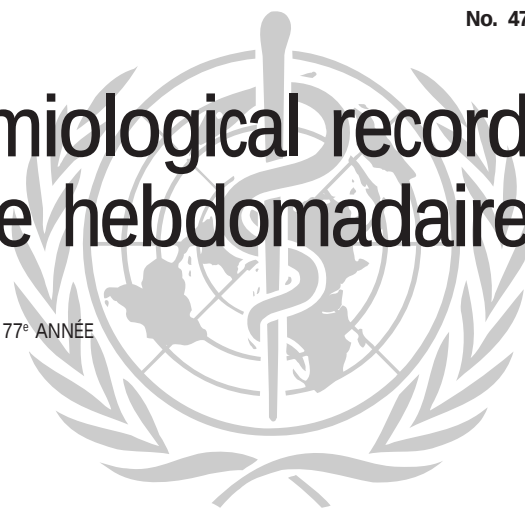


Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

22 NOVEMBER 2002, 77th YEAR / 22 NOVEMBRE 2002, 77^e ANNÉE

No. 47, 2002, 77, 389–404

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

Contents

- 389 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20–21 June 2002
- 394 Draft WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics

Sommaire

- 389 Comité consultatif mondial sur la Sécurité des Vaccins, 20-21 juin 2002
- 394 Projet de recommandations de l'OMS sur l'utilisation de vaccins et d'antiviraux lors des pandémies de grippe

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20–21 June 2002

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) was established in 1999 by WHO to respond promptly, efficiently, independently (of WHO), and with scientific rigour to vaccine safety issues of potential global importance. The Committee meets twice a year on a regular basis.

GACVS is a scientific and clinical advisory body that aims to provide a reliable and independent assessment of vaccine safety issues through:

- Review of the latest knowledge in all fields, from basic science to epidemiology, of any aspect of vaccine safety of global or national interest, in close collaboration with all parties involved, including experts from national administrations, academia, and industry.
- Determination of causal relationships between vaccines and/or their components and adverse events attributed to them.
- Creation, where necessary, of ad hoc specialist teams with a mandate to monitor and evaluate any major concerns regarding a suggested association of vaccines and adverse events and to commission appropriate research on purported associations.

Membership of GACVS includes experts from around the world in the fields of epidemiology, internal medicine, paediatrics,

Comité consultatif mondial sur la Sécurité des Vaccins, 20-21 juin 2002

L'OMS a créé le Comité consultatif mondial sur la Sécurité des Vaccins (GACVS) en 1999 pour répondre rapidement, efficacement, en toute indépendance (vis-à-vis de l'OMS) et avec toute la rigueur scientifique voulue aux problèmes de sécurité vaccinale pouvant concerner l'ensemble du monde. Le Comité se réunit régulièrement deux fois par an.

Compétent dans les domaines scientifique et clinique, le GACVS est un organe consultatif qui a pour mission de procéder de manière fiable et indépendante à l'étude des problèmes de sécurité des vaccins par:

- L'examen, à la lumière des dernières connaissances dans tous les domaines allant des sciences fondamentales à l'épidémiologie, de n'importe quel aspect de la sécurité vaccinale de portée nationale ou mondiale, en étroite collaboration avec l'ensemble des parties concernées, notamment des spécialistes appartenant aux administrations nationales, aux milieux universitaires et à l'industrie.
- La détermination des relations de causalité entre les vaccins ou leurs constituants et les effets indésirables qui leur sont imputés.
- La création, le cas échéant, d'équipes spéciales chargées d'étudier toute hypothèse sérieuse de lien entre des vaccins et des événements indésirables et de faire procéder aux recherches nécessaires sur l'association présumée.

Les membres du GACVS sont des spécialistes du monde entier dont la compétence est reconnue dans les domaines de l'épidémiologie, de la mé-

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 230.–

6.500 1.2002
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

infectious diseases, pharmacology and toxicology, public health, immunology and autoimmunity, and drug regulation and safety.

The principles that the committee has developed in its approach to causality assessment have been previously published in the WER.¹

GACVS held its sixth meeting at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, on 20–21 June 2002.

The main conclusions of the meeting were as follows:

Safety of thiomersal-containing vaccines

In 1999, concerns were raised in the United States of America regarding exposure to mercury following immunization with thiomersal-containing vaccines. This was based on the calculation that the cumulative amount of mercury in infant immunization schedules potentially exceeds the recommended threshold set by a USA government agency for methyl mercury. However, thiomersal contains ethyl mercury, not methyl mercury.

Expert advice and data presented to GACVS indicate that the pharmacokinetics of ethyl and methyl mercury are quite different. In particular, the half-life of ethyl mercury is short (less than 1 week) compared with that of methyl mercury (1.5 months). Thus, exposure to ethyl mercury in blood is relatively brief. Ethyl mercury is actively excreted via the gut, whereas methyl mercury accumulates in the body. Two independent epidemiological studies have recently been completed in the United Kingdom. One was funded by WHO (analysis of the General Practice Research Database (GPRD)), the other by the United Kingdom Department of Health (analysis of the data set of the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC)). The GPRD analysis suggests that there is no association between developmental delay, particularly adverse neurological developmental outcomes or behavioural problems, and thiomersal-containing diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) vaccines given at 2, 3, and 4 months of age. These findings are supported by the ALSPAC results. These studies give further support to the safety in infants of thiomersal-containing vaccines in the amounts used in existing vaccines.

On this basis, GACVS concluded that there is currently no evidence of mercury toxicity in infants, children, or adults exposed to thiomersal in vaccines. It also concluded that there is no reason to change current immunization practices with thiomersal-containing vaccines on the grounds of safety.

Hepatitis B vaccine and leukaemia

An abstract presented at the April 2002 meeting of the American Association for Cancer Research reported an association between hepatitis B vaccine and acute lymphocytic leukaemia in 334 children in northern California. The investigators suggested that thiomersal may play a role since its effects were more likely to occur with repeated dosing. The authors pointed out that the

decine interne, de la pédiatrie, des maladies infectieuses, de la pharmacologie et de la toxicologie, de la santé publique, de l'immunologie et de l'auto-immunité, de la réglementation pharmaceutique et de la sécurité des médicaments.

Les principes sur lesquels se fonde le Comité pour étudier les relations de causalité ont déjà été publiés dans le REH.¹

Le GACVS a tenu sa sixième réunion au Siège de l'OMS, à Genève (Suisse) les 20 et 21 juin 2002.

Ses principales conclusions sont les suivantes:

Innocuité des vaccins contenant du thiomersal

C'est en 1999 que certains se sont inquiétés aux Etats-Unis de l'exposition au mercure suite à l'administration de vaccins contenant du thiomersal. Ces craintes se fondaient sur le calcul de l'apport cumulé de mercure dans les schémas de vaccination des nourrissons, qui peut être supérieur au taux maximum recommandé par les autorités américaines pour le méthylmercure. Toutefois, le thiomersal comprend de l'éthylmercure et non du méthylmercure.

D'après les avis d'experts et les données examinés par le GACVS, l'éthylmercure et le méthylmercure ont une pharmacocinétique très différente. La demi-vie de l'éthylmercure est notamment plus courte (moins de 1 semaine) que celle du méthylmercure (1,5 mois). La présence d'éthylmercure dans le sang est donc de courte durée. De plus, l'éthylmercure est activement éliminé par les intestins tandis que le méthylmercure s'accumule dans l'organisme. Deux études épidémiologiques indépendantes ont récemment été conduites au Royaume-Uni. L'une était financée par l'OMS (analyse de la *General Practice Research Database* – GPRD), et l'autre par le Ministère britannique de la Santé (analyse des données recueillies lors de l'étude longitudinale Avon sur la grossesse et l'enfance – ALSPAC). D'après l'analyse GPRD, il n'y a pas d'association entre les vaccins diphtérie-tétanos-coqueluche (DTC) contenant du thiomersal administrés à l'âge de 2, 3 et 4 mois et le retard de croissance, notamment des troubles du développement neurologique ou des problèmes de comportement. L'étude ALSPAC corrobore ces résultats. Ces deux études confirment une fois de plus l'innocuité des vaccins infantiles contenant du thiomersal aux doses utilisées actuellement.

Au vu de ces résultats, le GACVS a conclu qu'aucun élément n'attestait à l'heure actuelle la toxicité du mercure chez les nourrissons, les enfants ou les adultes exposés au thiomersal présent dans les vaccins. Il a également conclu qu'aucune considération de sécurité ne justifiait de modifier les pratiques vaccinatoires concernant les vaccins contenant du thiomersal.

Vaccin contre l'hépatite B et leucémie

Un résumé de travaux présentés en avril 2002 à la réunion de l'*American Association for Cancer Research* faisait état d'un lien entre le vaccin contre l'hépatite B et la leucémie aiguë lymphocytaire chez 334 enfants dans le nord de la Californie. Les enquêteurs pensaient que le thiomersal pouvait être en cause car ses effets sont plus probables à doses répétées. Les auteurs soulignaient qu'il fallait interpréter les résultats avec prudence. Les travaux n'indiquent un

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–340.

² Voir N°41, 1999, pp. 337 à 340.

results should be interpreted with caution. The research suggested a link only between thiomersal in the hepatitis B vaccine and leukaemia. Other childhood vaccines containing thiomersal were not implicated.

Ethyl mercury, as thiomersal, is excreted rapidly from the body, mostly disappearing within 5–6 days. Such brief exposure to minute amounts of mercury is unlikely to be a sufficient carcinogenic stimulus to trigger childhood leukaemia. There is no other documented association between mercury and any human cancer, leukaemia, lymphoma, or other malignant or pre-malignant disease. In animal studies, cancer has been associated only with metal carcinogens involving continual or repeated exposure.

GACVS concluded that the suggestion of an association between hepatitis B vaccine and acute lymphocytic leukaemia, from one source and based on small numbers, was not convincing. The purported association might equally be explained by the design of the study concerned, which did not preclude the chance of statistical bias; the result does not provide a convincing causal link. Furthermore, since an association cannot be disregarded on the basis of available evidence, the Committee resolved that the matter should be kept under review. At this stage, the risk, if any, must be regarded as tentative at best and weighed against the proven benefits of hepatitis B immunization.

It is nonetheless important that the association with hepatitis B vaccine be further investigated using appropriate and robust epidemiological methods. In that regard, additional research is being conducted by the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) using the Vaccine Safety Datalink.

GACVS will continue to review the evidence and any epidemiological data that may emerge from ongoing studies and evaluate the possibility of analysing other registries.

Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis

Hepatitis B vaccine has been used extensively in France in recent years, with more than 20 million persons being vaccinated. Several case reports have raised concerns that hepatitis B immunization may be linked to new cases or relapses of multiple sclerosis (MS). In response to public and professional concern, the French Ministry of Health on 1 October 1998 temporarily suspended the school-based adolescent hepatitis B vaccine programme. France maintained the recommendations for universal infant immunization and administration of the vaccine to adults at special risk, and reiterated their support for adolescent vaccination. This decision was misunderstood and interpreted as a ban on hepatitis B immunization, generating widespread concern in other countries.

Three possible theories explain the link between MS and hepatitis B vaccine: 1) coincidence, due to the large number of hepatitis B vaccine doses administered, many to individuals in the age groups in which MS first occurs; 2) "triggering", an increased risk of demyelination following hepatitis B vaccine that would act as a "trigger" in individuals predisposed to develop MS or other central

lien qu'entre le thiomersal contenu dans le vaccin anti-hépatite B et la leucémie. Les autres vaccins de l'enfance avec du thiomersal n'ont pas été impliqués.

L'éthylmercure contenu dans le thiomersal est rapidement éliminé par l'organisme et disparaît généralement en 5 à 6 jours. Il est peu probable qu'une exposition aussi brève à des quantités infimes de mercure soit suffisamment cancérigène pour provoquer la leucémie de l'enfant. Aucune autre étude n'établit une association entre le mercure et un cancer humain, leucémie, lymphome ou autre affection maligne ou précancéreuse. Dans les études faites sur l'animal, le cancer n'a été associé avec les métaux cancérigènes qu'après exposition permanente ou répétée.

Le GACVS a estimé que l'hypothèse d'un lien entre le vaccin contre l'hépatite B et la leucémie aiguë lymphocytaire, fondée sur une seule source et un échantillon restreint, n'était pas convaincante. Le lien supposé pourrait tout aussi bien être dû à la conception de l'étude, qui n'exclut pas le risque de biais statistique; les résultats n'établissent pas de manière concluante un lien de causalité. Mais, étant donné que les éléments dont on dispose à l'heure actuelle ne permettent pas d'exclure l'existence d'un lien, le Comité a décidé de réexaminer la question. A ce stade, le risque, s'il y en a un, doit être considéré pour le moins hypothétique et mis en balance avec les bienfaits prouvés de la vaccination contre l'hépatite B.

Il importe néanmoins d'étudier plus avant le lien avec le vaccin anti-hépatite B selon des méthodes épidémiologiques appropriées et solides. Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ont d'ailleurs entrepris des recherches supplémentaires à l'aide du système Vaccine Safety Datalink.

Le GACVS continuera d'analyser les informations et toutes les données épidémiologiques issues des études en cours, et étudiera la possibilité d'analyser d'autres registres.

Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques

Le vaccin contre l'hépatite B a été largement utilisé en France ces dernières années et plus de 20 millions de personnes ont été vaccinées. Plusieurs cas signalés ont donné à penser que le vaccin contre l'hépatite B pouvait être associé à des cas nouveaux ou à des rechutes de scléroses en plaques. Face à l'inquiétude des milieux professionnels et du grand public, le Ministère français de la santé a provisoirement suspendu le 1^{er} octobre 1998 le programme de vaccination des adolescents contre l'hépatite B dans les collèges. Il n'est toutefois pas revenu sur la recommandation de vacciner tous les nourrissons d'une part et les adultes à risque d'autre part, et a réaffirmé son soutien à la vaccination des adolescents. Cette décision a été mal comprise et interprétée comme une condamnation de la vaccination anti-hépatite B, alarmant l'opinion dans d'autres pays.

Le lien entre la sclérose en plaques et le vaccin contre l'hépatite B peut s'expliquer de trois façons: 1) une coïncidence due au grand nombre de doses de vaccin anti-hépatite B administrées, la plupart à des individus de la tranche d'âge dans laquelle la sclérose en plaques survient initialement; 2) un risque accru de démyélinisation après administration du vaccin anti-hépatite B qui agirait comme un déclencheur chez les sujets prédisposés à la sclérose en

nervous system demyelinating disease; and 3) a true causal association between hepatitis B vaccination and MS or other demyelinating disease.

By 2001, more than 700 cases of central demyelinating diseases with a close match to the natural epidemiological distribution of MS had been reported to the French authorities, the majority in adult females. The time delay between the last dose of vaccine and the onset of neurological symptoms was from 1 day to 5 years (median: 60 days). No cases were reported among children < 25 months, despite vaccination of 1.8 million babies. Overall, 9 epidemiological studies have been carried out to estimate the risk (if any) of an association between vaccination with hepatitis B vaccine and a first attack or relapse of MS. None of the initial studies, despite a slightly elevated odds ratio, showed a statistically significant increase in risk; the most recent studies do not indicate any excess risk. Analysis of data from spontaneous reports and epidemiological studies does not support a causal relationship between MS and hepatitis B vaccine. The most likely explanation is a coincidental association.

The conclusions of a recent report of the United States Institute of Medicine on an association between hepatitis B vaccine and demyelinating neurological disorders also did not support a causal relationship between hepatitis B vaccine administered to adults and MS or relapse of MS. GACVS has concluded that there is no reason to suggest a change in the recommendations for universal infant and adolescent immunization coverage with hepatitis B vaccine.

Aluminium-containing vaccines and macrophagic myofasciitis

In France, biopsies of deltoid muscle from patients with a variety of complaints have revealed, in a few cases, the presence of a minute inflammatory focus of macrophages with associated necrosis, called macrophagic myofasciitis (MMF). These localized lesions have been shown to contain aluminium salts. Since the location of the lesions in the deltoid muscle coincides with the usual injection site for vaccines, it would appear that these microscopic lesions are related to immunization. In addition, scientists from the *Groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD)* have suggested that vaccination and localized MMF lesions may be associated with a multi-system disorder. However, it remains possible that the finding is only coincidental.

WHO initiated a broad consultation on the issue in September 1999², on the advice of GACVS, with experts, GERMMAD scientists, and interested pharmaceutical companies. It was important to determine why macrophagic inflammation persists in a small number of subjects following immunization, and whether this histological lesion may or may not be responsible for generalized symptoms in some patients. These questions can be resolved only by epidemiological studies comparing individuals with and without the lesion. In 1999,

plaques ou à d'autres affections démyélinisantes du système nerveux central; et 3) un lien véritable de causalité entre la vaccination anti-hépatite B et la sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes.

En 2001, plus de 700 cas d'affections démyélinisantes du système nerveux central dont la distribution épidémiologique était proche de la distribution naturelle de la sclérose en plaques ont été signalés aux autorités françaises, la plupart chez des femmes adultes. Le délai entre la dernière dose de vaccin et l'apparition des symptômes neurologiques allait de 1 jour à 5 ans (délai médian: 60 jours). Aucun cas n'a été signalé chez les enfants de moins de 25 mois alors que 1,8 million de bébés ont été vaccinés. Neuf études épidémiologiques ont été menées au total pour estimer le risque (à supposer qu'il y en ait un) d'un lien entre la vaccination anti-hépatite B et une première atteinte ou une rechute de sclérose en plaques. Malgré un odds ratio légèrement élevé, aucune des études initiales ne met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque; les toutes dernières études ne révèlent aucun accroissement du risque. L'analyse des données émanant des déclarations spontanées et des études épidémiologiques ne confirme pas l'existence d'un lien de cause à effet entre le vaccin anti-hépatite B et la sclérose en plaques. L'explication la plus plausible est qu'il s'agit d'une coïncidence.

Les conclusions d'un rapport récemment publié par l'Institut de Médecine des Etats-Unis d'Amérique sur une éventuelle association entre le vaccin contre l'hépatite B et les troubles neurologiques démyélinisants ne corroborent pas non plus l'hypothèse d'un lien de causalité entre le vaccin administré aux adultes et la survenue ou une rechute de la sclérose en plaques. Le GACVS a conclu qu'il n'y avait pas lieu de revoir les recommandations concernant la vaccination universelle des nourrissons et des adolescents contre l'hépatite B.

Vaccins contenant de l'aluminium et myofasciites à macrophages

En France, des biopsies du deltoïde pratiquées chez des patients se plaignant de divers symptômes ont révélé dans quelques cas la présence d'un très petit foyer inflammatoire accompagné d'une nécrose, appelé myofasciite à macrophages (MMF). Des sels d'aluminium ont été mis en évidence dans ces lésions localisées. Etant donné que le siège des lésions dans le deltoïde correspond à l'endroit où sont habituellement injectés les vaccins, il semblerait que ces lésions microscopiques soient liées à la vaccination. En outre, les scientifiques du Groupe d'études et de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD) ont émis l'hypothèse que la vaccination et les MMF localisées pourraient être associées à un trouble plurifonctionnel. Il se peut toutefois qu'il s'agisse seulement d'une coïncidence.

Sur le conseil du GACVS, l'OMS s'est concertée sur ce point en septembre 1999² avec des experts, des scientifiques du GERMMAD et les entreprises pharmaceutiques intéressées. Il était important de déterminer pourquoi l'inflammation à macrophages persiste chez un petit nombre de sujets après la vaccination et si cette lésion histologique pouvait être ou non à l'origine de symptômes généralisés chez certains patients. Seules des études épidémiologiques comparant des sujets qui ont une lésion à ceux qui n'en ont pas peuvent permettre d'élucider ces points. En 1999, l'OMS a recommandé d'entreprendre une étude pour établir s'il y a ou non une

² See No 12, 2001, pp. 85–89.

¹ Voir N° 12, 2002, pp. 85–89.

WHO recommended that a study be undertaken to establish whether or not there is an association between local MMF lesions and any generalized illness. This study is now in progress.

Preliminary results of animal studies conducted in monkeys and rats to examine the long-term persistence of aluminium and histopathological changes at the vaccine injection site, as well as comparative studies of macrophagic function in healthy subjects and patients with MMF, further support the idea that MMF may represent a simple marker of vaccination with long-term persistence of aluminium at the injection site and minute local inflammatory response to it, without other symptoms or consequences.

The most recent evidence suggests that there is no reason to conclude that administration of aluminium-containing vaccines poses a health risk or to change current vaccination practice. The issue will be further considered when the results of the ongoing epidemiological study become available.

Bell palsy following intranasal vaccination

Results from a case-control study and a case-series analysis indicate a significantly increased risk of Bell palsy developing following intranasal immunization with a new vaccine. This inactivated influenza vaccine, composed of influenza antigens in a virosomal formulation with *E. coli*-derived LT adjuvant, was licensed in Switzerland in October 2000. Following spontaneous reports of Bell palsy, the company decided not to market the vaccine during the following season.

In general, the etiology and pathogenesis of Bell palsy remain inadequately understood. The greater risk of Bell palsy following immunization with this vaccine may be due to specific vaccine components such as LT toxin, influenza antigens or virosomes, or simply to use of the intranasal administration route. It is thus possible that such complications of vaccine administration may also apply to other nasal vaccines. GACVS therefore recommends that any novel vaccine for nasal administration should be tested on a sufficiently large number of subjects before licensing and submitted to active post-marketing surveillance studies. Since the average time to onset of Bell palsy following intranasal immunization with this new vaccine was as much as 60–90 days, GACVS recommends that the follow-up period in the context of clinical trials should be routinely extended to 3 months following administration of a new intranasal vaccine.

Potential adverse impact of routine vaccination on child survival

A study in Guinea-Bissau published in the *British Medical Journal* in December 2000 suggested a nonspecific effect of routine vaccination that might influence survival in infants, either negatively or positively, depending upon the vaccine. Increased mortality was reported in children vaccinated with DPT in the 6 months following vaccination. Female gender was suggested as a modifier of the outcome.

association entre les MMF localisées et une quelconque affection généralisée. L'étude est maintenant en cours.

Les résultats préliminaires d'études faites sur le singe et le rat pour étudier la persistance à long terme de l'aluminium et les modifications histopathologiques au point d'injection du vaccin ainsi que des études comparant la production de macrophages chez les sujets bien portants et chez les patients qui présentent des MMF confirment que les MMF pourraient être un simple marqueur de la vaccination avec persistance prolongée d'aluminium au point d'injection et une très faible réaction inflammatoire locale, sans autres symptômes ou conséquences.

Les tout derniers éléments ne tendent pas à conclure que l'administration de vaccins contenant de l'aluminium est dangereuse pour la santé ou qu'il faut modifier les pratiques vaccinatoires en vigueur. La question sera réexaminée à la lumière des résultats de l'étude épidémiologique en cours.

Paralysie de Bell suite à la vaccination intranasale

D'après les résultats d'une étude cas-témoins et de l'analyse d'une série de cas, la vaccination intranasale avec un nouveau vaccin augmenterait sensiblement le risque de paralysie de Bell. Ce vaccin antigrippal inactivé, vaccin virosome constitué d'antigènes grippaux et d'un adjuvant LT dérivé de *E. coli*, a été autorisé à la vente en Suisse en octobre 2000. Suite à la déclaration spontanée de cas de paralysie de Bell, la société a décidé de ne pas mettre le vaccin sur le marché lors de la saison suivante.

D'une manière générale, on comprend mal encore l'étiologie et la pathogénèse de la paralysie de Bell. Le risque accru de paralysie de Bell après la vaccination avec ce vaccin peut être dû à certains constituants du vaccin comme la toxine LT, les antigènes grippaux ou les virosomes, ou tout simplement au mode d'administration par voie nasale. Il n'est donc pas impossible que d'autres vaccins en spray nasal entraînent cette complication. Par conséquent, le GACVS recommande que tout nouveau vaccin administré par voie nasale soit testé sur un nombre suffisant de sujets avant d'être homologué et fasse l'objet d'une surveillance postcommercialisation active. Etant donné que le délai moyen d'apparition de la paralysie de Bell suite à la vaccination intranasale avec ce nouveau vaccin peut atteindre 60 à 90 jours, le GACVS recommande de prévoir dans les essais cliniques un suivi systématique de 3 mois après administration d'un nouveau vaccin par voie nasale.

La vaccination systématique pourrait-elle nuire à la survie de l'enfant?

Une étude en Guinée-Bissau publiée dans le *British Medical Journal* en décembre 2000 indique que la vaccination systématique pourrait avoir sur la survie du nourrisson un effet non spécifique négatif ou positif selon le vaccin. Une augmentation de la mortalité dans les 6 mois qui ont suivi la vaccination a été rapportée chez les

GACVS reviewed this issue and urged WHO to arrange for testing of the hypothesis on different data sets from different countries where vaccination data, death, and other factors possibly influencing mortality had been recorded. Following an open call for proposals, WHO funded or co-funded studies in Bangladesh, Burkina Faso, Indonesia, and Papua New Guinea.

Analysis of those studies was completed: all of them showed reduced mortality in the children vaccinated with all of the vaccines. In particular, the studies showed no negative effect of DPT vaccination and no difference between males and females. Preliminary results of an independent analysis conducted to test the hypothesis on another six data sets have been communicated to GACVS. None of these confirmed the observations from Guinea-Bissau with respect to the DPT vaccine.

GACVS concluded that the evidence is sufficient to reject the hypothesis for an increased nonspecific mortality following vaccination.

For the discussions on thiomersal, Bell palsy, viral hepatitis B and MS, and MMF and aluminium-containing vaccines, GACVS invited additional experts to participate in the discussions. ■

Draft WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics

Introduction

Influenza pandemics are sudden and unpredictable yet inevitable events. They have caused several global health emergencies during the last century. The first and most severe of these is estimated to have resulted in more than 40–50 million deaths worldwide.¹ Experts anticipate that the next pandemic, whenever it happens, will be associated with a high death toll and a high degree of illness requiring hospitalization, thus imposing a considerable burden on health care resources. Pandemics, by their very nature, are global and few countries are likely to be spared. In developing countries, where health care resources are already strained and the general population is frequently weakened by poor health and nutritional status, the impact is likely to be greatest.

Conditions surrounding the 1997 Hong Kong outbreak of “chicken influenza” highlight the need for advance planning to ensure an adequate response to a health emergency that is certain to be unpredictable, complex, rapidly evolving, and accompanied by considerable public alarm. Once a pandemic begins, it will be too late to accomplish the many key activities required to minimize the impact. Therefore, planning and implementation of preparatory activities must start well in advance. Planning for pandemics will also enhance the capacity to respond to other large-scale health emergencies, including bioterrorist threats that require mass access to prophylactic and therapeutic interventions and strong national plans to help calm public fears. The impact of

enfants vaccinés par le DTC. Il semble que l’effet dépendait du sexe de l’enfant.

Le GACVS a examiné la question et invité instamment l’OMS à faire le nécessaire pour vérifier cette hypothèse sur des séries de données émanant de différents pays où ont été calculées des statistiques sur les décès, sur la vaccination et d’autres facteurs pouvant influencer sur la mortalité. Après un appel de propositions de recherche, l’OMS a financé ou cofinancé des études au Bangladesh, au Burkina Faso, en Indonésie et en Papouasie-Nouvelle-Guinée.

L’analyse de ces études est terminée. Toutes indiquent une mortalité moindre chez les enfants vaccinés avec tous les vaccins. Les études ne font ressortir notamment aucun effet négatif de la vaccination DTC et aucune différence entre les deux sexes. Les résultats préliminaires d’une analyse indépendante visant à vérifier l’hypothèse sur six autres séries de données ont été communiqués au GACVS. Ces résultats ne confirment pas les observations faites en Guinée-Bissau concernant le vaccin DTC.

Le GACVS a conclu que les preuves étaient suffisantes pour rejeter l’hypothèse d’une augmentation de la mortalité non spécifique suite à la vaccination.

Projet de recommandations de l’OMS sur l’utilisation de vaccins et d’antiviraux lors des pandémies de grippe

Introduction

Les pandémies de grippe sont soudaines et imprévisibles, et pourtant évitables. Elles ont provoqué plusieurs crises sanitaires au siècle dernier. On estime que la première et la plus grave d’entre elles a fait plus de 50 millions de morts dans le monde.¹ Les experts prévoient que la prochaine pandémie, quel que soit le moment où elle surviendra, sera associée à une forte mortalité et à un nombre important d’hospitalisations, et pèsera donc lourd sur les services de santé. Les pandémies sont par essence mondiales et, d’habitude, peu de pays sont épargnés. C’est dans les pays en développement, où les services de santé sont déjà surchargés et où la population générale est souvent affaiblie par un état de santé et un statut nutritionnel médiocres, que l’impact est sans doute le plus grand.

Les conditions dans lesquelles est survenue la flambée de «grippe du poulet» à Hong Kong en 1997 montrent qu’il faut être bien préparé pour faire face à une urgence sanitaire qui, de toute façon, sera imprévisible et complexe, évoluera rapidement et sèmera la panique. Une fois que la pandémie se sera déclarée, il sera trop tard pour prendre toutes les mesures permettant d’en atténuer l’impact. C’est pourquoi il faut s’y préparer longtemps à l’avance. La planification préalable aux pandémies rendra également mieux à même d’affronter d’autres urgences sanitaires de grande ampleur comme les attaques bioterroristes, qui nécessitent des moyens prophylactiques et thérapeutiques de masse et des plans nationaux solides pour apaiser les esprits. Une pandémie de grippe aura sans doute des conséquences bien plus importantes que la plupart des scénarios bioterroristes. Contrairement aux autres crises sanitaires, les

¹ Potter C. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford, Blackwell Science, 1998.

¹ Potter C. Chronicle of influenza pandemics. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza*. Oxford, Blackwell Science, 1998.

pandemic influenza is likely to be far greater, by orders of magnitude, than most bioterrorism scenarios. Unlike most other health emergencies, pandemics occur in several waves and last one to two years. Response efforts will therefore need to be sustained over a prolonged period. In addition, preparation for an influenza pandemic will enhance the response to influenza epidemics, which occur each year and kill between 500 000 and 1 million people worldwide. Investment in pandemic preparedness thus has direct and immediate utility as a measure for reducing the impact of a certain and recurring event.

Influenza vaccines and antiviral drugs for influenza are essential components of a comprehensive pandemic response, which also includes planning for antibiotic supplies and other health care resources. However, the current reality is that most countries have few if any supplies — a situation that would force national authorities to make difficult decisions concerning which citizens should have first call on limited vaccines and drugs.

This document provides guidance to health policy-makers and national authorities on planning principles and options for the prioritization of vaccine and antiviral use during an influenza pandemic. It includes recommendations on actions that can improve future supply for the many countries that currently have no national vaccine or antiviral production.

The document was drafted during a WHO Consultation on Guidelines for the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics, held on 2–4 October 2002 in Geneva, Switzerland. The document represents a contribution of the WHO Global Influenza Programme to implementation of the Global Agenda on Influenza Surveillance and Control.

Background

Influenza vaccines have been available for more than 60 years. Extensive experience during this long period has demonstrated their safety and efficacy. In populations at risk of severe complications, vaccination is known to reduce hospital admissions and deaths. Vaccination is thus the cornerstone of influenza prevention. As influenza viruses are constantly evolving, vaccine is produced each year with a composition based on the most relevant strains of virus identified through a global surveillance system. Stockpiling of vaccine in preparation for a pandemic is not an option, as vaccine composition depends on the responsible virus and must await the appearance and identification of that virus at the start of the pandemic. Vaccine will thus be in limited supply during the first part of the pandemic, and may not be available at all in some parts of the world.

The influenza antivirals currently in use will probably be effective in the prophylaxis and therapy of illness caused by a new pandemic virus. However, supplies would quickly be exhausted in the first part of the pandemic, when vaccine had not yet become available and demand for an alternative control tool would be greatest. Advance stockpiling of the drugs for special purposes or special populations is one solution. As the drugs are relatively stable, stockpiling is feasible; however, for most countries, cost will be an issue. Also, differences do exist between the M2 inhibitors, such as amantadine, and the neuraminidase

pandémies frappent par vagues successives et durent de un à deux ans. Il faudra donc rester mobilisé pendant une période prolongée. Par ailleurs, la préparation à une pandémie permettra de mieux faire face aux épidémies de grippe qui se produisent chaque année et tuent entre 500 000 et 1 million de personnes dans le monde. Les investissements qu'exige la planification préalable à une pandémie ont donc une utilité immédiate puisqu'ils permettent aussi de réduire l'impact d'un événement qui se reproduit périodiquement.

Les vaccins antigrippaux et les médicaments antiviraux utilisés pour soigner la grippe jouent un rôle capital dans l'action d'ensemble menée en cas de pandémie, qui suppose aussi d'avoir prévu des antibiotiques et d'autres ressources sanitaires. Or actuellement, la plupart des pays n'ont guère, voire pas du tout de stocks, de sorte que les autorités nationales auront du mal à décider qui doit bénéficier en priorité du peu de vaccins et de médicaments disponibles.

Les responsables des politiques de santé et les autorités sanitaires nationales pourront s'aider des principes de planification et des options présentés ici pour décider à qui destiner en priorité les vaccins et les antiviraux en cas de pandémie de grippe. Des mesures leur sont également recommandées pour améliorer l'approvisionnement dans les nombreux pays qui, pour l'instant, ne produisent pas de vaccins ni d'antiviraux.

Les présentes recommandations sur l'utilisation de vaccins et d'antiviraux en cas de pandémie de grippe ont été rédigées lors d'une consultation organisée par l'OMS du 2 au 4 octobre 2002, à Genève (Suisse). Ces recommandations constituent la contribution du Programme mondial de l'OMS concernant la grippe à la mise en œuvre du Programme mondial d'action contre la grippe.

Le point sur la situation

Les vaccins antigrippaux existent depuis plus de 60 ans. Largement utilisés pendant toutes ces années, ils ont fait la preuve de leur innocuité et de leur efficacité. Chez les populations risquant de graves complications, la vaccination réduit le nombre d'hospitalisations et de décès. C'est donc la pierre angulaire de la prévention de la grippe. Etant donné que les virus grippaux évoluent constamment, la composition du vaccin change chaque année selon les principales souches de virus repérées par un système mondial de surveillance. Il ne servirait à rien de constituer des stocks de vaccins en prévision d'une pandémie vu que la composition du vaccin dépend du virus en cause, qui n'apparaît et ne peut être identifié qu'au moment de l'épidémie. Les vaccins seront donc en quantité limitée au début de la pandémie, voire impossibles à obtenir dans certaines parties du monde.

Les antiviraux actuellement utilisés pour soigner la grippe seront probablement efficaces à titre prophylactique et thérapeutique en cas de pandémie due à un nouveau virus. Cependant, les réserves s'épuiseront rapidement pendant les premiers temps de la pandémie: comme le vaccin ne sera pas encore disponible, on se rabattra sur cet autre moyen de lutte. L'une des solutions consiste à faire des stocks de médicaments à des fins spéciales ou pour des populations en particulier. Les médicaments étant relativement stables, ils peuvent être stockés; le problème, pour la plupart des pays, sera le coût. En outre, il existe des différences entre les inhibiteurs de M2 tels que l'amantadine et les inhibiteurs de la neuraminidase tels que

inhibitors, such as oseltamivir, requiring identification of their specific roles in a pandemic. Because of these factors, countries will need to consider the potential for complementary use of vaccines and antivirals in planning for various phases of a pandemic. Vaccine will remain the primary means of influenza prevention once available, though antivirals will have a role in special situations.

Countries will be able to address pandemic requirements only if they plan for supplies of vaccines and antivirals now. Although vaccines and antivirals are a key part of a pandemic response strategy, the current market-based system has limited or no surge capacity to respond to sudden increases in demand. Manufacturers require regular estimates of demand on which to base production plans, but there are currently no estimates on the global use and demand for influenza vaccine and antivirals. In addition, vaccine distribution systems are often fragmented and may not be readily adapted to respond to a single overall national plan. Issues of liability also require resolution in advance of the next pandemic.

Guidelines for the use of vaccines and antivirals

The response to the next influenza pandemic will need to address an inevitable shortage of vaccines and antivirals. Thus, each country should decide in advance which groups will have first call on scarce supplies. When establishing goals and setting priorities, policy-makers need to keep in mind the several years needed to construct new production facilities and significantly increase production capacity. Budgetary constraints may extend to several years the time required to stockpile an adequate supply of antivirals. Setting goals related to influenza pandemic preparedness will provide some of the data and incentives needed to increase production or to plan stockpiles. The need for setting goals and establishing priorities extends beyond the borders of any individual country. Estimates of global demand for vaccines and antivirals depend on national estimates fixed in line with the priorities set by individual countries. Priority setting at the national level is thus the first step towards global preparedness for a global event.

Setting goals and priorities for a pandemic is a process that will provide significant health benefits every year. A pandemic influenza planning process will identify problems with the current supply, distribution, and use of vaccines and antivirals. Implementing plans to reduce the magnitude of these problems will enhance the availability of vaccines and antivirals for inter-pandemic periods. Investment in pandemic preparedness thus brings an annual return. Setting goals in a formal, rational, measured process also demonstrates the competence and forward-thinking of leaders and policy-makers as custodians of public health.

Establishing goals and priorities

Setting goals and choosing priorities will require the consideration of logistic, ethical, moral, cultural, legal, and other issues that surround decisions to allocate scarce resources. It is therefore essential that national health authorities work in close collaboration with other public and private sector groups that have roles and interests in protecting public health.

l'oseltamivir, dont le rôle précis dans la lutte contre la pandémie doit être déterminé. Compte tenu de ces facteurs, les pays devront déterminer à l'avance l'usage complémentaire qu'il conviendra de faire des vaccins et des antiviraux lors des différentes phases de la pandémie. Une fois disponible, le vaccin demeurera le premier moyen de prévention de la grippe, tandis que les antiviraux serviront dans certaines situations.

Les pays ne pourront faire face à une pandémie que s'ils prévoient dès aujourd'hui les vaccins et antiviraux dont ils auront besoin. Alors que ces produits sont à la base de la stratégie de riposte à une pandémie, le système de marché actuel aura du mal ou n'arrivera pas à répondre à une augmentation subite de la demande. Les fabricants s'appuient sur des estimations régulières de la demande pour leurs plans de production, mais on ne dispose aujourd'hui d'aucune estimation de la consommation et de la demande de vaccins et d'antiviraux contre la grippe à l'échelle mondiale. De plus, les systèmes de distribution des vaccins sont souvent morcelés et par conséquent difficiles à adapter pour appliquer un seul et même plan national d'ensemble. Les questions de responsabilité devront également être réglées avant la survenue d'une pandémie.

Recommandations sur l'utilisation de vaccins et d'antiviraux

En cas de pandémie de grippe, une pénurie de vaccins et d'antiviraux est inévitable. Chaque pays devra donc décider à l'avance des groupes auxquels consacrer en priorité leurs modestes ressources. Lorsqu'ils fixent des objectifs et établissent des priorités, les décideurs ne doivent pas perdre de vue que la construction de nouveaux sites de production et le développement du potentiel de production prennent plusieurs années. Du fait des contraintes budgétaires, il faut parfois plusieurs années pour faire des réserves suffisantes d'antiviraux. Le fait de se fixer des objectifs pour se préparer à une pandémie de grippe donnera en partie les informations et la motivation nécessaires pour augmenter la production ou constituer des réserves. Les objectifs et les priorités définis par les pays seront utiles au-delà de leurs frontières, car les estimations de la demande mondiale de vaccins et d'antiviraux reposera sur les estimations que chacun aura faites compte tenu de ses priorités. La définition des priorités nationales est donc la première étape à franchir pour préparer la planète à une épidémie mondiale.

Le fait de se fixer des objectifs et des priorités en prévision d'une pandémie contribuera d'année en année à améliorer sensiblement la situation sanitaire. La planification préalable à une pandémie de grippe permettra en effet de repérer les problèmes d'approvisionnement, de distribution et d'utilisation des vaccins et des antiviraux, et les mesures prises pour résorber ces problèmes amélioreront la disponibilité des vaccins et des antiviraux hors période de pandémie. L'investissement dans la planification préalable rapporte donc tous les ans des bénéfices. Par ailleurs, en fixant des objectifs officiels selon une démarche rationnelle et avisée, les dirigeants et les responsables politiques font la preuve de leur compétence et de leur prévoyance en tant que gardiens de la santé publique.

Fixer des objectifs et des priorités

Pour fixer des objectifs et des priorités, il faut tenir compte des problèmes logistiques, éthiques, moraux, culturels, juridiques et autres que pose l'affectation de ressources en quantité limitée. Il est donc indispensable que les autorités sanitaires nationales collaborent étroitement avec des groupes des secteurs public et privé qui jouent un rôle dans la santé publique.

Countries should consider establishing a technical advisory committee, with broad representation, to policy-makers on goals and priorities, and on ways to improve the supply of vaccines and antivirals.² The technical committee should first list all goals that should ideally be achieved with available resources. Examples include: reduction of mortality; reduction of morbidity; limiting social disruption; ensuring maintenance of health care systems; ensuring integrity of social infrastructure; limiting economic losses.

When setting goals, it may also be useful to identify population subsets, such as medical personnel, emergency responders, and leaders, who require priority protection because of their roles during the pandemic response. When identifying such subsets, however, it is important to think through the potential practical consequences. For example, if a group is targeted to receive priority prophylaxis or treatment, will their family members also be given first priority? In setting goals, measures considered equitable and essential for each country need to be discussed.

As supplies of vaccines and antivirals are likely to be scarce, meeting all goals simultaneously will be difficult. Planners and policy-makers should therefore prioritize goals. This will facilitate the distribution of supplies in an optimal manner. The strategy for meeting priority goals will also be heavily influenced as the pandemic unfolds and its epidemiology, in terms of who falls ill and who dies, becomes apparent.

In order to define and prioritize goals, advisers and policy-makers will need estimates of the impact of a pandemic, including the number of persons who may become ill (by age and risk group) and the societal and economic consequences of their illness (medical resources used for treatments, costs of treatments, losses in productivity and social functions). Such estimates are important in allocating resources for planning for and responding to a pandemic. Thus there is a need to collect data that allow estimates to be made, for example, the average cost of a case of influenza (including value of lost productivity) and the cost of distributing and administering vaccines and antivirals. To fully appreciate the limitations of current supply, policy-makers also need to know who currently gets vaccines and how they receive them.

When prioritizing goals, the technical advisory committee should consider the practical aspects, such as logistics, of actually meeting a particular goal and identifying those in the priority groups. It may be useful to use mathematical models to generate possible scenarios of impact and the potential benefit gained from proposed interventions. These scenarios should describe who might become ill, what happens to them, and the mitigating impact of proposed interventions. A few scenarios for industrialized countries have been published, but none are available that are appropriate to developing countries.

Guidelines on vaccine use during a pandemic³

Vaccination is the primary means of preventing influenza. At the beginning of a pandemic, vaccine supplies will be

Les pays devraient envisager de créer un comité consultatif technique à large représentation qui conseille les responsables politiques sur les objectifs et les priorités, et sur les moyens d'améliorer l'approvisionnement en vaccins et en antiviraux.² Le comité dressera d'abord la liste de tous les objectifs que, dans l'idéal, les ressources devraient permettre d'atteindre, par exemple: réduire la mortalité; réduire la morbidité; préserver le tissu social; assurer le bon fonctionnement des systèmes de santé; préserver l'intégrité des infrastructures sociales; limiter les pertes économiques.

Lorsqu'on fixe des objectifs, il est bon également de dégager des sous-populations à protéger en priorité compte tenu de leur rôle en cas de pandémie (personnel médical, secouristes et dirigeants par exemple). Il faut cependant envisager toutes les conséquences pratiques de ce choix. Ainsi, la famille des personnes appartenant à un sous-groupe qui bénéficie en priorité de la prophylaxie ou du traitement sera-t-elle, elle aussi, prioritaire? Quand il se fixe des objectifs, chaque pays doit débattre pour déterminer les mesures les plus équitables et les plus essentielles.

Etant donné que les quantités de vaccins et d'antiviraux seront probablement insuffisantes, il sera difficile d'atteindre tous les objectifs en même temps. Planificateurs et responsables politiques devront donc classer les objectifs par ordre de priorité et tendre ainsi à une répartition optimale des ressources. La stratégie adoptée pour atteindre les objectifs prioritaires dépendra également beaucoup des caractéristiques épidémiologiques de la pandémie quand celle-ci surviendra (qui tombe malade et qui meurt).

Pour fixer et hiérarchiser les objectifs, les conseillers et les responsables politiques ont besoin de connaître l'impact estimatif d'une pandémie, notamment le nombre de personnes qui pourraient tomber malades (par âge et par groupe) et les conséquences sociales et économiques de la maladie (ressources médicales nécessaires pour le traitement, coût du traitement, perte de productivité et perturbation des fonctions sociales). De telles estimations aident à répartir les ressources dont on a besoin pour se préparer et riposter à une pandémie. Il faut donc rassembler les données nécessaires au calcul de ces estimations, par exemple le coût moyen d'un cas de grippe (en tenant compte de la perte de productivité) ou le coût de la distribution et de l'administration des vaccins et des antiviraux. Pour se faire une idée exacte des insuffisances de l'approvisionnement, les décideurs doivent également savoir qui l'on vaccine aujourd'hui et de quelle manière.

Lorsqu'il classe les objectifs par ordre de priorité, le comité consultatif technique doit tenir compte d'aspects pratiques qui, comme la logistique, conditionnent la réalisation concrète des objectifs et le recensement des groupes prioritaires. Il peut être utile d'utiliser des modèles mathématiques pour imaginer différents scénarios décrivant l'impact de la pandémie et les résultats des interventions envisagées. Ces scénarios doivent indiquer qui risque de contracter la grippe, ce qu'il advient des malades et l'effet des interventions. Quelques-uns ont été publiés pour les pays industrialisés, mais il n'en existe aucun pour les pays en développement.

Principes régissant l'utilisation de vaccins lors d'une pandémie³

La vaccination est le principal moyen de prévenir la grippe. Au début de la pandémie, les vaccins seront en quantité limitée ou il

² For further information: *Influenza pandemic preparedness plan. The role of WHO and guidelines for national and regional planning*. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CSR/EDC/99.1, under revision).

³ See Annex 3 at www.who.int/influenza.

² Pour plus d'informations voir *Influenza pandemic preparedness plan. The role of WHO and guidelines for national and regional planning*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (document WHO/CDS/CSR/EDC 99.1, révision en cours).

³ Voir l'annexe 2 sur le site www.who.int/influenza.

limited or nonexistent. This is because the emergence of a pandemic is unpredictable, vaccine cannot be stockpiled, and vaccine production can start only once the pandemic virus has been recognized. With current technology, the first doses of vaccine are unlikely to become available within the early months of the pandemic. A country not currently producing vaccine is unlikely to secure supplies. Forward planning will be necessary to increase the likelihood that vaccine will become available progressively as the pandemic unfolds. Therefore, national or regional priorities need to be defined for the rational use of existing supplies according to predetermined objectives. These may differ from inter-pandemic priorities.

General considerations

- Ideally, sufficient vaccine should be available for the whole population. However, because of limited vaccine supplies, priorities for vaccination need to be established before a pandemic.
- Production and use of vaccines during the inter-pandemic period will influence their availability during a pandemic, by improving the infrastructure for vaccine production and administration, and by improving public and professional familiarity with influenza vaccine.
- Strategies need to be sufficiently flexible to accommodate different epidemiological scenarios (including subsequent pandemic waves) and degrees of vaccine availability.
- Demographics and size of priority groups should be estimated (by occupational category and for high-risk groups).
- Two doses of vaccine per person are likely to be necessary for adequate protection in a pandemic situation. The implication for planning is that countries may need twice the amount of vaccine.
- Countries should determine how to procure vaccines for a pandemic in advance.
- Mechanisms for delivering influenza vaccine efficiently and for monitoring its safety and efficacy should be developed in advance.

The following are general guidelines to assist countries or regions in developing strategies for addressing supply and setting priorities.

Establishing priority groups

With present technology, the worldwide production capacity for influenza vaccine is currently able to cover less than 5% of the world's population. It is recognized that there could be tremendous disparities in vaccine supply, especially in countries with no manufacturing capacity, for which there is no easy solution.

Considerations for vaccine prioritization will be different for each country, not only because of differences in vaccine availability and resources for administration of vaccine, but also because of differences in population structure and the organization of essential services. Furthermore, vaccination priorities may differ from those during the

n'y en aura peut-être même pas du tout car il est impossible de prévoir une pandémie, de stocker les vaccins et d'en fabriquer un avant que le virus à l'origine de la pandémie n'ait été identifié. Compte tenu des moyens technologiques actuels, les premières doses de vaccin ne seront probablement disponibles qu'après les premiers mois de la pandémie. Un pays qui ne produit pas de vaccins actuellement a peu de chances d'être suffisamment approvisionné. Une planification préalable est nécessaire pour mettre progressivement le vaccin à disposition lors de la pandémie. Il faut donc définir des priorités nationales ou régionales pour utiliser rationnellement les quantités de vaccin disponibles en visant des objectifs prédéterminés. Ces priorités peuvent ne pas être les mêmes que dans l'intervalle entre deux pandémies.

Considérations générales

- L'idéal serait de disposer de vaccins en quantité suffisante pour toute la population. Mais, étant donné que l'approvisionnement est limité, il faut déterminer avant la pandémie qui sera vacciné en priorité.
- La production et l'utilisation de vaccins hors période de pandémie influenceront sur leur disponibilité en temps de pandémie: l'infrastructure de production et d'administration des vaccins sera améliorée et les professionnels comme le grand public seront familiarisés avec le vaccin antigrippal.
- Les stratégies doivent être suffisamment souples pour s'adapter à différents scénarios épidémiologiques (y compris une pandémie par vagues successives) et à différents scénarios d'approvisionnement en vaccins.
- Il faut estimer les caractéristiques démographiques et la taille des groupes prioritaires (catégories professionnelles et groupes à haut risque).
- Il faudra vraisemblablement deux doses de vaccin par personne pour assurer une protection suffisante en cas de pandémie. Les pays devront donc peut-être prévoir une quantité double de vaccins.
- Les pays doivent déterminer à l'avance comment ils se procureront des vaccins en cas de pandémie.
- Il faut instaurer à l'avance des mécanismes de mise à disposition du vaccin antigrippal et de contrôle de son innocuité et de son efficacité.

Les pays ou régions pourront s'inspirer des principes généraux ci-dessous pour élaborer des stratégies d'approvisionnement et se fixer des priorités.

Choix des groupes prioritaires

Avec les moyens technologiques actuels, la production mondiale de vaccins antigrippaux couvre moins de 5% de la population mondiale. Le manque de vaccins pourrait donc être considérable, surtout dans les pays qui n'ont pas de potentiel de production. Pour eux, la solution n'est pas simple.

Les éléments à prendre en compte pour choisir les groupes à vacciner en priorité seront différents selon les quantités de vaccin et les moyens pour les administrer dont disposent les pays, et selon la structure de la population et l'organisation des services essentiels. En outre, les priorités en matière de vaccination ne seront pas forcément les mêmes que dans l'intervalle entre deux pandémies. Il

inter-pandemic period. Means for identifying priority groups will need to be clearly defined. General principles for setting primary goals for pandemic response and prioritization of use of vaccines and antivirals are described in the section on *Establishing goals and priorities* (see page 396).

The following strategies are examples of goals in vaccine use and are offered as planning guidance only. Some countries have adopted these in descending order of priority. However, the priorities may need to be adjusted in each country or region, according to local needs and epidemiological circumstances.

Essential service providers, including health care workers

Goal: maintain essential services.

The definition of those considered “essential” will vary from country to country. The purpose of vaccinating these individuals would be to allow them to continue to provide services, including health care, to those in need. As vaccine supplies will most likely be inadequate, prioritization within individual categories of essential service workers may be necessary.

Groups at high risk of death and severe complications requiring hospitalization

Goal: prevent or reduce deaths and hospital admissions.

In the inter-pandemic period, those who have underlying disease or are older are the ones most likely to experience severe morbidity and mortality.⁴ In a pandemic, previously healthy individuals are more likely to experience a severe outcome than they would in an ordinary outbreak. However, it is still individuals in the “high-risk group” who are at greatest risk of hospitalization and death. Such persons should be targeted for vaccination if the goal is to prevent such events. They are individuals who are 65 years of age or older and have a high-risk condition (see footnote 4). Younger individuals with underlying disease are also at higher risk of experiencing severe morbidity and mortality. Owing to difficulties in prioritization on the basis of chronic diseases, age is often used as a surrogate for identifying those at greatest risk of complications. However, the epidemiological characteristics of the pandemic will need to be considered, as the main population groups affected may vary.

Persons without risk factors for complications

Goal: prevent or reduce morbidity.

This is the largest group and would include both healthy adults and children. The main goal in vaccinating this group would be twofold: to reduce demand for medical services and to allow individuals to continue normal daily activities. This is particularly important for working adults. Simultaneous absence of large numbers of individuals from their site of employment could produce major disruption even in non-essential personnel. Medical facilities could also be overwhelmed by demand, even for

faudra définir clairement les critères de sélection des groupes prioritaires. Les principes généraux à respecter pour fixer les grands objectifs de l'intervention en cas de pandémie et déterminer l'usage qu'il convient de faire en priorité des vaccins et des antiviraux sont énoncés dans la section intitulée *Fixer les objectifs et les priorités* (voir page 396).

Pour orienter les planificateurs, on a fait figurer ci-dessous des exemples de stratégies de vaccination visant un but précis. Certains pays les ont adoptées par ordre décroissant de priorité. Cet ordre pourra cependant être modifié selon les besoins et les circonstances épidémiologiques dans le pays ou la région.

Prestataires de services essentiels, dont les agents de santé

But: Assurer les services essentiels.

Les services jugés «essentiels» varieront d'un pays à l'autre. La vaccination des personnels concernés a pour but de leur permettre de continuer à offrir ces services essentiels, y compris les soins de santé, à ceux qui en ont besoin. Étant donné que les quantités de vaccins seront très certainement insuffisantes, il faudra peut-être désigner des groupes prioritaires dans chaque catégorie de prestataires de services essentiels.

Groupes exposés à un risque important de décès et de complications sévères nécessitant l'hospitalisation

But : Éviter ou limiter les décès et les hospitalisations.

Hors période de pandémie, les personnes âgées ou qui ont une pathologie sous-jacente sont celles qui risquent le plus de contracter une maladie grave et de mourir.⁴ Chez les sujets auparavant en bonne santé, les issues graves sont plus fréquentes lors d'une pandémie que lors d'une flambée épidémique ordinaire. C'est toutefois chez les «groupes à haut risque» que l'hospitalisation et le décès sont les plus probables. Si le but est d'éviter de telles issues, ce sont ces groupes qu'il faut vacciner. Il s'agit des personnes de 65 ans et plus rendues vulnérables par une maladie (voir note 4). Les personnes plus jeunes atteintes d'une pathologie sous-jacente ont également plus de risques de contracter une maladie grave et de décéder. Étant donné qu'il est difficile d'établir des priorités en fonction des maladies chroniques, on se réfère souvent à l'âge pour recenser les sujets les plus à risque de complications. Il faudra cependant tenir compte des caractéristiques épidémiologiques de la pandémie car les principaux groupes touchés ne sont pas toujours les mêmes.

Personnes n'ayant pas de facteurs de risque de complications

But: Prévenir ou réduire la morbidité.

C'est le groupe le plus large, qui englobe les adultes et les enfants bien portants. La vaccination de ce groupe a deux objectifs: réduire la demande de soins médicaux et permettre aux individus de continuer à mener une vie normale. Ce dernier point est particulièrement important pour les adultes qui travaillent. L'absence simultanée d'un grand nombre de travailleurs peut entraîner de graves perturbations, même s'il ne s'agit pas de personnels essentiels. Les centres médicaux risquent d'être submergés, même les services ambulatoires, ce qui peut compromettre la prise en charge des

⁴ Individuals 65 years of age and older; elderly non-institutionalized individuals with one or more of the following chronic conditions: chronic cardiovascular, pulmonary, metabolic, or renal disease, or who are immunocompromised; individuals (adults and children aged more than 6 months) in the community who have chronic cardiovascular, pulmonary, metabolic, or renal disease, or who are immunocompromised.

⁴ Personnes âgées de 65 ans et plus; personnes âgées non institutionnalisées souffrant d'une ou de plusieurs affections chroniques (maladie cardio-vasculaire ou pulmonaire, troubles du métabolisme ou néphropathie chronique), ou qui sont immunodéprimées; adultes et enfants de plus de 6 mois vivant au sein de la communauté qui souffrent d'une maladie cardio-vasculaire ou pulmonaire, de troubles du métabolisme ou d'une néphropathie chronique, ou qui sont immunodéprimés.

outpatient services. This might compromise care of those with complications. While children's absence from school might not have the direct economic and disruptive impact of illness in adults, it could be indirectly disruptive, since care for ill children would be required. There is no evidence that use of inactivated vaccine in children will reduce the spread of a pandemic in the community, and this strategy is not recommended.

The decision to vaccinate healthy adults and healthy children could be justified for the above reasons. For both groups, however, a much larger amount of vaccine would need to be used to prevent hospitalization and death than for older persons and those with underlying conditions, because of demographic considerations and differences in risks. In the final analysis, a decision to vaccinate healthy individuals depends on having an adequate supply of vaccine.

Guidelines for antiviral use during a pandemic⁵

General considerations

- Antivirals are effective for both treatment and prophylaxis and are an important adjunct to vaccination as a strategy for managing influenza.
- Current supplies of antivirals are very limited and surge capacity is negligible. *Unless a country has a stockpile, it will not have antivirals available for use in a pandemic.*
- During a pandemic, antivirals could have a significant beneficial impact in reducing morbidity and mortality. Given that vaccine is unlikely to be available for the early months of the pandemic, antivirals will be the only virus-specific intervention during the initial response.
- Protection afforded by antivirals is virtually immediate and does not interfere with the response to inactivated influenza vaccine.
- Use of antivirals during a pandemic should take into account the epidemiology of the pandemic, in particular the groups most seriously affected.
- Timing of the use of antivirals during a pandemic should be guided by data derived from local surveillance.
- Mass prophylaxis of children to "control" a pandemic is not recommended.
- Information about the performance characteristics and costs of the available agents should be used to select the specific antiviral drugs to be used for prophylaxis or treatment.

There are important differences in pharmacokinetics, side-effects, antiviral drug resistance, and costs of the two current classes of antivirals. The selection of antivirals should take into account drug characteristics. Where available, neuraminidase inhibitors are preferred for treatment.

malades souffrant de complications. L'absence des enfants à l'école n'a certes pas les conséquences économiques directes de la maladie de l'adulte, mais peut entraîner indirectement des perturbations, car il faut soigner les enfants malades. Rien ne permet de penser que l'administration du vaccin inactivé aux enfants freinera la progression de la pandémie dans la communauté; et cette stratégie n'est donc pas recommandée.

La vaccination des adultes et des enfants bien portants peut se justifier pour les raisons qui viennent d'être citées. Pour ces deux groupes, cependant, du fait de leurs caractéristiques démographiques et du faible risque qu'ils courent, la quantité de vaccin à administrer pour éviter les hospitalisations et les décès serait bien plus grande que pour les personnes âgées et les personnes ayant une pathologie sous-jacente. La décision de vacciner les sujets bien portants dépend en dernière analyse des quantités de vaccins à disposition.

Principes régissant l'utilisation d'antiviraux lors d'une pandémie⁵

Considérations générales

- Utilisés dans un but à la fois curatif et prophylactique, les antiviraux sont un complément important de la vaccination dans la lutte contre la grippe.
- Les disponibilités d'antiviraux sont actuellement très limitées, et l'élasticité de l'offre est négligeable. *Un pays qui ne fait pas de réserves n'aura pas assez d'antiviraux pour faire face à une pandémie.*
- Lors d'une pandémie, les antiviraux pourraient permettre de réduire sensiblement la morbidité et la mortalité. Etant donné qu'il est peu probable qu'on dispose d'un vaccin pendant les premiers mois de la pandémie, les antiviraux seront la seule arme spécialement dirigée contre le virus dont on disposera au début.
- Les antiviraux confèrent une protection quasi immédiate qui n'interfère pas avec la réponse au vaccin antigrippal inactivé.
- Lors d'une pandémie, les antiviraux doivent être utilisés en fonction des caractéristiques épidémiologiques, et notamment des groupes les plus touchés.
- Le moment auquel utiliser les antiviraux en cas de pandémie sera déterminé d'après les données issues de la surveillance locale.
- La prophylaxie de masse chez l'enfant pour «endiguer» une pandémie n'est pas recommandée.
- Les médicaments antiviraux à utiliser pour la prophylaxie ou le traitement devraient être sélectionnés d'après les caractéristiques et le coût des substances disponibles.

Les deux catégories d'antiviraux utilisés actuellement présentent d'importantes différences du point de vue de la pharmacocynétique, des effets secondaires, de la pharmacorésistance et du coût. Les antiviraux doivent être sélectionnés d'après leurs caractéristiques pharmacologiques. Les pays qui en disposent préféreront les inhibiteurs de la neuraminidase pour le traitement.

⁵ See Annex 4 at www.who.int/influenza.

⁵ Voir l'annexe 4 sur le site www.who.int/influenza.

Options for antiviral use

The options for using antivirals depend on the size of the available antiviral supply, the size of the groups targeted for antiviral use, and the specific goals to be achieved in the pandemic response. Main options include:

□ Prophylaxis

- Long-term prophylaxis (prevention) of defined populations for the duration of a pandemic wave of activity (minimum of 4 weeks).
- Prophylaxis during outbreaks in closed institutions (usually lasting about 2 weeks).
- Protection of individuals for the period between vaccination and the development of protection (could range from 2 to 6 weeks depending on whether one or two doses of vaccine are recommended).
- Prophylaxis of individuals following exposure to pandemic influenza (approximately one week per course).

□ Treatment

- Ill persons for whom treatment can be initiated within the first 48 hours of their illness.

In general, prophylaxis is more likely to prevent serious complications from influenza than treatment because prophylaxis prevents cases of influenza from developing in the first place. However, use of antivirals for prophylactic purposes will require a much larger drug supply.

Establishing priority groups

As with vaccines, plans for antiviral use may differ among countries because of differences in country-specific goals, antiviral availability, and resources for purchasing antivirals. Also, the options for use of antivirals are more complicated than options for vaccines. Priorities for antiviral use may differ from those during the inter-pandemic period.

The following potential strategies are offered as general planning guidance. However, each country will need to choose its own strategy depending on country priorities, specific pandemic response goals, and resources.

Essential service providers, including health care workers (prophylaxis or treatment)

Goal: maintain essential services and support the ability to respond to a pandemic.

- Definition of those considered “essential” will vary from country to country. Health care personnel are in a unique position of being exposed to persons infected with influenza, of being able to transmit infection to highly vulnerable persons, and of taking care of ill persons. Other examples include those involved in vaccine manufacture or delivery.

Groups at high risk of death and severe complications requiring hospitalization (prophylaxis or treatment)

Goal: reduce mortality and serious morbidity.

Prophylaxis or early treatment of ill persons with high-risk conditions could be conducted in several different situations. Examples include:

Utilisations possibles des antiviraux

La façon d'utiliser les antiviraux dépendra des quantités de médicaments disponibles, de la taille des groupes cibles, et des objectifs précis qu'on s'est fixés pour parer à la pandémie. Les principales utilisations possibles sont les suivantes:

□ Prophylaxie

- Prophylaxie à long terme (prévention) pour des groupes de population définis, lors d'une première vague pandémique (4 semaines au minimum).
- Prophylaxie lors de flambées survenant dans des établissements clos (2 semaines environ).
- Protection des individus dans l'intervalle entre la vaccination et l'apparition de l'immunité (de 2 à 6 semaines selon qu'une ou deux doses de vaccin sont prescrites).
- Prophylaxie individuelle après exposition à une pandémie de grippe (cure d'environ une semaine).

□ Traitement

- Malades auxquels on peut administrer le traitement dans les 48 heures qui suivent l'apparition de la maladie.

D'une manière générale, la prophylaxie prévient mieux les complications graves de la grippe que le traitement puisqu'elle évite la maladie au départ. Toutefois, l'utilisation d'antiviraux à des fins prophylactiques nécessitera de bien plus grandes quantités de médicaments.

Choix des groupes prioritaires

Comme pour les vaccins, l'usage auquel seront destinés les antiviraux peut varier selon les pays car ils n'ont ni les mêmes objectifs, ni les mêmes quantités de médicaments à leur disposition ni les mêmes moyens pour en acheter. Mais les choix sont plus compliqués que pour les vaccins. L'usage prioritaire des antiviraux ne sera peut-être pas le même que dans l'intervalle entre deux pandémies.

Les exemples de stratégies donnés ci-après guideront d'une manière générale les planificateurs. Chaque pays devra choisir sa propre stratégie en fonction de ses priorités, de ses ressources et des objectifs précis qu'il s'est fixés pour parer à la pandémie.

Prestataires de services essentiels, dont les agents de santé (prophylaxie ou traitement)

But: Assurer les services essentiels et faire face à la pandémie.

- Les personnels considérés comme «essentiels» ne seront pas les mêmes selon les pays. Les personnels de santé sont, de par leurs fonctions, les plus exposés aux porteurs de virus grippaux, ceux qui risquent le plus de transmettre l'infection à des personnes très vulnérables, et ceux qui soignent les malades. Les autres personnels essentiels sont notamment ceux chargés de la fabriquer ou d'administrer des vaccins.

Groupes exposés à un risque important de décès et de complications sévères nécessitant l'hospitalisation (prophylaxie ou traitement)

But: Réduire la mortalité et la morbidité grave.

Différentes circonstances peuvent justifier la prophylaxie ou le traitement précoce pour les malades atteints d'une affection à haut risque:

- high-risk persons living in the community
- outbreaks in institutional high-risk populations
- treatment of seriously ill hospitalized patients (but the effectiveness of this approach has not been established)
- prophylaxis of high-risk individuals between the time of vaccination and the development of protection.

Persons without known risk factors for complications from influenza (treatment)

Goal: Reduce morbidity and utilization of health care resources, including antibiotic use.

- This strategy would be difficult and costly to implement because it would require very large supplies of antivirals and rapid access to care. However, it is also most likely to limit the economic losses and social disruption traditionally associated with a pandemic.

Recommendations

Once a pandemic begins, it will be too late to accomplish the many key activities required to minimize its impact. Therefore, planning and implementation of preparations must start now. The *Guidelines for the use of vaccines and antivirals* (section 3) are based on the current reality of vaccine and antiviral supply and existing national and regional pandemic response capacities. The recommendations below, which follow the priority activities identified by the Global Agenda on Influenza Surveillance and Control, highlight activities that are particularly important to improve availability and use of vaccines and antivirals during the next influenza pandemic, and will thus increase management options for policy-makers.

Recommendations for establishing goals

- In developing a pandemic influenza response plan, each country must set, as soon as possible, goals and priorities for distributing and using scarce resources such as vaccines and antivirals. Preferably, an initial set of goals should be set and a top priority identified within two years.
- Health authorities and planners should take the lead in promoting awareness of the threat posed by pandemic influenza, factors currently constraining the supply of vaccines and antivirals, and the implications of such constraints. They should also take the lead in planning the response.
- Planning should be a collaborative effort, involving representatives from many government agencies and other sectors of society.
- In setting goals and establishing priorities, at both national and global level, due consideration should be given to the equitable distribution of inevitably scarce resources.
- Countries that currently do not have epidemiological and economic data for influenza are encouraged to establish the burden of influenza in their countries. Without such data, setting goals and priorities will be difficult.

- personnes à haut risque vivant au sein de la communauté
- flambées dans les populations à haut risque institutionnalisées
- traitement des malades graves hospitalisés (l'utilité de cette approche n'est pas démontrée)
- prophylaxie pour les sujets à haut risque dans l'intervalle entre la vaccination et l'apparition de l'immunité.

Personnes n'ayant pas de facteurs de risque connus de complications (traitement)

But: Réduire la morbidité et économiser les ressources sanitaires, y compris les antibiotiques.

- Cette stratégie sera difficile à mettre en œuvre et coûteuse car elle nécessitera de grandes quantités d'antiviraux et l'accès rapide aux soins. Il est fort probable toutefois qu'elle limitera les pertes économiques et les perturbations sociales que provoque d'habitude les pandémies.

Recommandations

Une fois que la pandémie se sera déclarée, il sera trop tard pour prendre toutes les mesures qui permettent d'en atténuer l'impact. C'est pourquoi il faut commencer à s'y préparer dès aujourd'hui. Les recommandations sur l'utilisation des vaccins et des antiviraux (section 3) tiennent compte des disponibilités actuelles et du potentiel national et régional d'intervention en cas de pandémie. Les recommandations ci-après, qui font écho aux activités prioritaires définies dans le Programme mondial d'action contre la grippe, portent sur les mesures propres à améliorer l'approvisionnement en vaccins et antiviraux et à garantir leur bonne utilisation lors de la prochaine pandémie de grippe, laissant ainsi une plus grande marge de manœuvre aux décideurs.

Recommandations concernant les objectifs

- Lorsqu'il établit un plan d'intervention en cas de pandémie de grippe, chaque pays doit se fixer le plus tôt possible des objectifs et des priorités concernant la distribution et l'utilisation de ressources en quantité limitée comme les vaccins et les antiviraux. Il est souhaitable qu'il définisse plusieurs objectifs au départ et fasse de l'un d'eux sa priorité absolue dans les deux ans qui suivent.
- Les autorités sanitaires et les planificateurs doivent s'appliquer à mieux faire prendre conscience du risque de pandémie de grippe, des facteurs qui limitent actuellement l'approvisionnement en vaccins et en antiviraux, et des conséquences de cette situation. Ils doivent également prendre la direction des opérations de préparation à une pandémie.
- La planification doit être un effort concerté auquel contribuent les représentants de nombreuses instances gouvernementales et d'autres secteurs de la société.
- Lorsqu'on fixe des objectifs et des priorités aux niveaux national et mondial, il faut veiller à ce que les ressources, toujours en quantité limitée, soient équitablement réparties.
- Les pays qui ne disposent pas actuellement de données épidémiologiques et économiques sur la grippe sont encouragés à estimer la charge de cette maladie à l'échelle nationale, sans quoi il leur sera difficile de se fixer des objectifs et des priorités.

- To assist the process of setting goals and priorities, scenarios describing the potential impact of an influenza pandemic should be developed, incorporating estimates of the impact of proposed interventions.

Vaccines

Recommendations for national authorities and vaccine manufacturers

- Expand inter-pandemic use of vaccines in order to enhance vaccine production capacity.
- Consider establishing vaccine manufacturing capacity in countries where none currently exists.
- Establish or enhance vaccine delivery and monitoring systems.
- Secure national or international agreements between health authorities and vaccine manufacturers for pandemic vaccine supply.
- Address liability issues that will arise with mass immunization using a new pandemic vaccine with an unknown profile of side-effects.
- Address issues of intellectual property associated with introduction of new technology, such as reverse genetics, into vaccine production.
- Develop fast-track procedures for rapid licensing and testing of current and new types of vaccine and new vaccination strategies, including use of new formats such as multidose vials.

Recommendations for international collaboration

- Support international or regional cooperation to improve vaccine supplies for all countries, whether they currently produce vaccines or not. This may involve technology transfer for local production, collaborative purchase, a revolving fund for procurement, or other essential mechanisms.

Recommendations for research

- Public authorities should support evaluation of different types of vaccine (whole virus/split, adjuvant/non-adjuvant, cell culture) and different strategies of vaccination (one/two dose, different doses) using vaccine prepared from different haemagglutinin subtypes.
- Evaluate reverse genetics techniques for development of safe productive vaccine viruses from different haemagglutinin subtypes.
- Prepare libraries of reagents (vaccine virus and vaccine potency reagents) from different haemagglutinin subtypes.
- Evaluate new methods of vaccination, such as "needle free", which may be more suitable for mass immunization and may improve immune responses.

- Pour qu'il soit plus facile de fixer des objectifs et des priorités, il faut imaginer différents scénarii qui décrivent les effets d'une pandémie de grippe et donnent une estimation de l'efficacité des interventions proposées.

Vaccins

Recommandations aux autorités nationales et aux fabricants de vaccins

- Faire en sorte que les vaccins soient plus largement utilisés entre deux pandémies afin de développer le potentiel de production.
- Envisager de créer des sites de production dans les pays qui n'en ont pas.
- Instaurer des systèmes de distribution et de contrôle des vaccins, ou améliorer ceux qui existent déjà.
- Conclure entre eux des accords nationaux ou internationaux pour l'approvisionnement en vaccins en cas de pandémie.
- Régler les questions de responsabilité inhérentes à la vaccination de masse à l'aide d'un nouveau vaccin dont les effets secondaires sont inconnus.
- Régler les questions de propriété intellectuelle inhérentes à l'utilisation d'une nouvelle technologie telle que la génétique inverse pour produire des vaccins.
- Prévoir des procédures accélérées d'homologation et de contrôle des vaccins actuellement utilisés ou nouveaux ainsi que des nouvelles méthodes de vaccination, y compris de nouvelles présentations comme les flacons multidoses.

Recommandations concernant la collaboration internationale

- Soutenir la coopération internationale ou régionale afin d'améliorer l'approvisionnement en vaccins dans tous les pays, qu'ils soient actuellement producteurs ou non. Cette coopération peut consister en un transfert de technologies pour permettre la planification locale, en achats groupés, en un fonds autorenouvelable pour financer les achats, ou en d'autres mécanismes cruciaux.

Recommandations concernant la recherche

- Les pouvoirs publics doivent appuyer l'évaluation de différents types de vaccins (vaccins à germes entiers/vaccins fragmentés, avec ou sans adjuvant, culture cellulaire) et de différentes stratégies de vaccination (une ou deux doses, posologie variable) au moyen de vaccins préparés à partir de différents sous-types d'hémagglutinine.
- Déterminer l'intérêt que présentent les techniques de génétique inverse pour la mise au point de virus vaccinaux productifs et sans danger correspondant à différents sous-types d'hémagglutinine.
- Créer des banques de réactifs (virus vaccinaux et réactifs pour tester l'activité vaccinale) correspondant à différents sous-types d'hémagglutinine.
- Évaluer de nouvelles méthodes de vaccination telles que la vaccination sans aiguille qui conviendraient peut-être mieux pour la vaccination de masse et amélioreraient la réponse immunitaire.

Antivirals

Recommendations for national authorities

- Based on their pandemic response goals and resources, countries should consider developing plans for ensuring the availability of antivirals.
- Countries that are considering the use of antivirals as part of their pandemic response will need to stockpile in advance, given that current supplies are very limited.
- If antivirals are to be used, mechanisms and procedures should be developed to efficiently deliver and monitor the safety and effectiveness of antivirals. In addition, the antiviral susceptibility of the circulating influenza strains should be monitored.

Recommendations for research

Research should be conducted in several areas, including:

- The minimally effective dose and duration of therapy or prophylaxis.
- Whether use of antivirals reduces serious complications from influenza, such as pneumonia, and hospital admissions.
- The comparative effectiveness of the M2 and neuraminidase inhibitor antiviral agents.
- The appropriate dosages and side-effects in selected high-risk populations, such as infants, pregnant women, immunocompromised persons, and elderly persons with underlying disease.
- Whether antiviral administration blunts the response to live-attenuated influenza vaccines.
- Mechanisms for antiviral resistance to both classes of agents and assessment of the biological consequences (infectiousness, virulence) of resistance.
- The shelf-life of the antiviral agents and raw products.

Surveillance

Member States should strongly support and encourage the strengthening of national and international influenza surveillance as recommended in the Global Agenda on Influenza Surveillance and Control. Enhancement of the WHO global influenza network is essential to provide comprehensive global coverage for early warning of the emergence of novel viruses of pandemic potential. Expansion of animal influenza surveillance and integration with human influenza surveillance are essential for understanding and preparing for threats to human health posed by animal influenza viruses. Rapid detection and characterization of pandemic viruses will facilitate vaccine production and provide the necessary information to guide vaccine and antiviral intervention strategies. ■

Annexes are available at www.who.int/influenza.

Antiviraux

Recommandations aux autorités nationales

- Selon les objectifs qu'ils se sont fixés au cas où une pandémie viendrait à se produire et selon leurs ressources, les pays devraient prendre des dispositions pour garantir l'approvisionnement en antiviraux.
- Les pays qui envisagent d'avoir recours aux antiviraux pour faire face à une pandémie devront constituer des stocks puisque les disponibilités actuelles sont très limitées.
- S'ils ont prévu d'utiliser des antiviraux, les pays doivent instaurer des mécanismes et des procédures de distribution des antiviraux et de contrôle de leur innocuité et de leur efficacité. Ils doivent en outre surveiller la sensibilité des souches de virus grippal circulant aux antiviraux.

Recommandations concernant la recherche

Plusieurs points sont à élucider, notamment :

- La dose et la durée efficaces minimum du traitement curatif ou prophylactique.
- La question de savoir si les antiviraux limitent le risque de complications graves de la grippe comme la pneumonie et les hospitalisations.
- L'efficacité comparée des inhibiteurs de M2 et des inhibiteurs de la neuraminidase.
- La posologie et les effets secondaires pour certains groupes à haut risque tels que les nourrissons, les femmes enceintes, les sujets immunodéprimés et les personnes âgées ayant une pathologie sous-jacente.
- La question de savoir si les antiviraux affaiblissent la réponse aux vaccins vivants atténués.
- Les mécanismes de résistance des virus aux deux classes d'antiviraux et les conséquences biologiques (pouvoir infectieux, virulence) de la pharmacorésistance.
- La durée de conservation des antiviraux et des produits bruts.

Surveillance

Les Etats Membres devraient encourager et soutenir vigoureusement le renforcement de la surveillance nationale et internationale de la grippe ainsi qu'il est recommandé dans le Programme mondial d'action contre la grippe. Il est indispensable d'étendre la couverture du réseau OMS de surveillance de la grippe pour repérer le plus tôt possible les nouveaux virus capables de provoquer une pandémie. Il faut également étendre la surveillance de la grippe animale et l'intégrer à celle de la grippe humaine pour mieux comprendre la menace que représentent les virus grippaux d'animaux pour l'homme et trouver une parade. La détection et la caractérisation rapides des virus à l'origine de la pandémie aideront à produire un vaccin et fourniront les informations nécessaires pour décider des stratégies de vaccination et d'utilisation des antiviraux. ■

Les annexes peuvent être consultées sur le site www.who.int/influenza.

WWW access • <http://www.who.int/wer>

E-mail • send message subscribe_wer-reh@who.int to majordomo@who.int

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

Contact: wantzc@who.int

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>

Courrier électronique • envoyer message subscribe_wer-reh@who.int à majordomo@who.int

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

Contact: wantzc@who.int