

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

25 MAY 2007, 82nd YEAR / 25 MAI 2007, 82^e ANNÉE

No. 21, 2007, 82, 181–196

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 181 Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2007 – conclusions and recommendations
- 193 Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection
- 196 International Health Regulations

Sommaire

- 181 Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts de la vaccination, avril 2007 – conclusions et recommandations
- 193 Révision des lignes directrices relatives à la vaccination par le BCG des nourrissons exposés au risque d'infection par le VIH
- 196 Règlement sanitaire international

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

5.2007

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2007 – conclusions and recommendations

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization reports to the Director-General of WHO on issues ranging from vaccine research and development to immunization delivery. Its purview extends beyond childhood immunization to all vaccine-preventable diseases. SAGE met on 17–18 April 2007 in Geneva, Switzerland.

Report from the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals

The Director of WHO's Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB) reported on the progress made on previous SAGE recommendations. Since the November meeting, WHO vaccine position papers have been published on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccines¹ (November 2006), mumps vaccines² (February 2007) and pneumococcal conjugate vaccines³ (March 2007). A position paper on the use of rotavirus vaccines is currently under development for publication in August 2007. A catalogue of immunization policy recommendations will soon be made available on the IVB web site.⁴

The Director highlighted the slow pace of progress towards the goals of the Global Immunization Vision and Strategy (GIVS) and the need for sustained focus and resources in countries with large numbers of unvaccinated children. He identified the benefit of strategies such as child health days (CHDs) to overcome health system

¹ See No. 47, 2006, pp. 445–452.

² See No. 7, 2007, pp. 50–60.

³ See No. 12, 2007, pp. 93–104.

⁴ See <http://www.who.int/immunization/en/>

Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts de la vaccination, avril 2007 – conclusions et recommandations

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de la vaccination rend compte au Directeur général de l'OMS sur des questions qui vont de la recherche-développement de vaccins à la vaccination. Son mandat s'étend au-delà de la vaccination de l'enfant à toutes les maladies évitables par la vaccination. Le Groupe d'experts s'est réuni les 17 et 18 avril 2007 à Genève (Suisse).

Rapport du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques

Le Directeur du Département OMS Vaccination, vaccins et produits biologiques (IVB) a rendu compte des progrès concernant la mise en œuvre des recommandations antérieures du SAGE. Depuis la réunion de novembre, des notes d'information de l'OMS ont été publiées sur les vaccins anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib)¹ (novembre 2006), les vaccins anti-ourliens² (février 2007) et le vaccin antipneumococcique conjugué³ (mars 2007). La publication d'une note d'information sur l'utilisation des vaccins antirotavirus est prévue pour août 2007. Un catalogue des recommandations concernant la politique vaccinale sera très bientôt disponible sur le site internet d'IVB.⁴

Le Directeur a souligné la lenteur des progrès accomplis sur la voie de la réalisation des objectifs de la stratégie GIVS (la vaccination dans le monde: Vision et stratégie), et la nécessité de continuer à consacrer attention et ressources dans les pays qui comptent de grands nombres d'enfants non vaccinés. Il a rappelé l'avantage de stratégies telles que les

¹ Voir N° 47, 2006, pp. 445-452.

² Voir N° 7, 2007, pp. 50-60.

³ Voir N° 12, 2007, pp. 93-104.

⁴ Voir <http://www.who.int/immunization/en/>

constraints and the need to concurrently strengthen health systems. He also noted the growing burden of WHO's activities in vaccine prequalification, which were in need of sustained and adequate resources.

SAGE was updated on the current meningococcal meningitis epidemic in the African meningitis belt. As anticipated during the November 2006 meeting, the 2007 epidemic shows increased attack rates, with cases and deaths in a number of countries. On the vaccine supply side, SAGE was informed that the situation has improved slightly. Several more million doses of bivalent AC polysaccharide (PS) vaccines have been manufactured, and the producer of trivalent ACW135 PS vaccine has committed to increase yearly production to 20 million doses (to be supplied in bulk for fill-finish at another manufacturer's site). The WHO Secretariat is pursuing other new avenues to procure PS vaccines, including through partnerships with manufacturers from developing countries.

The results of the study comparing the immunogenicity of fractionated and full doses of meningococcal PS vaccine have been analysed by an independent group of experts who recommended the use of fractionated doses of vaccine in case of acute shortage of vaccine in emergencies.

SAGE advised WHO to plan a research project to assess the effectiveness of immunization with fractionated doses, should such a measure become necessary.

Following the launch in February 2007 of the pilot advanced market commitment (AMC) for pneumococcal vaccines, preparatory efforts have begun at WHO to propose the target product profile (TPP) for vaccines to be eligible for funding under the AMC. Terms of reference laying out the process, scope and timelines for the TPP have been established and were endorsed by the Donor Committee of the AMC. The TPP process will involve the production of background papers on the technical and public health issues in relation to the vaccine, which will be placed before an ad hoc expert committee. After a stakeholder consultation and review by the Expert Committee on Biological Standardization, the draft TPP will be submitted to SAGE in November 2007 for validation and endorsement.

Report of the external review of advisory committees on immunization

SAGE was presented with the report⁵ of the independent review team who had examined the advisory committees of IVB. The team's objectives were to review the relevance, roles and workings of existing IVB-related advisory committees and to make recommendations on the composition, terms of reference, linkages, and operations needed to enhance policy- and decision-making processes. The team worked through a process of document review, inventory of committees and extensive consultations with WHO staff and partners. The team identified a number of cross-cutting issues, such as the need to balance potential conflicts of interest versus best available expertise, and institutional memory versus refreshing of membership; the key role of research and evidence in IVB decision-

journées de santé de l'enfant pour surmonter les difficultés du système de santé et la nécessité de renforcer en même temps les systèmes de santé. Il a par ailleurs constaté la charge croissante des activités de l'OMS en matière de préqualification de vaccins, qui exigent des ressources suffisantes sur la durée.

Le Groupe d'experts a été informé de la situation de l'épidémie actuelle de méningite méningococcique dans la Ceinture africaine de la méningite. Comme prévu à la réunion de novembre 2006, l'épidémie de 2007 fait apparaître des taux d'atteinte en augmentation, avec des cas et des décès dans plusieurs pays. En ce qui concerne l'approvisionnement en vaccins, le Groupe d'experts a été informé que la situation s'était légèrement améliorée. Plusieurs millions de doses supplémentaires de vaccins polysaccharidiques bivalents AC ont été fabriquées et le producteur du vaccin polysaccharidique trivalent ACW135 s'est engagé à porter chaque année la production à 20 millions de doses (fournies en vrac pour répartition sur un autre site de fabrication). Le Secrétariat de l'OMS explore d'autres voies pour se procurer des vaccins polysaccharidiques, y compris dans le cadre de partenariats avec des fabricants de pays en développement.

Les résultats de l'étude comparant l'immunogénicité de doses fractionnées et entières de vaccin polysaccharidique antiméningococcique ont été analysés par un groupe d'experts indépendant qui a recommandé l'emploi de doses fractionnées de vaccins en cas de pénurie aiguë de vaccins dans les situations d'urgence.

Le SAGE a conseillé à l'OMS de prévoir un projet de recherche visant à évaluer l'efficacité de la vaccination au moyen de doses fractionnées au cas où cette mesure devienne nécessaire.

A la suite de la mise en place en février 2007, à titre d'essai, des engagements d'achat à terme (AMC) de vaccins antipneumococques, des travaux préparatoires ont commencé à l'OMS afin de pouvoir proposer un profil de produit cible pour les vaccins susceptibles d'être financés à ce titre. Un mandat définissant la méthode, la portée des activités et le calendrier concernant le profil de produit cible a été établi et approuvé par le Comité des donateurs de l'initiative AMC. Le processus comprend la production de documents d'information sur les aspects techniques et de santé publique concernant le vaccin, qui seront soumis à un comité d'experts spécial. Après consultation des partenaires et examen par le Comité d'experts de la Standardisation biologique, le projet de profil de produit cible sera soumis au SAGE en novembre 2007, pour validation et approbation.

Rapport de l'examen extérieur des comités consultatifs sur la vaccination

Le Groupe d'experts a été saisi du rapport⁵ d'une équipe indépendante chargée de l'examen des comités consultatifs d'IVB. Les objectifs de l'équipe étaient d'examiner la pertinence, le rôle et la méthode de travail des comités consultatifs existants liés à IVB et de faire des recommandations sur la composition, le mandat, les liens et les mesures à prendre pour améliorer les processus décisionnels et d'élaboration des politiques. L'équipe a procédé à un examen de la documentation, à un inventaire des comités et à des consultations approfondies avec le personnel de l'OMS et ses partenaires. Elle a recensé un certain nombre de problèmes relevant simultanément de plusieurs domaines tels que la nécessité de trouver un équilibre entre les risques de conflits d'intérêts et la nécessité de recourir aux meilleures compétences disponibles, ainsi qu'entre mémoire institutionnelle

⁵ See <http://www.who.int/immunization/sage/en/index.html>

⁵ Voir <http://www.who.int/immunization/en/index.html>

making; the participation of regions and developing countries; and the need for improved communications. The review acknowledged the centrality of SAGE and supported the recent and ongoing SAGE reform, with transparency of the membership appointment process and of deliberations and processes of working groups. The review noted the need to foster closer connections between SAGE and regional technical consultative groups (TCGs). Further recommendations were made on the structures and processes of other advisory groups, including on reducing their number.

SAGE accepted the conclusions of the report, noting in particular the general satisfaction of the external review team with SAGE's working practices and the need to improve linkages with regional and other WHO advisory groups. SAGE stressed the need for adequate secretariat support to ensure the success of SAGE and other advisory committees. SAGE would like to receive regular updates on the implementation of the recommendations.

Report from the GAVI Alliance

The Executive Secretary of the GAVI Alliance presented an update on recent GAVI activities and indicated the need to formalize the relationship between the Alliance Board and SAGE. He identified the core aims of GAVI's 2007–2010 strategy and the status of its initiatives on health systems strengthening, innovative funding and new vaccines.

The impact of the first phase of GAVI is measurable, and the results can be reflected in terms of additional children reached with hepatitis B (Hep B), Hib, diphtheria–tetanus–pertussis (DTP) and yellow fever vaccines, as well as in the reduction in price of combined DTP–Hep B vaccine. There is great interest in the financial support offered by GAVI for health systems strengthening as a relatively flexible source of donor funding, and applications for such funding are increasing, with potentially another 25–30 country applications before the end of 2007. The primary motive behind the financing of health systems is to provide flexible funding for countries to address existing constraints to delivery of immunization services.

Efforts by GAVI to engage civil society in the delivery of immunization services will be piloted over the next 2 years. The International Finance Facility for Immunization (IFFIm) has been successful since its inauguration in November 2006, with US\$ 4 billion pledged in commitments from 8 governments;⁶ the AMC launched in February 2007 has now brought a new donor, the Russian Federation, to offer development aid for immunization. Following the approval by the Alliance's Board in November 2006 of the respective investment cases for rotavirus and pneumococcal vaccines, it is anticipated that these vaccines could be made available through GAVI by mid 2008. Future investments in new vaccines will be based upon a strategic "roadmap" currently under development, which will be presented to

et renouvellement des membres; le rôle déterminant de la recherche et des bases factuelles dans la prise de décision en matière de vaccins, de vaccination et de produits biologiques; la participation des régions et des pays en développement; et la nécessité d'améliorer la communication. L'étude a reconnu le caractère central du SAGE et soutenu la réforme en cours de celui-ci, qui prévoit la transparence de la procédure de désignation des membres et celle des délibérations et méthodes des groupes de travail. Elle a indiqué la nécessité de favoriser des liens plus étroits entre le Groupe d'experts et les groupes consultatifs techniques régionaux (TCG). D'autres recommandations ont également été formulées concernant les structures et les méthodes suivies par d'autres groupes consultatifs, en vue notamment d'en réduire le nombre.

Le Groupe d'experts a accepté les conclusions du rapport, notant en particulier que l'équipe d'examen extérieur s'était déclarée satisfaite des méthodes de travail du SAGE et avait évoqué la nécessité d'améliorer les liens avec les groupes consultatifs régionaux et d'autres groupes consultatifs de l'OMS. Il a souligné la nécessité de pouvoir disposer de services de secrétariat suffisants pour assurer la réussite de ses travaux et celle d'autres comités consultatifs. Il souhaiterait être tenu régulièrement au courant de la façon dont ces recommandations sont appliquées.

Rapport de l'Alliance GAVI

Le Secrétaire exécutif de l'Alliance GAVI a présenté une mise à jour des activités récentes de l'Alliance et indiqué la nécessité d'officialiser les relations entre le Conseil de l'Alliance et le Groupe d'experts. Il a défini les principaux objectifs de la stratégie GAVI pour 2007–2010 et précisé l'état d'avancement de ses initiatives en matière de renforcement des systèmes de santé, de financement novateur et de nouveaux vaccins.

L'impact de la première phase des travaux de l'Alliance GAVI est mesurable, comme en témoigne le nombre d'enfants supplémentaires bénéficiant de la vaccination contre l'hépatite B (Hep B), *Haemophilus influenzae* (Hib), la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (DTC) et la fièvre jaune, ainsi que la baisse des prix du vaccin combiné DTC–Hep B. Le soutien financier offert par l'Alliance en vue de renforcer les systèmes de santé a suscité un grand intérêt comme source relativement souple de financement, et les demandes de financement sont en augmentation, avec 25 à 30 autres pays susceptibles de soumettre leur candidature avant la fin 2007. La raison principale du financement des systèmes de santé est d'apporter une souplesse de financement aux pays pour tenir compte des obstacles existants à la fourniture de services de vaccination.

Les efforts menés par l'Alliance pour associer la société civile à la fourniture de services de vaccination feront l'objet d'un essai pilote au cours des deux prochaines années. Le Dispositif international de financement des vaccinations a été couronné de succès depuis sa création en novembre 2006, avec une annonce de contributions de US\$ 4 milliards émanant de 8 gouvernements;⁶ le lancement de l'AMC en février 2007 a amené un nouveau donateur, la Fédération de Russie, à proposer une aide au développement pour la vaccination. Suite à l'approbation par le Conseil de l'Alliance en novembre 2006 de la justification des investissements en faveur des vaccins antirotavirus et antipneumococcique, on prévoit que ces vaccins pourraient être mis à disposition par l'intermédiaire de l'Alliance dès la mi-2008. Les investissements futurs dans de nouveaux vaccins reposeront sur une «feuille de route» stratégique en cours d'élaboration, qui sera présentée au Conseil

⁶ The governments of Brazil, France, Italy, Norway, South Africa, Spain, Sweden and the United Kingdom.

⁶ Les gouvernements des pays suivants: Afrique du Sud, Brésil, Espagne, France, Italie, Norvège, Royaume-Uni et Suède.

the Alliance Board in May 2007. All new vaccines offered to countries will require national co-financing.⁷ The risk of such large amounts of money “pulling” prioritization was acknowledged, but GAVI emphasized the critical nature of WHO’s mandate on standard-setting and policy development in helping to define the shape of GAVI’s future investment policies.

Attention was called by SAGE to the importance of coordinating the core streams of GAVI’s overarching strategy (health systems, new vaccines and long-term financing) to ensure a coherent package of support. A concern was raised about the availability and quality of coverage data and the implication of this for building the investment cases.

Regional priorities and major policy and implementation issues

Reports were provided by the African, Eastern Mediterranean and South-East Asia regions.

African Region

The report highlighted the progress that has been made with DTP3 coverage between 2005 and 2006, particularly in countries with large numbers of unimmunized children, such as the Democratic Republic of the Congo, Ethiopia and Nigeria. Coverage remains below 50% in Equatorial Guinea and Gabon, but these countries have small populations.

Some progress has been made with polio eradication efforts in Nigeria through Immunization Plus Days (IPDs) and the use of monovalent oral poliovirus vaccine (mOPV). There has also been remarkable regional progress towards achieving the measles mortality reduction goal, although this is primarily as a result of supplementary immunization activities (SIAs), while routine coverage remains low. Good progress has been made with the introduction of Hep B and Hib vaccines, and strategy documents are available for an integrated approach to improving child survival. A new initiative for vaccine procurement through the establishment of a revolving fund, similar to that of the Pan American Health Organization, is being pursued.

The four main challenges faced by the region are: (i) translating political commitment into actual funding; (ii) dealing with importations of polio and sustaining high-quality surveillance and political commitment towards polio eradication efforts; (iii) converting strategies into action plans with regard to integration of other interventions with immunization; and (iv) the timely availability of resources and the planning of logistics and communications to make these efforts successful.

SAGE expressed concern about the persisting problems with low routine coverage and the increasing dependency on the polio infrastructure and campaign approaches, which are not sustainable in the long term. The region should be creative around the use of GAVI’s support for health systems strengthening to build upon the infrastructure established for the

de l’Alliance en mai 2007. Tous les nouveaux vaccins proposés aux pays devront reposer sur un cofinancement national.⁷ Le risque de voir influencer la définition des priorités en raison des montants en jeu a été reconnu, mais l’Alliance a souligné le caractère fondamental du mandat de l’OMS en matière de fixation de normes et d’élaboration des politiques pour aider à définir la teneur des politiques d’investissement futures de l’Alliance.

Le Groupe d’experts a appelé l’attention sur l’importance qu’il y a à coordonner les grands axes de la stratégie fondamentale de l’Alliance (systèmes de santé, nouveaux vaccins et financement à long terme) pour garantir un appui cohérent. Certains se sont inquiétés de la disponibilité et de la qualité des données sur la couverture et des répercussions que ces éléments peuvent avoir sur la justification des investissements.

Priorités régionales et principaux problèmes sur le plan de la politique générale et de la mise en œuvre

Les Régions de l’Afrique, de la Méditerranée orientale et de l’Asie du Sud-Est ont présenté des rapports.

Région africaine

Le rapport a souligné les progrès accomplis en matière de couverture par le DTC3 entre 2005 et 2006, en particulier dans les pays à forte proportion d’enfants non vaccinés, comme l’Ethiopie, le Nigéria et la République démocratique du Congo. La couverture reste inférieure à 50% au Gabon et en Guinée équatoriale, mais ces pays ne sont pas très peuplés.

Des progrès ont été faits en matière d’éradication de la poliomyélite au Nigéria grâce à l’organisation de Journées de vaccination Plus et à l’utilisation du vaccin antipoliomyélique buccal monovalent (VPOm). On a par ailleurs enregistré des progrès remarquables au niveau régional en ce qui concerne la réduction de la mortalité rougeoleuse, même si c’est principalement le reflet des activités de vaccination supplémentaires, la couverture par la vaccination systématique restant faible. Des progrès appréciables ont été faits avec l’introduction des vaccins anti-Hep B et anti-Hib et l’on a établi des documents de stratégie portant sur une approche intégrée pour améliorer la survie de l’enfant. Une nouvelle initiative concernant l’achat de vaccins à travers la création d’un fonds de roulement analogue à celui de l’Organisation panaméricaine de la Santé est actuellement à l’étude.

Les 4 principaux problèmes auxquels est confrontée la région sont les suivants: i) concrétiser l’engagement politique par un financement réel des infrastructures et améliorer le suivi de la couverture; ii) traiter le problème des importations de cas de poliomyélite et maintenir une surveillance de qualité et une volonté politique en faveur de l’éradication de la poliomyélite; iii) transformer les stratégies en plan d’action relatifs à l’intégration de la vaccination et d’autres interventions; et iv) mettre à disposition en temps opportun des ressources et planifier les moyens logistiques et de communication pour assurer la réussite de ces efforts.

Le Groupe d’experts s’est dit préoccupé par les problèmes persistants que posent une faible couverture systématique et la dépendance croissante à l’égard des approches reposant sur les infrastructures mises en place pour l’éradication de la poliomyélite, ce qui n’est pas une solution à long terme. La Région devrait se montrer plus imaginative en ce qui concerne l’utilisation de l’appui de l’Alliance au renforcement des systèmes

⁷ See No 1/2, 2007, pp 1–16.

⁷ Voir N° 1/2, 2007, pp. 1-16.

polio eradication initiative, to strengthen routine immunization and to deliver an integrated package of interventions.

Eastern Mediterranean Region

Despite there being a number of countries in conflict, progress has been made towards achieving each of the GIVS goals. Coverage has increased in recent years, with impressive results of the reaching every district (RED) approach in priority countries. Work is ongoing to expand the benefits of immunization beyond infancy, and in harmonizing schedules, especially for older age groups. There is good progress with the introduction of Hep B and Hib vaccines into routine immunization schedules. Regional surveillance networks for invasive bacterial infections and rotavirus diarrhoea are now established. There is also good progress towards the goals of reducing measles mortality. However, measles outbreaks continue to be reported, despite high vaccination coverage; 14–49% of cases occur in vaccinated children.

SAGE expressed concern about the recurring outbreaks of measles, despite high coverage, and the fact that a substantial proportion of cases was occurring in the age groups 5–9 years, and asked that reasons for it to be identified if possible and strategies planned to combat the problem. SAGE noted that several countries had not yet introduced Hib vaccine, despite there being a regional target for all countries to introduce the vaccine by 2010. It was also recognized that the very low coverage with routine immunization in the countries in conflict would be an obstacle to achieving this goal.

South-East Asia Region

The region has four priorities: (i) stopping polio transmission in India; (ii) improving the stagnant routine immunization coverage in the region; (iii) introducing new vaccines; and (iv) accelerating activities to control measles. Although there have been setbacks to polio eradication efforts in India, there is optimism that it is possible to stop transmission, which is mainly localized to 2 states. This optimism is based on the strong political commitment of the Indian government coupled with substantial allocation of funds, and an approach that uses repeated national immunization days (NIDs) coupled with the use of mOPV in high-risk areas in an effort to bridge the immunity gap.

Low routine immunization coverage in India is the main reason for stagnation of regional DTP3 coverage. Even within India, the problem is localized to a few states, albeit the most populous ones. The government has substantially increased its funding for the national rural health mission, of which immunization is a key component. This, in addition to the use of CHDs, can potentially make an impact on routine coverage. In addition, efforts are ongoing to strengthen monitoring and reduce the wide divide between reported and actual coverage.

Although an increasing number of children in the region are being reached through measles SIAs, there are no firm plans to provide a second opportunity with measles vaccine in India. Competing priorities are a reason for

de santé pour développer l'infrastructure établie dans le cadre de l'initiative pour l'éradication de la poliomyélite afin de renforcer la vaccination systématique et pour fournir un ensemble intégré d'interventions.

Région de la Méditerranée orientale

Bien que comptant plusieurs pays en conflit, la région a réalisé des progrès sur la voie de la réalisation de chacun des objectifs de la stratégie GIVS. La couverture a augmenté ces dernières années, et l'approche Atteindre tous les districts (RED) a même donné des résultats impressionnants dans les pays considérés comme prioritaires. Des activités sont en cours pour élargir les avantages de la vaccination à d'autres groupes que les nouveaux et harmoniser les calendriers, notamment pour les groupes d'âge plus âgés. L'introduction des vaccins anti-Hep B et anti-Hib dans les calendriers de vaccination systématique progresse. Les réseaux de surveillance régionaux des infections bactériennes invasives et des diarrhées à rotavirus ont été mis en place. Des progrès appréciables ont également été faits en ce qui concerne la réduction de la mortalité par rougeole. Toutefois, des flambées de rougeole continuent d'être signalées malgré une couverture vaccinale élevée; 14 à 49% des cas surviennent chez des enfants vaccinés.

Le Groupe d'experts s'est dit préoccupé par les flambées de rougeole à répétition malgré une couverture élevée et le fait qu'une proportion importante des cas surviennent dans le groupe d'âge 5-9 ans et a demandé que l'on en détermine si possible les raisons et que l'on élabore des stratégies pour combattre le problème. Il a noté que plusieurs pays n'avaient toujours pas mis en place la vaccination anti-Hib bien qu'une cible régionale ait été fixée pour que tous les pays aient introduit cette vaccination d'ici 2010. Il a été également reconnu que la très faible couverture par la vaccination systématique dans les pays en conflit constituait un obstacle à la réalisation de cet objectif.

Région de l'Asie du Sud-Est

La Région s'est fixé quatre priorités: i) stopper la transmission de la poliomyélite en Inde; ii) améliorer la couverture par la vaccination systématique qui stagne dans la région; iii) introduire de nouveaux vaccins; et iv) accélérer les activités de lutte antirougeoleuse. Bien qu'il y ait eu des revers en matière d'éradication de la poliomyélite en Inde, on espère encore pouvoir stopper la transmission, désormais limitée à 2 Etats. Cet optimisme s'explique par une forte volonté politique du Gouvernement indien, jointe à l'allocation de fonds substantiels et à une approche qui allie des journées nationales de vaccination (JNV) répétées et l'utilisation du VPOm dans les zones à haut risque dans un effort pour combler les écarts qui subsistent en matière d'immunité.

La faible couverture vaccinale en Inde est la principale raison qui explique la stagnation de la couverture régionale par le DTC3. En Inde-même, le problème est circonscrit à quelques Etats, même s'il s'agit des plus peuplés. Le Gouvernement a largement accru son financement en faveur de la mission nationale pour la santé rurale, dont la vaccination est un élément clé. Cela, joint à l'organisation de journées de la santé de l'enfant risque d'avoir des répercussions favorables sur la couverture par la vaccination systématique. En outre, des efforts sont faits pour renforcer la surveillance et réduire l'écart important entre couverture notifiée et couverture réelle.

Bien qu'un nombre croissant d'enfants de la Région soient vaccinés à l'occasion des activités de vaccination supplémentaire contre la rougeole, il n'est pas prévu d'offrir une deuxième chance de vaccination antirougeoleuse en Inde. Des priorités concurrentes

the hesitancy in conducting SIAs; however, a start has been made by enhancing surveillance capacity in some Indian states.

Most countries in the region have introduced Hep B vaccine, but the delay in expansion to include remaining states in India is of concern. Many countries in the region have given higher priority to Japanese encephalitis (JE) vaccine than to Hib, and several countries in the regions are now offering JE vaccine, either nationwide or in limited campaigns.

The main challenges in the region are related to managerial and systems issues rather than to technical issues, and to competing priorities, conflict and political turmoil. There is an urgent need to strengthen central capacity to manage huge programmes, especially in India.

SAGE noted the managerial and systems issues, including the high turnover of staff from the Expanded Programme on Immunization (EPI), which has contributed to the low coverage in large countries, particularly India. SAGE also noted the lack of emphasis on integration of other interventions with immunization in the region and encouraged the region to address this area. It expressed concern about the failure to hold regional TCG meetings during the past year. The persistent difference between reported coverage and coverage estimated through surveys in India was disturbing, although the recognition and acceptance of this problem by the Government of India was a positive sign.

SAGE recognized the difficulties in covering a wide range of issues in a single regional session. It recommended that future presentations should focus on selected issues and that the theme for the regional presentations for the next SAGE meeting be immunization monitoring and data quality.

Global Advisory Committee on Vaccine Safety

SAGE noted the revised recommendations made by the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) on bacille Calmette–Guérin (BCG) vaccination in children infected with the human immunodeficiency virus (HIV) and the evidence that had led to the change in recommendations.

SAGE agreed that the BCG position paper should be updated to reflect this change and provide guidance to national policy-making bodies, recognizing the complexity of the decision-making process and the lack of information as well as the necessary infrastructure to perform adequate risk assessment in individual children.

SAGE recommended that the guidance statement presented at the meeting be suitably revised, based on the discussion and comments at the meeting, and in collaboration with the WHO departments responsible for HIV and tuberculosis. As a result, revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection endorsed by SAGE are published as a companion document to this report.⁸

expliquent que l'on hésite à organiser des AVS et pourtant le renforcement des capacités de surveillance dans certains Etats indiens prouve que les choses ont commencé à bouger.

La plupart des pays de la Région ont introduit le vaccin anti-Hep B mais les retards pris dans l'élargissement de cette vaccination aux Etats indiens restants est préoccupant. De nombreux pays de la Région ont accordé un rang plus élevé de priorité à la vaccination contre l'encéphalite japonaise qu'à la vaccination anti-Hib et plusieurs pays proposent désormais le vaccin contre l'encéphalite japonaise soit au niveau national soit à l'occasion de campagnes limitées.

Les principaux problèmes à résoudre dans la Région sont des problèmes gestionnaires ou liés au système plutôt que d'ordre technique ou dus à des priorités concurrentes, aux conflits ou à l'instabilité politique. Il existe un besoin urgent de renforcer les capacités centrales de gestion de programmes très vastes, surtout en Inde.

Le Groupe d'experts a pris note des problèmes gestionnaires et systémiques, notamment le fort taux de rotation du personnel du Programme élargi de vaccination (PEV), qui a contribué à la faible couverture dans les grands pays, l'Inde en particulier. Il a également constaté que l'on n'insiste pas beaucoup sur l'intégration de la vaccination et d'autres activités dans la Région et l'a encouragée à y remédier. Il s'est dit inquiet qu'une réunion régionale du TCG n'ait pas pu être organisée au cours de l'année écoulée. L'écart persistant entre la couverture notifiée et la couverture estimée à travers des enquêtes en Inde est préoccupant, même si le fait que le Gouvernement indien ait pris conscience de ce problème est un signe positif.

Le Groupe d'experts a reconnu qu'il était difficile de couvrir un large éventail de questions lors d'une seule session régionale. Il a recommandé qu'à l'avenir, les exposés soient axés sur un nombre restreint de problèmes et que le thème des présentations régionales à la prochaine réunion du SAGE soit la surveillance de la vaccination et la qualité des données.

Comité consultatif mondial sur la Sécurité vaccinale

Le SAGE a noté les recommandations révisées du Comité consultatif mondial sur la Sécurité vaccinale (GACVS) concernant la vaccination par le bacille de Calmette–Guérin (BCG) chez les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les données qui ont entraîné une modification des recommandations.

Il a estimé que la note d'information sur le BCG devait être actualisée pour tenir compte de cette modification et fournir des directives aux organismes nationaux chargés de l'élaboration des politiques, en tenant compte de la complexité du processus décisionnel et du manque d'informations ainsi que de l'infrastructure nécessaire pour effectuer une évaluation adéquate des risques chez chaque enfant.

Le Groupe d'experts a recommandé que la déclaration d'orientation présentée à la réunion soit révisée en conséquence sur la base du débat et des observations qui ont eu lieu à la réunion et en collaboration avec les départements OMS chargés du VIH et de la tuberculose. En conséquence, les recommandations révisées concernant la vaccination par le BCG des nourrissons exposés à l'infection par le VIH entérinées par le SAGE sont publiées dans un document qui accompagne le présent rapport.⁸

⁸ See No. 21, pp. 193–196.

⁸ Voir N° 21, pp. 193-196.

Poliomyelitis eradication

SAGE was presented with the outcomes of the Urgent Stakeholder Consultation on Polio Eradication, called by the Director-General of WHO on 28 February 2007, to examine the case for finishing polio eradication and revitalizing stakeholder capacity to address the challenges. The meeting had reviewed the technical and operational feasibility of polio eradication. Afghanistan, India, Nigeria and Pakistan reported on the strategies that are being implemented to address their country's unique challenges. Heads of State of 3 of the 4 countries had sent their personal envoys to the meeting, signalling a new level of engagement.

An independent analysis was presented to SAGE that supported the humanitarian and economic case for investing heavily to finish eradication. The study, published in the *Lancet*, showed that polio "control" would cost more over a 20-year period in human and financial terms than achieving eradication. Milestones to measure progress towards polio eradication were presented and discussed. These will be further refined ahead of presenting the Case for Finishing Polio Eradication to donors to facilitate the mobilization of resources urgently needed to ensure countries can carry out planned immunization and surveillance activities.

SAGE welcomed the Director-General's initiative in bringing together representatives of the 4 polio-endemic countries, key donors, political organizations and the spearheading partners of the Polio Eradication Initiative, and welcomed her resolve to foster the fresh surge of commitment needed to complete polio eradication. SAGE expressed its significant concern about the risk posed by the US\$ 575 million funding gap for 2007–2008 and emphasized that experience has demonstrated that the failure to hold the required funding can be expected to result in both delays to polio eradication and increased costs. Previous experience has shown the damaging effect of resource restrictions, forcing changes to recommended strategies and thereby failing to permit appropriate activities. Indeed, at this late stage of the Global Polio Eradication Initiative, such delays and increased costs would imperil the entire 20-year eradication effort as well as related gains in routine childhood immunization, global surveillance capacity for communicable diseases and other child survival and international health activities. Addressing this funding gap is a matter that SAGE believes to be of the highest importance. In this respect, SAGE appreciated that 2 of the 4 endemic countries – India and Pakistan – had demonstrated global accountability and taken government ownership by committing US\$ 400 million towards polio eradication work.

Engaging on components of a WHO research strategy

SAGE was informed of a consultation process to define a WHO-wide research strategy, as requested by the 120th Executive Board. This strategy will define the WHO emphasis on health research with due consideration to the major public health challenges, the global research landscape and the Organization's specific strengths; it will also lay out strategies for the use of knowledge and management of research within WHO. The strategy

L'éradication de la poliomyélite

Le Groupe d'experts a été informé des résultats de la consultation d'urgence des partenaires de l'éradication de la poliomyélite convoquée par le Directeur général de l'OMS le 28 février 2007 pour examiner l'argumentation en faveur de l'éradication de la poliomyélite menée à son terme et d'une revitalisation des capacités des partenaires de résoudre les problèmes. La réunion a examiné la faisabilité technique et opérationnelle de l'éradication de la poliomyélite. L'Afghanistan, l'Inde, le Nigéria et le Pakistan ont rendu compte des stratégies mises en oeuvre pour résoudre les problèmes particuliers qui se posent chez eux. Les chefs d'Etat de 3 des 4 pays avaient envoyé leur représentant personnel à la réunion, marquant ainsi un niveau d'engagement jamais atteint.

Une analyse indépendante a été présentée au Groupe d'experts à l'appui des arguments humanitaires et économiques en faveur d'un investissement important pour achever l'éradication. L'étude, publiée dans le *Lancet* a montré que la «lutte» contre la poliomyélite coûterait davantage sur 20 ans en termes humains et financiers que l'éradication elle-même. Des jalons permettant de mesurer les progrès accomplis sur la voie de l'éradication de la poliomyélite ont été présentés et examinés. Ils seront encore affinés en vue de la présentation de l'argumentation en faveur de l'achèvement de l'éradication de la poliomyélite aux donateurs afin de faciliter la mobilisation de ressources nécessaires d'urgence pour permettre aux pays de mettre en oeuvre les activités de vaccination et de surveillance prévues.

Le SAGE s'est félicité de l'initiative prise par le Directeur général pour rassembler les représentants des 4 pays d'endémie, des donateurs importants, des organisations politiques et les principaux partenaires de l'initiative pour l'éradication de la poliomyélite, et salué sa détermination de favoriser un engagement renouvelé, nécessaire pour parachever l'éradication de la poliomyélite. Il s'est déclaré très préoccupé par le risque que présente le déficit de financement de US\$ 575 millions pour 2007-2008 et a souligné que l'expérience avait montré que le fait de ne pas détenir les fonds nécessaires risquait d'entraîner à la fois des retards dans l'éradication de la poliomyélite et une augmentation des coûts. L'expérience passée a montré des effets préjudiciables des restrictions de crédits, qui contraignent à opérer des changements dans les stratégies recommandées et empêchent donc de mettre en oeuvre les activités voulues. De fait, à ce stade avancé de l'initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite, de tels retards et augmentations de coûts mettraient en danger la totalité de l'effort d'éradication mené depuis 20 ans, ainsi que les avantages connexes en matière de vaccination systématique de l'enfant, de surveillance mondiale des maladies transmissibles et autres activités sanitaires internationales et liées à la survie de l'enfant. Le Groupe d'experts estime qu'il est de la plus haute importance de combler ce déficit de financement. A cet égard, il a apprécié que 2 des 4 pays d'endémie – l'Inde et le Pakistan – aient fait preuve de responsabilité et pris l'initiative d'engager US\$ 400 millions en faveur de l'éradication de la poliomyélite.

S'engager sur les éléments d'une stratégie de recherche OMS

Le Groupe d'experts a été informé de l'existence d'un processus de consultation visant à définir une stratégie de recherche à l'échelle de l'ensemble de l'OMS, tel que l'avait demandé à sa cent vingtième session le Conseil exécutif. Cette stratégie précisera l'accent mis par l'OMS sur la recherche en santé après mûre réflexion sur les principaux problèmes de santé publique, la situation de la recherche mondiale et les atouts spécifiques de l'Organisation; elle exposera également des modalités d'utilisation

will be developed through WHO external and internal consultation groups; the final strategy will be presented to the 62nd World Health Assembly. The Ministerial Summit on health research in Bamako in 2008 will inform this process.

Implications for research in relation to immunization were discussed. SAGE welcomed the effort of WHO to build a unified strategy for research, and expressed its appreciation for the connection of vaccine-related research to a broader agenda of strategic, operational and health systems research. The importance of research capacity strengthening especially in developing countries was explicitly mentioned. SAGE requested to remain updated on the work towards a WHO-wide research strategy, and to discuss the research emphasis within the field of immunization at its forthcoming meeting in November 2007.

Human papillomavirus vaccines

SAGE was updated on the global burden of cervical cancer and the relationship of human papillomaviruses (HPV) with cervical cancer and genital warts; data on the safety, efficacy and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine (types 6, 11, 16 and 18) now licensed in >70 countries, and of the bivalent vaccine (types 16 and 18) submitted for licensure in several countries; and on ongoing research on vaccine safety and efficacy, including alternative schedules, delivery costs and vaccine acceptability.

SAGE was also presented with information on vaccine cost-effectiveness and vaccine delivery options for young adolescents through school-based programmes, CHDs or vaccination weeks, including delivering HPV vaccine with other vaccines and health interventions; on the feasibility and acceptability of vaccine delivery overall and in subpopulations such as pregnant women and those infected by HIV; potential of monitoring vaccination through screening programmes; and ongoing and planned WHO regional consultations on vaccine introduction.

SAGE concluded from clinical trial evidence that introduction of vaccines is likely to bring great benefits worldwide and particularly to those developing countries where cervical cancer is a major cause of mortality and screening programmes are limited or absent. Vaccines may also provide important benefits in countries with screening programmes. Although data from clinical trials on vaccine safety and efficacy are convincing, data on the duration of protection after 5 years will not be available until ongoing trials extend follow up. Developing appropriate, effective strategies to deliver vaccine to young pre-adolescents is challenging but crucial, given the high incidence of HPV infection in sexually active young adults.

From a programmatic perspective, SAGE noted that: (i) hepatitis B vaccine introduction in Asia and Africa

des connaissances et de gestion de la recherche au sein de l'OMS. Cette stratégie sera élaborée par le biais de groupes consultatifs internes et externes à l'OMS; la stratégie finale sera présentée à la Soixante-Deuxième Assemblée mondiale de la Santé. Le Sommet ministériel sur la recherche en santé prévu à Bamako en 2008 contribuera à ce processus.

Les conséquences à en tirer pour la recherche liée à la vaccination ont été évoquées. Le Groupe d'experts a accueilli avec satisfaction l'effort consenti par l'OMS pour construire une stratégie de recherche unifiée et a félicité cette dernière pour avoir relié la recherche liée aux vaccins à un programme plus vaste de recherche stratégique, opérationnelle et sur les systèmes de santé. Il a été explicitement mentionné qu'il était important de renforcer le potentiel de recherche, surtout dans les pays en développement. Le Groupe d'experts a demandé que l'on continue de le tenir informé des derniers développements des travaux menés en vue de l'élaboration d'une stratégie de recherche à l'échelle de l'OMS et que l'on aborde la question des priorités de la recherche sur la vaccination lors de sa réunion à venir de novembre 2007.

Vaccins antipapillomavirus humains

Le Groupe d'experts a été informé des derniers développements concernant le fardeau mondial du cancer du col utérin et le rapport entre papillomavirus humains (PVH) et cancer du col ou condylome acuminé; les données relatives à l'innocuité, à l'efficacité et à l'immunogénicité du vaccin anti-PVH quadrivalent (types 6, 11, 16 et 18) qui a désormais reçu une autorisation de mise sur le marché dans plus de 70 pays et du vaccin bivalent (types 16 et 18) pour lequel une demande d'AMM a été soumise dans plusieurs pays; et les recherches en cours portant sur la sécurité et l'efficacité des vaccins, notamment sur d'autres calendriers de vaccination, les coûts de dispensation et l'acceptabilité des vaccins.

Il a également été informé du coût/efficacité des vaccins et des possibilités de distribution de ces derniers chez les jeunes adolescents par le biais de programmes de vaccination scolaire, des journées de la santé de l'enfant ou des semaines de vaccination, notamment de l'administration du vaccin anti-PVH en même temps que d'autres vaccins et interventions de santé; de la faisabilité et de l'acceptabilité de la fourniture de vaccins en général et dans les sous-populations à risque telles que les femmes enceintes ou les personnes infectées par le VIH; des possibilités de surveillance de la vaccination par le biais de programmes de dépistage; et des consultations régionales de l'OMS en cours et prévues portant sur l'introduction de vaccins.

Le Groupe d'experts a conclu d'après les données des essais cliniques que l'introduction de ces vaccins est susceptible d'avoir des retombées importantes partout dans le monde, et en particulier dans les pays en développement où le cancer du col utérin est une cause majeure de mortalité et où les programmes de dépistage sont limités ou absents. Ces vaccins pourraient également être très utiles dans les pays qui disposent de programmes de dépistage. Bien que les données des essais cliniques sur l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins soient convaincantes, celles concernant la durée de protection au-delà de 5 ans ne seront disponibles que lorsque les essais en cours disposeront d'un suivi suffisamment long. Le fait d'élaborer des stratégies appropriées et efficaces pour dispenser ce vaccin chez les jeunes préadolescents pose bien des problèmes, mais constitue une étape essentielle vu la forte incidence des infections à PVH chez les jeunes adultes sexuellement actifs.

Sur le plan programmatic, le SAGE a noté que: i) l'introduction du vaccin anti-hépatite B en Asie et en Afrique a mis en évidence

has demonstrated strong public demand for anti-cancer vaccines; (ii) HPV vaccine introduction could accelerate the GIVS to expand adolescent vaccination; (iii) successful young adolescent school-based campaigns and vaccination weeks in Latin America and Asia could expand to include HPV vaccines and inform adolescent immunization in other regions; (iv) vaccine introduction will require strong political as well as information, education and communication commitment; (v) vaccine introduction should be coordinated with school health programmes and provide opportunities to educate young people about pregnancy and prevention of sexually-transmitted infections including HIV; (vi) WHO could collaborate with the International Labour Organization about how to reach working adolescents; and that (vii) strategies to monitor vaccine impact on precancerous lesions and on cervical and other HPV-related cancers are required but would require development in many countries.

SAGE noted that the current high price of vaccines is a major barrier to their introduction. In this respect, the willingness of industry to share data and to accelerate affordability and access are encouraging. Demand and supply must be matched to meet the needs of developing countries and financing capacity. Technology transfer that allows vaccine manufacturing in developing countries may help lower prices and improve access. WHO should monitor vaccine candidates suitable for manufacture in developing countries and simplified schedules that could increase future vaccine uptake.

SAGE acknowledged the ongoing work by a number of agencies to inform and support developing countries as they consider HPV vaccine introduction. The committee recommended that the WHO Secretariat, potentially assisted by SAGE members, accelerate the regional consultation process to assess political will, acceptability, feasibility and introduction challenges and opportunities. SAGE moreover requested that Regional TCGs be involved in these activities. IVB's HPV Expert Advisory Group, in collaboration with WHO's experts from relevant departments, should review evidence for a future WHO HPV vaccine position paper and identify outstanding questions about safety, efficacy and delivery, with a view to presenting this to SAGE for future consideration. SAGE urged the completion of ongoing research in HIV-infected individuals, on prolonged (including yearly) intervals between doses, demonstration projects on delivery methods, and cost-effectiveness studies of vaccinating young adolescents and older "catch-up" populations in low- and medium-income countries. The committee also urged new research on the feasibility and effectiveness of simplified schedules such as 2-dose schedules or infant/young child dosing to assess initial and sustained immunogenicity. SAGE called for development of a plan for resource mobilization for the introduction of vaccines in developing countries. It recommended that decision-makers at all levels should collaborate closely with immunization, cancer, child, adolescent and reproductive health programmes and interventions

la forte demande du public pour des vaccins anticancer; ii) l'introduction du vaccin anti-PVH pourrait permettre d'accélérer l'extension de la vaccination aux adolescents dans le cadre de la stratégie «La vaccination dans le monde: vision et stratégie 2006-2015»; iii) les campagnes scolaires ciblant les jeunes adolescents et les semaines de vaccination couronnées de succès en Amérique latine et en Asie pourraient être élargies afin de comprendre les vaccins anti-PVH et servir de base à la vaccination des adolescents dans d'autres régions; iv) l'introduction des vaccins nécessitera un fort engagement sur divers plans: politique, information, éducation et communication; v) l'introduction des vaccins doit être coordonnée avec les programmes de santé scolaire et offrir des occasions d'informer les jeunes en matière de grossesse et de prévention des infections sexuellement transmissibles, y compris l'infection à VIH; vi) l'OMS pourrait collaborer avec l'Organisation internationale du Travail pour savoir par quel biais atteindre les adolescents qui travaillent; et enfin que vii) des stratégies pour surveiller les effets du vaccin sur les lésions précancéreuses et sur le cancer du col et autres cancers liés au PVH sont nécessaires, mais devront être développées dans de nombreux pays.

Le Groupe d'experts a constaté que le prix actuellement élevé des vaccins constitue un obstacle majeur à leur introduction. A cet égard, la volonté de l'industrie de mettre en commun les données et d'accélérer les efforts en vue de les rendre généralement accessibles à un prix abordable est encourageante. Il faut faire correspondre l'offre à la demande pour répondre aux besoins des pays en développement et aux capacités de financement. Le transfert de technologie qui permet la fabrication de vaccins dans les pays en développement peut aider à abaisser les prix et à améliorer l'accès. L'OMS devrait suivre de près les vaccins candidats susceptibles d'être fabriqués dans les pays en développement et l'évolution des calendriers d'administration simplifiés qui permettraient d'accroître l'utilisation future du vaccin.

Le SAGE a salué les travaux actuellement menés par un certain nombre d'organismes afin d'informer et de soutenir les pays en développement qui envisagent l'introduction du vaccin anti-PVH. Le Comité a recommandé que le Secrétariat de l'OMS, potentiellement assisté par des membres du SAGE, accélère le processus de consultation régionale visant à évaluer la volonté politique, l'acceptabilité, la faisabilité, ainsi que les difficultés et les possibilités d'introduction de ce vaccin. Le SAGE a en outre demandé que les Groupes consultatifs techniques régionaux participent à ces activités. Le Groupe consultatif d'experts du PVH d'IVB, en collaboration avec les experts de l'OMS des Départements concernés, devrait faire le point sur la question en vue de la publication future d'un article sur la position de l'OMS concernant le vaccin anti-PVH et d'identifier les questions qui subsistent concernant leur sécurité, leur efficacité et la manière dont ils sont dispensés, dans l'intention de le présenter au SAGE pour un examen futur. Ce dernier a demandé que les recherches en cours soient rapidement menées à leur terme chez des sujets infectés par le VIH, sur les intervalles prolongés (y compris annuels) d'administration entre les doses, les projets de démonstration sur les méthodes d'administration, et les études de coût/efficacité de la vaccination des jeunes adolescents et des populations plus âgées («rattrapage») dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Le Comité a également instamment prié que soient menées de nouvelles recherches sur la faisabilité et l'efficacité de calendriers simplifiés, par exemple en 2 doses, ou de l'administration à des nourrissons/jeunes enfants, afin d'évaluer l'immunogénicité initiale et au cours du temps. Le SAGE a lancé un appel pour que l'on élabore un plan de mobilisation des ressources pour l'introduction des vaccins dans les pays en développement.

to ensure that vaccine introduction is integrated into comprehensive cervical cancer control programmes that include screening.

Optimization of immunization schedules

As requested at its November 2006 meeting, SAGE was presented with further analysis conducted by the London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK on the timing of vaccination in the developing world based on data collected from demographic health surveys in 55 countries. The median age for BCG vaccination is 1.2 months (for 25% of children vaccinated, BCG is administered after 2.8 months). Timeliness of vaccination for a given country can change between survey years. Factors that correlate with timeliness at country level are difficult to identify. Within countries, factors related to timeliness of vaccination include rurality, birth order, age of child/mother, mother's education and place of delivery.

Rotavirus vaccination should be started before 12 weeks of age. If it is scheduled to be given at the same time as DTP/OPV vaccination, since a substantial proportion of children start their routine vaccinations after 12 weeks, which is later than the recommended starting age for rotavirus vaccination, rotavirus vaccination will reach a higher coverage in countries that adhere to the recommended immunization schedule. As an example, according to current timing of routine vaccinations in Bolivia, rotavirus vaccination would be expected to result in only a 34% reduction rotavirus disease compared with 60% if routine vaccination was given on time. The current rotavirus immunization schedule represents an opportunity to improve the timeliness of routine vaccination.

The SAGE subgroup on immunization schedules for conjugate vaccines had discussed the concept paper on *Optimizing the use of conjugate vaccines*. Safe, effective conjugate vaccines exist that offer protection against *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*, with more vaccines under development. For the corresponding diseases, large-scale international initiatives have been implemented to expand access to these vaccines in developing countries. For the 3 types of conjugate vaccines, "optimal" schedules have not been defined. Moreover, these vaccines induce herd immunity through reduction of nasopharyngeal carriage and transmission. The public health benefits of indirect protection may outweigh those of direct protection, and this factor should be taken into consideration in the design of immunization schedules.

The concept paper aims to review the available evidence on the immunogenicity, effectiveness and impact of Hib, meningococcal and pneumococcal conjugate vaccines for a range of vaccine schedules; to identify the strengths and weaknesses of this evidence; and to highlight areas where further studies may be of value. The following 8 conclusions were presented to SAGE:

Il a recommandé qu'à tous les échelons les décideurs collaborent étroitement avec les programmes et interventions portant sur la vaccination, le cancer, les enfants, les adolescents et la santé génésique, pour veiller à ce que l'introduction des vaccins soit intégrée dans des programmes complets de lutte contre le cancer du col utérin comprenant son dépistage.

Optimisation des calendriers de vaccination

Comme le Groupe d'experts l'avait demandé lors de sa réunion de novembre 2006, l'analyse approfondie menée par la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, Londres (Royaume-Uni), sur les calendriers de vaccination appliqués dans le monde en développement, établis à partir de données recueillies dans des enquêtes démographiques et sanitaires effectuées dans 55 pays, lui a été présentée. L'âge médian de la vaccination par le BCG est de 1,2 mois (pour 25% des enfants vaccinés, le BCG est administré au-delà de 2,8 mois). Pour un pays donné, le respect du calendrier de vaccination peut varier selon l'année où l'enquête a été effectuée. Il est difficile d'identifier des facteurs qui soient corrélés avec le respect de ce calendrier à l'échelle des pays. Dans les pays, les facteurs qui sont liés au respect du calendrier de vaccination sont les suivants: ruralité, rang de naissance, âge de l'enfant/de la mère, niveau d'instruction de la mère et lieu de vaccination.

La vaccination antirotavirus doit être démarrée avant que l'enfant n'ait atteint les 12 semaines. Si elle est programmée pour être administrée en même temps que le DTC/VPO, étant donné qu'une proportion non négligeable d'enfants commencent les vaccinations systématiques après 12 semaines, c'est-à-dire au-delà de la date recommandée pour la vaccination antirotavirus, cette dernière atteindra une couverture plus élevée dans les pays qui respectent strictement le calendrier de vaccination recommandé. Par exemple, avec le calendrier actuel des vaccinations systématiques en Bolivie, la vaccination antirotavirus ne devrait entraîner qu'une diminution de 34% des infections à rotavirus, contre 60% si la vaccination de routine était administrée à temps. Le calendrier actuel de vaccination antirotavirus représente donc une occasion d'améliorer la ponctualité d'administration des vaccins du PEV.

Le sous-groupe du SAGE chargé des calendriers de vaccination des vaccins conjugués a examiné le document analytique sur l'optimisation de l'utilisation des vaccins conjugués. Il existe des vaccins conjugués sûrs et efficaces qui offrent une protection contre *Haemophilus influenzae* du type b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, d'autres vaccins étant à l'étude. Des initiatives internationales ont été mises en œuvre à grande échelle pour les maladies correspondantes, qui visent à élargir l'accès aux vaccins dans les pays en développement. Aucun calendrier «optimal» n'a été précisé pour ces 3 types de vaccins conjugués. De plus, ces vaccins provoquent un phénomène d'immunité collective en réduisant le portage nasopharyngé et la transmission. Les avantages pour la santé publique d'une protection indirecte peuvent l'emporter sur ceux d'une protection directe et il faut prendre en considération ce facteur lors de la conception des calendriers vaccinaux.

Le document analytique vise à examiner les éléments disponibles sur l'immunogénicité, l'efficacité et les effets des vaccins conjugués anti-Hib, antiméningococciques et antipneumococciques pour toute une série de calendriers; à recenser les points forts et les points faibles de ces éléments; et à souligner les domaines dans lesquels des études complémentaires peuvent être intéressantes. Les 8 conclusions qui suivent ont été présentées au Groupe d'experts:

1. There is good evidence that currently licensed vaccines are safe and effective, but only limited variations in vaccine schedules have been used in efficacy trials; more information is becoming available from immunogenicity and effectiveness studies;
2. There is strong evidence that conjugate vaccines reduce carriage. This includes evidence from randomized clinical trials, pre- and post-implementation carriage studies and changes in attack rate in unvaccinated individuals. The impact of new vaccines (e.g. MenA) is not currently known. Better understanding of carriage epidemiology is very important;
3. The number of doses required in primary vaccination schedules is not completely understood. Some evidence suggests that 2 doses in infancy are likely to be as good as 3 doses, although for pneumococcal conjugate vaccines there may be differences in immunogenicity for some serotypes. There is also some evidence for MenC and PCV vaccines that the antibody titres following a booster dose are higher after a single dose in infancy compared with 2 or 3 doses. Randomized controlled trials with head-to-head comparisons of the various schedules are needed;
4. In industrialized countries, there appears to be a need for an additional dose later in life to maintain direct protection, but the role of a later dose (>9 months) is not clear in developing countries;
5. Catch-up campaigns have contributed to more rapid disease control and greater indirect effects. The evidence for this is good for MenC but not currently clear for PCV. In addition, there is no evidence from developing countries, and knowledge on carriage and disease is required to target appropriate ages;
6. The duration of protection against carriage and disease is not clear at present and appears to vary by age. Moreover, there is limited follow-up data, especially for PCV, and long-term correlates of protection or correlates against carriage are not defined;
7. There is evidence for serotype replacement only for *S. pneumoniae*, but the magnitude of replacement disease is not clear;
8. Interactions with other vaccines are currently unpredictable, both for combination and concomitant administration. This outlines the need to test "real-life" schedules. Caution is therefore required in extrapolating results between settings, because of differences in epidemiology, concomitant vaccine administration, as well as recommended versus real-life schedules.

The cost and programmatic feasibility of different schedules are important but were beyond the scope of the concept paper.

Lack of consideration of the indirect effects clearly led in the past to underestimations of the cost-effectiveness of vaccine interventions (e.g. experience with the pneumococcal conjugate vaccine in the USA). Finding ways to take these into account for recommending

1. Tout porte à croire que les vaccins actuellement autorisés sur le marché sont sûrs et efficaces, mais seules des variations limitées des calendriers d'administration ont été appliquées dans les essais d'efficacité; davantage d'informations sont progressivement disponibles à partir des études d'immunogénicité et d'efficacité.
2. Tout porte à croire que les vaccins conjugués réduisent le portage. Les éléments en ce sens proviennent d'essais cliniques randomisés, des études sur le portage avant et après la mise en oeuvre de la vaccination et des modifications des taux d'atteinte chez les sujets non vaccinés. Les effets des nouveaux vaccins (par exemple antiméningocoque A) ne sont pas actuellement connus. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie du portage serait très importante.
3. Le nombre de doses nécessaires pour les calendriers de primovaccination n'est pas complètement arrêté. Certains éléments laissent à penser que 2 doses au cours de la petite enfance seraient susceptibles d'être aussi bénéfiques que 3 doses, bien que, pour les vaccins antipneumococques conjugués, il semble y avoir des différences d'immunogénicité pour certains sérotypes. Il semblerait également que, pour les vaccins antiméningocoques C et antipneumococques, les titres d'anticorps à la suite d'une dose de rappel soient plus élevés lorsqu'il y a eu administration d'une dose unique au cours de la petite enfance plutôt que 2 ou 3 doses. Des essais contrôlés randomisés avec comparaison directe des divers calendriers sont nécessaires.
4. Dans les pays industrialisés, il semble qu'on ait besoin d'une dose supplémentaire administrée à un âge plus avancé pour conserver une protection directe, mais le rôle d'une telle dose (>9 mois) n'est pas établi dans les pays en développement.
5. Des campagnes de vaccination de rattrapage ont permis de lutter plus rapidement contre la maladie et d'obtenir davantage d'effets indirects. Les éléments en ce sens sont attestés pour le vaccin antiméningocoque C, mais ne sont actuellement pas établis pour le vaccin antipneumococcique. De plus, on ne dispose d'aucune donnée pour les pays en développement, et une meilleure connaissance du portage et de la maladie est nécessaire pour pouvoir cibler les âges appropriés.
6. La durée de protection contre le portage et contre la maladie n'est actuellement pas bien connue et semble varier en fonction de l'âge. En outre, on dispose de données limitées concernant le suivi, surtout pour le vaccin antipneumococcique, et les indicateurs à long terme de la protection ou les indicateurs de l'absence du portage ne sont pas précisés.
7. Il n'y a des signes de remplacement des sérotypes que pour *S. pneumoniae*, mais l'importance de la maladie qui en résulte est mal connue.
8. Les interactions avec d'autres vaccins ne sont actuellement pas prévisibles, qu'il s'agisse d'une administration associée ou concomitante. Cela souligne la nécessité de tester les calendriers dans la réalité. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on extrapole les résultats d'une situation à une autre, à cause des différences qui peuvent exister dans l'épidémiologie de la maladie, l'administration concomitante d'autres vaccins et dans les calendriers recommandés ou appliqués.

Le coût et la faisabilité programmatique des différents calendriers sont importants, mais n'entraient pas dans le champ couvert par le document de réflexion.

Le fait de n'avoir pas pris en compte les effets indirects a nettement conduit dans le passé à sous-estimer le coût/efficacité des interventions vaccinales (par exemple dans l'expérience du vaccin antipneumococcique conjugué aux Etats-Unis). Il serait très intéressant de trouver des moyens de les prendre en compte

immunization schedules would be of high interest. Caution should be exerted in clearly defining end-points when assessing vaccines (e.g. immunogenicity, efficacy or effectiveness), and in considering trade-offs carefully when reducing schedules. Once finalized, the concept paper will be shared with SAGE and then adapted for a peer-reviewed publication.

SAGE endorsed continuing work in the related research areas, with refinement of the research agenda undertaken by the research component of IVB, under the oversight of the research advisory bodies of WHO. SAGE asked to be kept informed of progress and results.

SAGE also encouraged WHO to further address the public health value of immunization strategies optimizing the cost-effectiveness of interventions for populations compared with individuals.

Stockpiling H5N1 influenza vaccine and establishing a mechanism for providing access to a pandemic vaccine for developing countries without influenza vaccine manufacturing capacity

The WHO Director-General requested SAGE to advise whether WHO should constitute an international stockpile of H5N1 influenza vaccine and establish purchasing mechanisms to obtain influenza pandemic vaccine for resource-constrained countries to use after WHO has declared the onset of an influenza pandemic.

WHO's global survey, *Mapping the landscape*, on the current use and possible future uptake of seasonal trivalent influenza vaccine, requested countries to indicate if they would require financial assistance for the purchase of pandemic vaccine. The analysis of the survey indicated that an estimated 350 million doses of monovalent pandemic vaccine would need to be financed by the international community for those low- and middle-income countries without influenza vaccine production that participated in the survey.⁹

SAGE was presented with a summary of available scientific evidence, which suggests that some of the current H5N1 vaccine prototypes induce potentially protective immune responses in ferrets against viruses from other H5N1 clades and therefore might offer homologous and heterologous protection in people. SAGE was also presented with an overview on the key regulatory issues relevant to stockpiling of H5N1 vaccine.

SAGE considered the potential risks linked to the use of stockpiled H5N1 vaccines, including potential adverse effects, and indicated a need to study the use of such vaccine in children. SAGE was also informed of the necessity of a stability testing programme to monitor potency of the vaccines throughout the stockpiling period. SAGE recommended that, if stockpiled H5N1 influenza vaccine were used in the pre-pandemic

pour recommander des calendriers de vaccination. La prudence est de rigueur pour définir clairement ce qu'on va évaluer dans les vaccins (par exemple l'immunogénicité ou l'efficacité) et peser soigneusement le pour et le contre lorsqu'on réduit le nombre de doses. Une fois finalisé, le document de réflexion sera communiqué au Groupe d'experts, puis adapté en vue d'une publication évaluée par des pairs.

Le SAGE a approuvé la poursuite des travaux dans les domaines de recherche connexes, le programme de recherche entrepris par la composante recherche d'IVB devant être affiné sous la supervision des organes consultatifs de l'OMS. Il a demandé à être tenu informé de leur état d'avancement et des résultats obtenus.

Il a également encouragé l'OMS à examiner plus avant l'intérêt que présentent sur le plan de la santé publique des stratégies de vaccination optimisant le coût/efficacité des interventions pour les populations plutôt que pour les individus.

La constitution de stocks de vaccin contre la grippe H5N1 et la mise en place d'un mécanisme permettant aux pays en développement qui ne sont pas dotés d'une capacité de fabrication des vaccins antigrippaux d'avoir accès à un vaccin antipandémie

Le Directeur général de l'OMS a demandé au Groupe d'experts de se prononcer sur le fait que l'OMS doive ou non constituer un stock international de vaccin contre la grippe H5N1 et mettre en place des mécanismes d'achat pour que les pays dont les ressources sont limitées puissent obtenir un vaccin antipandémie à utiliser dès que l'OMS aura annoncé le début d'une pandémie de grippe.

L'enquête mondiale de l'OMS intitulée *Mapping the landscape*, sur l'utilisation actuelle et l'éventuelle utilisation future du vaccin trivalent contre la grippe saisonnière, demandait aux pays d'indiquer s'ils auraient besoin d'une assistance financière pour l'achat du vaccin antipandémie. L'analyse de l'enquête a indiqué que près de 350 millions de doses de vaccin antipandémie monovalent devraient être financées par la communauté internationale pour les pays à revenu faible et intermédiaire dépourvus de tout moyen de production du vaccin antigrippal qui ont participé à l'enquête.⁹

Un résumé des données scientifiques disponibles a été présenté au Groupe d'experts qui laisse à penser que certains des prototypes actuels de vaccin anti-H5N1 induisent chez le furet des réponses immunitaires potentiellement protectrices contre des virus d'autres clades H5N1 et pourraient par conséquent offrir une protection homologue et hétérologue aux gens. Une vue d'ensemble des grandes questions d'ordre réglementaire s'appliquant au stockage d'un vaccin anti-H5N1 a également été présentée au Groupe d'experts.

Celui-ci a examiné les risques potentiels liés à l'utilisation des vaccins anti-H5N1 ainsi stockés, y compris leurs éventuels effets indésirables, et indiqué la nécessité d'étudier leur utilisation chez l'enfant. Il a également été informé de la nécessité d'un programme permettant de tester la stabilité de ces vaccins afin de contrôler leur activité pendant toute la période de stockage. Il a recommandé que, si le vaccin contre la grippe H5N1 stocké était utilisé au cours de la période pré-pandémique, il faudrait recueillir

⁹ Based on the preliminary analysis of data provided by 59 countries that indicated a required quantity of influenza pandemic vaccine and specified a need for financial assistance to purchase them. An additional 28 countries indicated that they would require financial support to purchase influenza pandemic vaccine but did not specify the required number of doses.

⁹ D'après l'analyse préliminaire des données fournies par 59 pays qui ont indiqué la quantité requise de vaccin contre la grippe pandémique et précisé qu'ils avaient besoin d'une assistance financière pour les acheter. Vingt-huit pays supplémentaires ont indiqué qu'ils auraient besoin d'un soutien financier pour acheter les vaccins contre la grippe pandémique, mais n'ont pas précisé le nombre de doses nécessaires.

period, data on safety and immunogenicity would need to be collected. SAGE was also assured that regulatory considerations relevant to an international stockpile of H5N1 influenza vaccines have been identified and are subject to ongoing development by WHO and its Member States, in consultation with regulatory authorities and the vaccine industry.

SAGE acknowledged the concerns of countries with human cases of H5N1 infection, or their neighbours, that such infections pose a potential threat to the national public health security of such countries.

SAGE noted that, in combination with other measures, an H5N1 vaccine stockpile could potentially be useful in dealing with the early stages of human-to-human transmission of the H5N1 virus. SAGE agreed to recommend to the Director-General that there was sufficient evidence for WHO to create a stockpile H5N1 influenza vaccine for countries without influenza vaccine production capacity or ability to purchase stockpiles of H5N1 vaccines. Careful consideration needs to be given to how best to use the stockpile in the context of an outbreak involving human-to-human transmission of the H5N1 virus in order to help maintain functional health systems and other crucial national infrastructure and possibly to reduce morbidity and mortality.

SAGE noted that WHO needs, concurrently with the acquisition of a stockpile, to develop the operational guidelines that would govern the management and release of the stockpiled H5N1 influenza vaccine, and to define appropriate methods for monitoring its use and evaluating outcomes. SAGE further recommended a feasibility study on the management and use of the stockpile.

SAGE recommended to the Director-General that WHO should establish mechanisms for ensuring access to pandemic vaccine, should a pandemic be declared by the Director-General, for distribution to developing countries without influenza vaccine production capacity or resources to purchase such vaccines. This support would provide greater equity in accessing pandemic vaccine and would assist countries in their ability to slow the spread of a pandemic in conjunction with the use of other measures.

Finally, SAGE reiterated the value to all countries of reassessing the cost-benefit of using seasonal influenza vaccine in their immunization programmes for disease reduction. Increasing demand and utilization of seasonal influenza vaccines will lead to increases in manufacturing capacity that will then be applicable to pandemic vaccine production. ■

des données sur son innocuité et son immunogénicité. Le Groupe d'experts a également reçu l'assurance que les aspects d'ordre réglementaire applicables à un stock international de vaccin contre la grippe H5N1 ont été répertoriés et sont actuellement étudiés par l'OMS et ses Etats Membres, en consultation avec les autorités de réglementation et l'industrie des vaccins.

Le Groupe d'experts a pris note des préoccupations des pays dans lesquels il y a des cas humains d'infection à virus H5N1 ou de leurs voisins, préoccupations relatives au fait que ces infections constituent une menace potentielle pour la sécurité sanitaire nationale de ces pays.

Le Groupe d'experts a noté que, associé à d'autres mesures, un stock de vaccin anti-H5N1 pourrait potentiellement être utile pour faire face aux premières phases de la transmission interhumaine du virus H5N1. Il a convenu de faire savoir au Directeur général que les éléments étaient suffisamment nombreux pour que l'OMS crée un stock de vaccin contre la grippe H5N1 destiné aux pays dépourvus des moyens de production d'un vaccin contre la grippe ou de la possibilité d'acheter des stocks de vaccin anti-H5N1. Il faudra accorder une attention soignée à la façon d'utiliser au mieux ce stock au cas où une flambée dans laquelle il y aurait une transmission interhumaine du virus H5N1 sévirait, pour aider à préserver le fonctionnement des systèmes de santé et des autres infrastructures nationales essentielles et peut-être à réduire la morbidité et la mortalité.

Le Groupe d'experts a noté que l'OMS a besoin, parallèlement à l'acquisition d'un stock de vaccin, d'élaborer les directives opérationnelles qui régiraient la gestion et la mise en circulation des vaccins anti-H5N1 stockés, et de définir les méthodes appropriées pour surveiller leur utilisation et évaluer les résultats obtenus. Il a en outre recommandé d'effectuer une étude de faisabilité portant sur la gestion et l'utilisation du stock.

Le Groupe d'experts a recommandé que l'OMS établisse des mécanismes visant à garantir l'accès au vaccin antipandémie des pays en développement qui ne disposent pas d'une capacité de production des vaccins antigrippaux ni des ressources voulues pour les acheter au cas où le déclenchement d'une telle pandémie serait annoncé par le Directeur général. Ce soutien permettrait d'instaurer une plus grande équité dans l'accès au vaccin antipandémie et aiderait les pays à ralentir la propagation de la pandémie en appliquant conjointement d'autres mesures.

Enfin, le Groupe d'experts a réaffirmé l'intérêt pour tous les pays de réévaluer le coût/avantage de l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière dans leurs programmes de vaccination afin de réduire le nombre de cas. Une demande et une utilisation accrues des vaccins contre la grippe saisonnière conduiront à augmenter la capacité de fabrication qui pourra ensuite servir à la production du vaccin antipandémie. ■

Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection

Background

Following a review of relevant data, the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) has revised its previous recommendations¹ concerning bacille Calmette-

Révision des lignes directrices relatives à la vaccination par le BCG des nourrissons exposés au risque d'infection par le VIH

Généralités

Suite à un examen des données pertinentes, le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS) a révisé ses recommandations antérieures¹ relatives à la vaccination par le

¹ See No. 3, 2007, 82, pp. 18-24.

¹ Voir N° 3, 2007, 82, pp. 18-24.

Guérin (BCG) vaccination of children infected with the human immunodeficiency virus (HIV).

WHO had previously recommended that in countries with a high burden of tuberculosis (TB), a single dose of BCG vaccine should be given to all healthy infants as soon as possible after birth, unless the child presented with symptomatic HIV infection.² However, recent evidence shows that children who were HIV-infected when vaccinated with BCG at birth, and who later developed AIDS, were at increased risk of developing disseminated BCG disease.^{3,4} Among these children, the benefits of potentially preventing severe TB are outweighed by the risks associated with the use of BCG vaccine. GACVS therefore advised WHO to change its recommendation such that children who are known to be HIV-infected, even if asymptomatic, should no longer be immunized with BCG vaccine.

This brief document updates the guidance provided on the safety of BCG vaccine in HIV-infected infants in the position paper on BCG vaccine,² taking into consideration the recent recommendations of GACVS.

Key issues

A number of factors need to be taken into consideration when assessing the risk for HIV infection and implementing the recommendations of GACVS. The lack of information about many of these factors in populations with limited resources makes this assessment, and therefore the implementation of the recommendations, particularly difficult.

For infants who are already HIV-infected when vaccinated with BCG vaccine, the benefits of potentially preventing severe TB are outweighed by the risks associated with the use of BCG vaccine. However, populations with high prevalence of HIV also have the greatest burden of TB, and in such populations, uninfected children will benefit from the use of BCG vaccine. Furthermore, with the increasing range and coverage of interventions to prevent vertical transmission from mother to child – including early diagnosis of maternal HIV infection; management of sexually transmitted infections; safe delivery practices; maternal and infant preventive antiretroviral medicines or maternal antiretroviral therapy; and safe infant feeding – the majority of infants born to HIV-infected mothers are not infected and would also be expected to benefit from BCG vaccination.

Unfortunately, accurate diagnosis of HIV infection in the first year of life relies upon direct demonstration of the HIV virus, as maternal HIV antibody is passively transferred to the infant in utero. Currently available assays that can be used to diagnose HIV in the first year of life include externally validated commercially and non-commercially available tests for HIV DNA (PCR)

bacille de Calmette et Guérin (BCG) des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

L'OMS avait précédemment recommandé que, dans les pays où le poids de la tuberculose est élevé, on administre une dose unique de BCG à tous les enfants en bonne santé dès que possible après la naissance, à moins qu'ils ne présentent une infection à VIH symptomatique.² Toutefois, les données récentes montrent que les enfants qui étaient infectés par le VIH lorsqu'ils ont reçu le BCG à la naissance, et qui ont par la suite présenté un sida, présentaient un risque accru de BCGite disséminée.^{3,4} Chez ces enfants, les risques associés à l'utilisation du BCG l'emportent sur les avantages qu'il y a à peut-être prévenir une tuberculose grave. Le GACVS a par conséquent conseillé à l'OMS de modifier sa recommandation de façon que les enfants connus pour être infectés par le VIH, même s'ils sont asymptomatiques, ne soient plus vaccinés par le BCG.

Ce document est une mise à jour des indications fournies sur l'innocuité du BCG chez les nourrissons infectés par le VIH dans la note de synthèse sur le BCG,² prenant en compte les recommandations récentes du GACVS.

Questions principales

Un certain nombre de facteurs doivent être pris en compte lorsque l'on évalue le risque d'une infection à VIH et que l'on met en oeuvre les recommandations du GACVS. L'absence d'informations concernant bon nombre de ces facteurs dans des populations disposant de ressources limitées rend cette évaluation, et donc la mise en oeuvre des recommandations, particulièrement difficile.

Pour les nourrissons déjà infectés par le VIH lorsqu'ils ont été vaccinés par le BCG, les risques associés à l'utilisation du BCG l'emportent sur les avantages d'une possible prévention de la tuberculose grave. Cependant, les populations dans lesquelles la prévalence du VIH est élevée sont également celles dans lesquelles le poids de la tuberculose est le plus important et, chez elles, les enfants qui ne sont pas infectés par le VIH tireront profit de la vaccination par le BCG. En outre, étant donné la portée et la couverture toujours plus grandes des interventions visant à prévenir une transmission verticale du VIH de la mère à l'enfant – y compris le diagnostic précoce de l'infection à VIH chez la mère; la prise en charge des infections sexuellement transmissibles; les accouchements pratiqués dans de bonnes conditions d'hygiène; les traitements antirétroviraux préventifs chez la mère et l'enfant ou chez la mère seule; et l'alimentation du nourrisson en toute sécurité –, la majorité des nourrissons nés de mères infectées par le VIH ne le sont pas et devraient également tirer avantage de la vaccination par le BCG.

Malheureusement, le diagnostic précis d'une infection à VIH au cours de la première année de vie repose sur la mise en évidence directe du virus, du fait que les anticorps maternels anti-VIH sont passivement transférés au nourrisson in utero. Les dosages actuellement disponibles que l'on peut utiliser pour diagnostiquer une infection à VIH au cours de la première année de vie comprennent des tests disponibles dans le commerce ou non, validés par des instances extérieures, de recherche de l'ADN

² See No. 4, 2004, 79, pp. 27–40.

³ Anneke C et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*, 2007, 25:14–18.

⁴ Fallo A et al. Delayed complications of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination in HIV-infected children. Presented at the International AIDS Society Meeting, 2005 (see http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/immunocompromised/en/index.html).

² Voir N° 4, 2004, 79, pp. 27-40.

³ Anneke C et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*, 2007, 25:14-18.

⁴ Fallo A et al. Delayed complications of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination in HIV-infected children. Presented at the International AIDS Society Meeting, 2005 (voir http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/immunocompromised/en/index.html).

or HIV RNA and p24 antigen;⁵ these tests are expensive and technically demanding for many countries with generalized HIV epidemics. WHO recommends that these tests are first performed at or around 6 weeks of age, yet this is often after BCG vaccination has already been given.

Signs of HIV are uncommon in the first weeks of life when BCG is usually offered. Since not all women are offered HIV testing during pregnancy, the status of HIV infection of children born to HIV-infected mothers is not always recognized at or around the time of birth. Even where maternal HIV infection is recognized in pregnancy, interventions to reduce mother-to-child transmission (MTCT) of infection may not always be available or offered, and the regimens used may therefore vary in their efficacy in preventing MTCT. Assessment of risk is further complicated by the persistent risk of HIV acquisition in children who are breastfed.

WHO has recently outlined clinical criteria for diagnosing presumptively severe HIV disease in children aged <18 months in order to allow appropriate management of potentially HIV-infected children. Presumptive clinical diagnosis of severe HIV-related disease warrants the appropriate management of the presenting problem and of presumed HIV infection; this management should include consideration of withholding BCG vaccination if it has not yet been given.

Application of revised BCG recommendations

WHO recommends that HIV counselling and testing should be offered to all pregnant women, accompanied by the provision of interventions to prevent MTCT in those who test HIV antibody positive. However, it is recognized that counselling and testing facilities are often not available to all pregnant women in countries hardest hit by the HIV epidemic. Additionally, BCG vaccination may be administered by service providers who are not involved in antenatal screening of women and the follow-up of HIV exposed infants. Hence, they may not be aware of the HIV status of the mother and, or infant at the usual of time BCG vaccination.

National and local decision-making on the revision and application of BCG immunization will ultimately be based on a range of locally determined factors. In no order of priority, these include:

- prevalence of TB in the general population;
- potential for infant exposure to TB;
- prevalence of HIV infection;
- coverage and efficacy of interventions to prevent MTCT of HIV;
- rates of exclusive and mixed breastfeeding;
- capacity to conduct follow up of immunized children;
- capacity to perform early virological infant diagnosis (in the first months of life).

The following guidance is provided to facilitate national and local decisions on the use of BCG vaccine in infants at risk for HIV infection:

⁵ *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach.* Geneva, WHO, 2006:5–10 (available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf>; accessed April 2007).

(PCR) ou de l'ARN du VIH et de l'antigène p24;⁵ ces tests sont coûteux, techniquement difficiles à réaliser pour de nombreux pays dans lesquels sévissent des épidémies d'infection à VIH généralisées. L'OMS recommande d'effectuer ces tests pour la première fois vers l'âge de 6 semaines, mais c'est souvent après que la vaccination par le BCG a déjà été administrée.

Les signes d'une infection par le VIH sont rares au cours des premières semaines de la vie, moment auquel le BCG est habituellement offert. Comme toutes les femmes ne se voient pas offrir un dépistage du VIH pendant la grossesse, on ne sait pas toujours au moment de la naissance quelle est la sérologie VIH des enfants qui seraient nés de mères infectées par le VIH. Même lorsque l'infection maternelle est dépistée pendant la grossesse, les interventions visant à réduire la transmission mère-enfant de l'infection peuvent ne pas être toujours disponibles ni offertes, et les schémas appliqués peuvent par conséquent avoir une efficacité variable pour prévenir une telle transmission. L'évaluation du risque est encore compliquée par le risque persistant d'acquisition de l'infection chez les enfants nourris au sein.

L'OMS a récemment exposé les critères cliniques permettant de poser un diagnostic présomptif d'infection à VIH grave chez des enfants âgés de moins de 18 mois de façon à permettre la prise en charge appropriée de ceux potentiellement infectés par le VIH. Le diagnostic clinique présomptif de maladie grave liée au VIH justifie la prise en charge appropriée de la pathologie en question et de l'infection à VIH présumée; cette prise en charge doit comprendre le fait d'envisager de suspendre la vaccination par le BCG si celle-ci n'a pas encore été administrée.

Application des recommandations relatives au BCG révisées

L'OMS recommande que soient offerts à toutes les femmes enceintes un test de dépistage du VIH et une séance de conseil, accompagnés par la fourniture d'interventions visant à prévenir la transmission mère-enfant chez celles dont le test de dépistage est positif. Toutefois, il est admis que dépistage et conseil ne sont souvent pas disponibles pour l'ensemble des femmes enceintes dans les pays les plus durement frappés par l'épidémie d'infection à VIH. D'autre part, il est possible que le BCG soit parfois administré par des prestataires de services qui ne sont pas impliqués dans le dépistage prénatal des femmes ou le suivi des nourrissons exposés au VIH. Par conséquent, ils ne sont pas forcément au courant de la séroposivité de la mère et/ou du nourrisson à la période où le BCG est habituellement administré.

La prise de décision à l'échelon national et local concernant la révision et l'application de la vaccination par le BCG sera basée au bout du compte sur une série de facteurs déterminés localement. Sans ordre de priorité, il s'agit de:

- la prévalence de la tuberculose dans la population générale;
- l'exposition potentielle des nourrissons à la tuberculose;
- la prévalence de l'infection à VIH;
- la couverture et l'efficacité des interventions visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH;
- les fréquences de l'allaitement au sein exclusif et mixte;
- la capacité à assurer un suivi des enfants vaccinés;
- la capacité à effectuer un diagnostic virologique chez le nourrisson (au cours des premiers mois de la vie).

Les recommandations qui suivent sont formulées afin de faciliter la prise de décision aux niveaux national et local concernant l'utilisation du BCG chez le nourrisson exposé au risque d'infection à VIH:

⁵ *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach.* Geneva, WHO, 2006:5-10 (available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf> ; consulté en avril 2007).

- In general, populations with high prevalence of HIV infection also have the greatest burden of TB; in such populations, HIV-uninfected children will particularly benefit from the use of BCG vaccine.
- **Benefits outweigh risks for BCG vaccination for infants born to women of unknown HIV status.** These infants should be immunized.
- **Benefits usually outweigh risks for BCG vaccination for:** infants whose HIV infection status is unknown and who demonstrate no signs or reported symptoms suggestive of HIV infection⁶ but who are born to known HIV-infected women. These infants should be immunized after consideration of the aforementioned locally determined factors.
- **Risks outweigh benefits for BCG vaccination for infants who are known to be HIV infected with or without signs or reported symptoms of HIV infection.** These infants should not be immunized.
- **Risks usually outweigh benefits for BCG vaccination for infants whose HIV infection status is unknown but who have signs or reported symptoms suggestive of HIV infection and who are born to HIV-infected mothers.** These children should not be immunized. However, this guideline will be applicable only to children who have not yet received BCG in the first few weeks of life, since clinical manifestations typically occur after 3 months of age. If infection status can be established with early virological testing, BCG may then be administered once HIV infection has been ruled out.
- En général, les populations dans lesquelles il y a une forte prévalence de l'infection à VIH ont également la charge de morbidité due à la tuberculose la plus élevée; dans ces populations, les enfants qui ne sont pas infectés par le VIH retireront un réel avantage de la vaccination par le BCG.
- **Les avantages de la vaccination par le BCG l'emportent sur les risques chez les nourrissons nés de femmes dont on ignore si elles sont infectées par le VIH.** Ces nourrissons doivent être vaccinés.
- **Les avantages de la vaccination par le BCG l'emportent en général sur les risques chez les nourrissons dont on ignore s'ils sont infectés par le VIH et qui ne montrent aucun signe ni symptôme évocateur d'une telle infection,** mais qui sont nés de femmes connues pour être infectées par le VIH. Ces nourrissons doivent être vaccinés après examen des facteurs déterminés localement susmentionnés.
- **Les risques d'une vaccination par le BCG l'emportent sur ses avantages chez les nourrissons dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH, qu'ils présentent ou non des signes ou symptômes de cette infection.** Ces nourrissons ne doivent pas être vaccinés.
- **Les risques d'une vaccination par le BCG l'emportent en général sur ses avantages chez les nourrissons dont on ignore s'ils sont infectés par le VIH mais qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs d'une telle infection et qui sont nés de mères infectées par le VIH.** Ces enfants doivent pas être vaccinés. Cependant, cette recommandation ne s'appliquera qu'aux enfants qui n'ont pas encore reçu le BCG au cours des premières semaines suivant leur naissance, puisque les manifestations cliniques n'apparaissent en règle générale pas avant l'âge de 3 mois. Si on peut pratiquer un test virologique précoce pour savoir si l'enfant est séropositif, le BCG peut alors être administré une fois qu'on a exclu la possibilité d'une infection par le VIH.

With the emergence of new information, more explicit guidance on this issue will be published, including guidance on risk-benefit decision-making in different scenarios. ■

Au fur et à mesure des nouveaux éléments d'information, des recommandations plus explicites sur cette question seront publiées, notamment concernant la prise de décision en fonction du rapport risque/avantage dans différentes situations. ■

⁶ Horwood C et al. Diagnosis of paediatric HIV infection in a primary health care setting with a clinical algorithm. *Bulletin of the World Health Organization*, 2003, 81(12):858-866.

⁶ Horwood C et al. Diagnosis of paediatric HIV infection in a primary health care setting with a clinical algorithm. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2003, 81(12):858-866.

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 18 to 24 May 2007/ Notifications des maladies reçues du 18 au 24 mai 2007

Cholera / Choléra	Cases / Deaths Cas / Décès		Cases / Deaths Cas / Décès		Cases / Deaths Cas / Décès
Africa / Afrique				Asia / Asie	
Angola	27.IV-10.V	Liberia/Libéria	30.IV-06.V	India/ Inde	28.I-24.II
.....	1063 23	18 0	4 0
Democratic Republic of the Congo/ République Démocratique du Congo	23-29.IV	Senegal/ Sénégal	26.III-22.IV	Europe	
.....	151 3	116 0	Spain/ Espagne	25-25.IV
Djibouti	14-21.V	Sudan/Soudan	30.IV-06.V	(1i) 0
.....	50 2	18 1	(i) = imported case - cas importé	

WWW access • <http://www.who.int/wer>

E-mail • send message [subscribe_wer-reh](mailto:subscribe_wer-reh@who.int) to listserv@who.int

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int/wer@who.int

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>

Courrier électronique • envoyer message [subscribe_wer-reh](mailto:subscribe_wer-reh@who.int) à listserv@who.int

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int/wer@who.int