) preparing for smooth polio transition and phasing out of GAVI support.

The WHO Region of the Americas (AMR), having validated the elimination of MNT in Haiti, announced Regional MNT elimination. AMR also reported on the 29th Pan American Sanitary Conference in September 2017, during which 3 main topics were discussed: the midterm review of the Regional Vaccine Action Plan; the plan of action for the sustainability of measles, rubella and congenital rubella syndrome (CRS) elimination; and the challenges of inactivated polio vaccine (IPV) supply and the use of fractional dose IPV.

The WHO European Region (EUR) reported progress on measles and rubella elimination, hepatitis B control, and establishment of national immunization technical advisory groups (NITAGs) which are now established in 45/53 Member States. However the fragility of the immunization gains was also emphasized, as evidenced by a surge in measles cases in the past 12 months. The majority of the under-vaccinated in the Region live in 12 MICs, not eligible for GAVI support, and where routine vaccination coverage is declining. A MIC Ministerial 'Statement of Intent' will be endorsed in early 2018, providing a foundation for a new MIC road map. There is also grave concern regarding the situation in Ukraine, which accounts for >50% of the unvaccinated or under-vaccinated children in the Region and has reported a progressive decline in coverage over the last 5 years. In 2016 it was estimated that DTP3 vaccination coverage fell to 19%, and polio vaccination coverage to 53% in Ukraine.

The WHO South-East Asia Region (SEAR) announced in 2016 that the Region had eliminated maternal and neonatal tetanus (MNT) through improved access of vulnerable high-risk populations to routine immunization and targeted supplementary immunization activities.

The WHO Western Pacific Region (WPR) reported progress in achieving regional immunization goals: (i) sustaining polio-free status; (ii) elimination of measles, rubella and MNT; (iii) accelerating control of hepatitis B and

La Région africaine de l'OMS (AFR) a présenté un rapport sur l'évaluation à mi-parcours du plan stratégique national. Il faudrait notamment agir selon les axes suivants: (i) tirer parti de la déclaration d'Addis-Abeba concernant les engagements en matière de vaccination pour mieux coordonner l'ensemble des parties prenantes, tout en favorisant une meilleure appropriation par les pays; (ii) se focaliser sur les grands pays où l'on pourrait obtenir les gains les plus importants en termes de couverture et d'équité; (iii) investir dans le renforcement des systèmes et l'engagement des communautés; (iv) élargir le champ d'application de la vaccination en adoptant une approche sur la durée de vie qui débute avec la plate-forme de vaccination à deuxième année de vie; (v) maîtriser les meilleures pratiques et l'apprentissage entre pairs; (vi) assurer un financement suffisant de la vaccination, en accordant une attention particulière aux pays à revenu intermédiaire, qui ne peuvent solliciter l'aide de l'Alliance GAVI; et (vii) se préparer à une transition sans heurt pour la vaccination contre la poliomyélite et à une disparition progressive de l'aide de GAVI.

La Région OMS des Amériques (AMR), ayant validé l'élimination du tétanos maternel et néonatal (TMN) en Haïti, a aussi annoncé l'élimination de cette maladie à l'échelle régionale. Lors de la 29<sup>e</sup> Conférence sanitaire panaméricaine, en septembre 2017, elle a présenté son rapport, dans lequel 3 sujets principaux étaient abordés: l'examen à mi-parcours du Plan d'action régional pour les vaccins; le plan d'action pour la pérennité de l'élimination de la rougeole, de la rubéole et du syndrome rubéoleux congénitale (SRC); et les difficultés d'approvisionnement en vaccin antipoliomyélique inactivé (VPI) et d'utilisation des doses fractionnées de ce vaccin.

La Région européenne de l'OMS (EUR) a rapporté des progrès dans l'élimination de la rougeole et de la rubéole, la lutte contre l'hépatite B et la mise en place de groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination (GCTNV), qui sont maintenant établis dans 45 États membres sur 53. Néanmoins, la fragilité des gains en matière de vaccination a aussi été soulignée et se trouve attestée par la recrudescence des cas de rougeole observés au cours des 12 derniers mois. La majorité des individus sous-vaccinés de la région vivent dans les 12 pays à revenu intermédiaire, ne pouvant bénéficier du soutien de l'alliance GAVI, et dans lesquels la couverture par la vaccination systématique est en baisse. Une déclaration d'intention ministérielle pour ces pays sera approuvée début 2018, pour fournir un socle à leur nouvelle feuille de route. La situation de l'Ukraine, qui totalise >50% des enfants non vaccinés et sous-vaccinés de la région et a signalé une diminution progressive de la couverture vaccinale au cours des 5 dernières années, est également gravement préoccupante. Dans ce pays, en 2016, il a été estimé que la couverture vaccinale par le DTC3 avait chuté à 19% et celle par le vaccin antipoliomyélique à 53%.

La Région OMS de l'Asie du Sud-Est (SEAR) a annoncé en 2016 qu'elle avait éliminé le tétanos maternel et néonatal (TMN) en améliorant l'accès des populations vulnérables à haut risque à la vaccination systématique et en menant des activités de vaccination supplémentaires ciblées.

La Région OMS du Pacifique occidental (WPR) a rapporté des progrès dans la réalisation des objectifs régionaux en matière de vaccination: (i) maintien du statut d'exemption de la poliomyélite; (ii) élimination de la rougeole, de la rubéole et du TMN;

Japanese encephalitis; (iv) improvement of routine vaccination coverage; (v) introduction of new vaccines, and (vi) implementing GVAP-recommended strategies and activities in the Region. In 2013–2017, several Member States were affected by resurgence or large-scale outbreaks of measles, polio due to circulating vaccine-derived polio virus (cVDPV), rubella, diphtheria, and pertussis. Detailed epidemiologic analysis of these outbreaks has helped Member States and WHO to identify high-risk areas and groups, and immunity gaps in different populations.

### Report from GAVI, the Vaccine Alliance

GAVI acknowledged the importance of SAGE in providing policy and technical guidance to inform GAVI's programme design and to guide potential future investments. SAGE members are involved in the decision-making processes of GAVI – including in the Programme and Policy Committee (PPC) and the 2018 Vaccine Investment Strategy (VIS).

In June 2017, the GAVI Board approved the continued support of IPV through 2020, after which the IPV support will be decided according to the VIS. GAVI will collaborate with country-level polio transition planning and provide time-limited support to cover gaps in key immunization strengthening activities.

The recommendations from SAGE on the use and impact of the typhoid conjugate vaccine will enable the GAVI Board, at its meeting in November 2017, to specify its support for vaccine implementation. GAVI also invests in implementation research based on the evidence gaps identified by SAGE.

The 2030 Agenda for Sustainable Development is a comprehensive blueprint for overall development. It includes ambitious health goals and bold immunization targets. Broad immunization indicators are needed if the respective health goals are to be achieved.

Several priorities were highlighted as part of the GAVI agenda moving forward, including: mitigating the main risks for countries transitioning from GAVI support and post-transition engagement; scaling up investments to transform and improve data use and accountability; and the future VIS in which vaccine candidates will be evaluated and prioritized to enable potential investment decisions in 2018.

### Reports from advisory committees on immunization

#### Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)

GACVS met in June 2017 and reported to SAGE on 2 specific topics: the safety of RTS,S malaria vaccine in pilot implementations, and the safety of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine. GACVS also reviewed human papillomavirus (HPV) vaccines and discussed a template for reviewing the safety profile of new vaccines.

(iii) accélération de la lutte contre l'hépatite B et l'encéphalite japonaise; (iv) amélioration de la couverture par la vaccination systématique; (v) introduction de nouveaux vaccins; et (vi) mise en œuvre des stratégies et des activités recommandées par le GVAP dans la région. Sur la période 2013–2017, plusieurs États Membres ont été touchés par des résurgences ou des flambées épidémiques à grande échelle de rougeole, de poliomyélite causée par des poliovirus dérivés d'une souche vaccinale circulants (PVDVc), de rubéole, de diphtérie ou de coqueluche. L'analyse épidémiologique détaillée de ces flambées a aidé les États Membres et l'OMS à identifier les zones et les groupes à haut risque et les lacunes immunitaires dans différentes populations.

### Rapport de GAVI, l'Alliance du Vaccin

GAVI a reconnu le rôle important du SAGE dans l'apport d'orientations politiques et techniques pour étayer la conception de ses programmes et guider ses futurs investissements. Les membres du SAGE participent aux décisions prises par GAVI - notamment au niveau du Comité des programmes et des politiques (PPC) et de la stratégie d'investissement en faveur de la vaccination 2018 (VIS).

En juin 2017, le conseil d'administration de GAVI a approuvé la poursuite du soutien accordé à la délivrance du VPI jusqu'en 2020, conformément à la VIS. L'Alliance collaborera à la planification au niveau des pays de la transition entre les vaccins antipoliomyélitiques et fournira un appui limité dans sa durée pour combler les insuffisances dans les principales activités de renforcement de la vaccination.

Les recommandations du SAGE concernant l'utilisation et l'impact du vaccin antityphoïdique conjugué permettront au conseil d'administration de GAVI, lors de sa réunion en novembre 2017, de préciser quelle aide l'Alliance apportera pour la mise en œuvre de ce vaccin. Celle-ci investit aussi dans des recherches sur la mise en œuvre en fonction des lacunes en matière de données identifiées par le SAGE.

L'Agenda 2030 pour le développement durable est un schéma directeur complet pour le développement global. Il prévoit des objectifs sanitaires ambitieux et de cibles audacieuses pour la vaccination. Si l'on veut atteindre ces différents objectifs sanitaires, il faut disposer d'indicateurs larges pour la vaccination.

À mesure que GAVI progresse dans son agenda, plusieurs priorités ressortent, notamment l'atténuation des principaux risques pour les pays en situation transitoire entre l'aide de GAVI et un engagement individuel post-transition; le passage à l'échelle supérieure des investissements pour transformer et améliorer l'utilisation des données et leur fiabilité; et la VIS future, qui devrait évaluer les vaccins candidats et les classer par priorités pour permettre la prise éventuelle de décisions d'investissement en 2018.

### Rapports des comités consultatifs sur la vaccination

#### Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS)

Le GACVS s'est réuni en juin 2017 et a fait rapport au SAGE sur 2 sujets spécifiques: l'innocuité du vaccin antipaludique RTS,S dans les mises en œuvre pilotes et celle du vaccin préparé à partir du bacille de Calmette-Guérin (BCG). Le GACVS a aussi passé en revue les vaccins contre le papillomavirus humain (HPV) et discuté d'un canevas pour l'examen du profil d'innocuité des nouveaux vaccins.

SAGE supported the strengthening of routine pharmacovigilance in countries ahead of the RTS,S vaccine pilot introduction in 3 countries in Africa, as well as identification of Adverse Events of Special Interest assessable by active and enhanced passive surveillance. Baseline data on the use of the vaccine in the routine programme and addressing theoretical safety concerns are essential. GACVS has assisted SAGE with the revision of safety and reactogenicity data on BCG vaccines. While the safety profile of the BCG vaccine is well established, its reactogenicity is influenced by multiple factors, which are difficult to quantify, and it needs to be used with caution in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and immunocompromised children.

Safety signals and spurious allegations related to HPV vaccines continue to be investigated. There continues to be ever-increasing availability of high-quality studies that reconfirm the safety of the HPV vaccines.

SAGE welcomed a template to review the safety profile of new vaccines, which will ensure standardization and facilitate vaccine safety assessments.

### Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC)

Since its inception in 2014 PDVAC has engaged with stakeholders across an increasing range of pathogens, platforms and activities. PDVAC was convened for its 4th annual meeting in June 2017. Progress in the development of vaccines and monoclonal antibodies across 10 pathogen areas was discussed.<sup>7</sup> The status of vaccine development for 4 additional pathogens, including cytomegalovirus (CMV) and gonococcus was reviewed. Advances and challenges with respect to product development using 6 platform technologies and cross-cutting topics that have implications for several priority pathogens were considered.

WHO preferred product characteristics (PPCs) have been published for respiratory syncytial virus (RSV), Group B Streptococcus (GBS) and improved seasonal influenza vaccines, and are in development for Group A Streptococcus (GAS), tuberculosis (TB), Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC), Shigella and herpes simplex virus (HSV) vaccines.<sup>8</sup> Technical roadmaps have been published for RSV and GBS vaccines, and product development consultations to discuss accelerated pathways for ETEC, Shigella, TB, HIV and GAS vaccines have been convened or are planned. The need for early assessment of the projected public health value of potential new vaccines, in order to encourage their development, was underscored. This includes consideration of the potential to reduce or control the emergence and

Le SAGE a appuyé le renforcement de la pharmacovigilance systématique au niveau national, en amont de l'introduction pilote du vaccin RTS, S dans 3 pays d'Afrique, ainsi que l'identification des événements indésirables présentant un intérêt particulier, susceptibles d'être évalués par une surveillance active ou une surveillance passive améliorée. Il est indispensable de disposer de données de référence sur l'utilisation du vaccin dans le cadre du programme de vaccination systématique et de répondre aux préoccupations théoriques concernant son innocuité. Le GACVS a aidé le SAGE à réviser les données d'innocuité et de réactogénicité pour les vaccins BCG. Si le profil d'innocuité de ces derniers vaccins est bien établi, leur réactogénicité est influencée par de multiples facteurs, difficiles à quantifier, et ils doivent donc être utilisés avec précaution chez les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et immunodéprimés.

Les signaux relatifs à l'innocuité et les allégations fallacieuses concernant les vaccins anti-HPV continuent de faire l'objet d'investigations. Le nombre grandissant d'études de grande qualité à disposition confirme l'innocuité de ces vaccins.

Le SAGE a accueilli très favorablement le canevas d'examen du profil d'innocuité des nouveaux vaccins, qui permettra de garantir la standardisation et facilitera les évaluations de l'innocuité vaccinale.

### Développement de produits pour le Comité consultatif des vaccins (PDVAC)

Depuis sa mise en place en 2014, le PDVAC a pris des engagements, avec des parties prenantes, concernant une gamme grandissante d'agents pathogènes, de plateformes et d'activités. Il a été convoqué pour 4<sup>e</sup> réunion annuelle en juin 2017. Les progrès dans la mise au point de vaccins et d'anticorps monoclonaux contre 10 agents pathogènes ont été évoqués.<sup>7</sup> L'état de développement des vaccins contre 4 agents pathogènes supplémentaires, dont le cytomégalovirus (CMV) et l'agent gonococcus, a été examiné. Les progrès et les difficultés dans la mise au point des produits à l'aide de 6 plates-formes technologiques ont été examinés et des questions transversales ayant des implications pour plusieurs agents pathogènes prioritaires ont été analysées.

Les caractéristiques préférées par l'OMS pour les produits (PPC) ont été publiées dans le cas des vaccins contre le virus respiratoire syncytial (RSV) et les streptocoques du groupe B (SGB) et des vaccins contre la grippe saisonnière améliorés; elles sont en cours de mise au point pour les vaccins contre les streptocoques du groupe A (SGA), la tuberculose, *Escherichia coli* entero-toxinogène (ETEC), les bactéries du genre Shigella et le virus de l'Herpès simplex (VHS).<sup>8</sup> Des feuilles de route techniques ont été émises pour les vaccins contre le RSV et les SGB et des consultations sur le développement des produits ont été convoquées ou planifiées en vue d'examiner des voies accélérées de mise sur le marché pour les vaccins contre ETEC, Shigella, la tuberculose, le VIH et les SGA. La nécessité d'une évaluation précoce de la valeur projetée pour la santé publique des nouveaux vaccins potentiels, dans la perspective

<sup>7</sup> WHO Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC) meeting – 2017. [www.who.int/immunization/research/meetings\\_workshops/pdvac\\_2017/en/](http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/pdvac_2017/en/), accessed October 2017.

<sup>8</sup> WHO Preferred Product Characteristics (PPCs). World Health Organization, Geneva, 2014. Available at [www.who.int/immunization/research/ppc-tp/preferred\\_product\\_characteristics/en/](http://www.who.int/immunization/research/ppc-tp/preferred_product_characteristics/en/), accessed October 2017.

<sup>7</sup> WHO Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC) meeting. Disponible à l'adresse: [www.who.int/immunization/research/meetings\\_workshops/pdvac\\_2017/en/](http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/pdvac_2017/en/), consulté en octobre 2017.

<sup>8</sup> WHO Preferred Product Characteristics (PPCs). Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2014. Disponible à l'adresse: [www.who.int/immunization/research/ppc-tp/preferred\\_product\\_characteristics/en/](http://www.who.int/immunization/research/ppc-tp/preferred_product_characteristics/en/), consulté en octobre 2017.

transmission of antimicrobial resistance, particularly in the context of infections for which first-line antibiotic treatments are no longer effective, such as gonorrhoea and shigellosis.

A number of heterologous prime-boost regimens are advancing towards licensure, e.g. for HIV vaccine candidates, some of which may include novel antigen delivery platforms such as RNA. Monoclonal antibody products to prevent infection are in development against an increasing number of pathogens, including HIV, RSV, *Staphylococcus aureus* and rabies virus; some of these, e.g. against HIV and RSV, are in late stage clinical development, with the aim of preventing disease in neonates. PDVAC recommended evaluation of barriers to development, licensure and availability of monoclonal antibodies, specifically for use in low and middle income countries (LMICs).

#### **Immunization and Vaccine-related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC)**

In September 2017 IVIR-AC discussed the following: an update of the global evidence on the age distribution of rotavirus (RV) disease and waning of efficacy of RV vaccines in children aged <5 years; a global research agenda for HPV vaccines used in reduced schedules; the methods for a cholera burden of disease model; rabies and typhoid vaccine impact model comparisons; malaria vaccine delivery costs; the development of a value proposition framework for new vaccines; and the use of data from the Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS) network, which is designed to ascertain why, where and how children aged <5 years are dying.

As vaccine impact studies are driven by local epidemiology, vaccine effectiveness and immunization costs, IVIR-AC welcomed projects such as CHAMPS that generate epidemiological data on child health in different geographical locations, the HPV project on the impact of reduced schedules on vaccine effectiveness, and the 4-dose malaria vaccine study for detailed vaccine delivery costing.

#### **Global Vaccine Action Plan (GVAP): progress report**

SAGE reviewed the draft assessment report and recommendations by the Decade of Vaccines (DoV) Working Group and noted that in 2016, while some progress was made towards the goals set out in the GVAP,<sup>9</sup> multiple issues at many levels threaten progress, and have the

d'encourager leur développement, a été soulignée. Une telle évaluation prend notamment en compte leur capacité potentielle à réduire ou à endiguer l'émergence et la transmission d'une résistance aux antimicrobiens, notamment pour les infections contre lesquelles les traitements antibiotiques de première intention ne sont plus efficaces, telles que les gonorrhées et les shigelloses.

Un certain nombre de schémas thérapeutique hétérologues, reposant sur l'induction d'une réponse primaire, suivie d'un rappel, progressent vers l'homologation, notamment des vaccins candidats contre le VIH, dont certains incluent de nouvelles plates-formes de délivrance d'antigènes comme des ARN. Des produits à base d'anticorps monoclonaux, destinés à prévenir les infections, sont en cours de mise au point contre un nombre grandissant d'agents pathogènes, y compris le VIH, le RSV, le *Staphylococcus aureus* et le virus rabique; certains de ces produits, par exemple contre le VIH et le RSV, sont parvenus à un stade avancé du développement clinique et visent à prévenir la maladie chez les nouveau-nés. Le PDVAC a recommandé l'évaluation des obstacles à la mise au point, à l'homologation et la mise à disposition des anticorps monoclonaux, et notamment de ceux destinés aux pays à revenu faible ou intermédiaire.

#### **Comité consultatif sur la vaccination et la recherche sur la mise en œuvre des vaccins (IVIR-AC)**

En septembre 2017, l'IVIR-AC a discuté des points suivants: mise à jour des données mondiales sur la distribution en fonction de l'âge des maladies à rotavirus (RV) et diminution de l'efficacité des vaccins anti-RV chez les enfants de <5 ans; agenda mondial de la recherche sur les vaccins anti-HPV utilisés dans le cadre d'un calendrier vaccinal réduit; méthodes pour modéliser la charge de morbidité due au choléra; comparaisons de modèles d'impact pour les vaccins antirabique et antityphoïdique; coûts de délivrance du vaccin antipaludique; élaboration d'un cadre de proposition de valeur pour les nouveaux vaccins; et exploitation des données fournies par le Réseau de surveillance de la santé et de prévention de la mortalité infantile (Child Health and Mortality Prevention Surveillance, CHAMPS), destiné à déterminer pourquoi, quand et comment certains enfants de <5 ans sont décédés.

Comme les études d'impact des vaccins sont influencées par l'épidémiologie locale, l'efficacité vaccinale et les coûts de vaccination, l'IVIR-AC a accueilli très positivement des projets tels que CHAMPS qui génèrent des données épidémiologiques sur la santé de l'enfant dans différentes localisations géographiques, le projet PVH sur les répercussions des calendriers réduits sur l'efficacité des vaccins et l'étude de la vaccination antipaludique en 4 doses en vue d'une évaluation détaillée du coût de sa délivrance.

#### **Plan d'action mondial pour les vaccins (GVAP): rapport de situation**

Le SAGE a examiné les projets de rapport d'évaluation et de recommandations proposés par le Groupe de travail sur la Décennie des Vaccins (DoV) et a noté qu'en 2016, malgré certaines avancées vers les objectifs fixés par le GVAP,<sup>9</sup> de multiples problèmes, intervenant à de nombreux niveaux,

<sup>9</sup> See [www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/), accessed October 2017.

<sup>9</sup> Voir [www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/en/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/), consulté en octobre 2017.

potential to reverse hard-won gains; these include global economic uncertainty, conflicts and natural disasters, displacement and migration, and infectious disease outbreaks. Moreover, SAGE noted concerning signs of complacency and inadequate political commitment to immunization, as well as limited global appreciation of its power to achieve wider health and development objectives. Additional risks identified include growing levels of vaccine hesitancy, the worrying rise in vaccine stock-outs disrupting access to vaccines, and the continued under-performance of certain countries (the “outlier countries”) relative to others within their region.<sup>10</sup>

In order to address the situation and to accelerate progress towards attaining the GVAP goals, SAGE issued 12 recommendations:

1. *Broadening the dialogue:* The entire immunization community should ensure that immunization is fully aligned and integrated with global health and development agendas – including global health security and the International Health Regulations, health systems strengthening and universal health coverage, and the battle against antimicrobial resistance – and that dialogue is strengthened with additional constituencies such as the business and financial sectors.

#### *Subsidiary recommendation:*

- 1b. *Joint External Evaluations:* An assessment should be made of immunization-related inputs into national Joint External Evaluations for the International Health Regulations, in order to review the references made to immunization in the evaluations and resulting national action plans.
2. *Funding transitions:* Until polio eradication is achieved, financial and technical support provided through the Global Polio Eradication Initiative, GAVI and WHO support should be maintained in at least the 16 polio priority countries in order to ensure the success of eradication efforts and to mitigate the risks to infectious disease surveillance, routine immunization and global health security more generally.
3. *Polio and communicable disease surveillance:* Poliomyelitis laboratory and epidemiological surveillance capacities should be maintained in countries across all WHO Regions throughout and beyond the polio endgame and certification process, and built upon to strengthen communicable disease surveillance systems, especially for measles and rubella, and other vaccine-preventable diseases.
4. *Outlier countries:* Comprehensive multidimensional assessments should be undertaken in countries experiencing the greatest difficulties in achieving GVAP goals and used to develop bespoke

menaçaient les progrès réalisées et étaient susceptibles d'annuler les gains durement obtenus; il s'agissait entre autre des incertitudes pesant sur l'économie mondiale, des conflits et des catastrophes naturelles, des déplacements de populations et des migrations et des flambées de maladies infectieuses. En outre, le SAGE a enregistré des signes inquiétants d'autosatisfaction et d'engagement politique insuffisant à l'égard de la vaccination, ainsi qu'une reconnaissance limitée à l'échelle mondiale de sa capacité à atteindre des objectifs plus larges en matière de santé et de développement. Parmi les risques supplémentaires identifiés, figurent une augmentation des niveaux de réticence à l'égard de la vaccination, la multiplication inquiétante des ruptures de stock de vaccins perturbant l'accès à la vaccination et la performance durablement insuffisante de certains pays (les «pays atypiques») par rapport à d'autres situés dans la même région.<sup>10</sup>

Pour faire face à cette situation et accélérer les progrès vers la réalisation des objectifs du GVAP, le SAGE a émis 12 recommandations.

1. *Élargir le dialogue.* L'ensemble de la communauté de la vaccination doit veiller à ce que la vaccination soit totalement mise en harmonie avec les programmes mondiaux en faveur de la santé et du développement, et y soit incorporée – parmi lesquels la sécurité sanitaire mondiale et le Règlement sanitaire international, le renforcement des systèmes de santé et la couverture sanitaire universelle, ainsi que la lutte contre la résistance aux antimicrobiens – et à ce que le dialogue soit renforcé avec davantage de partenaires, tels que le monde des affaires et le secteur de la finance.

#### *Recommandation subsidiaire*

- 1b. *Évaluations externes conjointes.* Une analyse des évaluations externes conjointes réalisées au niveau national conformément au Règlement sanitaire international doit être effectuée afin d'examiner les données relatives à la vaccination et les plans d'action nationaux qui en découlent.
2. *Phases de transition concernant les financements.* Jusqu'à ce que l'éradication de la poliomyélite soit obtenue, le soutien financier et technique apporté par l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite, l'Alliance GAVI et l'OMS doit être maintenu au moins dans les 16 pays prioritaires afin de garantir le succès des efforts d'éradication et de limiter les risques pour la surveillance des maladies infectieuses, la vaccination systématique et, plus généralement, la sécurité sanitaire mondiale.
3. *Surveillance de la poliomyélite et des maladies transmissibles.* Les capacités en matière de surveillance épidémiologique et de laboratoire spécifiques à la poliomyélite doivent être conservées dans les pays de toutes les régions tout au long de la phase finale de la lutte contre la poliomyélite et du processus de certification, et au-delà, et elles doivent être utilisées pour renforcer les systèmes de surveillance des maladies transmissibles, notamment de la rougeole et de la rubéole, et des autres maladies à prévention vaccinale.
4. *Pays «atypiques».* Des évaluations multidimensionnelles exhaustives doivent être entreprises dans les pays qui rencontrent les plus grandes difficultés à atteindre les objectifs du GVAP, et utilisées pour élaborer des plans

<sup>10</sup> 2017 SAGE Assessment Report of the Global Vaccine Action Plan. Available at [http://www.who.int/entity/immunization/web\\_2017\\_sage\\_gvap\\_assessment\\_report\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/immunization/web_2017_sage_gvap_assessment_report_en.pdf?ua=1), accessed November 2017.

<sup>10</sup> Rapport d'évaluation 2017 du plan d'action mondial pour les vaccins. Disponible à l'adresse: [http://www.who.int/entity/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/web\\_2017\\_sage\\_gvap\\_assessment\\_report\\_fr.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/immunization/global_vaccine_action_plan/web_2017_sage_gvap_assessment_report_fr.pdf?ua=1), consulté en novembre 2017.

and costed remediation plans addressing systemic weaknesses, integrating existing improvement plans and including a strong focus on monitoring and evaluation frameworks to support effective implementation.

5. *Maternal and neonatal tetanus*: Concerted efforts should be made to achieve global elimination by 2020 and sustain it thereafter, particularly by exploiting the opportunity to expand coverage to underserved populations through use of compact pre-filled auto-disable devices.
6. *Displaced, mobile and neglected populations*: Existing knowledge on reaching displaced and mobile populations – including individuals escaping conflict zones or natural disasters, economic migrants, seasonal migrants, those moving to urban centres, and traditional nomadic communities – and other neglected populations should be synthesized to identify good practice, innovative new approaches and gaps in knowledge.
7. *Acceptance and demand*: Each country should develop a strategy to increase acceptance and demand for vaccination, which should include ongoing community engagement and trust-building, active hesitancy prevention, regular national assessment of vaccine concerns, and crisis response planning.
8. *Civil Society Organizations*: Countries should aim to broaden and deepen their engagement with CSOs, expanding the range of CSOs with which they interact and extending their input into areas such as programme planning.

#### *Subsidiary recommendation:*

- 8b. *Legal frameworks*: A comprehensive global audit should be undertaken to document the ways in which legislation and regulation have been used to promote or undermine immunization at a national level, to identify how legal and regulatory instruments can be best applied in different contexts and for different purposes to strengthen immunization systems.
9. *Technical capacity-building*: Through a multidimensional approach, the technical capacity of countries' immunization programmes should be systematically assessed and strengthened, by leveraging regional and national expertise and opportunities as well as global tools and resources.
10. *Vaccine access*: Multidimensional analyses should be undertaken to identify procurement and other programmatic issues affecting timely provision of vaccination, including to the most neglected and remote populations, and used to develop more effective procurement, stock management and distribution plans.
11. *Vaccine supply*: Current and anticipated vaccine supply and demand for routinely used vaccines should continue to be mapped and constraints identified, integrating and expanding other relevant ongoing work and focusing on vaccines most at risk of supply shortages.

correctifs sur mesure chiffrés visant à corriger les faiblesses du système et intégrant les plans d'amélioration existants tout en étant fortement axés sur les cadres de suivi et d'évaluation pour en permettre la bonne mise en œuvre.

5. *Tétanos maternel et néonatal*. Des efforts concertés doivent être entrepris pour atteindre l'objectif d'élimination d'ici à 2020 et le maintenir par la suite, notamment en élargissant la couverture aux populations mal desservies grâce à l'utilisation des dispositifs pré-remplis autobloquants compacts.
6. *Populations déplacées, mobiles et négligées*. Les connaissances actuelles sur la manière d'atteindre les populations déplacées et mobiles - notamment les personnes fuyant les zones de conflit ou les catastrophes naturelles, les migrants économiques, les migrants saisonniers, les personnes s'établissant dans les centres urbains et les communautés nomades traditionnelles - et autres populations négligées doivent être synthétisées afin de faire ressortir les bonnes pratiques, les nouvelles approches innovantes et les lacunes dans les connaissances.
7. *Acceptation et demande*. Chaque pays doit élaborer une stratégie pour accroître l'acceptation de la vaccination et la demande, stratégie qui devra comprendre une mobilisation durable des communautés et l'instauration d'un climat de confiance, une prévention active de la réticence à la vaccination, une évaluation nationale régulière des sujets de préoccupation à l'égard des vaccins, ainsi qu'une planification de la riposte en cas de crise.
8. *Organisations de la société civile*. Les pays doivent s'efforcer d'élargir et d'approfondir leur collaboration avec les organisations de la société civile, en étoffant le nombre d'organisations avec lesquelles ils interagissent et en poussant leur contribution à des domaines d'intervention tels que la planification programmatique.

#### *Recommandation subsidiaire*

- 8b. *Cadres juridiques*. Un examen complet doit être entrepris à l'échelle mondiale afin de décrire la façon dont la législation et la réglementation ont été utilisées au niveau national, permettant de promouvoir la vaccination ou y portant atteinte, et de déterminer comment les instruments juridiques et réglementaires peuvent être utilisés au mieux selon les contextes et les objectifs pour renforcer les systèmes de vaccination.
9. *Renforcement des capacités techniques*. S'appuyant sur une approche multidimensionnelle, les capacités techniques des programmes de vaccination des pays doivent être systématiquement évaluées et renforcées, en mettant à profit l'expertise et les opportunités aux niveaux régional et national, ainsi que les outils et ressources mondiaux.
10. *Accès aux vaccins*. Des analyses multidimensionnelles doivent être entreprises pour cerner les problèmes d'approvisionnement et les autres aspects programmatiques affectant les délais de vaccination, notamment des populations les plus négligées et éloignées, et ces analyses doivent être utilisées pour élaborer des plans d'achat, de gestion des stocks et de distribution qui soient plus efficaces.
11. *Approvisionnement en vaccins*. L'approvisionnement actuel et prévu en vaccins et la demande pour les vaccins de la vaccination systématique doivent continuer à être cartographiés, et les difficultés, repérées, en intégrant et développant les autres activités y afférent qui sont en cours et en portant une attention particulière aux vaccins présentant le plus de risques de faire l'objet de pénuries d'approvisionnement.



12. *Middle-income countries*: WHO Regional Offices should support middle-income countries in their Regions by leveraging all opportunities to promote the exchange of information, the sharing of lessons learnt and peer-to-peer support.

SAGE was also presented with a selection of indicators for immunization that will be monitored under the Sustainable Development Goals (SDGs) framework, along with an options analysis and the recommendations from the DoV Working Group. SAGE was mindful of the need for ambitious and aspirational indicators which nevertheless allow comparability across time and countries and safeguard country ownership. Hence, SAGE proposed to submit for consideration to the Inter-agency Expert Group for SDGs the following option for indicator 3.b.1 (proportion of the target population covered by all vaccines included in their national programme): coverage estimates for 4 vaccines, i.e. DTP-containing vaccine third dose, MCV second dose, PCV last dose in the country schedule, and HPV vaccine last dose in the country schedule. For SDG indicator 3.8.1, SAGE proposed MCV second dose as an option for consideration in 2018, which would replace the current indicator which is DTP-containing vaccine third dose. SAGE recognized the opportunity to submit a revised definition (i.e. wording) for indicator 3.b.1 as well as revised metadata to quantify the indicator by 2020.

Finally, SAGE was presented with an overview on the proposed process to develop a global immunization strategy for the next decade (2021–2030). SAGE agreed on the importance of having the strategy adopted by the World Health Assembly in May 2020 and urged WHO to work with all relevant partners from the immunization and the wider public health community towards this objective.

### **Reports from international associations of vaccine manufacturers**

Two vaccine manufacturers' associations, the Developing Countries Vaccine Manufacturers Association (DCVMN) and the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) were invited to present to SAGE.

Both organizations provided insight into their functioning, structure, constituencies and interactions with SAGE and other WHO immunization advisory committees, and with GAVI and UNICEF.

DCVMN described how it supports immunization activities across LMICs. It elaborated on how DCVMN assures that vaccine needs in relation to supply and research are met. The presentation outlined the large increase in the number and quantity of supplied vaccines over time and the newly developed vaccines such as the conjugated typhoid vaccine. The constraints their manufacturers face, in particular regarding heterogeneous processes in different countries to obtain vaccine licensure or prequalification status, were highlighted.

12. *Pays à revenu intermédiaire*. Les bureaux régionaux de l'OMS doivent accompagner les pays à revenu intermédiaire de leur région en mettant à profit toutes les opportunités de promouvoir l'échange d'informations, la mise en commun des enseignements tirés et le soutien entre pairs.

Il a aussi été présenté au SAGE une sélection d'indicateurs pour la vaccination, qui seront suivis dans le cadre de la réalisation des objectifs de développement durable (ODD), accompagné d'une analyse de ces options et des recommandations du groupe de travail DoV. Le SAGE était conscient qu'il fallait disposer d'indicateurs exigeants et ambitieux, permettant néanmoins des comparaisons au cours du temps et entre les pays et préservant les possibilités d'appropriation des objectifs par ces derniers. En conséquence, il a proposé de soumettre pour examen au Groupe d'experts interagences sur les indicateurs d'ODD l'option suivante pour l'indicateur 3.b.1 (proportion de la population cible couverte par l'ensemble des vaccins inclus dans le programme national): estimations de la couverture pour 4 vaccins, à savoir la troisième dose de vaccin contenant les valences DTC, la deuxième dose de MCV, la dernière dose de VPC du calendrier national et la dernière dose de vaccin anti-HPV de ce même calendrier. Pour l'indicateur d'ODD 3.8.1, le SAGE a proposé la deuxième dose de MCV en tant qu'option à envisager en 2018, en remplacement de l'indicateur actuel, la troisième dose de vaccin contenant les valences DTC. Le SAGE a reconnu qu'il était opportun de soumettre une définition révisée (c'est-à-dire reformulée) pour l'indicateur 3.b.1, ainsi que des métadonnées révisées pour quantifier cet indicateur d'ici 2020.

Enfin, on a soumis au SAGE une présentation générale du processus proposé pour élaborer une stratégie mondiale concernant la vaccination au cours de la prochaine décennie (2021-2030). Le SAGE est convenu de l'importance de disposer d'une stratégie adoptée par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2020 et a invité instamment l'OMS à œuvrer en faveur de cet objectif, avec l'ensemble des partenaires concernés au sein de la communauté de la vaccination et plus largement de la communauté de la santé publique.

### **Rapports des associations internationales de fabricants de vaccins**

Deux associations de fabricants de vaccins, la Developing Countries Vaccine Manufacturers Association (DCVMN) et l'International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) ont été invitées à faire une présentation au SAGE.

L'une et l'autre de ces organisations ont donné un aperçu de leur fonctionnement, de leur structure, des groupes d'intérêts qu'elles représentent et de leurs interactions avec le SAGE et d'autres comités consultatifs sur la vaccination de l'OMS ainsi qu'avec GAVI et l'UNICEF.

L'association DCVMN a décrit comment elle appuyait les activités de vaccination dans l'ensemble des pays à revenu faible ou intermédiaire. Elle a exposé plus en détail comment elle veillait à la satisfaction des besoins en matière d'approvisionnement en vaccins et de recherche dans le domaine vaccinal. Elle a présenté aussi brièvement l'importante augmentation du nombre et de la quantité de vaccins fournis au cours du temps ainsi que les vaccins récemment mis au point comme le vaccin antityphoïdique conjugué. Elle a insisté sur les contraintes auxquelles sont confrontés les fabricants, en particulier l'hétérogénéité des procédures dans les différents pays pour obtenir l'homologation d'un vaccin ou le statut de préqualification.

IFPMA stressed its engagement in relation to vaccine shortages and supply, and work on using vaccines within a controlled temperature chain. It also highlighted the efforts on facilitating delivery of vaccines through reducing cold chain volume and on innovations in vaccine administration devices. IFPMA called for novel approaches for batch-release and shelf-life processes to reduce vaccine wastage.

SAGE expressed appreciation for the work of both organizations and their contributions to the GVAP, and called for increased collaboration to align vaccine demand and supply. SAGE also stressed the need to foster dialogue between these associations, national regulatory authorities and WHO prequalification, in order to leverage the standardization of registration, batch-release and prequalification processes. SAGE also highlighted the need to promote prospective registration of vaccine clinical trials in clinical trial registries as well as the timely publication of their results.

### **Polio eradication initiative**

SAGE reviewed progress of the Global Polio Eradication Initiative (GPEI) towards its 4 objectives: polio virus detection and interruption of transmission; oral polio vaccine (OPV) withdrawal and IPV introduction; containment and global certification; and transition planning.

There have been 6 reported cases of poliomyelitis due to wild polioviruses (WPV) during the 6 months preceding 17 October 2017, 3 in Afghanistan and 3 in Pakistan, compared with 13 cases during the comparable 6-month period in 2016. The virus circulation is limited to trans-border corridors of transmission. The quality of surveillance and immunization campaigns has improved overall, especially in high-risk populations. Nigeria has not reported any WPV case since August 2016. However, surveillance gaps exist due to inaccessibility in some parts of Borno State where the last WPV1 case was detected. Since the tOPV-bOPV switch in April 2016, vaccine-derived viruses have disappeared in most OPV-using countries. Six post-switch cVDPV2 outbreaks occurred in 4 countries (one each in Pakistan and Syrian Arab Republic, and 2 each in Nigeria and Democratic Republic of Congo). However, as of October 2017, no international spread of cVDPV2 viruses has been documented and no cVDPV cases have been detected in Nigeria or Pakistan. In Syrian Arab Republic, 47 cVDPV2 cases have been found to date in 2017.

SAGE expressed concern over waning mucosal immunity against type 2, and reiterated its recommendation from April 2017 that, in case of future co-circulation of WPV and cVDPV2, countries should administer at least 2 doses of mOPV2 before the next bOPV round. Also, countries should maintain high vaccination coverage ( $\geq 90\%$  national and  $\geq 80\%$  in every district) to sustain population immunity against types 1 and 3, especially in high-risk countries and sub-national high-risk populations.

L'association IFPMA a souligné son engagement concernant l'approvisionnement en vaccins et les pénuries de ces produits ainsi que son travail pour que les vaccins soient utilisés dans le cadre d'une chaîne à température contrôlée. Elle a aussi mis l'accent sur les efforts pour faciliter la délivrance des vaccins grâce à une réduction du volume de chaîne du froid et à des innovations pour améliorer les dispositifs d'administration. L'IFPMA a appelé à adopter de nouvelles approches concernant la mise en circulation des lots et la durée de conservation des vaccins en vue de ce réduire le gaspillage.

Le SAGE a exprimé sa reconnaissance pour le travail des deux organisations et pour leurs contributions à l'activité du GVAP et a appelé à intensifier la collaboration pour faire coïncider l'offre et la demande de vaccins. Il a aussi souligné la nécessité de favoriser le dialogue entre ces associations, les autorités de réglementation nationales et le dispositif de préqualification par l'OMS, afin de tirer parti de la standardisation de l'enregistrement, de la mise en circulation des lots et des procédures de préqualification. Le SAGE a aussi insisté sur la nécessité de promouvoir l'enregistrement prospectif des essais cliniques de vaccins dans les registres consignants ces essais et de publier en temps utile leurs résultats.

### **Initiative pour l'éradication de la poliomyélite**

Le SAGE a passé en revue les progrès de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) vers ses 4 objectifs: détection des poliovirus et interruption de la transmission; retrait du vaccin antipoliomyélique oral (VPO) et introduction du VPI; confinement et certification à l'échelle mondiale; et planification de la transition.

Au cours des 6 mois précédant le 17 octobre 2017, 6 cas de poliomyélite due à un poliovirus sauvage (PVS) ont été notifiés: 3 en Afghanistan et 3 au Pakistan, contre 13 au cours de la période de 6 mois correspondante en 2016. La circulation des virus se limite aux corridors transfrontaliers de transmission. La qualité de la surveillance et des campagnes de vaccination s'est améliorée globalement, en particulier parmi les populations à haut risque. Le Nigéria n'a pas rapporté de cas de PVS depuis août 2016. Néanmoins, il existe des lacunes dans la surveillance en raison de l'inaccessibilité de certaines parties de l'État de Borno où le dernier cas de PVS1 a été détecté. Depuis le passage du VPOT au VPOb en avril 2016, les virus dérivés d'une souche vaccinale ont disparu de la plupart des pays utilisant le VPO. Six flambées de PVDV2c sont survenues après cette transition dans 4 pays (une au Pakistan et en République arabe syrienne et 2 au Nigéria et en République démocratique du Congo). Cependant, en octobre 2017, aucune propagation internationale de virus PVDV2c n'avait été documentée et aucun cas de PVDVc n'avait été détecté au Nigéria ou au Pakistan. En République arabe syrienne, 47 cas de PVDV2c avaient été enregistrés à ce stade pour l'année 2017.

Le SAGE a exprimé sa préoccupation devant la disparition progressive de l'immunité muqueuse contre le type 2 et a réitéré la recommandation émise en avril 2017: en cas de co-circulation dans l'avenir de PVS et de PVDV2c, les pays devront administrer au moins 2 doses de VPO2m avant la prochaine tournée de VPOb. De même, les pays devront maintenir un fort taux de couverture vaccinale ( $>90\%$  au niveau national et  $\geq 80\%$  dans chaque district) pour entretenir l'immunité des populations contre les types 1 et 3, en particulier dans les pays et les populations infranationales à haut risque.

The IPV supply situation is expected to improve in 2018; all countries are expected to have access to IPV for routine immunization from the end of Q1 2018. SAGE acknowledged WHO's work with Imperial College, London, to grade risks in Tier 3 and 4 countries based on susceptibility, transmission, exposure, and primary immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus (iVDPV) prevalence.

To date, 4 countries have decided to move to a fractional IPV (fIPV) 2-dose schedule in their routine immunization programmes (Bangladesh, India, Nepal and Sri Lanka). In addition, the PAHO Technical Advisory Group recommended the implementation of a 2-dose fIPV schedule in 14 countries. The AFR Regional Immunization Technical Advisory Group (RITAG) has encouraged Tier 3 and Tier 4 countries capable of implementing fractional dosing to consider adopting this regimen, taking into account the country's current practices and programme capacity. The 2-dose fIPV schedule (e.g. at 6 and 10 weeks) provides better seroconversion than one full dose of IPV and in the post-cessation era, 2 fIPV doses (the first at or after 14 weeks, and the second at least 4 months after the first dose) will provide sufficient (>90%) seroconversion.

In response to a query on the use of the post-OPV certification schedule (i.e. IPV at 14 weeks and  $\geq 4$  months later) SAGE agreed that low-risk countries using bOPV may adopt this schedule prior to global OPV cessation. In such cases, countries should continue bOPV in their routine schedule until OPV cessation. SAGE noted that the SAGE Polio Working Group will consider the use of a hexavalent IPV-containing vaccine post-certification.

SAGE recommended that countries which delayed the introduction of IPV or experienced stock-out should provide one full dose or 2 fIPV doses (e.g. at 6 and 14 weeks) to all children who were missed as soon as the vaccine becomes available.

SAGE reinforced the need for protocols for biocontainment in view of the recent incidents of breach of containment in 2 manufacturing facilities.

SAGE noted that WHO has established a team in the Director-General's Office to coordinate an organization-wide effort on transition planning, and has requested that the transition process be better coordinated with other immunization/health security initiatives to mitigate potential risks to these programmes. The GPEI is developing a post-certification strategy (PCS) to define the essential functions that need to be sustained to maintain a polio-free world after the certification of eradication. The PCS will be considered by the SAGE Polio Working Group and presented to SAGE in April 2018 for review prior to submission to the World Health Assembly.

On s'attend en 2018 à une amélioration de la situation pour les approvisionnements en VPI. Tous les pays devraient avoir accès à ce vaccin pour la vaccination systématique à partir de la fin du premier trimestre 2018. Le SAGE a exprimé sa reconnaissance à l'OMS et à l'Imperial College de Londres pour leur travail de gradation des risques dans les pays classés aux niveaux 3 et 4 en fonction des facteurs suivants: susceptibilité, transmission, exposition et prévalence des poliovirus dérivés d'une souche vaccinale associés à une immunodéficience primaire (PVDVi).

À ce jour, 4 pays ont décidé de passer à un calendrier comprenant 2 doses fractionnées de VPI (VPIf) dans le cadre de leur programme de vaccination systématique (Bangladesh, Inde, Népal et Sri Lanka). En outre, le groupe consultatif technique de la Région des Amériques a recommandé la mise en œuvre d'un calendrier en 2 doses de VPIf dans 14 pays. Le groupe consultatif technique régional sur la vaccination de la Région AFR (RITAG) a encouragé les pays des niveaux 3 et 4, en mesure de délivrer des doses fractionnées, à adopter ce schéma thérapeutique, en tenant compte de leurs pratiques actuelles et de leurs capacités programmatiques. Le calendrier en 2 dose de VPIf (administrées, par exemple, à 6 et 10 semaines) fournit une meilleure séroconversion qu'une dose complète de VPI dans la période posttransitionnelle, 2 doses de VPIf (la première à 14 semaines, la seconde espacée de 4 mois au moins par rapport à la première) procurera une séroconversion suffisante (>90%).

En réponse à une demande concernant l'utilisation du calendrier post-certification de l'arrêt du VPO (à savoir, l'administration du VPI à 14 semaines et  $\geq 4$  mois plus tard), le SAGE a accepté que les pays à faible risque utilisant le VPOb puissent adopter ce calendrier avant l'arrêt à l'échelle mondiale du VPO. Ces pays devront alors continuer à employer le VPOb dans leur calendrier de vaccination systématique jusqu'à l'arrêt du VPO. Le SAGE a noté que son groupe de travail sur la poliomyélite envisagerait l'utilisation d'un vaccin hexavalent contenant le VPI après la certification.

Le SAGE a recommandé que les pays ayant différé l'introduction du VPI ou ayant subi des ruptures de stock délivrent une dose complète ou 2 dose de VPIf (par exemple, à 6 et 14 semaines) à tous les enfants laissés de côté, dès que le vaccin devient disponible.

Le SAGE a réaffirmé la nécessité de protocoles de confinement biologique compte tenu des incidents récents ayant entraîné la rupture du confinement dans 2 installations de fabrication.

Le SAGE a noté que l'OMS avait mis en place une équipe au sein du Bureau du Directeur général, chargée de coordonner un effort à l'échelle de l'Organisation pour planifier la transition et a demandé à ce que le processus de transition soit aussi mieux coordonné avec d'autres initiatives dans les domaines de la sécurité sanitaire/de la vaccination en vue d'atténuer les risques potentiels pour ces programmes. L'IMEP a entrepris l'élaboration d'une stratégie post-certification (SPC) définissant les fonctions essentielles qu'il faut continuer d'assurer pour conserver un monde exempt de poliomyélite après la certification de l'éradication. Cette stratégie post-éradication sera examinée par le Groupe de travail sur la poliomyélite du SAGE et présentée à celui-ci en avril 2018 pour examen avant sa soumission à l'Assemblée mondiale de la Santé.

SAGE reviewed the report from the Polio Working Group on development of readiness criteria for full withdrawal of OPV and requested an updated draft for consideration at the SAGE meeting in April 2018.

### Measles and rubella elimination

SAGE reviewed the following categories proposed for classifying countries, based on their level of disease control and likelihood of achieving and sustaining measles and rubella elimination: (1) endemic (the existence of continuous transmission of measles and/or rubella virus, that persists for  $\geq 12$  months in any defined geographical area, and no previous verification of elimination); (2) eliminated/interrupted but not verified (absence of endemic transmission for  $\geq 12$  but  $< 36$  months); (3) eliminated and verified (no endemic transmission for  $> 36$  months in the presence of a high quality surveillance system); (4) re-established endemic transmission post verification (ongoing chains of transmission for  $\geq 12$  months following previous verification of elimination). SAGE considered that the 4 proposed country categories are appropriate and provide a standardized approach to country categorization, and encouraged their use by the Regional Verification Commissions. SAGE noted that countries in the endemic category include countries at different levels of control and that further subcategories should be explored to inform corrective actions.

Measles and rubella control and elimination activities, most notably surveillance, rely heavily on GPEI resources. As resources from GPEI are declining, SAGE recommended that additional investments be identified in order to maintain and strengthen surveillance and immunization activities which are needed to prevent resurgence and to achieve further reductions of measles and rubella.

SAGE reviewed the modelling and serosurvey findings, based on data on age-specific population mixing patterns, in order to derive age-stratified target immunity levels needed to achieve and sustain measles elimination. SAGE stressed that achieving at least 95% immunity across all age groups, geographical regions and population subgroups through coverage of at least 95% of each birth cohort with 2 doses of MCV should remain the primary strategy for measles elimination, and recommended that countries strengthen their routine programme to achieve and maintain 95% vaccination coverage for MCV1 and MCV2. Countries should attempt to identify specific age-group and subpopulation groups with immunity gaps, i.e. those below 95% immunity, and offer catch-up vaccination accordingly. There is no perfect measure of immunity but a combination of coverage data, outbreak demographics and serosurveillance data can assist. The SAGE Measles and Rubella Working Group is developing guidance on estimation of age-specific immunity gaps. Because of high contact rates after school entry, SAGE noted that immunity gaps in school-age children are important.

Le SAGE a examiné le rapport du Groupe de travail sur la poliomyélite concernant la mise au point de critères pour apprécier l'état de préparation en vue du retrait complet du VPO et a sollicité une version provisoire actualisée destinée à être examinée lors de la réunion du SAGE d'avril 2018.

### Élimination de la rougeole et de la rubéole

Le SAGE a examiné les catégories proposées suivantes pour classer les pays en fonction des niveaux d'endiguement des maladies et de probabilité que ces pays réalisent et maintiennent l'élimination de la rougeole et de la rubéole: (1) pays d'endémie (présence d'une transmission continue du virus de la rougeole et/ou de la rubéole qui persiste  $\geq 12$  mois dans une zone géographique définie quelconque, sans vérification antérieure de l'élimination); (2) pays où la/les maladies ont été éliminées/interrompues sans que cela soit vérifié (absence de transmission endémique pendant  $\geq 12$  mois, mais  $< 36$  mois); (3) pays où la ou les maladies ont été éliminées et où cette élimination a été vérifiée (absence de transmission endémique pendant  $> 36$  mois, en présence d'un système de surveillance de haute qualité); (4) pays où la transmission endémique a repris après la vérification (chaînes de transmission actives pendant  $\geq 12$  mois après une vérification antérieure de l'élimination). Le SAGE a considéré que les 4 catégories de pays proposées convenaient et permettaient une standardisation de cette catégorisation. Il a encouragé leur utilisation par les commissions de vérification régionales. Il a noté que les nations classées dans la catégorie Pays d'endémie pouvaient présenter différents niveaux d'endiguement de la maladie et qu'il fallait envisager également des sous-catégories pour étayer correctement les actions correctives.

Les activités de lutte contre la rougeole et la rubéole et d'élimination de ces maladies, et tout particulièrement la surveillance, font fortement appel aux ressources de l'IMEP. Comme ces ressources sont en baisse, le SAGE a recommandé d'identifier les investissements supplémentaires nécessaires au maintien et au renforcement des activités de surveillance et de vaccination indispensables pour prévenir les résurgences et faire régresser encore la rougeole et la rubéole.

Le SAGE a examiné les résultats de la modélisation et des enquêtes sérologiques sur la base de données relatives aux schémas de brassage de populations en fonction de l'âge, afin de déterminer les niveaux d'immunité à viser, stratifiés selon l'âge, pour obtenir et maintenir l'élimination de la rougeole. Le SAGE a souligné qu'atteindre une immunité d'au moins 95% sur l'ensemble des tranches d'âge, des régions géographiques et des sous-groupes de population, grâce à une couverture d'au moins 95% de chaque cohorte de naissance avec 2 doses de MCV, devrait rester la principale stratégie pour l'élimination de la rougeole, et a recommandé que les pays renforcent leur programme de vaccination systématique afin d'atteindre et de maintenir un taux de couverture vaccinale de 95% pour la première et la deuxième doses de MCV. Les pays devront s'efforcer d'identifier les tranches d'âge et les sous-groupes de population particuliers présentant des lacunes immunitaires, c'est-à-dire dont le taux d'immunisation est inférieur à 95%, et proposer des activités de vaccination de rattrapage en conséquence. Il n'existe pas de mesure parfaite de l'immunité, mais une combinaison de données de couverture, de données démographiques concernant les flambées et de données de surveillance peuvent aider à la détermination de ce paramètre. Le

SAGE recommended that countries should put in place school entry checks for vaccination and consider optimal approaches for filling the immunity gaps. These include follow-up MCV vaccination campaigns that also target school-age children, either at the national or at a more targeted subnational level. In countries where the scheduled routine MCV2 age is after school entry, countries should consider lowering the age of MCV2 administration, provided that this does not have a negative impact on coverage levels.

SAGE reviewed the evidence on the humoral and cellular immune responses, duration of immunity, vaccine effectiveness and safety of administering MCV before 6 months of age. Given the paucity of published studies, SAGE concluded that there is insufficient evidence to recommend vaccination of infants aged less than 6 months. Regarding research gaps, SAGE noted that there is a need to address the substantial information gap on transmission drivers, disease burden and role of factors such as blunting and maternal immunity in infants aged <6 months, and the impact of vaccination <6 months of age on subsequent MCV doses. Head-to-head comparisons of measles vaccine strains are also needed to enable recommendations to be developed relating to relative effectiveness.

SAGE finally reviewed studies of measles seroprevalence and measles vaccine immunogenicity among HIV-infected adults and adolescents, and concluded that the available evidence does not support the need for an additional dose of measles vaccine following immune reconstitution with highly active antiretroviral therapy (HAART). Targeted vaccination efforts in measles-susceptible adults, whether or not HIV infected, may be needed to achieve Regional measles elimination goals.

### **Typhoid vaccines**

SAGE noted the continuing high burden of typhoid fever and the alarming increase in antimicrobial resistance of *Salmonella* Typhi (*S. Typhi*) in LMICs. Global estimates of typhoid fever burden range between 11 and 21 million cases and approximately 145 000 to 161 000 deaths annually. New data have improved the understanding of the burden and risk factors for typhoid fever in sub-Saharan Africa, in addition to the previously documented high burden of disease in South and South-East Asia. In high-incidence settings, a large proportion of severe typhoid fever cases occur in children aged <2 years.

Currently, there is evidence for one injectable typhoid conjugate vaccine (TCV) of longer and higher levels of immunogenicity compared with the injectable Vi polysaccharide (ViPS) vaccine. Immunogenicity data up to

groupe de travail du SAGE sur la rougeole et la rubéole a entrepris de mettre au point des orientations pour l'estimation des lacunes immunitaires en fonction de l'âge. En raison des taux de contact élevés des enfants après leur entrée à l'école, le SAGE a fait observer que les lacunes immunitaires chez les enfants d'âge scolaire étaient importantes. Il a recommandé aux pays de mettre en place à l'entrée dans le système scolaire des contrôles des vaccinations et de rechercher les meilleures solutions pour combler ces lacunes. Il pourrait s'agir de campagnes de vaccination de suivi par le MCV visant aussi les enfants d'âge scolaire, au niveau national ou à un niveau infranational plus ciblé. Dans les pays où la 2<sup>e</sup> dose systématique de MCV est prévue après l'entrée à l'école, il faudrait envisager d'abaisser l'âge d'administration de cette deuxième dose, sous réserve que cette intervention n'ait pas d'impact négatif sur les taux de couverture.

Le SAGE a examiné les éléments concernant les réponses immunitaires humorales et cellulaires, la durée de l'immunité, l'efficacité du vaccin et l'innocuité de l'administration du MCV avant l'âge de 6 mois. Compte tenu de la rareté des études publiées, le SAGE a conclu que les éléments disponibles étaient insuffisants pour recommander cette vaccination chez des nourrissons aussi jeunes. S'agissant des lacunes en matière de recherche, le SAGE a noté qu'il était nécessaire de combler le manque substantiel d'informations sur les moteurs de la transmission, la charge de morbidité et le rôle de facteurs tels que l'affaiblissement et l'immunité d'origine maternelle chez les nourrissons de <6 mois et l'impact de la vaccination avant 6 mois sur les doses de MCV ultérieures. Il est aussi nécessaire de comparer les souches vaccinales rougeoleuses les unes avec les autres pour émettre des recommandations à propos de leurs efficacités relatives.

Enfin, le SAGE a examiné des études sur la séroprévalence de la rougeole et l'immunogénicité de la vaccination antirougeoleuse chez les adultes et les adolescents infectés par le VIH et a conclu que les éléments disponibles ne confirmaient pas la nécessité d'une dose supplémentaire de vaccin antirougeoleux après la restauration immunitaire par un traitement antirétroviral hautement actif (HAART). Des efforts de vaccination ciblant les adultes sensibles à la rougeole, qu'ils soient ou non infectés par le VIH, sont parfois requis pour atteindre les objectifs régionaux en termes d'élimination de la rougeole.

### **Vaccins antityphoïdiques**

Le SAGE a pris note de l'ampleur permanente de la charge de fièvre typhoïde et de l'augmentation alarmante de la résistance aux antimicrobiens de *Salmonella* Typhi (*S. Typhi*) dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Les estimations de la charge mondiale de morbidité due à la fièvre typhoïde se situent entre 11 et 21 millions de cas et celles de la mortalité entre approximativement 145 000 et 161 000 décès par an. De nouvelles données ont amélioré la connaissance de la charge de morbidité et des facteurs de risque pour la fièvre typhoïde en Afrique subsaharienne, en plus de la forte charge de morbidité déjà attestée en Asie du Sud et du Sud-Est. Dans les contextes de forte incidence, une proportion importante des cas de fièvre typhoïde sévère touche des enfants de <2 ans.

Actuellement, on dispose, pour un vaccin antityphoïdique conjugué injectable (VTC), de preuves attestant d'une immunogénicité plus durable et plus forte que celle du vaccin polysaccharidique Vi injectable (ViPS). Les données d'immunogénicité

5 years are available. TCV is licensed for use from 6 months of age, while ViPS and Ty21a are licensed for use from 2 years and 5 years of age, respectively. Co-administration data with MCV (measles only and measles-mumps-rubella vaccines) showed no interference with the immune response or increased reactivity.

SAGE re-emphasized the importance of programmatic use of typhoid vaccines for controlling endemic disease. Following review of the available data, SAGE recommended the introduction of TCV for infants and children over 6 months of age as a single dose in typhoid-endemic countries. Routine programmatic administration of TCV is likely to be most feasible at existing vaccine visits at 9 months of age or in the second year of life. Introduction of TCV should first be prioritized for countries with the highest burden of disease or a high burden of antibiotic resistant *S. Typhi*.

Reviewing epidemiological and modelling data, SAGE recommended catch-up vaccination when feasible, with priority for catch up in the youngest age groups (up to 15 years of age), noting that the burden of disease and programmatic feasibility are greater in this age range than in adults. Based on mathematical modelling, the benefit of routine plus catch-up vaccination is greatest where more cohorts are immunized in the initial campaign, and this strategy also has the potential to maximize indirect protection.

Typhoid vaccination is recommended in response to confirmed outbreaks of typhoid fever. Typhoid vaccination may be considered in humanitarian emergencies depending on risk assessment in the local setting.

Decisions on the preferred vaccination strategy (universal, subnational, or phased, as well as catch up) should be based on an analysis of disease burden, availability and quality of surveillance data, affordability, and operational feasibility. The experiences and impact of different vaccination strategies, as well as integration with water, sanitation and hygiene (WASH) or other interventions, should be monitored and documented in order to support a learning agenda for typhoid control.

SAGE highlighted the need for countries to strengthen the surveillance of typhoid fever, and to monitor the occurrence of antibiotic resistant strains of *S. Typhi* in endemic and epidemic disease, before and after programmatic use of TCV.

Introduction of TCV should include post-licensure monitoring of effectiveness, persistence of protection, and robust monitoring of vaccine safety, including any potential risks in special population groups.

Priority should be given to further research to support TCV policy and decisions on its introduction. In particular, data will be needed on co-administration of TCV

sont disponibles sur une durée allant jusqu'à 5 ans. Le VTC est homologué pour un usage à partir de 6 mois, tandis que le ViPS et le Ty21 sont homologués pour être utilisés à partir de 2 et 5 ans, respectivement. Les données de co-administration avec le MCV (vaccin antirougeoleux seulement et vaccins antirougeoleux-anti-ourliens-antirubéoleux) n'ont fait apparaître aucune interférence avec la réponse immunitaire ou augmentation de la réactogénicité.

Le SAGE a insisté à nouveau sur l'importance de l'utilisation programmatique des vaccins antityphoïdiques pour endiguer la maladie sous forme endémique. Après examen des données disponibles, il a préconisé l'introduction du VTC, sous forme de dose unique, chez les nourrissons et les enfants de >6 mois dans les pays d'endémie pour la typhoïde. L'administration programmatique systématique du VTC est probablement tout à fait praticable à l'occasion des visites vaccinales déjà instaurées à 9 mois ou au cours de la deuxième année de vie. L'introduction du VTC devra s'effectuer en priorité dans les pays supportant la plus forte charge de morbidité ou de bactéries *S. Typhi* résistantes aux antibiotiques.

En examinant les données épidémiologiques et de modélisation, le SAGE a préconisé des activités de vaccination de rattrapage lorsque cela était faisable, en donnant la priorité aux tranches d'âge des plus jeunes (jusqu'à 15 ans) et en prenant note que la charge de morbidité et la faisabilité programmatique sont plus fortes dans cette tranche d'âge que chez les adultes. D'après la modélisation mathématique, les bénéfices d'une vaccination systématique complétée par des activités de vaccination de rattrapage sont d'autant plus importants que l'on vaccine un grand nombre de cohortes pendant la campagne initiale, une stratégie pouvant aussi maximiser la protection indirecte.

La vaccination antityphoïdique est recommandée pour répondre à des flambées confirmées de fièvre typhoïde. Cette vaccination peut être envisagée dans les situations d'urgence humanitaire, en fonction de l'évaluation des risques dans le contexte local.

Les décisions concernant la stratégie vaccinale à privilégier (universelle, infranationale, par étapes ou de rattrapage) devront s'appuyer sur une analyse de la charge de morbidité, de la disponibilité et de la qualité des données de surveillance, du caractère abordable ou non des interventions et de leur faisabilité opérationnelle. Les expériences avec les différentes stratégies de vaccination et l'impact de celles-ci, ainsi que leurs possibilités d'intégration avec des interventions concernant l'eau, l'assainissement et l'hygiène (WASH) ou autres, devront être suivis et documentés afin d'appuyer un programme d'apprentissage pour combattre la fièvre typhoïde.

Le SAGE a souligné la nécessité pour les pays de renforcer la surveillance de la fièvre typhoïde et de surveiller l'apparition de souches de *S. Typhi* résistantes aux antibiotiques dans les pays d'endémie et d'épidémie, avant et après l'utilisation programmatique du VTC.

L'introduction du VTC devra s'accompagner d'un suivi post-homologation de l'efficacité de ce vaccin et de la persistance de la protection qu'il confère, et d'une surveillance très sérieuse de son innocuité, et notamment des risques potentiels pour des groupes de population particuliers.

En priorité, les recherches futures devront viser à étayer la politique concernant le VTC et les décisions relatives à son introduction. En particulier, il faudrait disposer de données concer-

with routine childhood vaccines in typhoid-endemic countries, including PCV and yellow fever, meningococcal A conjugate and Japanese encephalitis vaccines. Data on vaccination of pregnant women are also needed; clinical trials of TCV in pregnant women have not been done and would be useful.

### **Pneumococcal conjugate vaccines**

Since the previous review by SAGE of data and recommendations on use of PCV, the availability and use and of evidence on impact of the higher valency PCV products, particularly from LMICs, have increased. Prior to considering a revision of the vaccine recommendations, an updated review was therefore conducted. SAGE reviewed data on the optimal use of PCV with respect to dosing schedules (3p+0 and 2p+1), and products – PCV10 (10-valent) and PCV13 (13-valent) formulations, and use of catch-up vaccination. SAGE also reviewed primary data reporting PCV impact on serotype-specific immunogenicity, impact on nasopharyngeal carriage and invasive pneumococcal disease, and modelled evidence on the incremental impact of catch-up vaccination.

### **Recommendations on choice of schedule**

SAGE concluded from the evidence provided that the 2p+1 and 3p+0 schedules both have a substantial impact on overall vaccine-type disease. SAGE also concluded that 2p+1 has a desirable impact on serotype 1 (ST1) disease; more limited data on 3p+0 also suggest an impact on ST1 disease using this schedule. SAGE therefore recommends administration of PCV in either a 2p+1 or a 3p+0 schedule starting as early as 6 weeks of age. SAGE recommends a minimum interval of 4 weeks and a maximum of 8 weeks in the primary series for the 2p+1 schedule, with a booster dose 9–18 months thereafter.

### **Recommendations on choice of product**

SAGE considered the latest evidence on serotype-specific immunogenicity, and impact on nasopharyngeal carriage and disease endpoints for the 2 available PCV products. SAGE found that both vaccines have substantial impact against pneumonia, vaccine-type invasive disease and carriage. There is at present no evidence of different net impact on overall disease burden between the 2 products. PCV13 may have additional benefit in settings where disease attributable to serotype 19A (ST19A) or serotype 6C (ST6C) is significant. Product switching for individual children is only acceptable if it is not possible to complete the primary series or booster with the original product.

### **Recommendations on catch-up vaccination**

Modelled data indicate that catch-up vaccination in children aged <5 years will accelerate PCV impact on

nant sa co-administration avec des vaccins administrés systématiquement aux enfants dans les pays d'endémie de la typhoïde, et notamment les vaccins VPC, contre la fièvre jaune, antiméningococcique A conjugué et contre l'encéphalite japonaise. Il faudrait aussi obtenir des données sur la vaccination des femmes enceintes; il n'a pas encore été réalisé d'essais cliniques du VTC chez des femmes enceintes et de tels essais seraient utiles.

### **Vaccins antipneumococciques conjugués**

Depuis le précédent examen par le SAGE des données et des recommandations concernant l'utilisation du VPC, la disponibilité et l'exploitation d'éléments sur l'impact de vaccins de ce type de plus forte valence, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, ont progressé. Avant d'envisager une révision des recommandations vaccinales, un examen actualisé a donc été réalisé. Le SAGE a analysé les données relatives à l'optimisation de l'utilisation du VPC à travers le choix du calendrier (3 p + 0 ou 2 p + 1) et des produits (formulations de VPC décavalente ou à 13 valences) et la mise en œuvre d'activités de vaccination de rattrapage. Il a aussi étudié les données primaires reflétant l'impact du VPC sur l'immunogénicité spécifique au sérotype, le portage nasopharyngé et les maladies à pneumocoques invasives, et modélisé les données relatives à l'impact supplémentaire des activités de vaccination de rattrapage.

### **Recommandations concernant le choix du calendrier**

Au vu des éléments fournis, le SAGE a conclu que les calendriers 2p + 1 et 3 p + 0 avaient tous les deux un impact substantiel sur l'ensemble des maladies imputables à des souches contenues dans le vaccin. Il a aussi conclu que le calendrier 2p + 1 avait un impact intéressant sur les maladies dues au sérotype 1 (ST1); les données plus limitées concernant le calendrier 3 p + 0 laissent supposer également un impact de sa mise en œuvre sur les maladies dues au ST1. Le SAGE recommande donc l'administration du VPC sous forme de calendrier 2p+1 ou 3p+0, dès l'âge de 6 semaines. Il préconise un intervalle de 4 semaines au minimum et de 8 semaines au plus dans la série primaire du calendrier 2 p + 1, avec une dose de rappel 9 à 18 mois après.

### **Recommandations concernant le choix du produit**

Le SAGE a étudié les derniers éléments concernant l'immunogénicité spécifique du sérotype et l'impact sur le portage nasopharyngé et les critères de jugement relatifs à la maladie des 2 produits de type VPC disponibles. Il a constaté que ces 2 vaccins avaient un effet substantiel contre la pneumonie, les maladies invasives dues à des souches vaccinales et le portage. Il n'existe actuellement aucune preuve d'une différence nette d'impact entre les 2 produits sur la charge de morbidité globale. Le VPC13 peut présenter un bénéfice supplémentaire dans les contextes où la part des maladies attribuables au sérotype 19A (ST19A) ou au sérotype 6C (ST6Ct) est importante. Chez les enfants, un changement de produit en cours de vaccination n'est acceptable qu'en cas d'impossibilité d'achever la série primaire ou d'administrer la dose de rappel avec le produit de départ.

### **Recommandations concernant les activités de vaccination de rattrapage**

La modélisation des données indique que les activités de vaccination de rattrapage chez les enfants de <5 ans accélèrent

disease burden regardless of transmission intensity. However, the efficiency of catch-up vaccination (cases prevented per doses delivered) varies by age strata, and that variation depends on the transmission intensity of the setting. Catch-up vaccination in children aged <5 years should also be considered in humanitarian emergency settings, for possible control of outbreaks, and for improved disease control where PCV coverage is low. Vaccination in children aged >5 years may be useful in the control of outbreaks that include older children and adults.

### Recommendations on surveillance and research

Based on current evidence gaps, SAGE proposed surveillance and research priorities to guide future policy revisions, including: (i) sustained high quality, sentinel and population-based surveillance for pneumococcal disease and carriage, ideally indefinitely but no shorter than 5 years following full PCV introduction, in order to quantify long-term impact and monitor serotype changes; (ii) establishment of serotype-specific immune correlates of protection against invasive pulmonary disease; (iii) assessment of duration of protection; (iv) further assessment of dosing schedules and pneumococcal outbreak epidemiology, particularly epidemics of ST1 disease; (v) PCV impact on antimicrobial resistance and on antibiotic use; and (vi) a systematic analysis comparing 1-dose versus 2-dose catch-up schedules.

### Rabies vaccines

Rabies is a vaccine-preventable viral zoonotic disease responsible for an estimated 60 000 human deaths every year. Most cases occur in Africa and Asia, and more than 40% of cases occur in children. Bites by infected dogs are responsible for over 99% of all human rabies cases. Rabies prevention involves 2 main strategies: (i) vaccination of dogs to interrupt virus transmission to humans; and (ii) human vaccination, either pre-exposure prophylaxis (PrEP, using vaccine only) and/or post-exposure prophylaxis (PEP, using vaccine alone or together with rabies immunoglobulin [RIG]). Current inactivated cell-cultured rabies vaccines are extremely well tolerated and have no contra-indications. The immune response and clinical effectiveness of established vaccination regimens approach 100% when appropriately administered. Although measurable antibody titres may wane following vaccination, a booster dose, which is typically administered only in response to a suspected rabies exposure, results in a rapid recall of the immune response. This applies even if no measurable antibody is present and a lengthy period of time has passed since the previous vaccine dose.

Barriers to PEP implementation include long complicated PEP vaccine regimens, as well as the high cost, low demand, uncertain supply, availability, variable quality and short shelf-life of RIG. Current WHO recom-

mandations on the effect of VPC on the burden of disease, whatever the intensity of transmission. Nevertheless, the effectiveness of these activities (number of cases prevented per dose delivered) varies according to age and this variation depends on the intensity of transmission in the context considered. A vaccination catch-up of children <5 years should also be envisaged in emergency humanitarian situations to curb potential outbreaks or improve the fight against the disease when VPC coverage is low. Vaccination of these children can be useful to combat outbreaks that also affect older children and adults.

### Recommandations concernant la surveillance et la recherche

Au vu des lacunes actuelles en matière de données, le SAGE a proposé des priorités pour la surveillance et la recherche afin de guider les futures révisions des politiques, et notamment: (i) une surveillance sentinelle et en population, maintenue à un haut niveau de qualité, des maladies à pneumocoques et du portage de ces germes, dans l'idéal sur une durée indéfinie ou, tout au moins, supérieure ou égale à 5 ans après l'introduction complète du VPC, pour quantifier l'impact à long terme et suivre les évolutions des sérotypes; (ii) la définition de corrélats immunitaires spécifiques d'un sérotype de la protection contre les maladies pulmonaires invasives; (iii) l'évaluation de la durée de la protection; (iv) une évaluation plus poussée des schémas posologiques et de l'épidémiologie des flambées de pneumocoques, en particulier des épidémies de maladies à pneumocoque ST1; (v) l'impact du VPC sur la résistance aux antimicrobiens et sur l'utilisation d'antibiotiques; et (vi) une analyse systématique comparant des schémas de rattrapage utilisant 1 dose et 2 doses.

### Vaccins antirabiques

La rage est une maladie zoonotique virale, évitable par la vaccination, dont on estime qu'elle provoque 60 000 décès chaque année. La plupart des cas interviennent en Afrique et en Asie et >40% d'entre eux touchent des enfants. La morsure par un chien enragé est à l'origine de >99% des cas humains de rage. La prévention de cette maladie fait appel à 2 stratégies principales: (i) la vaccination des chiens pour interrompre la transmission du virus aux hommes; et la vaccination des humains, soit sous forme de prophylaxie préexposition (PrEP, utilisant le vaccin seulement) et/ou de prophylaxie postexposition [PEP, utilisant le vaccin seul ou en association avec de l'immunoglobuline antirabique (IGR)]. Les vaccins antirabiques inactivés, préparés sur culture cellulaire, actuels sont extrêmement bien tolérés et ne présentent aucune contre-indication. La réponse immunitaire et l'efficacité clinique obtenues avec les schémas vaccinaux établis sont voisines de 100%, lorsque ces schémas sont administrés de manière appropriée. Même si les titres d'anticorps peuvent diminuer jusqu'à devenir parfois non mesurable après la vaccination, une dose de rappel, qui n'est administrée habituellement qu'en réponse à une exposition présumée à la rage, entraîne un rappel rapide de la réponse immunitaire. Ce rappel intervient même si aucun titre d'anticorps n'est mesurable ou si une période prolongée s'est écoulée depuis la dose vaccinale précédente.

Les obstacles à la mise en œuvre d'une PEP sont notamment la longueur et la complication des schémas vaccinaux pour réaliser cette prophylaxie, ainsi que le coût élevé, la faible demande, la disponibilité et l'approvisionnement incertains, la



mendations for PrEP and PEP have proven difficult to implement; only about 1% of patients in need receive RIG in rabies-endemic countries.

Although vaccination of dogs is a cornerstone of the strategy to achieve the global goal of zero dog-transmitted human rabies deaths by 2030, immunization of humans remains essential to save lives.

SAGE reviewed new evidence and programmatic experiences available since the 2010 WHO position paper on rabies vaccines and proposed revisions to the recommendations on PrEP, PEP and RIG administration.

SAGE issued recommendations that aim to be more public health directed, and cost, dose, and time sparing, while assuring safety and maintaining efficacy. Although training of health-care providers would be needed, using fractional intradermal (ID) doses of the vaccine is cost-saving, safe and effective in settings where ID vaccination allows for better use of vaccine vials. Shortened schedules for both PEP and PrEP were proposed.

PrEP makes administration of rabies immunoglobulin unnecessary after a dog bite. Accelerated PrEP regimens for all age groups of healthy individuals in the general population are either a 2-site (0.1 mL per site) ID regimen on days 0 and 7, or a 1-site (1 vial per site) intramuscular (IM) regimen on days 0 and 7. Special regimens apply for immunocompromised subjects.

PEP regimens for ID injection are cost- and dose-sparing, even in clinics with low patient throughput. Three PEP regimens have proven effective and are recommended depending on health service and patient needs: (i) the IPC regimen: 2-site (0.1 ml per site) ID on days 0, 3 and 7; (ii) the Essen regimen: 1-site (1 vial per site) IM on days 0, 3, 7 and 14–28, unrestricted for all populations, and (iii) the Zagreb regimen: 2 sites IM on day 0 and 1 site IM on days 7 and 21. Patients with documented immunodeficiency should be evaluated on a case-by-case basis.

There is no contraindication for use of PrEP and PEP, including for children, pregnant women, immunocompromised individuals and those receiving chloroquine or hydroxychloroquine. PrEP is indicated for individuals exposed to rabies by virtue of occupation, place of residence or travel. PrEP can further be considered when (a) there is a very high bite incidence above 5% annually and (b) when the local setting (e.g. remoteness), prevailing reservoir host and/or rabies epidemiology make it a cost-effective intervention for an entire subpopulation.

New evidence from Cambodia and United Republic of Tanzania shows that when thorough wound washing and prompt administration of vaccine are provided to

qualité variable et la courte durée de conservation de l'IGR. Les recommandations actuelles de l'OMS pour la PrEP et la PEP se sont révélées difficiles à mettre en œuvre; environ 1% seulement des personnes qui en auraient besoin reçoivent de l'IGR dans les pays d'endémie de la rage.

Même si la vaccination des chiens est la pierre angulaire de la stratégie pour réaliser l'objectif mondial «Zéro décès humain dû à la rage transmise par les chiens d'ici 2030», la vaccination des humains reste indispensable pour sauver des vies.

Le SAGE a réexaminé les expériences programmatiques et les éléments devenus disponibles depuis la parution en 2010 du document Vaccins antirabiques: note d'information de l'OMS, et proposé des révisions des recommandations relatives à l'administration de la PrEP, de la PEP et de l'IGR.

Le SAGE a publié des recommandations s'efforçant de viser davantage la santé publique et les économies de coûts, de doses et de temps, tout en garantissant la sécurité et en préservant l'efficacité. Même si elle suppose de former les prestataires de soins de santé, l'utilisation de doses vaccinales fractionnées, administrées sous forme intradermique (ID), permet de réduire les coûts et reste sûre et efficace dans les contextes où ce mode d'administration permet une meilleure utilisation des flacons de vaccin. Des calendriers raccourcis ont été proposés pour la PEP et pour la PrEP.

La PrEP rend inutile l'administration d'immunoglobuline antirabique après une morsure de chien. Les schémas accélérés de PrEP administrables à l'ensemble des tranches d'âge d'individus en bonne santé de la population générale sont les suivants: un schéma intradermique en 2 sites (0,1 ml par site), délivré aux jours 0 et 7 et un schéma intramusculaire en 1 site (1 flacon par site), délivré aux jours 0 et 7. Des schémas particuliers s'appliquent aux sujets immunodéprimés.

Les schémas de PEP à injecter par voie intradermique permettent des économies de coûts et de doses, même dans les dispensaires où le flux de patients est faible. Trois schémas de PEP se sont révélés efficaces et sont recommandés en fonction des besoins du service de santé et des patients : (i) le schéma IPC: délivré en 2 sites (0,1 ml par site), par voie ID, aux jours 0, 3 et 7; (ii) le schéma Essen: délivré en 1 site (1 flacon par site), par voie IM, aux jours 0, 3, 7 et 14-28, sans restriction pour l'ensemble des populations, et (iii) le schéma Zagreb: délivré en 2 sites, par voie IM, au jour 0, ou en 1 site, par voie IM, aux jours 7 et 21. Les patients souffrant d'un déficit immunitaire attesté devront être évalués au cas par cas.

Il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation de la PrEP et de la PEP, y compris pour les enfants, les femmes enceintes, les individus immunodéprimés et ceux recevant de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine. La PrEP est indiquée pour les individus exposés à la rage en raison de leur métier, de leur lieu de résidence ou de leurs déplacements. Elle peut en outre être envisagée dans les cas (a) où le taux d'incidence des morsures est très élevé et supérieur à 5% par an et (b) où le contexte local (éloignement, par exemple), l'hôte réservoir prévalent et/ou l'épidémiologie de la rage font que cette intervention est d'un bon rapport coût/efficacité pour l'ensemble d'une sous-population.

De nouveaux éléments provenant du Cambodge et de la République-Unie de Tanzanie montrent que, moyennant un lavage soigneux de la plaie et une administration rapide du vaccin,

category III bite victims, 99% survive. Trials and programmatic experience indicate that infiltration of RIG in and around the wound neutralizes rabies virus within hours, whereas RIG administered IM distant to the wound is of limited value. These procedures allow RIG dose-sparing by calculating the maximum dose based on body weight, and injecting only the volume needed to infiltrate the wound(s). Guidance for aseptic use of remaining RIG will need to be developed. Equine RIG (eRIG) is clinically equivalent to human RIG (hRIG) and skin testing prior to its administration is unnecessary and should be discontinued.

SAGE welcomed these updates and accepted the proposed recommendations which should allow a more efficient, prudent and equitable use of human rabies biologicals, particularly in endemic settings.

### **Bacille Calmette-Guérin vaccine**

SAGE was presented with epidemiological data, currently used schedules, as well as safety and efficacy data of BCG vaccine against tuberculosis and leprosy.

In 2015, there were an estimated 10.4 million new TB cases (142 per 100 000 population) worldwide, including 1.2 million new cases in HIV-infected persons; 480 000 of new infections were multidrug resistant and an additional 100 000 were rifampicin resistant. An estimated 1.8 million people died, including 210 000 children. Prevention of TB-related deaths relies mainly on 2 strategies: BCG vaccination of infants, preferably at birth, and treatment of latent TB infection, mainly in HIV-infected persons and young childhood contacts of TB patients.<sup>11</sup>

Neonatal BCG vaccination protects against the more severe types of disseminated TB, such as miliary TB and tuberculous meningitis, to which infants and young children are particularly susceptible. Evidence from systematic reviews shows that BCG is protective against pulmonary TB for up to 20 years, especially when given to neonates, or to school-age children who are tuberculin skin test or interferon-gamma release assay (IGRA) negative. The protective effect appears to vary by geographic latitude, with the lowest protection being observed in populations living in latitudes close to the equator, though these findings may be confounded.

Although the fight against leprosy has had considerable success, more than 200 000 cases were notified in 2016 and the annual case detection rate is only slowly declining. The WHO SEAR accounts for 75% of the global leprosy burden and reported 161 263 new leprosy cases in 2016, but cases are reported in all Regions. Evidence indicates that BCG given at birth is effective for prevention of leprosy. Several studies suggest BCG vaccines

99% des victimes de morsures de catégorie 3 survivent. Des essais et l'expérience programmatique indiquent que l'infiltration d'IGR à l'intérieur et autour de la plaie neutralise le virus de la rage en l'espace de quelques heures, tandis que l'administration distante, par voie IM, de cette immunoglobuline est d'un intérêt limité. Ces procédures permettent d'économiser des doses d'IGR en calculant la dose maximale d'après le poids corporel et en n'injectant que le volume nécessaire pour infiltrer la ou les plaies. Il faudra mettre au point des orientations pour l'utilisation aseptique de l'IGR restante. L'IGR équine (IGRe) est cliniquement équivalente à l'IGR humaine (IGRh) et la pratique d'un test cutané avant son administration n'est pas utile et ne devrait pas être poursuivie.

Le SAGE a accueilli très positivement ces mises à jour et a accepté les recommandations proposées, qui devraient permettre un usage plus efficace, plus prudent et plus équitable des produits biologiques contre la rage humaine, notamment dans les contextes d'endémie.

### **Vaccin préparé à partir du bacille de Calmette-Guérin**

On a présenté au SAGE des données épidémiologiques, des schémas actuellement utilisés ainsi que des données d'innocuité et d'efficacité pour le vaccin BCG contre la tuberculose et la lèpre.

En 2015, on estimait à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose (142 pour 100 000 habitants) dans le monde, dont 1,2 million apparus chez des personnes déjà infectées par le VIH; 480 000 des nouvelles infections étaient multirésistantes et 100 000 autres étaient résistantes à la rifampicine. On estimait aussi la mortalité due à la tuberculose à 1,8 million, dont 210 000 enfants. La prévention de cette mortalité repose principalement sur 2 stratégies: vaccination par le BCG des nourrissons, de préférence à la naissance, et traitement des infections tuberculeuses latentes, principalement chez les personnes infectées par le VIH et chez les jeunes enfants en contact avec des malades tuberculeux.<sup>11</sup>

La vaccination par le BCG des nouveau-nés apporte une protection contre plusieurs types sévères de tuberculose disséminée, comme la tuberculose miliaire et la tuberculose méningée, auxquels les nourrissons et les jeunes enfants sont particulièrement sensibles. Des éléments tirés de revues systématiques montrent que le BCG protège contre la tuberculose pulmonaire sur une durée allant jusqu'à 20 ans, en particulier lorsqu'il est administré à des nouveau-nés ou à des enfants d'âge scolaire dont le test tuberculinique ou le test de libération d'interférons gammas (IGRA) est négatif. Cet effet protecteur semble varier avec la latitude géographique, la protection la plus faible étant observée parmi des populations vivant à des latitudes proches de l'équateur, bien que les résultats ne soient pas très clairs.

Si la lutte contre la lèpre a remporté des succès considérables, >200 000 cas ont été notifiés en 2016 et le taux de détection annuelle des cas n'a que faiblement baissé. La Région SEAR de l'OMS totalise 75% de la charge mondiale de lèpre et a signalé 161 263 nouveaux cas de cette maladie en 2016; néanmoins toutes les régions OMS notifient des cas. Des éléments indiquent que le BCG administré à la naissance est efficace dans la prévention de la lèpre. Plusieurs études laissent à penser que les

<sup>11</sup> Global tuberculosis report 2016. World Health Organization, Geneva, 2016. Available at [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/), accessed October 2017.

<sup>11</sup> Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016. Organisation mondiale de la santé, Genève, 2016. Disponible à l'adresse: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/fr/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/), consulté en octobre 2017.

might also prevent other mycobacterial infections including Buruli ulcer disease.

BCG vaccination is generally safe in immunocompetent children. Lymphadenitis and other severe reactions have been described, and products as well as vaccine lots have occasionally been associated with increased reports of adverse events following immunization. However, vaccination of immunocompromised persons, including HIV-infected infants, is not recommended. While robust evidence is lacking, reduction in HIV mother-to-child transmission rates, earlier diagnosis of neonatal HIV infection and earlier initiation of antiretroviral treatment are expected to reduce the overall risk of acquiring HIV and/or severe immune suppression. This changing epidemiology of HIV infection is likely to reduce the risk of BCG adverse events in HIV-infected children.

SAGE reaffirmed the current recommendation of universal birth dose vaccination with BCG in high incidence TB settings, and expanded this to include high burden leprosy settings regardless of the TB incidence. SAGE concluded that due to paucity of evidence to assess differences in the vaccine efficacy/ effectiveness and safety of vaccination at different ages (birth versus age 6 weeks, 6 months or one year), no policy change regarding the age of vaccination is justified. SAGE further stressed that BCG vaccination together with hepatitis B vaccination should be administered as soon as possible after birth, ideally within 24 hours and that it is safe to do so.

SAGE recommended that countries with a low incidence of TB and leprosy may choose to selectively vaccinate neonates in recognized groups at high risk of developing disease. SAGE reiterated that BCG re-vaccination is of little additional benefit and is therefore not recommended. SAGE further stressed that BCG vaccination is contraindicated for HIV-infected persons and those with congenital cell-mediated or severe combined immunodeficiency, acquired immunodeficiency diseases and for patients or infants born to mothers receiving immunosuppressive therapy. However, SAGE considered that administration of BCG can be recommended if HIV-infected individuals have started anti-retroviral therapy (ART), are clinically well and immunologically stable (CD4% >25% for children aged <5 years or CD4 count  $\geq$ 200 if aged >5 years), especially for those living in high incidence TB settings. Neonates born to women known to be HIV-infected and whose HIV infection status is unknown but who demonstrate no signs or reported symptoms suggestive of HIV infection should be vaccinated, particularly if the mother is already receiving ART.

In view of the complexity of the issues, SAGE identified several topics for further research and emphasized the need for new vaccines against TB and leprosy for all age groups. ■

vaccins BCG pourraient aussi prévenir d'autres infections mycobactériennes, dont l'ulcère de Buruli.

La vaccination par le BCG est généralement sûre chez les enfants immunocompétents. Des lymphadénites et d'autres réactions graves ont été décrites et des produits ainsi que des lots de vaccins ont été occasionnellement associés à une augmentation des notifications de manifestations postvaccinales indésirables. Cependant, la vaccination des personnes immunodéprimées, et notamment des nourrissons infectés par le VIH, n'est pas recommandée. Malgré le manque de preuves robustes, on s'attend à ce que la réduction des taux de transmission mère-enfant du VIH, le diagnostic plus précoce des infections néonatales par ce virus et la mise en route plus rapide des traitements antirétroviraux réduisent le risque global de contracter le VIH et/ou celui d'immunodépression sévère. Les évolutions dans l'épidémiologie des infections à VIH réduiront probablement le risque de manifestation indésirable due au BCG chez les enfants infectés par ce virus.

Le SAGE a réaffirmé la recommandation actuelle incitant à l'administration universelle d'une dose de BCG à la naissance dans les contextes de forte incidence de la tuberculose et a étendu cette recommandation aux situations de forte charge de morbidité due à la lèpre, indépendamment de l'incidence de la tuberculose. Le SAGE est parvenu à la conclusion qu'en raison du manque de preuves pour évaluer les différences d'efficacité du vaccin pour différents âges d'administration (à la naissance par comparaison avec 6 semaines, 6 mois ou un an), aucune modification de la politique relative à l'âge de vaccination ne se justifiait. Le SAGE a encore souligné que la vaccination par le BCG associée à la vaccination contre l'hépatite B, devait être administrée dès que possible après la naissance, dans l'idéal dans les 24 heures qui suivent, et que cette manière de procéder était sans risque.

Le SAGE a recommandé que les pays présentant une faible incidence de la tuberculose et de la lèpre, puissent choisir de vacciner sélectivement les nouveau-nés appartenant aux groupes reconnus comme à haut risque de contracter la maladie. Il a rappelé que la revaccination par le BCG n'offrait que peu de bénéfices supplémentaires et n'était donc pas recommandée. Il a en outre souligné que la vaccination par le BCG était contre-indiquée chez les personnes infectées par le VIH et chez celles souffrant d'un déficit immunitaire congénital à médiation cellulaire ou combiné sévère, de maladies entraînant une immunodéficience acquise et chez les personnes ou les nourrissons nés de mères recevant un traitement immunosuppresseur. Néanmoins, le SAGE a considéré que l'administration du BCG pouvait être recommandée chez les individus infectés par le VIH ayant débuté un traitement antirétroviral (ART) qui se portent bien cliniquement et sont stables sur le plan immunologique (% CD4 >25% chez les enfants de <5 ans où numération des CD4  $\geq$ 200 chez les individus de >5 ans), et en particulier chez ceux vivant dans des contextes de forte incidence de la tuberculose. Les nourrissons nés de femmes que l'on sait infectées par le VIH ou dont le statut pour ce virus n'est pas connu et qui présentent des signes ou des symptômes rapportés suggérant une infection à VIH, devront être vaccinés, en particulier si leur mère reçoit déjà un traitement ART.

Compte tenu de la complexité de ces questions, le SAGE a identifié plusieurs thèmes de recherche à explorer plus avant et a souligné la nécessité de disposer de nouveaux vaccins contre la tuberculose et la lèpre, administrables dans toutes les tranches d'âge. ■

## Renewal of paid subscriptions

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

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

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

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

Please find below the annual subscription rates:

### Standard rate

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

### Developing country price

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

## Renouvellement des abonnements payants

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

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

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

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

Veuillez trouver ci-dessous les prix des abonnements annuels:

### Prix standard

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

### Prix pour les pays en développement

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

### 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](mailto: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](mailto:listserv@who.int) en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

[www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)

Email • send message **subscribe wer-reh** to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)  
Content management & production • [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [werreh@who.int](mailto:werreh@who.int)

[www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)

Email • envoyer message **subscribe wer-reh** à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)  
Gestion du contenu & production • [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) or [werreh@who.int](mailto:werreh@who.int)