



Contents

- 345 Yellow fever vaccine:
WHO position on the use
of fractional doses – June 2017
- 350 Global polio eradication:
progress towards containment
of poliovirus type 2, worldwide
2017

Sommaire

- 345 Vaccin contre la fièvre jaune:
Position de l'OMS
sur l'utilisation de doses
fractionnées – juin 2017
- 350 Éradication mondiale de la
poliomyélite: progrès réalisés
dans le confinement des
poliovirus de type 2 à l'échelle
mondiale, 2017

Yellow fever vaccine: WHO position on the use of fractional doses – June 2017

Addendum to *Vaccines and vaccination against yellow fever WHO: Position Paper – June 2013*

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are generally concerned with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

As for the vaccine position papers, this addendum was reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology was used to assess systematically the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table. A description of the process followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes but may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the general public.

Vaccin contre la fièvre jaune: Position de l'OMS sur l'utilisation de doses fractionnées – juin 2017

Addendum à la *Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune – juin 2013*

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui traitent généralement de l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins concernés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale.

À l'instar des notes de synthèse sur les vaccins, le présent addendum a été examiné par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évalué et approuvé par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE a été utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau des données à l'appui des recommandations. La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

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

06.2017
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

The current WHO position on the use of yellow fever (YF) vaccine is set out in the 2013 WHO position paper on vaccines and vaccination against YF and those recommendations are unchanged.¹ This addendum to the 2013 position paper pertains specifically to use of fractional dose YF (fYF) vaccination² in the context of YF vaccine supply shortages beyond the capacity of the global stockpile. Recommendations on the use of fractional dose YF vaccine were discussed by SAGE in October 2016.³ Evidence presented at the meeting can be accessed at <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>.

Background

In 2016, large YF outbreaks in central Africa sharply increased the demand for YF vaccine, exhausting the global stockpile and putting at risk the immunization of populations in high-risk areas. In order to vaccinate the populations at risk with the available vaccine doses and prevent a large urban outbreak or international spread, fractional dose YF vaccination was considered and ultimately used in this exceptional scenario. The theoretical basis for such an approach is that the minimum potency as recommended by WHO should not be less than 1000 international units (IU)/dose,⁴ while the potency at release of YF vaccine standard doses is frequently many-fold higher. As a dose-sparing strategy, a fYF vaccine dose meeting the WHO minimum requirement for potency is expected to be equivalent to a standard YF vaccine dose with respect to safety, immunogenicity, and effectiveness.

Few studies have assessed the safety and immunogenicity of fYF vaccine.^{5, 6, 7, 8, 9, 10} Of most relevance is a study of one YF vaccine tested at 6 potencies administered subcutaneously: the full potency at release of 27 476 IU, as well as dilutions of 10 447 IU, 3 013 IU, 587 IU, 158 IU,

La position actuelle de l'OMS sur l'utilisation du vaccin contre la fièvre jaune est énoncée dans la note de synthèse de 2013 de l'OMS sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune, dont les recommandations restent inchangées.¹ Le présent addendum à la note de synthèse de 2013 traite spécifiquement de l'utilisation de doses fractionnées de vaccin anti-amaril² dans le contexte d'une pénurie de vaccin anti-amaril ne pouvant être comblée par le stock mondial. Les recommandations relatives à l'utilisation de doses fractionnées de vaccin anti-amaril ont été examinées par le SAGE en octobre 2016.³ Les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>.

Généralités

En 2016, des flambées de fièvre jaune de grande ampleur survenues en Afrique centrale ont entraîné une forte augmentation de la demande en vaccin anti-amaril, conduisant à l'épuisement du stock mondial et compromettant la vaccination de populations vivant dans des zones à haut risque. Afin de vacciner les populations à risque avec les doses disponibles et de prévenir une flambée urbaine de grande ampleur ou une propagation internationale de la maladie, une stratégie de vaccination contre la fièvre jaune à l'aide de doses fractionnées a été envisagée, puis finalement utilisée, dans ce scénario exceptionnel. Le fondement théorique de cette approche réside dans le fait que l'activité vaccinale minimale recommandée par l'OMS est de 1000 unités internationales (UI)/dose,⁴ alors que l'activité des doses standard de vaccin anti-amaril, lors de leur mise en circulation, est souvent plusieurs fois supérieure à cette valeur minimale. Dans le cadre d'une stratégie d'économie des doses, on estime qu'une dose fractionnée de vaccin anti-amaril remplissant les conditions minimales d'activité devrait donner des résultats équivalents, en termes d'innocuité, d'immunogénicité et d'efficacité, à ceux d'une dose standard de vaccin anti-amaril.

Peu d'études ont été menées sur l'innocuité et l'immunogénicité des doses fractionnées de vaccin anti-amaril.^{5, 6, 7, 8, 9, 10} L'étude la plus pertinente porte sur un vaccin anti-amaril administré par voie sous-cutanée, testé à 6 valeurs d'activité différentes: la pleine activité de mise en circulation, s'élevant à 27 476 UI, ainsi

¹ See No. 27, 2013, pp. 269–283.

² Fractional dose yellow fever vaccination refers to administration of a reduced volume of vaccine dose, which has been reconstituted as usual per manufacturer recommendations.

³ See No. 48, 2016, pp. 561–582.

⁴ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013. Available at http://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_978_61st_report.pdf, consulted May 2017.

⁵ World Health Organization. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response, July 2016. Available at: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2016/october/3_Fractional_dose_secretariat_report_full_version.pdf, accessed May 2017.

⁶ Lopes Ode S et al. Studies on yellow fever vaccine. III--Dose response in volunteers. *J Biol Stand.* 1988;16(2):77–82.

⁷ Roukens AH et al. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS One.* 2008;3(4):e1993.

⁸ Martins RM et al. 17DD yellow fever vaccine: a double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(4):879–888.

⁹ Campi-Azevedo AC et al. Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infect Dis.* 2014;14:391.

¹⁰ GRADE table on fractional dose yellow fever vaccination, June 2017. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/yellow_fever_GRAD_fractional_dose.pdf, consulted May 2017.

¹ Voir N° 27, 2013, pp. 269-283.

² La vaccination anti-amaril par doses fractionnées consiste en l'administration d'un volume réduit de la dose vaccinale, reconstituée comme d'ordinaire selon les recommandations du fabricant.

³ Voir N° 48, 2016, pp. 561-582.

⁴ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_978_61st_report.pdf; consulté en mai 2017.

⁵ World Health Organization. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response, July 2016. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2016/october/3_Fractional_dose_secretariat_report_full_version.pdf; consulté en mai 2017.

⁶ Lopes Ode S et al. Studies on yellow fever vaccine. III--Dose response in volunteers. *J Biol Stand.* 1988;16(2):77–82.

⁷ Roukens AH et al. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS One.* 2008;3(4):e1993.

⁸ Martins RM et al. 17DD yellow fever vaccine: a double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(4):879–888.

⁹ Campi-Azevedo AC et al. Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infect Dis.* 2014;14:391.

¹⁰ GRADE table on fractional dose yellow fever vaccination, June 2017. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/yellow_fever_GRAD_fractional_dose.pdf; consulté en mai 2017.

and 31 IU in a study population of 749 adult males.^{8,9} At 30 days post-vaccination, seroconversion rates were high (97%–99%) for vaccine doses of 587 IU and higher. Among those who originally seroconverted, >97% still had detectable antibodies ~10 months post-vaccination in all vaccine potency categories except the lowest (31 IU). This study demonstrated that for one YF vaccine product, lower potency YF vaccine was equivalent to the standard dose with respect to the humoral immune response down to 587 IU, and with respect to other measured immunological and virological parameters for vaccine potency down to 3013 IU.^{8,9} There were no reported serious adverse events (SAEs) attributable to the vaccine; however the sample size was not large enough to detect uncommon SAEs. With regard to local and systemic adverse events (pain, hyperaemia, oedema, headache, nausea, fatigue, arthralgia, exanthema, and pruritus) from 0–10 days post-vaccination, there was no difference across the various potencies tested with the exception of pain, which was greater in the highest potency dose group.

The first practical experience with fYF vaccination took place in mid-2016 during a large YF outbreak in the Democratic Republic of the Congo (DRC).¹¹ As the global supply of YF vaccine was constrained, in order to ensure that the entire urban target population of Kinshasa could be vaccinated in a mass campaign, a fYF strategy was applied. Individuals >2 years of age received fYF (1/5 dose volume from 10 standard dose-vials; based on batch release data, this was expected to contain significantly more IU than the minimum WHO threshold) administered subcutaneously (SC) using 0.1 mL syringes to nearly 7.9 million individuals. Despite up to a 5-fold increase in the number of punctures to the vial septum, no leakage, septum degradation or debris were observed. A wastage rate of 3.2% (range 0.3%–8.8%) was estimated based on doses administered and quantity of vials used. Fractional dosing was generally well understood by the population, and no significant public resistance to the fractional dose was observed. The adverse event monitoring systems in place in Kinshasa did not identify any acute signals of concern associated with fYF vaccination.¹²

An observational study of immune responses at 28 days following fYF administered during the campaign was conducted in 716 subjects from 2 years of age, excluding pregnant women. Of study participants who had no

que des dilutions à 10447 UI, 3013 UI, 587 UI, 158 UI et 31 UI dans une population d'étude constituée de 749 hommes adultes.^{8,9} Les taux de séroconversion observés 30 jours après la vaccination étaient élevés (97%-99%) pour les doses de vaccins ayant une activité de 587 UI ou plus. Parmi les sujets présentant une séroconversion initiale, >97% possédaient encore des niveaux détectables d'anticorps ~10 mois après la vaccination pour toutes les catégories d'activité vaccinale, à l'exception de la plus faible (31 UI). Cette étude a démontré, pour un produit vaccinal anti-amaril donné, que les doses de plus faible activité étaient équivalentes à la dose standard, à partir de 587 UI en ce qui concerne la réponse immunitaire humorale et à partir de 3013 UI pour les autres paramètres immunologiques et virologiques mesurés.^{8,9} Aucune manifestation indésirable grave imputable au vaccin n'a été signalée; toutefois, la taille de l'échantillon n'était pas suffisante pour permettre la détection de manifestations indésirables graves inhabituelles. Pour ce qui est des manifestations indésirables locales et systémiques (douleur, hyperémie, œdème, céphalées, nausée, fatigue, arthralgie, exanthème et prurit) dans les 10 jours suivant la vaccination, aucune différence n'a été observée entre les différents niveaux d'activité testés, sauf pour la douleur, qui était plus importante dans le groupe ayant reçu la dose d'activité maximale.

La première expérience pratique de la vaccination par doses fractionnées de vaccin anti-amaril a eu lieu à la mi-2016, lors d'une flambée de grande ampleur de fièvre jaune en République démocratique du Congo (RDC).¹¹ Face à l'insuffisance de l'approvisionnement mondial en vaccin anti-amaril, une stratégie d'utilisation de doses fractionnées a été mise en œuvre pour permettre la vaccination de toute la population cible urbaine de Kinshasa dans le cadre d'une campagne de masse. Les sujets âgés de >2 ans ont reçu une dose fractionnée de vaccin anti-amaril (fraction volumique de 1/5 de dose, à partir de 10 flacons de dose standard; selon les données de mise en circulation des lots, il était escompté que le contenu en UI de cette fraction serait bien supérieur au seuil minimal recommandé par l'OMS), administrée par voie sous-cutanée à l'aide de seringues de 0,1 ml à près de 7,9 millions de personnes. Malgré l'augmentation, parfois d'un facteur 5, du nombre de perforations opérées dans les septums des flacons, aucun cas de fuite, de dégradation des septums ou de débris n'a été observé. Sur la base du nombre de doses administrées et de la quantité de flacons utilisés, on estime que le taux de gaspillage était de 3,2% (plage de 0,3%–8,8%). L'utilisation des doses fractionnées était généralement bien comprise par la population et aucune résistance publique importante ne s'est opposée à sa mise en œuvre. Les systèmes de surveillance des manifestations indésirables existants à Kinshasa n'ont identifié aucun signal préoccupant associé à la vaccination anti-amaril par doses fractionnées.¹²

Une étude d'observation a été menée pour examiner la réponse immunitaire de 716 sujets âgés de ≥2 ans (femmes enceintes exclues) 28 jours après l'administration d'une dose fractionnée dans le cadre de la campagne. Parmi les participants de l'étude

¹¹ Mihigo R. Feedback from the yellow fever mass vaccination campaign using fractional dose Kinshasa, Democratic Republic of Congo 17-26 August, 2016. Presented at SAGE, 20 October 2016. Available at <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/Session11-Part2-Feedback-from-the-yellow-fever-mass-vaccination-campaign-using-fractional-dose.pdf>, consulted May 2017.

¹² See No. 2, 2017, pp. 13–20.

¹¹ Mihigo R. Feedback from the yellow fever mass vaccination campaign using fractional dose Kinshasa, Democratic Republic of Congo 17-26 August, 2016. Présenté au SAGE le 20 octobre 2016. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/Session11-Part2-Feedback-from-the-yellow-fever-mass-vaccination-campaign-using-fractional-dose.pdf>, consulté en mai 2017.

¹² Voir N° 2, 2017, pp. 13-20.

detectable neutralizing antibody to YF at time of vaccination, 98% (95% CI: 96%–99%) had seroconverted at 28 days.¹³ Seroconversion rates did not vary by age. The results indicate that an acceptable immune response was generated by fYF in this time frame and was comparable to those in published reports on the response to the full dose of YF vaccine. Study participants will be followed at 12 months post-fYF vaccination to evaluate duration of immunity.

There is no available empiric evidence on the safety and immunogenicity of fYF in pregnant women or in children aged <2 years. Most studies suggest that neither young age nor pregnancy have a significant effect on seroconversion rates associated with full-dose YF vaccine; however, as a few studies have suggested reduced immune responses in these two populations, both received the full dose in the August 2016 Kinshasa campaign.^{1, 14, 15}

WHO position

Recent outbreaks have highlighted the critical importance of strong routine YF immunization programmes and mass vaccination campaigns in line with the WHO EYE Strategy¹⁶ for the prevention of YF outbreaks.

A fractional YF vaccine dose can be used as part of an emergency response to an outbreak if there is a shortage of full-dose YF vaccine that exceeds the capacity of the global stockpile.¹⁷ This is not intended to serve as a longer-term strategy or to replace established routine immunization practices.

Administration of fYF vaccine constitutes an off-label use of the vaccine. Preference should be given to YF vaccine products for which immunogenicity and safety data are available on a fractional dose administered subcutaneously or intramuscularly. As soon as the YF vaccine supply situation can meet the immediate need, the use of fYF vaccination should be replaced by standard full-dose YF vaccination.

Based on the available clinical data,^{8, 9} the minimum dose administered should preferentially contain 3000 IU/dose, but no less than 1000 IU/dose,⁴ and the minimum

qui n'avaient pas d'anticorps neutralisants contre le virus amaril au moment de la vaccination, 98% (IC à 95%: 96%-99%) présentaient une séroconversion à 28 jours.¹³ Les taux de séroconversion ne variaient pas selon l'âge. Ces résultats indiquent qu'en ce laps de temps, la dose fractionnée de vaccin anti-amaril a induit une réponse immunitaire acceptable, comparable à celle dont font état les rapports publiés pour la dose complète de vaccin anti-amaril. Un suivi des participants de l'étude sera assuré pendant une période de 12 mois après la vaccination par dose fractionnée afin d'évaluer la durée de l'immunité.

On ne dispose d'aucune preuve empirique de l'innocuité et de l'immunogénéité des doses fractionnées de vaccin anti-amaril chez la femme enceinte ou l'enfant âgé de <2 ans. La plupart des études laissent penser que ni le jeune âge, ni la grossesse n'ont d'effet significatif sur les taux de séroconversion associés à l'administration d'une dose complète de vaccin anti-amaril; cependant, comme quelques études semblent indiquer une réponse immunitaire réduite dans ces deux populations, une dose complète leur a été administrée lors de la campagne de Kinshasa en août 2016.^{1, 14, 15}

Position de l'OMS

Les flambées récentes ont souligné la nécessité d'avoir des programmes de vaccination systématique forts contre la fièvre jaune et de mener des campagnes de vaccination anti-amarile de masse, comme le prévoit la stratégie EYE¹⁶ de l'OMS pour la prévention des flambées de fièvre jaune.

Une dose fractionnée de vaccin anti-amaril peut être utilisée dans le cadre d'une intervention d'urgence en situation de flambée lorsqu'il y a une pénurie de vaccins anti-amarils à dose complète qui dépasse les capacités du stock mondial.¹⁷ Cette approche n'est pas destinée à servir de stratégie à long terme, ni à remplacer les pratiques établies de vaccination systématique.

L'administration de doses fractionnées constitue une utilisation hors indication homologuée du vaccin anti-amaril. On privilégiera les produits vaccinaux pour lesquels on dispose de données d'immunogénéité et d'innocuité relatives à l'administration d'une dose fractionnée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Dès que l'approvisionnement en vaccins anti-amarils redevient suffisant pour répondre aux besoins immédiats, l'administration de doses fractionnées doit cesser pour être remplacée par une vaccination utilisant des doses complètes.

Selon les données cliniques disponibles,^{8, 9} l'activité de la dose minimale administrée devrait de préférence être de 3000 UI/dose, mais en aucun cas inférieure à 1000 UI/dose,⁴ avec un

¹³ Casey RM et al. Immune Response Following Reactive Vaccination Campaign Using Fractional Dose Yellow Fever Vaccine — Kinshasa, Democratic Republic of Congo, 2016. 66th Annual Epidemic Intelligence Service (EIS) Conference. Atlanta, GA. April 24–27, 2017.

¹⁴ Belmusto-Worn VE et al. Randomized, double-blind, phase III, pivotal field trial of the comparative immunogenicity, safety, and tolerability of two yellow fever 17D vaccines (Arilvax and YF-VAX) in healthy infants and children in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(2):189–197.

¹⁵ Roy Chowdhury P et al. Immunogenicity of Yellow Fever Vaccine Coadministered With MenAfriVac in Healthy Infants in Ghana and Mali. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 5:S586–93.

¹⁶ Eliminating Yellow fever Epidemics (EYE). World Health Organization, Geneva, 2017. Available at <http://www.who.int/csr/disease/yellowfever/eye-strategy/en/>, consulted May 2017.

¹⁷ Evidence to recommendation table for fractional yellow fever vaccination, June 2017. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/yellow_fever_evidence_recommendation_table.pdf, accessed May 2017.

¹³ Casey RM et al. Immune Response Following Reactive Vaccination Campaign Using Fractional Dose Yellow Fever Vaccine — Kinshasa, Democratic Republic of Congo, 2016. 66th Annual Epidemic Intelligence Service (EIS) Conference. Atlanta, GA. April 24–27, 2017.

¹⁴ Belmusto-Worn VE et al. Randomized, double-blind, phase III, pivotal field trial of the comparative immunogenicity, safety, and tolerability of two yellow fever 17D vaccines (Arilvax and YF-VAX) in healthy infants and children in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(2):189–197.

¹⁵ Roy Chowdhury P et al. Immunogenicity of Yellow Fever Vaccine Coadministered With MenAfriVac in Healthy Infants in Ghana and Mali. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 5:S586–93.

¹⁶ Stratégie mondiale pour l'élimination des épidémies de fièvre jaune (Stratégie EYE). Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2017. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/csr/disease/yellowfever/eye-strategy/en/>, consulté en mai 2017.

¹⁷ Evidence to recommendation table for fractional yellow fever vaccination, June 2017. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/yellow_fever_evidence_recommendation_table.pdf, consulté en mai 2017.

volume of the dose should not be less than 0.1 mL because of the practical difficulties of delivering dose volumes smaller than this. The vaccine should be reconstituted according to the manufacturer's specifications, and under no circumstances should it be diluted. Determining the most suitable volume (i.e. 1/2 or 1/5 of a standard dose) to be used as a fractional dose should be done by the country, taking into consideration the available vaccine product and its release specifications. The fYF dose should be administered subcutaneously or intramuscularly using the appropriate auto-disable syringes (i.e. 0.25 mL or 0.1 mL) depending on the volume to be administered. Reconstituted YF vaccine is highly heat labile and must be kept at 2–8 °C at all times and discarded after 6 hours, in accordance with WHO's open vial policy.¹⁸ Multi-dose vials containing more than 10 standard 0.5 mL doses should not be used for fractional dose administration in order to avoid the increased risk of contamination through large numbers of punctures of the vial septum. To ensure acceptance of fYF by the political, medical, and general communities, an appropriate communications plan should be in place.

Until data relevant to specific subgroups become available, children aged <2 years, pregnant women, and individuals known to be HIV-infected should preferentially be vaccinated using a standard dose. While available clinical trial data and the experience with fYF in Kinshasa do not suggest a need for revaccination after receipt of fYF, monitoring of immunogenicity, duration of immunity, and vaccine failures is needed to validate this assumption. Until long-term protection is better documented, fYF vaccination does not meet YF vaccination requirements under the International Health Regulations (IHR), and proof of vaccination for international travel currently requires re-vaccination with a standard full dose.

Subcutaneous fYF vaccination has been studied for one WHO-prequalified vaccine in selected populations and areas;^{6,8,9} there are important research gaps that need to be addressed to facilitate flexibility in the use of fractional doses during YF vaccine shortages.¹⁹ Taking a short-term and pragmatic approach, non-inferiority immunogenicity studies of all 4 WHO prequalified YF vaccines are needed, and non-inferiority immunogenicity studies in special populations with consideration of ethnicity, age, and prior flavivirus exposure. Of particular importance, given the potential consequences for international travel involving IHR requirements, is the confirmation of long-term protection with fractional dosing,

volume de 0,1 ml au minimum compte tenu des difficultés pratiques inhérentes à l'administration de volumes plus petits. Le vaccin doit être reconstitué conformément aux instructions du fabricant, et ne doit en aucun cas être dilué. Le volume adéquat à utiliser pour la dose fractionnée (1/2 ou 1/5 de la dose standard) devra être déterminé par le pays, en tenant compte du produit vaccinal disponible et de ses spécifications de mise en circulation. La dose fractionnée de vaccin anti-amaril doit être administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire à l'aide de seringues autobloquantes adaptées (0,25 ml ou 0,1 ml) selon le volume administré. Le vaccin anti-amaril reconstitué est fortement thermolabile; il faut donc le conserver en permanence à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et le jeter au bout de 6 heures, conformément à la politique de l'OMS relative aux flacons ouverts.¹⁸ Étant donné que le risque de contamination augmente avec le nombre de perforations pratiquées dans le septum du flacon, on ne doit pas utiliser de flacons multidoses contenant plus de 10 doses standard de 0,5 ml pour l'administration de doses fractionnées. Afin de garantir l'acceptation de la stratégie d'administration de doses fractionnées par la communauté politique, le corps médical et les collectivités, un plan de communication adéquat doit être établi.

Tant qu'on ne disposera pas de données pertinentes relatives à des sous-populations particulières, il est préférable d'utiliser une dose standard pour la vaccination des enfants âgés de <2 ans, des femmes enceintes et des personnes dont la séropositivité pour le VIH est connue. Les données d'essais cliniques disponibles, ainsi que l'expérience faite de la vaccination par doses fractionnées à Kinshasa, ne portent pas à croire qu'une revaccination soit nécessaire après l'administration d'une dose fractionnée de vaccin anti-amaril. Cependant, il est indispensable de surveiller l'immunogénicité, la durée de l'immunité et les échecs vaccinaux afin de valider cette hypothèse. Tant que la protection à long terme n'est pas mieux documentée, la vaccination anti-amarile par doses fractionnées ne remplit pas les conditions d'utilisation du vaccin anti-amaril au titre du Règlement sanitaire international (RSI) et les voyageurs internationaux doivent se faire revacciner avec une dose complète standard pour fournir la preuve de leur vaccination.

L'administration sous-cutanée de doses fractionnées de vaccin anti-amaril a été étudiée pour un vaccin préqualifié par l'OMS au sein de populations et de zones spécifiques,^{6,8,9} mais d'importantes lacunes persistent en matière de recherche. Ces dernières devront être comblées pour permettre une utilisation souple des doses fractionnées en cas de pénuries en vaccins.¹⁹ Dans une optique pragmatique et axée sur le court terme, il importe de mener des études de non-infériorité de l'immunogénicité des 4 vaccins anti-amarils préqualifiés par l'OMS, ainsi que des études de non-infériorité de l'immunogénicité dans des populations spécifiques, en tenant compte de l'appartenance ethnique, de l'âge et de l'exposition préalable aux flavivirus. Compte tenu des conséquences potentielles que cela peut avoir sur les voyages

¹⁸ WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14.07_eng.pdf, consulted May 2017.

¹⁹ Short-term research priorities for dose-sparing of YF vaccine, September 2016. World Health Organization, Geneva, 2016. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/5_Short-term_research_priorities_sept26_Final.pdf, consulted May 2017.

¹⁸ Déclaration de politique générale de l'OMS: révision de la politique relative aux flacons multidoses. Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, 2014. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135973/1/WHO_IVB_14.07F_fre.pdf, consulté en mai 2017.

¹⁹ Short-term research priorities for dose-sparing of YF vaccine, September 2016. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2017. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/5_Short-term_research_priorities_sept26_Final.pdf, consulté en mai 2017.

including the possible need for revaccination. Safety and effectiveness assessments should be put in place when fYF vaccination is used, to include evaluation of potential programmatic errors related to fYF as well YF vaccine-associated neurologic and viscerotropic disease.²⁰ This requires proper case investigation to differentiate between disease caused by wild YF virus and disease caused by the vaccine strains. Vaccination with a fractional dose should be recorded using individual vaccination records and nominal registries for purpose of safety and effectiveness monitoring. Research has recently been initiated to address some of these questions.

All other precautions and recommendations concerning YF vaccination remain as detailed in the 2013 WHO position paper on vaccines and vaccination against YF.¹ ■

²⁰ Gershman MD et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2012;30(33):5038–5058.

internationaux soumis aux exigences du RSI, il est particulièrement important de confirmer la protection à long terme conférée par les doses fractionnées, et notamment la nécessité éventuelle d'une revaccination. Toute administration de doses fractionnées de vaccin anti-amaril doit s'accompagner d'une évaluation de l'innocuité et de l'efficacité, visant notamment à examiner les erreurs programmatiques possibles liées à l'utilisation de doses fractionnées, ainsi que les maladies neurologiques ou viscérotropes associées à la vaccination.²⁰ Pour cela, les cas doivent faire l'objet d'une investigation adéquate afin que la maladie provoquée par le virus amaril sauvage puisse être distinguée de la maladie imputable aux souches vaccinales. L'administration d'une dose fractionnée doit être enregistrée dans un dossier de vaccination individuel ou un registre nominal à des fins de suivi de l'innocuité et de l'efficacité. Des travaux de recherche ont récemment été entrepris pour apporter des réponses à certaines de ces questions.

Toutes les autres précautions et recommandations relatives à la vaccination anti-amarile, telles qu'énoncées dans la note de synthèse de 2013 de l'OMS sur les vaccins et la vaccination contre la fièvre jaune, restent inchangées. ■

²⁰ Gershman MD et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2012;30(33):5038–5058.

Global polio eradication: progress towards containment of poliovirus type 2, worldwide 2017

Nicoletta Previsani,^a Harpal Singh,^a Jeanette St. Pierre,^b Liliane Boualam,^a Jacqueline Fournier-Caruana,^a Roland W Sutter,^a and Michel Zaffran^a

Introduction

The Global Polio Eradication Initiative (GPEI) continues to make progress towards the eradication target. Of the 3 serotypes, only wild poliovirus type 1 (WPV1), is still circulating, and the number of cases and endemic countries is at a record low. With the certification of WPV type 2 (WPV2) eradication in 2015, and the global synchronized replacement of trivalent oral poliovirus vaccine (tOPV) containing Sabin poliovirus types 1, 2 and 3 with bivalent OPV containing only Sabin poliovirus types 1 and 3 in April–May 2016, poliovirus type 2 (PV2) is now an “eradicated pathogen” for all countries, except Pakistan, Nigeria (and the adjacent Lake Chad basin countries: Chad, Cameroon, and Niger), Mozambique, Democratic Republic of Congo (DRC) and Syrian Arab Republic. In these 8 countries, monovalent type 2 OPV (mOPV2) was authorized for large-scale outbreak control after tOPV withdrawal.¹ Poliovirus containment – an evolving area of work that affects every country – aims to ensure that all cases of PV2 are safely contained to minimize the risk of reintroducing the virus into communities. This report summarizes the current status of poliovirus containment and progress since the previous report,² and outlines challenges to overcome. A total of 86 facilities in 30 countries have been designated by the relevant national authorities (usually the

¹ See No. 21, 2017, pp. 293–300.

² See No 32, 2015, pp. 395–408.

Éradication mondiale de la poliomyélite: progrès réalisés dans le confinement des poliovirus de type 2 à l'échelle mondiale, 2017

Nicoletta Previsani,^a Harpal Singh,^a Jeanette St. Pierre,^b Liliane Boualam,^a Jacqueline Fournier-Caruana,^a Roland W Sutter,^a et Michel Zaffran^a

Introduction

L'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP) continue de progresser, s'approchant de la cible qu'elle s'est fixée pour l'éradication de la maladie. Sur les 3 sérotypes viraux, seul le poliovirus sauvage de type 1 (PVS1), continue de circuler et le nombre de cas n'a jamais été aussi faible, tout comme le nombre de pays d'endémie. Suite à la certification de l'éradication du PVS de type 2 (PVS2), en 2015, et à la transition mondiale synchronisée d'avril-mai 2016, durant laquelle le vaccin antipoliomyélique oral trivalent (VPOt) contenant les poliovirus Sabin de types 1, 2 et 3 a été remplacé par le VPO bivalent contenant uniquement les poliovirus Sabin de types 1 et 3, le poliovirus de type 2 (PV2) est désormais un «agent pathogène éradiqué» dans tous les pays, à l'exception du Pakistan, du Nigéria (et des pays voisins du bassin du Lac Tchad, à savoir le Tchad, le Cameroun et le Niger), du Mozambique, de la République démocratique du Congo (RDC) et la République arabe syrienne. Dans ces 8 pays, l'utilisation du vaccin VPO monovalent de type 2 (VPOm2) a été autorisée à grande échelle pour combattre des flambées après le retrait du VPOt.¹ Le confinement des poliovirus, un domaine d'activité en pleine évolution qui concerne tous les pays, vise à garantir que tous les cas de PV2 sont confinés en toute sécurité afin de réduire le risque de réintroduction du virus dans les communautés. Le présent rapport donne un aperçu de la situation actuelle en matière de confinement des poliovirus, résume les progrès accomplis depuis le dernier rapport,²

¹ Voir N° 21, 2017, pp. 293-300.

² Voir N° 32, 2015, pp. 395-408.

Ministry of Health) to become poliovirus-essential facilities (PEFs) for the continued storage or handling of PV2 materials; each country is responsible for ensuring that these facilities meet all biorisk management requirements.

Background

The *Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013–2018* (Endgame Plan)³ of the GPEI addresses 4 objectives: i) poliovirus detection and interruption; ii) immunization systems strengthening and OPV withdrawal; iii) containment and certification; and iv) legacy planning (now referred to as transition planning). Under the second objective, the Endgame Plan outlines the readiness criteria, and the trigger point for initiating the phased withdrawal of vaccine viruses, starting with Sabin poliovirus type 2. The certification of eradication of WPV2 in 2015 activated the implementation of the containment work.

Indigenous WPV2 was last detected in 1999, and was certified to be eradicated in September 2015 by the Global Commission for the Certification of the Eradication of Poliomyelitis (GCC). WPV type 3 (WPV3) was last detected in November 2012 in Nigeria. WPV1 is the only serotype endemic in parts of 3 countries (Afghanistan, Nigeria, and Pakistan). Four WHO regions (Americas, Western Pacific, Europe, and South-East Asia) are certified as polio-free by the respective Regional Certification Commissions (RCCs). Globally, reported WPV1 cases decreased from 74 in 2015 to 37 in 2016;⁴ as of the end of April 2017, 5 WPV1 cases have been reported.

The predominant risk associated with PV2 after Sabin type 2 withdrawal is the emergence of type 2 circulating vaccine-derived poliovirus (cVDPV2) (*Figure 1*). Since Sabin type 2 withdrawal, the GPEI has responded to the emergence or continued transmission of cVDPV2 in DRC, Nigeria, Pakistan and Syrian Arab Republic. Control efforts requiring extensive use of mOPV2 were conducted in these countries and the Lake Chad basin countries.⁵ Additional PV2 risks include immunodeficient carriers of VDPV (iVDPV), containment breaches by facilities, and deliberate release and “de-novo” generation of PV2 (*Figure 1*). To minimize the risks of paralytic poliomyelitis associated with PV2, vaccination with the inactivated poliovirus vaccine (IPV), will be needed for the foreseeable future.⁶

There are known sources of PV2 in laboratories and vaccine production facilities, and unknown sources, primarily in non-polio laboratories, including large sample collections of materials collected for other public health or research purposes in areas and at times when PV2 was still circulating. The continuing need for IPV requires the main-

et décrit les défis qui restent à relever. Au total, 86 établissements, répartis dans 30 pays, ont été désignés par les autorités nationales compétentes (généralement le Ministère de la Santé) comme «établissements essentiels» autorisés à continuer de détenir et de manipuler des produits contenant le PV2. Il incombe à chaque pays de vérifier que ces établissements respectent toutes les prescriptions en matière de gestion des risques biologiques.

Généralités

Le *Plan stratégique pour l'éradication de la poliomyélite et la phase finale 2013-2018* de l'IMEP (Plan pour la phase finale)³ s'articule autour de 4 objectifs: (i) détection des poliovirus et interruption de la transmission; (ii) renforcement des systèmes de vaccination et retrait du VPO; (iii) confinement et certification; et (vi) planification de la transmission des acquis (désormais appelée planification de la transition). Dans le cadre du second objectif, le Plan pour la phase finale définit les critères de préparation et le seuil de déclenchement des activités de retrait progressif des virus vaccinaux, en commençant par les poliovirus Sabin de type 2. La certification de l'éradication du PVS2 en 2015 a ouvert la voie à la mise en œuvre des activités de confinement.

La dernière détection de PVS2 autochtones date de 1999 et l'éradication de ces poliovirus a été certifiée en septembre 2015 par la Commission mondiale de certification de l'éradication de la poliomyélite (GCC). Les PVS de type 3 (PVS3) ont été détectés pour la dernière fois en novembre 2012 au Nigéria. Le PVS1 est le seul sérotype qui demeure endémique dans certaines zones de 3 pays (Afghanistan, Nigéria et Pakistan). Quatre régions de l'OMS (Amériques, Pacifique occidental, Europe et Asie du Sud-Est) ont été certifiées comme étant exemptes de poliomyélite par leurs commissions régionales de certification respectives. À l'échelle mondiale, le nombre de cas de PVS1 notifiés a diminué, passant de 74 en 2015 à 37 en 2016;⁴ à la fin avril 2017, 5 cas de PVS1 ont été signalés.

Le principal risque lié aux PV2 après le retrait de la souche Sabin de type 2 consiste en l'émergence de poliovirus circulants de type 2 dérivés d'une souche vaccinale (PVDVc2) (*Figure 1*). Depuis le retrait de la souche Sabin de type 2, l'IMEP a mené des interventions de riposte face à l'émergence ou à la transmission persistante de PVDVc2 en RDC, au Nigéria, au Pakistan et en République arabe syrienne. Des efforts de lutte contre les flambées, nécessitant une administration à grande échelle de VPOM2, ont été déployés dans ces pays, ainsi que dans les pays du bassin du Lac Tchad.⁵ Parmi les autres risques liés aux PV2 figurent le portage de PVDV par des sujets immunodéficients (PVDVi), les défaillances du confinement dans les établissements, la dissémination délibérée de PV2, et la génération «de novo» de PV2 (*Figure 1*). Afin de réduire les risques de poliomyélite paralytique due aux PV2, il sera nécessaire d'assurer une vaccination par le vaccin antipoliomyélique inactivé (VPI) pendant un certain temps.⁶

Outre les sources connues de PV2 se trouvant dans les laboratoires et les unités de production de vaccins, il existe des sources inconnues de PV2, principalement dans les laboratoires qui ne sont pas spécialisés dans l'étude des poliovirus, notamment sous forme de larges collections d'échantillons recueillis à d'autres fins de santé publique ou de recherche à une époque où les PV2 étaient encore

³ Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013–2018 (WHO/POLIO/13.02). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013. Available at http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PEESP_EN_A4.pdf, accessed June 2017.

⁴ See No 19, 2016, pp. 250–256.

⁵ See No 8, 2017, pp. 89–96.

⁶ See No 48, 2016, pp. 561–582.

³ Plan stratégique pour l'éradication de la poliomyélite et la phase finale 2013-2018 (WHO/POLIO/13.02). Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, 2013. Disponible sur http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PEESP_FR_A4.pdf, consulté en juin 2017.

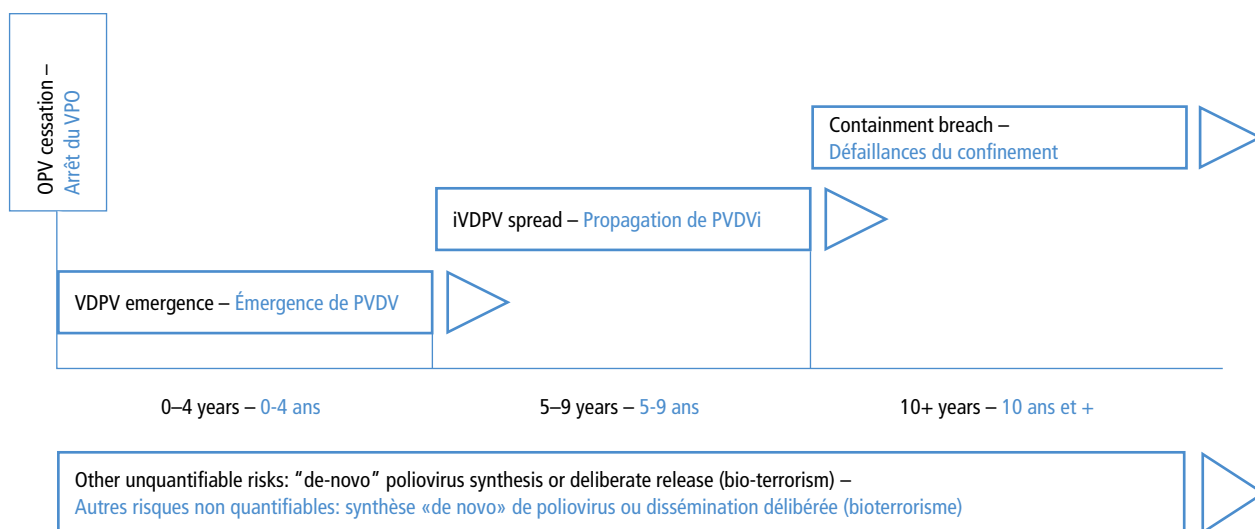
⁴ Voir N° 19, 2016, pp. 250-256.

⁵ Voir N° 8, 2017, pp. 89-96.

⁶ Voir N° 48, 2016, pp. 561-582.

Figure 1 **Predominant risks of paralytic disease caused by poliovirus type 2 by period after Sabin type 2 withdrawal**

Figure 1 **Principaux risques de maladie paralytique due aux poliovirus de type 2, selon la période faisant suite au retrait des souches Sabin de type 2**



iVDPV = immunodeficiency-associated vaccine-derived poliovirus; OPV = oral poliovirus vaccine; VDPV = vaccine-derived poliovirus. – PVDV_i = poliovirus dérivé d'une souche vaccinale associé à une immunodéficience; VPO = vaccin antipoliomyélitique oral; PVDV = poliovirus dérivé d'une souche vaccinale.

tenance and expansion of global capacity to produce the vaccine, which contains PV2 (as well as PV1 and PV3). Since IPV is produced by inactivating wild or attenuated (Sabin) vaccine strains, the vaccine production facilities, including the quality control laboratories, are a major potential source of live virus. Diagnostic and research laboratories will continue to be needed to ensure rapid diagnostic capacity and critical research on the development of new vaccines and diagnostic methods. In addition, non-polio laboratories could store and manipulate specimens collected from communities during a period of endemic WPV2 transmission, or use of Sabin type 2 vaccine in immunization programmes.

The *Global Action Plan to Minimize Poliovirus-Facility Associated Risk After Type-Specific Eradication of Wild Polioviruses and Sequential Cessation of Oral Poliovirus Vaccine Use* (GAPIII),⁷ endorsed by the World Health Assembly in 2015, sets the stage for the implementation of containment work. GAPIII, including the annexes, provides the basis for drafting additional guidance documents, and can be revised as new information emerges relevant to achieving the appropriate balance between community risk and the systems and controls to manage that risk.⁸

⁷ WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use – GAPIII. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015. Available at http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII_2014.pdf, accessed May 2017.

⁸ Containment Certification Scheme to support the WHO Global Action Plan for Poliovirus Containment (GAPIII-CCS). World Health Organization, Geneva, 2017. Available at http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/03/CCS_19022017-EN.pdf, accessed May 2017.

en circulation. Compte tenu de la nécessité de poursuivre la vaccination par le VPI, il est indispensable de préserver et de renforcer la capacité mondiale de production du vaccin, qui contient des PV2 (ainsi que des PV1 et PV3). Comme le VPI est préparé par inactivation de souches vaccinales (Sabin) sauvages ou atténuées, les installations consacrées à la production de ce vaccin, y compris les laboratoires de contrôle de la qualité, constituent une source potentielle majeure de virus vivant. Il demeurera nécessaire de recourir à des laboratoires de diagnostic et de recherche afin de garantir une capacité de diagnostic rapide et de mener des travaux de recherche essentiels pour la mise au point de nouveaux vaccins et de nouvelles méthodes de diagnostic. En outre, il est possible que des laboratoires non spécialisés dans l'étude des poliovirus conservent et manipulent des échantillons ayant été prélevés dans les communautés à un moment où la transmission du PVS2 était endémique et où le vaccin contenant la souche Sabin de type 2 était utilisé dans les programmes de vaccination.

Le Plan d'action mondial de l'OMS visant à réduire au minimum le risque d'exposition au poliovirus associé aux établissements après l'éradication par type des poliovirus sauvages et l'arrêt progressif de l'utilisation du vaccin antipoliomyélitique oral (GAPIII), approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en 2015, établit le cadre nécessaire à la mise en œuvre des activités de confinement. Le GAPIII,⁷ avec ses annexes, fournit les bases requises pour l'élaboration de documents d'orientation supplémentaires, et peut être révisé à mesure qu'apparaissent de nouvelles informations pertinentes pour parvenir à un équilibre adéquat entre les risques pour les communautés et les systèmes et contrôles permettant de gérer ces risques.⁸

⁷ Plan d'action mondial de l'OMS visant à réduire au minimum le risque d'exposition au poliovirus associé aux établissements après l'éradication par type des poliovirus sauvages et l'arrêt progressif de l'utilisation du vaccin antipoliomyélitique oral – GAPIII. Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, 2015. Disponible sur http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/GAPIII_2014_FR.pdf, consulté en mai 2017.

⁸ Dispositif de certification du confinement en appui au Plan d'action mondial de l'OMS pour le confinement des poliovirus (GAPIII-DCC). Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2017. Disponible sur http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/03/CCS_19022017-EN.pdf, consulté en mai 2017. (ISBN 978/92/4/151147/6).

GAPIII divise le confinement en 3 phases. La phase I traite des risques de WPV2 et cVDPV2, Sabin type 2 virus, et de matériaux potentiellement infectieux dans les laboratoires de polio et non-polio. Cette phase se concentre sur «détruire, transférer ou contenir» le PV2 pour éliminer ou gérer les risques. La phase II se concentre sur la mise en œuvre du confinement dans les PEFs, désignées par les pays pour servir des fonctions nationales ou globales, telles que la production de vaccins, le diagnostic, ou la recherche. La phase III se concentrera sur le confinement de tous les poliovirus, mais uniquement lorsque le PVS1 et le PVS3 auront été éradiqués.

Le groupe mondial de surveillance du confinement est le GCC⁹ qui a déterminé, en 1995, que la mise en œuvre réussie du confinement est une condition préalable à toute certification mondiale. Les activités de confinement de la phase I sont supervisées par les comités nationaux de certification, qui rendent compte aux commissions régionales de certification, ces dernières relevant à leur tour du GCC¹⁰ (Figure 2). Les activités de confinement de la phase II sont gérées par les autorités nationales chargées du confinement (NAC), en consultation avec le groupe de travail sur le confinement (CWG), qui rend directement compte au GCC. Les questions scientifiques et techniques relatives au GAPIII sont examinées par le groupe consultatif sur le confinement (CAG). Autrefois, les questions générales concernant le confinement étaient soumises au Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination, le principal groupe consultatif de l'OMS sur les vaccins et la vaccination.

Le Comité d'experts de la standardisation biologique (ECBS) est en train de définir les normes de production et de contrôle des vaccins en vue de satisfaire aux exigences de qualité et aux prescriptions relatives aux achats des institutions des Nations Unies. La Série de rapports techniques 926 adoptée en 2004 et fondée sur la version du plan d'action mondial pour le confinement qui existait à l'époque, traite des questions de production et de contrôle du VPI à l'ère du confinement et fait actuellement l'objet de révisions en vue d'un examen et d'une approbation par le comité ECBS en octobre 2018. La Série de rapports techniques 926 révisée sera étroitement alignée sur le GAPIII. Le GCC, le CAG, l'ECBS et le SAGE rendent tous directement compte au Directeur général de l'OMS, qui lui-même fait rapport à l'Assemblée mondiale de la Santé.

Progress (Phase I)

Le fondement du confinement est l'inventaire national des laboratoires et des unités de production de vaccins qui contiennent et prévoient de conserver des matériaux contenant des PV2. L'inventaire des matériaux infectieux contenant des PV2 a été mené à bien dans l'ensemble des 194 États membres et 21 territoires de l'OMS. Ces inventaires nationaux ont été évalués par les commissions régionales de certification, mais pourraient nécessiter un examen plus approfondi dans certaines circonstances; par exemple, les pays où le VPOM2 a été déployé à des fins de riposte aux flambées devront procéder à un nouvel inventaire après la dernière tournée de la campagne.

Le GAPIII prévoit une mise en œuvre du confinement en 3 phases principales. La phase I vise à éliminer les risques liés aux PVS2, aux PVDVc2, aux souches Sabin de type 2 et aux matériaux potentiellement infectieux détenus dans les laboratoires, spécialisés ou non dans l'étude des poliovirus. Cette phase est axée sur «la destruction, le transfert ou le confinement» des PV2 à des fins d'élimination ou de gestion des risques. La phase II porte sur la mise en œuvre du confinement dans les établissements essentiels, qui sont désignés par les pays pour assurer des fonctions fondamentales sur le plan national ou mondial, comme la production de vaccins, le diagnostic ou les activités de recherche. La phase III visera le confinement de tous les poliovirus, mais uniquement lorsque le PVS1 et le PVS3 auront été éradiqués.

Le GCC⁹, qui est chargé de la surveillance mondiale des activités de confinement, a déterminé en 1995 que la bonne mise en œuvre du confinement constituait une condition préalable à toute certification mondiale. La surveillance des activités de confinement de la phase I est assurée par les comités nationaux de certification, qui rendent compte aux commissions régionales de certification, ces dernières relevant à leur tour du GCC¹⁰ (Figure 2). Les activités de confinement de la phase II sont gérées par les autorités nationales chargées du confinement (NAC), en consultation avec le groupe de travail sur le confinement (CWG), qui rend directement compte au GCC. Les questions scientifiques et techniques relatives au GAPIII sont examinées par le groupe consultatif sur le confinement (CAG). Autrefois, les questions générales concernant le confinement étaient soumises au Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination, le principal groupe consultatif de l'OMS sur les vaccins et la vaccination.

Le Comité d'experts de la standardisation biologique (ECBS) s'emploie à définir les normes de production et de contrôle des vaccins en vue de satisfaire aux exigences de qualité et aux prescriptions relatives aux achats des institutions des Nations Unies. La Série de rapports techniques 926 adoptée en 2004 et fondée sur la version du plan d'action mondial pour le confinement qui existait à l'époque, traite des questions de production et de contrôle du VPI à l'ère du confinement et fait actuellement l'objet de révisions en vue d'un examen et d'une approbation par le comité ECBS en octobre 2018. La Série de rapports techniques 926 révisée sera étroitement alignée sur le GAPIII. Le GCC, le CAG, l'ECBS et le SAGE rendent tous directement compte au Directeur général de l'OMS, qui lui-même fait rapport à l'Assemblée mondiale de la Santé.

Progrès réalisés (phase I)

Les travaux de confinement reposent en premier lieu sur un inventaire national des laboratoires et des unités de production de vaccins qui contiennent et prévoient de conserver des matériaux contenant des PV2. L'inventaire des matériaux infectieux contenant des PV2 a été mené à bien dans l'ensemble des 194 États membres et 21 territoires de l'OMS. Ces inventaires nationaux ont été évalués par les commissions régionales de certification, mais pourraient nécessiter un examen plus approfondi dans certaines circonstances; par exemple, les pays où le VPOM2 a été déployé à des fins de riposte aux flambées devront procéder à un nouvel inventaire après la dernière tournée de la campagne.

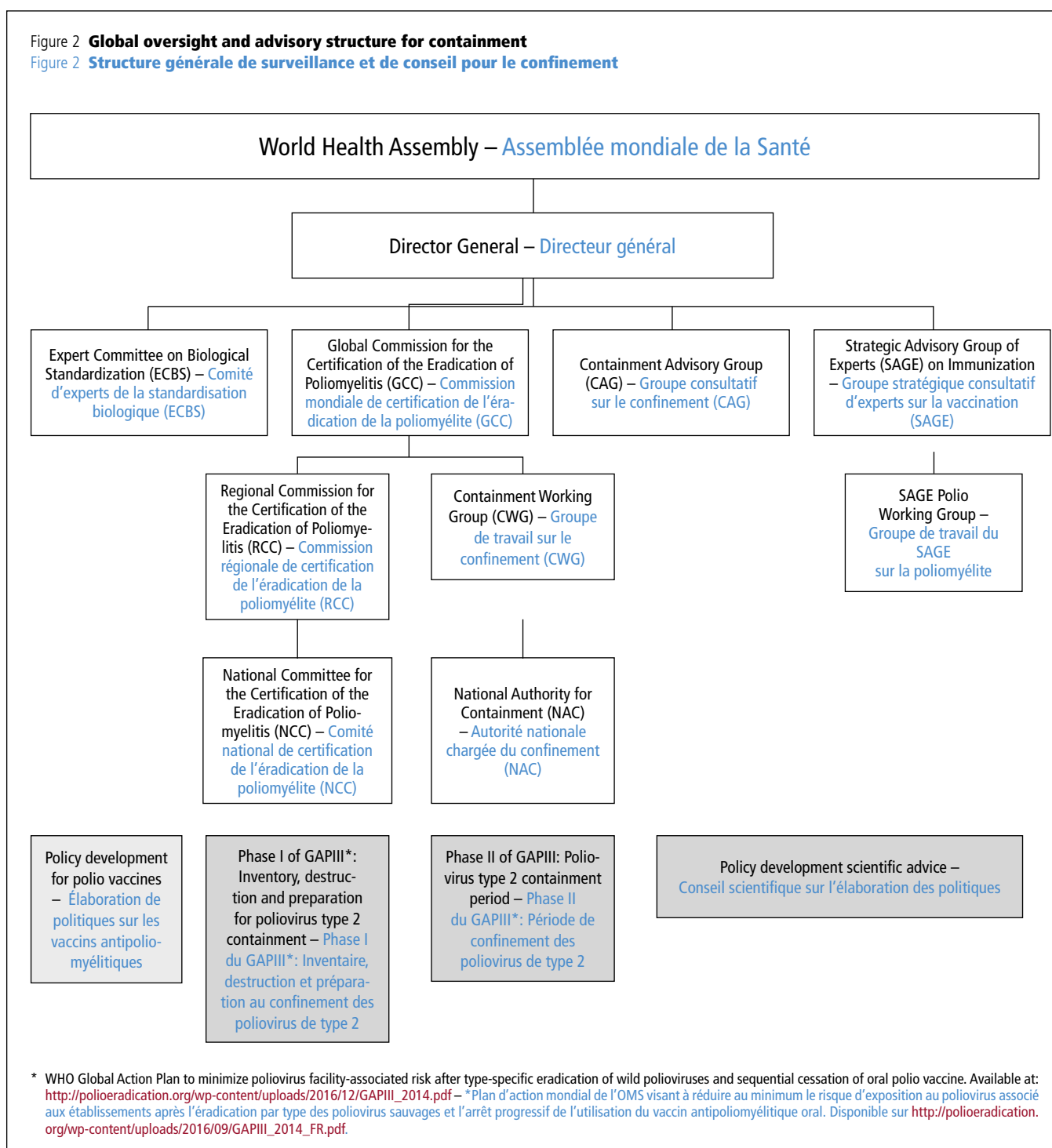
⁹ Global Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication. 14th Meeting of the Global Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication (GCC) Bali, Indonesia, 20–21 September, 2015: Summary of findings, decisions and recommendations. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015:1–11.

¹⁰ Smith J, Leke R, Adams A, Tangermann RH. Certification of polio eradication: process and lessons learned. Bulletin of the World Health Organization. 2004;82(1):24–30.

⁹ Global Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication. 14th Meeting of the Global Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication (GCC) Bali, Indonesia, 20–21 September, 2015: Summary of findings, decisions and recommendations. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015:1–11.

¹⁰ Smith J, Leke R, Adams A, Tangermann RH. Certification of polio eradication: process and lessons learned. Bulletin of the World Health Organization. 2004;82(1):24–30.

Figure 2 **Global oversight and advisory structure for containment**
 Figure 2 **Structure générale de surveillance et de conseil pour le confinement**



* WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine. Available at: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII_2014.pdf – *Plan d'action mondial de l'OMS visant à réduire au minimum le risque d'exposition au poliovirus associé aux établissements après l'éradication par type des poliovirus sauvages et l'arrêt progressif de l'utilisation du vaccin antipoliomyélitique oral. Disponible sur http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/GAPIII_2014_FR.pdf.

All 146 laboratories in the Global Polio Laboratory Network (GPLN) have implemented Phase I activities (as of 31 July 2016); as soon as PV2 is detected by these laboratories, the isolates are requested to be transferred to a PEF for further processing and sequencing. All original samples and all derivatives with PV2 are to be stored, securely locked, when the final results from sequencing become available.

Les 146 laboratoires du réseau mondial de laboratoires pour la poliomyélite (RMLP) ont tous mis en œuvre les activités relevant de la phase I (au 31 juillet 2016); dès qu'un PV2 est détecté dans ces laboratoires, une demande de transfert est émise pour que ces isolats soient acheminés vers un établissement essentiel en vue d'un traitement et d'un séquençage. Tous les échantillons d'origine et tous les produits dérivés contenant des PV2 doivent être placés sous clé une fois que les résultats définitifs du séquençage sont connus.

Wild poliovirus type 2

Phase I inventories for WPV2 have been completed. Facilities holding WPV2 have been identified; they have imple-

Poliovirus sauvage de type 2

Les inventaires de PVS2 de la phase I sont achevés. Les établissements détenant des PVS2 ont été identifiés, ils ont appliqué les

Table 1 **Facilities planning to retain poliovirus type 2^a in the different WHO regions, by facility type and poliovirus type 2 strain^b**
 Tableau 1 **Établissements prévoyant de conserver des poliovirus de type 2^a dans les différentes régions de l'OMS, par type d'établissement et par souche de poliovirus de type 2^b**

| WHO region – Région de l'OMS | Number of countries – Nombre de pays | Number of facilities planning to retain PV2 materials – Nombre d'établissements prévoyant de conserver des matériels contenant des PV2 | Number of facilities by – Nombre d'établissements selon | | | | | |
|---------------------------------|---|--|---|---|--|---|-----------|--|
| | | | Type of PV2 materials retained – le type de matériels détenus contenant des PV2 | | | Type of facility – le type d'établissement | | |
| | | | WPV2 – PVS2 | Both WPV2/ VDPV2 and OPV2/ Sabin2 – À la fois PVS2/ PVDV2 et VPO2/ Sabin2 | Only OPV2/ Sabin2 – Seulement VPO2/ Sabin2 | Vaccine production sites – Sites de production de vaccins | | Diagnostic or research laboratories – Laboratoires de diagnostic ou de recherche |
| | | | Salk-IPV – VPI Salk | Sabin-IPV ^c – VPI Sabin ^c | | | | |
| AFR | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| AMR | 5 | 27 | 3 | 20 | 4 | 1 | 1 | 25 |
| EMR | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| EUR | 14 | 32 | 5 | 24 | 3 | 8 | 2 | 22 |
| SEAR | 2 | 7 | 1 | 0 | 6 | 0 | 6 | 1 |
| WPR | 5 | 16 | 0 | 4 | 12 | 0 | 11 | 5 |
| Total | 30 | 86 | 9 | 50 | 27 | 9 | 21 | 56 |

AFR: African Region; AMR: Region of the Americas; EMR: Eastern Mediterranean Region; EUR: European Region; SEAR: South-East Asian Region; WPR: Western Pacific Region. – Région africaine; AMR: Région des Amériques; EMR: Région de la Méditerranée orientale; EUR: Région européenne; SEAR: Région de l'Asie du Sud-Est; WPR: Région du Pacifique occidental.

cVDPV2 = circulating type 2 vaccine-derived poliovirus; IPV = inactivated poliovirus vaccine; OPV = oral poliovirus vaccine; OPV2 = oral poliovirus vaccine type 2; PV2: poliovirus type 2; VDPV2 = type 2 vaccine-derived poliovirus; WPV2 = wild poliovirus type 1. – PVDVc2 = poliovirus circulant dérivé d'une souche vaccinale de type 2; VPI = vaccin antipoliomyélique inactivé; VPO = vaccin antipoliomyélique oral; VPO2 = vaccin antipoliomyélique oral de type 2; PV2 = poliovirus de type 2; PVDV2 = poliovirus dérivé d'une souche vaccinale de type 2; PVS2 = wild poliovirus type 2.

^a Includes WPV2/cVDPV2 and OPV2/Sabin2. – Inclut les PVS2/PVDV2 et les souches VPO2/Sabin2.

^b Data as of 18 June 2017. – Données au 18 juin 2017.

^c Includes potential future producers in different clinical and preclinical phases of Sabin-IPV development. – Inclut les futurs fabricants potentiels à différentes étapes cliniques et précliniques de la mise au point du VPI Sabin.

mented the “destroy, transfer or contain” guidance, and some have been designated as PEFs. *Table 1* summarizes the progress made by WHO regions.

cVDPVs and Sabin type 2

In Nigeria (and contiguous areas around Lake Chad), DRC, Pakistan and Syrian Arab Republic, cVDPV2 circulation required extensive use of mOPV2. mOPV2 was also used in Mozambique following the detection of VDPV2 in an area with low vaccination coverage. These detections and the ensuing use of mOPV2 have delayed progress towards cVDPV2 and Sabin type 2 containment.

Potentially infectious materials

WHO is overseeing the development of guidance documents for potentially infectious materials. These will include a general introduction to containment for non-polio laboratories, a hazard assessment guide that laboratories can use to determine the risk levels of their materials, and a document that outlines how to raise issues to the CAG. WHO plans to have the guidance documents endorsed by CAG before the end of 2017.

Progress (Phase II)

Designation of PEFs and establishment of NACs. By mid-June 2017, a total of 86 PEFs had been designated in 30 countries (*Table 1*) by government authorities, including 21 (14.4%) of 146 GPLN laboratories. Of 30 countries with

directives de «destruction, transfert ou confinement» et certains ont été désignés comme établissements essentiels. Le *Tableau 1* fait le point sur les progrès accomplis dans chaque Région de l'OMS.

PVDVc et souches Sabin de type 2

Au Nigéria (et dans les zones adjacentes autour du Lac Tchad), en RDC, au Pakistan et en République arabe syrienne, la circulation de PVDVc2 a rendu l'administration à grande échelle de VPOm2 nécessaire. Le VPOm2 a également été utilisé au Mozambique suite à la détection de PVDV2 dans une zone de faible couverture vaccinale. Ces détections, et l'administration de VPOm2 qui en a résulté, ont retardé le processus de confinement des PVDVc2 et des souches Sabin de type 2.

Matériels potentiellement infectieux

L'OMS veille actuellement à l'élaboration de documents d'orientation sur les matériels potentiellement infectieux. Cette documentation comprendra notamment une introduction générale sur le confinement à l'intention des laboratoires non spécialisés dans l'étude des poliovirus, un guide d'évaluation des risques pouvant être utilisé par les laboratoires pour déterminer le niveau de risque des matériels qu'ils détiennent, et un document décrivant la marche à suivre pour porter d'éventuelles questions à l'attention du groupe consultatif sur le confinement. L'OMS prévoit de soumettre ces documents d'orientation à l'approbation du groupe consultatif sur le confinement avant la fin de l'année 2017.

Progrès réalisés (phase II)

Désignation des établissements essentiels et mise en place des autorités nationales chargées du confinement. À la mi-juin 2017, 86 établissements essentiels, dont 21 (14,4%) laboratoires du RMLP sur 146, avaient été désignés par les autorités gouvernementales de

PEFs, 18 have reported to WHO the establishment of NACs. The NACs, in consultation with the GCC-CWG, will monitor the application process using 3 levels of certificates: certificate of participation, interim certificate of containment, and certificate of containment.⁸ The final authority for auditing facilities, and issuing these certificates, is the NAC.

To support countries with designated PEFs, WHO has conducted 2 series of training activities which have been attended by 300 participants from all WHO regions: i) GAPIII implementation workshops since February 2015; and ii) containment auditor workshops in 2017.

Discussion

The scope and complexity of containment work are considerable and will affect all 194 WHO Member States and 21 territories in future decades. Containment of WPV2 is nearing completion; cVDPV2 and Sabin type 2 containment are in progress pending the control of cVDPV2 outbreaks; in parallel, pending issues related to facilities with potentially infectious materials will be addressed. The GPEI anticipates achieving eradication of WPV1 in the near future. After global certification of WPV1 and WPV3 eradication, it is envisioned that all Sabin vaccines will be withdrawn and no new seeding with Sabin viruses should occur. At that point, the world will enter the final stage of containment.

Because PV2 reintroduction into communities could re-establish endemic and epidemic poliovirus transmission, it is critical for this re-introduction risk to be reduced as close as possible to zero. Member States are aware of this threat, and are attempting to decrease the number of facilities with PV2. The spill of WPV2 in a production facility in the Netherlands in April 2017, infecting one operator, who, in turn, excreted the virus into the public sewage system (documented by environmental surveillance), highlights the risk of containment breach, not as a theoretical risk but as something to be expected and planned for.¹¹ It also emphasizes the need for appropriate facility-level biorisk management, incident response planning and government oversight by the NACs.

Author affiliations

^a Polio Eradication Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ^b Global Immunization Division, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA (Corresponding author: Roland Sutter, sutterr@who.int). ■

30 pays (Tableau 1). Sur les 30 pays ayant désigné des établissements essentiels 18 ont signalé à l'OMS qu'ils avaient créé des autorités nationales chargées du confinement (NAC). En consultation avec le GCC et le CWG, ces NAC surveilleront le processus de demande de certification, fondé sur 3 niveaux de certification: certificat de participation, certificat provisoire de confinement et certificat de confinement.⁸ Le NAC détient le pouvoir final de décision concernant l'audit des établissements et l'octroi des certificats.

Pour appuyer les pays ayant désigné des établissements essentiels, l'OMS a mené 2 séries d'activités de formation, auxquelles ont participé 300 personnes venues de toutes les régions de l'OMS: (i) ateliers de mise en œuvre du GAPIII, depuis février 2015; et (ii) ateliers à l'intention du personnel chargé de l'audit du confinement, en 2017.

Discussion

Les activités de confinement sont d'une portée et d'une complexité considérables et auront une incidence sur l'ensemble des 194 États Membres et 21 territoires de l'OMS dans les décennies à venir. Le confinement des PVS2 est presque achevé. Celui des PVDVc2 et des souches Sabin de type 2 progresse, en attendant que les flambées de PVDVc2 soient jugulées; en parallèle, les questions en suspens concernant les établissements qui détiennent des matériels potentiellement infectieux devront être réglées. L'IMEP s'attend à parvenir à l'éradication du PVS1 dans un avenir proche. Une fois que l'éradication mondiale du PVS1 et du PVS3 aura été certifiée, il est prévu de retirer tous les vaccins de souche Sabin, aucune nouvelle apparition de souches dérivées des virus Sabin ne devant dès lors se produire. Le monde entrera alors dans la phase finale du confinement.

Étant donné que la réintroduction de PV2 dans les communautés est susceptible de rétablir une transmission endémique et épidémique des poliovirus, il est indispensable de réduire ce risque de réintroduction en tendant le plus possible vers un risque zéro. Les États Membres sont conscients de ce danger et s'emploient à réduire le nombre d'établissements détenant des PV2. En avril 2017, un déversement de PVS2 dans une unité de production aux Pays-Bas a entraîné l'infection d'un employé, ce dernier excréant alors le virus, qui est passé dans le système public d'évacuation des eaux usées (comme l'atteste la surveillance environnementale). Cet incident met en lumière le risque associé aux défaillances du confinement, qui ne constitue pas un risque théorique, mais un événement auquel il faut s'attendre et se préparer.¹¹ Il souligne également la nécessité d'une gestion adéquate des risques biologiques au sein des établissements, d'une bonne planification des interventions en cas d'incident, et de la surveillance exercée par les autorités nationales au travers des NAC.

Affiliations des auteurs

^a Département Éradication de la poliomyélite, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse; ^b Global Immunization Division, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis d'Amérique (auteur correspondant: Roland Sutter, sutterr@who.int). ■

¹¹ European Center for Disease Control. Poliomyelitis-facility-related infection with WPV2 – Netherlands. Communicable Disease Threats Report 2017 (week 16, 16–22 April), page 4. Available at <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Communicable-disease-threats-report-22-apr-2017.pdf>, accessed May 2017.

¹¹ European Center for Disease Control. Poliomyelitis-facility-related infection with WPV2 – Netherlands. Communicable Disease Threats Report 2017 (week 16, 16–22 April), page 4. Disponible sur <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Communicable-disease-threats-report-22-apr-2017.pdf>, consulté en mai 2017.