



Contents

- 1 Meeting of the International Task Force for Disease Eradication, April 2018
- 5 Immunization and Vaccine-related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC) recommendations September 2018

Sommaire

- 1 Réunion du Groupe spécial international pour l'éradication des maladies, avril 2018
- 5 Comité consultatif sur la vaccination et la recherche sur la mise en œuvre des vaccins (IVIR-AC): recommandations, septembre 2018

Meeting of the International Task Force for Disease Eradication, April 2018

The 28th meeting of the International Task Force for Disease Eradication was convened at The Carter Center, Atlanta (GA), USA, on 23 April 2018 to review the status of global elimination of leprosy (Hansen disease), the availability of better diagnostic testing and treatment, reduction in social stigmatization and research on the potential reservoir in armadillos.¹

Leprosy and its current extent

Leprosy is a slowly developing, chronic disease caused by the bacterium *Mycobacterium leprae* and a newly identified, closely related species, *M. lepromatosis*. The 2 organisms cause similar disease, are 90% identical genetically and share the ability to infect nerves. Susceptibility to the disease and to its manifestations varies, resulting in a wide clinical spectrum: indeterminate, tuberculoid, borderline tuberculoid, borderline lepromatous and lepromatous. Unlike tuberculosis, there is no evidence that HIV co-infection exacerbates leprosy. Skin lesions are common. Disability due to nerve damage is the most serious outcome, often leading to stigmatization and discrimination. The exact mechanisms of transmission are unknown, but the probable routes in human-to-human transmission are respiratory (aerosol droplets) and/or skin contact. The disease has a long incubation period (≤ 2 –10 years). Close contacts are at

Réunion du Groupe spécial international pour l'éradication des maladies, avril 2018

Lors de sa 28^e réunion, qui s'est tenue le 23 avril 2018 au Centre Carter à Atlanta (États-Unis), le Groupe spécial international pour l'éradication des maladies a fait le point sur l'éradication mondiale de la lèpre (maladie de Hansen), la disponibilité de produits de diagnostic et de traitements améliorés, la réduction de la stigmatisation sociale et les travaux de recherche portant sur l'existence potentielle d'un réservoir parmi les tatous.¹

La lèpre et sa prévalence actuelle

La lèpre est une maladie chronique à progression lente due au bacille *Mycobacterium leprae*. Elle peut aussi être provoquée par *M. lepromatosis*, une espèce étroitement apparentée qui a récemment été identifiée. Ces deux micro-organismes entraînent des maladies analogues, sont identiques à 90% sur le plan génétique, et ont tous deux la capacité d'atteindre les nerfs. La sensibilité des sujets à la maladie et à ses manifestations est variable, conduisant à un large spectre clinique: cas indéterminés, lèpre tuberculoïde, borderline tuberculoïde, borderline lépromateuse et lépromateuse. Rien n'indique que la lèpre soit exacerbée par la co-infection par le VIH, contrairement à la tuberculose. Les lésions cutanées sont fréquentes. L'incapacité résultant de lésions nerveuses, qui constitue la conséquence la plus grave de la maladie, expose souvent les malades à la stigmatisation et à la discrimination. Les mécanismes exacts de la transmission ne sont pas connus, mais la transmission interhumaine se fait probable-

¹ The members of the Task Force for this meeting represented the following institutions: American Leprosy Missions, Bill & Melinda Gates Foundation, The Carter Center, Harvard School of Public Health (USA), Indian Council of Medical Research, The Leprosy Mission Canada, Liverpool School of Tropical Medicine (United Kingdom), National Institute of Health of Mozambique, Netherlands Leprosy Relief, PATH (USA), Task Force for Global Health (USA), UNICEF, Centers for Disease Control and Prevention (USA), University of Kelaniya, Sri Lanka/WHO Strategic and Technical Advisory Group (STAG), University of the West Indies (Jamaica), World Bank and WHO.

¹ Les membres du Groupe spécial réunis à cette occasion représentaient les institutions suivantes: American Leprosy Missions, Fondation Bill & Melinda Gates, Centre Carter, Harvard School of Public Health (États-Unis), Indian Council of Medical Research, The Leprosy Mission Canada, Liverpool School of Tropical Medicine (Royaume-Uni), Institut national de santé du Mozambique, Netherlands Leprosy Relief, PATH (États-Unis), Task Force for Global Health (États-Unis), UNICEF, Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis), University of Kelaniya, Sri Lanka/Groupe consultatif scientifique et technique de l'OMS (STAG), University of the West Indies (Jamaïque), Banque mondiale et OMS.

increased risk of leprosy, especially household contacts, neighbours and people who have extended social contact with untreated leprosy patients. Research suggests that reservoirs of infection may include untreated new and relapsed cases, unrecognized cases, healthy carriers of the bacilli (latent leprosy) and the environment (soil and water). Animal reservoirs for *M. leprae* have been confirmed in North America (armadillo) and the United Kingdom (red squirrel), and armadillos have been implicated in transmission to humans in North America. The relative importance of these reservoirs in transmission is not well understood. Genetic typing can be used to track strains of *M. leprae* and study transmission networks and to assess the role of animal reservoirs.

Clinical signs and symptoms are currently the basis for diagnosis. Demonstration of bacilli in slit-skin smears or biopsy material is also proof of leprosy. The bacterium cannot be grown on artificial media to confirm the diagnosis – although it can be grown (with difficulty) on mouse footpads – but the development of point-of-care kits to detect antibody and cytokine responses to infection has advanced during the past decade, and these kits are being tested to establish their sensitivity, specificity and operational utility. At present, no reliable diagnostic test is available, especially for pauci-bacillary leprosy. Mathematical modelling suggests that the greatest impact on interrupting transmission would be achieved with a diagnostic aid for detecting early infection (as opposed to disease) and treatment of such pre-clinical infection. Modelling also suggests that at least 40 years of interventions might be required to stop transmission altogether.

Leprosy is treated with combinations of 2 drugs (dapson, rifampin) for 6 months (pauci-bacillary disease) or 3 drugs (dapson, rifampin, and clofazimine) for 12 months (multi-bacillary disease). The relapse rate after multi-drug therapy is about 1%, and the levels of resistance to rifampin and dapson appear to be relatively low (although the current surveillance system is very limited). Patients become non-infectious within 1 month of beginning multi-drug therapy, and the number of bacteria is reduced by 1 log after a year of therapy. Research on the pathogenesis of nerve damage may provide new approaches for treatment.

WHO undertook the first global survey of leprosy in 1961, when it was estimated that there were 11–12 million cases of the disease globally. Treatment of patients with dapson alone elicited widespread resistance, which led to the introduction of multi-drug therapy in 1981 and a reduction in the duration of chemotherapy for multi-bacillary leprosy in 1994 (to 2 years) and in 1998 (to 1 year). A few more than 5 million cases were registered

ment par voie respiratoire (aérosols de gouttelettes) et/ou par contact cutané. La période d'incubation de la maladie est longue ($\leq 2-10$ ans). Les contacts proches des patients lépreux non traités sont exposés à un risque accru de lèpre, en particulier les contacts domestiques, les voisins et les personnes ayant des relations sociales fréquentes avec ces patients. Selon la recherche, les réservoirs de l'infection pourraient comprendre les cas non traités, qu'il s'agisse de cas nouveaux ou de cas de rechute, les cas non identifiés, les porteurs sains du bacille (lèpre latente) et l'environnement (sol et eau). L'existence de réservoirs animaux de *M. leprae* a été confirmée en Amérique du Nord (tatous) et au Royaume-Uni (écureuil roux), et une transmission de la maladie à l'homme par les tatous a été observée en Amérique du Nord. L'importance relative de ces réservoirs dans la transmission n'est pas bien comprise. Le génotypage peut être utilisé pour suivre les souches de *M. leprae*, étudier les réseaux de transmission et évaluer le rôle des réservoirs animaux.

Le diagnostic repose actuellement sur l'observation des manifestations cliniques. L'identification du bacille dans les frottis cutanés ou les tissus de biopsie constitue également une preuve de lèpre. La bactérie ne peut pas être mise en culture dans un milieu artificiel pour confirmer le diagnostic, bien qu'elle puisse l'être (avec difficulté) dans le coussinet plantaire de la souris. Cependant, au cours de la dernière décennie, des progrès ont été réalisés dans la mise au point de kits pouvant être utilisés sur le lieu des soins pour détecter les réponses en anticorps et en cytokines induites par l'infection. Des essais sont en cours afin d'évaluer la sensibilité, la spécificité et l'utilité opérationnelle de ces kits. À ce jour, on ne dispose d'aucun produit de diagnostic fiable, en particulier pour la lèpre paucibacillaire. Une modélisation mathématique porte à croire que les éléments susceptibles d'avoir l'impact le plus important, en termes d'interruption de la transmission, seraient une aide au diagnostic permettant de détecter l'infection en phase précoce (plutôt que la maladie) et un traitement ciblant ces infections au stade préclinique. La modélisation laisse également supposer qu'au moins 40 années d'interventions pourraient être nécessaires pour mettre entièrement fin à la transmission.

La lèpre est traitée par une association de 2 médicaments (dapson et rifampicine) pendant 6 mois (lèpre paucibacillaire) ou une association de 3 médicaments (dapson, rifampicine et clofazimine) pendant 12 mois (lèpre multibacillaire). Le taux de rechute après cette polychimiothérapie est d'environ 1% et les taux de résistance à la rifampicine et à la dapson semblent relativement faibles (le système de surveillance actuel étant toutefois très limité). Les patients deviennent non contagieux dans le mois qui suit le début de la polychimiothérapie et on observe une réduction de 1 log du nombre de bactéries après une année de traitement. La recherche sur la pathogenèse des lésions nerveuses pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de traitement.

La première enquête mondiale sur la lèpre a été réalisée par l'OMS en 1961. Le nombre de cas était alors estimé à 11-12 millions à l'échelle mondiale. Seule la dapson était utilisée pour traiter les patients, ce qui a entraîné une résistance généralisée au traitement, conduisant à l'introduction de la polychimiothérapie en 1981 et au raccourcissement du traitement contre la lèpre multibacillaire en 1994 (durée ramenée à 2 ans) et en 1998 (durée ramenée à 1 an). En 1985, on comptait

globally in 1985. Resolution WHA44.9² of the World Health Assembly in 1991 called for “elimination of leprosy as a public health problem”, defined as registered prevalence of less than 1 case on treatment per 10 000 population by 2000 – a goal that WHO later declared to have been achieved globally,³ with 600 000 cases reported globally in 2000 and in most countries by 2005. The International Task Force for Disease Eradication concluded in 2001 that commendable progress had been made during the past decade, but that leprosy could not be eradicated (zero transmission).

The elimination of leprosy as a public health problem led to scaling down of programmes in many countries. The number of new cases reported annually decreased to approximately 300 000 by 2005 and around 200 000 since then. Published papers have documented dramatic progress against the disease in countries such as Japan, Mexico, the Republic of Korea and Spain. WHO promoted the Enhanced Strategy for the Elimination of Leprosy in 2011–2015, followed by the Global Leprosy Strategy 2016–2020 “Accelerating towards a leprosy-free world”. The latter strategy advocates active case detection and reduced stigmatization, acknowledges the protective effect of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination and calls for research on improved treatment, diagnostics and chemo- and immuno-prophylaxis. WHO has since issued new guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy.⁴ American Leprosy Missions is promoting an initiative to map disabling neglected tropical diseases, including critical indicators of leprosy, such as new cases, cases in children and disability, at low cost with routine data, in order to improve provision of services.

The Task Force discussed whether a new quantitative target was required, to more closely reflect true elimination (absence of local transmission), and also a few well-chosen indicators of programme effectiveness, such as the disability rate per million population and age-specific rate of leprosy in children. Some members considered that registered prevalence figures are less useful for monitoring interruption of transmission. The persistence of endemic pockets of transmission in some areas of high population density and poor socio-economic status was noted, although the association is diluted and sometimes lost in aggregate statistics for wider geographical areas.

According to WHO’s latest annual global update for 2016,³ 143 countries reported data from surveillance of leprosy, but 77 countries did not. During 2016, 217 968 new cases were reported (2.9 per 100 000 population), mostly in South-East Asia, sub-Saharan Africa

un peu plus de 5 millions de cas dans le monde. En 1991, l’Assemblée mondiale de la Santé a adopté la résolution WHA44.9² qui appelait à «l’élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique», définie par une prévalence enregistrée inférieure à 1 cas sous traitement pour 10 000 habitants, à l’horizon 2000. L’OMS a par la suite déclaré que cet objectif avait été atteint à l’échelle mondiale,³ avec 600 000 cas notifiés dans le monde en 2000, ainsi que dans la plupart des pays en 2005. Le Groupe spécial international pour l’éradication des maladies a conclu en 2001 que des progrès remarquables avaient été accomplis pendant la décennie précédente, mais que la lèpre ne pourrait pas être éradiquée (zéro transmission).

L’élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique a entraîné une réduction des activités programmatiques dans de nombreux pays. Le nombre de nouveaux cas notifiés chaque année a reculé pour passer à environ 300 000 en 2005 et 200 000 depuis lors. Des articles publiés ont relaté les progrès spectaculaires réalisés contre la maladie dans certains pays comme le Japon, le Mexique, la République de Corée et l’Espagne. L’OMS s’est employée à promouvoir la Stratégie mondiale renforcée d’élimination de la lèpre de 2011–2015, puis la Stratégie mondiale de lutte contre la lèpre 2016–2020, intitulée «Parvenir plus rapidement à un monde exempt de lèpre». Cette deuxième stratégie préconise une détection active des cas et une réduction de la stigmatisation, reconnaît l’effet protecteur du vaccin BCG (bacille Calmette-Guérin) et plaide en faveur d’activités de recherche visant à améliorer le traitement, le diagnostic, la chimioprophylaxie et l’immunoprophylaxie. L’OMS a depuis publié de nouvelles lignes directrices sur le diagnostic, le traitement et la prévention de la lèpre.⁴ Afin d’améliorer la prestation des services, American Leprosy Missions a lancé une initiative de cartographie des maladies tropicales négligées incapacitantes, portant notamment sur les indicateurs clés de la lèpre comme le nombre de nouveaux cas, les cas pédiatriques et les incapacités, qui pourra être menée à un coût modique en utilisant les données de routine.

Le Groupe spécial a discuté de la nécessité ou non de fixer une nouvelle cible quantitative qui rendrait mieux compte de l’élimination effective de la maladie (absence de transmission locale) et de définir quelques indicateurs pertinents de l’efficacité des programmes, comme le taux d’incapacité par million d’habitants et le taux de lèpre selon l’âge chez les enfants. Certains membres ont estimé que les taux de prévalence enregistrés n’étaient pas aussi utiles pour suivre l’interruption de la transmission. Le Groupe a constaté que des poches de transmission endémique persistaient dans certaines zones caractérisées par une forte densité de population et un faible statut socioéconomique, notant toutefois que cette corrélation était diluée et parfois perdue dans les statistiques agrégées couvrant des zones géographiques plus étendues.

Selon le dernier bilan mondial annuel de l’OMS portant sur l’année 2016,³ 143 pays ont communiqué des données de surveillance de la lèpre, tandis que 77 ne l’ont pas fait. Au cours de l’année 2016, 217 968 nouveaux cas ont été notifiés (soit 2,9 pour 100 000 personnes), principalement en Asie du Sud-Est, en

² See http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/175244/WHA44_R9_eng.pdf

³ See No. 35, 2017, pp. 501–519.

⁴ See http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/approved-guidelines-leprosy-executives-summary.pdf.

² Voir http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/198035/WHA44_R9_fre.pdf

³ Voir N° 35, 2017, pp. 501–519.

⁴ Voir http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/approved-guidelines-leprosy-executives-summary.pdf.

and Brazil. The proportion of new patients with grade 2 disability (visible disability) at the time of diagnosis has been stable at about 6% for the past decade.

Research

Post-exposure prophylaxis is a key to interrupting transmission of leprosy, as much transmission probably occurs during the incubation period, before a new infection is apparent. Single-dose rifampicin has been shown to reduce the risk of leprosy among contacts by 50–60%. A trial of enhanced post-exposure chemoprophylaxis will begin in 2018 to test the efficacy of rifampicin (600 mg) and moxifloxacin (400 mg) given together to contacts 3 times at 4-weekly intervals. BCG vaccination alone is estimated to have a protective effect of about 50% among household contacts, and BCG and rifampicin used together have an estimated protective effect of about 80%.

A new experimental subunit vaccine against leprosy, LepVax, developed by the Infectious Diseases Research Institute, Seattle (WA), USA, with the support of the American Leprosy Missions, entered a phase-1 trial in the USA in September 2017. Earlier studies suggested that this vaccine provides safe, effective pre- and post-exposure prophylaxis in armadillos, with lesser or delayed neurological side effects than BCG vaccine.

Conclusions and recommendations

1. Since the previous review by the International Task Force for Disease Eradication in 2001, the global leprosy programme has made progress operationally and in biological understanding: a second species responsible for the infection has been identified; genotyping has been used to track chains of transmission; more is known about disease transmission and pathogenesis and about multiple drug therapy and chemo-prophylaxis; and the annual reported global prevalence of the disease has been reduced from about 600 000 cases in 2000 to about 200 000 cases annually since 2005. Much more progress is possible with what we know now. The new WHO guidelines⁴ are expected to help programmes to incorporate new interventions and improve monitoring of programme activities.
2. While the previous target set by WHO to reduce the registered prevalence of leprosy to less than 1 case on treatment per 10 000 population by the year 2000 has been reached in most countries, significant numbers of new cases are still occurring. WHO and its partners should consider establishing a new, appropriate, evidence-based, quantitative target and a few indicators suitable for the strongly clustered local nature of leprosy endemicity.
3. While much progress has, is and can be made to reduce the occurrence of leprosy, the Task Force

Afrique subsaharienne et au Brésil. La proportion de nouveaux patients présentant une incapacité de degré 2 (incapacité visible) au moment du diagnostic est restée à un niveau stable d'environ 6% au cours des dix dernières années.

Recherche

La prophylaxie postexposition joue un rôle crucial dans l'interruption de la transmission de la lèpre, car la maladie est probablement en grande partie transmise pendant la période d'incubation, avant que la nouvelle infection ne devienne apparente. Il a été démontré que l'administration d'une dose unique de rifampicine réduisait de 50% à 60% le risque de lèpre parmi les contacts. Un essai portant sur un protocole amélioré de chimioprophylaxie postexposition commencera en 2018; il visera à évaluer l'efficacité d'une association de rifampicine (600 mg) et de moxifloxacine (400 mg) administrée aux contacts à 3 reprises à des intervalles de 4 semaines. On estime que le vaccin BCG, utilisé seul, a un effet protecteur d'environ 50% parmi les contacts domestiques, tandis que l'administration concomitante du vaccin BCG et de la rifampicine confère une protection d'environ 80%.

Un nouveau vaccin sous-unité expérimental contre la lèpre, LepVax, a été mis au point par l'Infectious Diseases Research Institute de Seattle (États-Unis) avec le soutien des American Leprosy Missions. L'essai de phase 1 de ce vaccin a démarré aux États-Unis en septembre 2017. Les résultats d'études précédentes semblent indiquer que ce vaccin permet une prophylaxie préexposition et postexposition sûre et efficace chez le tatou, avec des effets secondaires neurologiques réduits ou retardés par rapport au vaccin BCG.

Conclusions et recommandations

1. Depuis la dernière évaluation faite par le Groupe spécial international pour l'éradication des maladies en 2001, d'importantes avancées ont été réalisées par le programme mondial de lutte contre la lèpre, tant sur le plan opérationnel qu'en termes de connaissances sur la biologie de la maladie: une deuxième espèce responsable de l'infection a été identifiée; le génotypage a permis de suivre les chaînes de transmission; les connaissances sur la transmission et la pathogénèse de la maladie, ainsi que sur la polychimiothérapie et la chimioprophylaxie, ont été approfondies; et la prévalence annuelle mondiale signalée de la maladie a reculé, passant de quelque 600 000 cas en 2000 à environ 200 000 cas par an depuis 2005. Les connaissances nouvellement acquises ouvrent la voie à des progrès beaucoup plus importants. Les nouvelles lignes directrices de l'OMS⁴ devraient aider les programmes à intégrer de nouvelles interventions et à améliorer le suivi des activités programmatiques.
2. Bien que la plupart des pays aient atteint la cible précédemment fixée par l'OMS, à savoir la réduction de la prévalence enregistrée de la lèpre à un niveau inférieur à 1 cas sous traitement pour 10 000 habitants avant 2000, le nombre de nouveaux cas observés reste important. L'OMS et ses partenaires devraient envisager d'établir une nouvelle cible quantitative appropriée et fondée sur des données probantes et de définir quelques indicateurs adaptés pour tenir compte du caractère très localisé de l'endémicité de la lèpre.
3. Malgré les accomplissements passés, les avancées actuelles et les perspectives de progrès futurs pour réduire l'occur-

considers that the disease cannot be eradicated – i.e. interruption of transmission worldwide – with the tools that are currently available, in view of the documented reservoir in wild armadillos in North America, the lack of a reliable diagnostic to detect infected people before they develop disease or become the source of infection for others during a very long incubation period, and inadequate epidemiological and surveillance data.

4. The incompleteness of surveillance data to describe, map and track the occurrence of leprosy globally and to define at-risk populations adequately is a major weakness. Given WHO's legal constraints in reporting data from Member States, it should work with national leprosy programmes, the Global Partnership for Zero Leprosy or other appropriate entities to gather, assess and report relevant information from multiple sources, including published data, research, historical material and relevant observations by nongovernmental organizations. Mapping should be extended to define the global distribution and focality and to guide programme activities.
5. The International Task Force for Disease Eradication commends the robust research agenda being pursued by WHO, the Global Partnership for Zero Leprosy and others. A high priority should be the development of a diagnostic to detect cases reliably, as soon as possible after infection, in time to prevent them from infecting others. Other urgent needs are better understanding of the logistics of implementing the recommended interventions, including coordination with other interventions, and of the potential role of *M. leprae* in soil and water in transmission of the infection.
6. Additional funders for this programme should be identified, beyond national governments, the Novartis Foundation, the Nippon Foundation and members of the International Federation of Anti-leprosy Associations. ■

rence des cas de lèpre, le Groupe spécial considère que la maladie ne pourra pas être éradiquée (c'est-à-dire la transmission interrompue à l'échelle mondiale) avec les outils actuellement disponibles, compte tenu de l'existence documentée d'un réservoir de tatous sauvages en Amérique du Nord, de l'absence d'un produit de diagnostic fiable permettant de détecter les sujets infectés avant qu'ils ne développent la maladie ou qu'ils n'infectent d'autres personnes pendant la très longue période d'incubation, et de l'insuffisance des données épidémiologiques et de surveillance.

4. Les données de surveillance ne sont pas suffisamment complètes pour décrire, cartographier et suivre l'occurrence des cas de lèpre à l'échelle mondiale et pour identifier adéquatement les populations à risque, ce qui représente une lacune majeure. Compte tenu des contraintes juridiques associées à la diffusion des données des États Membres, l'OMS devrait travailler de concert avec les programmes nationaux de lutte contre la lèpre, le Partenariat mondial pour l'éradication de la lèpre ou d'autres entités compétentes afin de regrouper, d'évaluer et de diffuser des informations pertinentes provenant de plusieurs sources, y compris des données publiées, des résultats de la recherche, des documents historiques et des observations pertinentes d'organisations non gouvernementales. Les activités de cartographie devraient être étendues afin de déterminer la distribution géographique et le caractère focal de la maladie et de guider les activités programmatiques.
5. Le Groupe spécial international pour l'éradication des maladies se félicite de l'ambitieux programme de recherche entrepris par l'OMS, le Partenariat mondial pour l'élimination de la lèpre et d'autres organismes. Une priorité de premier ordre devrait être accordée à la mise au point de produits de diagnostic permettant une détection fiable des cas dès que possible après l'infection, suffisamment tôt pour éviter que ces cas n'infectent d'autres personnes. Il est également urgent de mieux comprendre les aspects logistiques de la mise en œuvre des interventions recommandées, notamment la coordination avec d'autres interventions, et le rôle potentiel des bactéries *M. leprae* présentes dans le sol et dans l'eau dans la transmission de l'infection.
6. Il convient d'identifier de nouveaux bailleurs de fonds, outre les gouvernements nationaux, la Fondation Novartis, la Nippon Foundation et les membres de la Fédération internationale des Associations contre la Lèpre, pour appuyer ce programme. ■

Immunization and Vaccine-related Implementation Research Advisory Committee (IVIR-AC) recommendations September 2018

Theme 1: Research to minimize barriers and improve coverage of vaccines currently in use

Session 1: Global vaccine acceptance and demand

Introduction

The IVIR-AC working group on Vaccine Acceptance and Demand, which was established in March 2018, presented their draft terms of reference for review and a draft

Comité consultatif sur la vaccination et la recherche sur la mise en œuvre des vaccins (IVIR-AC): recommandations, septembre 2018

Thème 1: Recherche visant à réduire au minimum les obstacles et à améliorer la couverture des vaccins actuellement utilisés

Session 1: Acceptation et demande de vaccins dans le monde

Introduction

Le groupe de travail de l'IVIR-AC sur l'acceptation et la demande de vaccins, créé en mars 2018, a présenté son projet de mandat pour examen et un projet de cadre générique des parties

generic IVIR-AC stakeholder framework for vaccine acceptance and demand. In addition, South Africa presented a project protocol based on the IVIR-AC stakeholder framework to address essential features of acceptance and demand to test the generic approach of IVIR-AC for human papillomavirus (HPV) and other vaccination programmes. A draft dashboard for HPV was presented, containing information on population demographics, the national cervical cancer screening programme, the HPV burden and prevalence, vaccination and the impact of vaccination. as a tool to guide national decision-makers in policy and monitoring.

RECOMMENDATIONS

Terms of reference of the IVIR-AC working group

- The Committee agreed on the terms of reference presented and proposed that the working group: 1) map current knowledge to determine priority research questions to fill gaps; and 2) establish a model of the determinants of vaccine decision-making, based on published literature.
- The Committee proposed that IVIR-AC encourage behavioural modelling based on behavioural economics, incorporating psychological, cultural and other drivers of health behaviour change. IVIR-AC is in a good position to provide input on such studies, given the diversity of disciplines represented on the Committee (such as modellers, economists, social scientists, anthropologists, psychologists, epidemiologists and managers in the Expanded Programme on Immunization (EPI)).
- Ensure linkage with other projects and partnerships with stakeholders active in this area.

IVIR-AC Framework on vaccine acceptance and demand

- Considerations of equity should be emphasized to acknowledge that coverage problems are most acute in the populations that are most difficult to reach (e.g. school vaccination programmes that miss children who do not attend school or who have dropped out).
- The Framework should explicitly acknowledge differences in contexts and settings (e.g. school versus provider vaccination programmes).
- The Committee recommended that quantitative and qualitative methods for understanding decision-making be explored, at least providing a conceptual scheme of the underlying processes (e.g. behavioural choices) by which decisions are made (diagrams or computational representations), which can be used to quantify input variables.
- Explore use of the conceptual framework model to assess features of acceptance and demand and their interaction and possibly to derive input parameters for stakeholders.

prenantes de l'IVIR-AC pour l'acceptation et la demande de vaccins. En outre, l'Afrique du Sud a présenté un protocole de projet fondé sur le cadre des parties prenantes de l'IVIR-AC pour examiner les caractéristiques essentielles de l'acceptation et de la demande afin de tester l'approche générique de l'IVIR-AC pour le papillomavirus humain (PVH) et d'autres programmes de vaccination. Un projet de tableau de bord sur le PVH a été présenté, contenant des informations sur la démographie de la population, le programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus, la charge et la prévalence du PVH, la vaccination et l'impact de la vaccination, comme outil pour guider les décideurs nationaux en matière de politique et de suivi.

RECOMMANDATIONS

Mandat du groupe de travail IVIR-AC

- Le Comité a approuvé le mandat présenté et a proposé que le groupe de travail: 1) dresse la carte des connaissances actuelles pour déterminer les questions de recherche prioritaires afin de combler les lacunes; et 2) établisse un modèle des déterminants de la prise de décisions en matière de vaccins fondé sur la littérature publiée.
- Le Comité a proposé que le groupe de travail de l'IVIR-AC encourage la modélisation comportementale fondée sur l'économie comportementale, en intégrant les facteurs psychologiques, culturels et autres qui influent sur la modification des comportements en matière de santé. L'IVIR-AC est bien placé pour contribuer à ces études étant donné la diversité des disciplines représentées au sein du Comité (modélisateurs, économistes, spécialistes en sciences sociales, anthropologues, psychologues, épidémiologistes et gestionnaires du Programme élargi de vaccination [PEV]).
- L'IVIR-AC est chargé d'assurer le lien avec d'autres projets et partenariats avec les parties prenantes actives dans ce domaine.

Cadre de l'IVIR-AC sur l'acceptation et la demande de vaccins

- Il convient de mettre l'accent sur l'équité pour reconnaître que les problèmes de couverture sont plus aigus dans les populations les plus difficiles à atteindre (par exemple les programmes de vaccination scolaire qui manquent les enfants qui ne vont pas à l'école ou qui ont quitté l'école).
- Le cadre doit reconnaître explicitement les différences de contextes et de situations (par exemple les programmes de vaccination à l'école par opposition aux programmes de vaccination des prestataires).
- Le Comité a recommandé d'explorer des méthodes quantitatives et qualitatives pour comprendre la prise de décisions, afin de parvenir au moins à un schéma conceptuel des processus sous-jacents (par exemple les choix comportementaux) par lesquels les décisions sont prises (diagrammes ou représentations algorithmiques), qui peuvent être utilisées pour quantifier les variables d'entrée.
- Il convient d'explorer l'utilisation du modèle du cadre conceptuel pour évaluer les caractéristiques de l'acceptation et de la demande et leur interaction, et dans la mesure du possible pour en tirer des paramètres d'entrée pour les parties prenantes.

Research protocol

- The Committee noted that the methods described in the protocol are not sufficient for assessing use of the IVIR-AC framework, and there is inadequate consideration of methods for testing use of the framework.
- The IVIR-AC review identified several aspects of the aims of the proposed research to inform and improve the HPV vaccination programme in South Africa that require further attention.
- Approaches for explicit testing of the framework should be explored that include the counterfactual condition.
- The acceptability of the 1st dose of HPV vaccine in the South African study was good (80% or more), which raises the question of why coverage of the 2nd dose was lower. Although it might be due to low acceptance, it might be due to a health system problem in making the 2nd dose available (e.g. lack of follow-up) or the way in which the vaccine was offered (opt-in versus opt-out, school vs. practitioner). It is recommended that the researchers determine the cause by enquiring about general vaccine acceptance and general health system issues and determine whether issues specific to the HPV vaccine (e.g. adverse events associated with the 1st dose) caused decreased uptake of the 2nd dose.
- The Committee considered that the qualitative aspects of the protocol for overcoming hesitancy were well developed but noted potential biases in the design of the study, particularly for entry into the study (e.g. parents who refuse vaccination might also be more likely to refuse participation in the study).
- The researchers could determine this in advance and include only participants who agree to take part in both rounds.

Country dashboard

- The Committee suggested that the developers of the dashboard should explicitly indicate the target users (e.g. researchers or policy-makers).
- The methods for collecting and analysing meta-data should be transparent, and the sources, quality and limitations of meta-data should be explicitly stated (e.g. indicate which data are from neighbouring countries).
- The Committee recommended that ways be found to ensure that country data are comparable, to avoid problems in measurement (e.g. influence of local culture).
- Continuous dialogue should be established with decision-makers and local immunization programme staff about their information needs.
- A balance between iterative use and cost should be considered in optimizing use of the dashboard.

Protocole de recherche

- Le Comité a noté que les méthodes décrites dans le protocole ne sont pas suffisantes pour évaluer l'utilisation du cadre de l'IVIR-AC et qu'il n'est pas suffisamment tenu compte des méthodes pour tester l'utilisation du cadre.
- L'examen de l'IVIR-AC a identifié plusieurs points dans les objectifs de la recherche proposée pour éclairer et améliorer le programme de vaccination contre le PVH en Afrique du Sud qui nécessitent une attention particulière.
- Il conviendrait d'explorer des approches pour la mise à l'essai explicite du cadre, y compris la condition contrefactuelle.
- L'acceptabilité de la 1^{ère} dose de vaccin anti-PVH dans l'étude sud-africaine était bonne (80% ou plus), ce qui soulève la question de savoir pourquoi la couverture de la 2^e dose était moindre. Bien qu'une mauvaise acceptation puisse en être la cause, cela peut aussi provenir d'un problème de système de santé dans la mise à disposition de la 2^e dose (par exemple une absence de suivi) ou de la manière dont le vaccin a été proposé (option d'acceptation / option de refus, école / praticien). Il est recommandé que les chercheurs en déterminent la cause en s'enquérant de l'acceptation générale du vaccin et des problèmes du système de santé, et déterminent si les problèmes propres au vaccin anti-PVH (par exemple les effets indésirables associés à la 1^{ère} dose) ont entraîné une diminution du recours à la 2^e dose.
- Le Comité a estimé que les aspects qualitatifs du protocole visant à résoudre le problème des hésitations étaient bien développés, mais a noté des biais potentiels dans la conception de l'étude, en particulier dans le recrutement (par exemple les parents qui refusent la vaccination pourraient aussi être davantage susceptibles de refuser de participer à l'étude).
- Les chercheurs pourraient anticiper cela et n'inclure que les personnes qui acceptent de participer aux deux tournées de vaccination.

Tableau de bord des pays

- Le Comité a suggéré que les concepteurs du tableau de bord indiquent explicitement les utilisateurs cibles (par exemple les chercheurs ou les décideurs).
- Les méthodes de collecte et d'analyse des métadonnées doivent être transparentes et les sources, la qualité et les limites des métadonnées doivent être explicitement indiquées (par exemple indiquer quelles données proviennent de pays voisins).
- Le Comité a recommandé de trouver des moyens d'assurer la comparabilité des données nationales afin d'éviter les problèmes de mesure (par exemple l'influence de la culture locale).
- Un dialogue permanent doit être établi avec les décideurs et le personnel local des programmes de vaccination au sujet de leurs besoins d'information.
- Un équilibre entre l'utilisation itérative et le coût doit être envisagé pour optimiser l'utilisation du tableau de bord.

Session 2: Model comparison for cervical cancer elimination

Introduction

In response to the global call for action to eliminate cervical cancer by the Director-General of WHO in May 2018, a model comparison was undertaken to inform cervical cancer elimination thresholds and strategies for global cervical cancer elimination. The mathematical models used in the comparison study were presented as well as the collaborative work to compare them. The evidence generated by the epidemiological and economic modelling studies will have informed the decisions of the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization in October 2018.

IVIR-AC was requested to review the mathematical models and the collaborative comparison to address the following questions:

- Did the Committee have any concern about the methods in the models used in the comparison?
- Did the Committee consider that the process, methods and interpretation of the collaborative model comparison for defining cervical cancer elimination thresholds and strategies towards global cervical cancer elimination are valid?

RECOMMENDATIONS

Overall recommendations

IVIR-AC found that the models used (i.e. Policy-1, Harvard, HPV-ADVISE and Spectrum) are well established and well suited for the purpose of the study and that the model comparison was well conducted. In order that the results can be used for policy-making, IVIR-AC would like more emphasis on the public health impact of interventions over time, the financial resources required, the implications for health systems and the incremental cost-effectiveness of each intervention, which should inform development of evidence-based thresholds for defining elimination.

Assessment of mathematical models

- Although none of the models was originally designed to predict very low cancer incidence targets in the future, all the models used in the comparison are well established and well known for application in vaccine and screening studies in many high-income and low- and middle-income countries (LMICs).
- The criteria for selecting the models are transparent and appropriate. Only individual or hybrid models were included, and each modelling group is willing and able to contribute time to conducting analyses. The Committee was impressed by the amount and the quality of the work already done in a relatively short time.
- For the purpose of the comparison, the models were individually calibrated and validated to a sufficient variety of end-points and in a sufficient range of countries.

Session 2: Comparaison de modèles pour l'élimination du cancer du col de l'utérus

Introduction

En réponse à l'appel mondial lancé par le Directeur général de l'OMS en mai 2018 pour l'élimination du cancer du col de l'utérus, une comparaison de modèles a été entreprise afin de définir des seuils pour l'élimination du cancer du col et des stratégies d'élimination au niveau mondial. Les modèles mathématiques utilisés dans l'étude comparative ont été présentés ainsi que le travail collaboratif entrepris pour les comparer. Les données probantes issues des études de modélisation épidémiologique et économique ont éclairé les décisions du Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS (SAGE) sur la vaccination en octobre 2018.

On a demandé à l'IVIR-AC d'examiner les modèles mathématiques et la comparaison collaborative pour répondre aux questions suivantes:

- Le Comité a-t-il des réserves au sujet des méthodes utilisées dans les modèles employés pour la comparaison?
- Le Comité considère-t-il que le processus, les méthodes et l'interprétation de la comparaison collaborative des modèles pour définir les seuils de l'élimination du cancer du col de l'utérus et les stratégies d'élimination au niveau mondial sont valables?

RECOMMANDATIONS

Recommandations globales

L'IVIR-AC a constaté que les modèles utilisés (Policy-1, Harvard, HPV-ADVISE et Spectrum) sont bien établis et bien adaptés aux fins de l'étude et que la comparaison des modèles a été bien menée. Pour que les résultats puissent servir à l'élaboration des politiques, l'IVIR-AC souhaiterait que l'on mette davantage l'accent sur l'impact des interventions sur la santé publique au fil du temps, les ressources financières requises, les répercussions sur les systèmes de santé et le rapport coût-efficacité progressif de chaque intervention, ce qui devrait permettre d'élaborer des seuils fondés sur des données probantes pour définir l'élimination.

Évaluation des modèles mathématiques

- Bien qu'aucun des modèles n'ait été conçu à l'origine pour prédire des cibles très faibles d'incidence du cancer dans le futur, tous les modèles utilisés dans la comparaison sont bien établis et bien connus pour leur application dans les études de vaccination et de dépistage dans de nombreux pays à revenu élevé et à revenu faible et intermédiaire.
- Les critères de sélection des modèles sont transparents et appropriés. Seuls des modèles individuels ou hybrides ont été inclus, et chaque groupe de modélisation est disposé et capable de consacrer du temps aux analyses. Le Comité a été impressionné par la quantité et la qualité du travail déjà accompli en relativement peu de temps.
- Aux fins de la comparaison, les modèles ont été calibrés et validés individuellement en fonction de critères d'évaluation suffisamment variés et dans un nombre adéquat de pays.

- The vaccination and screening strategies are varied, specific and usually pragmatic enough for potential implementation in any country.
- The models are sufficiently distinct and compatible to determine uncertainty in estimates of whether short- and long-term intervention impacts can be obtained and, if so, when the impacts could be expected with feasible combined screening and vaccination strategies.
- It would be instructive to estimate and display not only the total impact of the intervention packages but also the effect of each component (e.g. direct and indirect protection by the vaccine and screening and treatment) and how the impacts vary over time. This could be done by HPV type.
- It is reassuring that, although the models have substantially different structures and set-ups, they produce broadly similar estimates of the evolving impact of various strategies over time.
- Recognizing that the purpose of model comparison is to understand the key drivers of results (i.e. transparency in disease dynamics and processes), the Committee considered that harmonization, differences in parameterization, structural similarities and differences between the models should be transparently communicated.
- As a longer-term research agenda, if possible, more work should be done under assumptions of heterogeneity in geographical location or sexual network contact structure or both. It is likely that the long-term equilibrium that is achievable is directly related to the degree of heterogeneity. Ideally, HPV modellers should communicate with modellers of HIV infection and other sexually transmitted diseases to develop data and methods to address such heterogeneity.
- Les stratégies de vaccination et de dépistage sont variées, spécifiques et généralement suffisamment pragmatiques pour pouvoir être appliquées dans n'importe quel pays.
- Les modèles sont suffisamment distincts et compatibles pour déterminer l'incertitude des estimations quant à la possibilité d'obtenir des impacts d'intervention à court et à long terme et, dans l'affirmative, déterminer à quel moment on peut s'attendre à un impact avec des stratégies de dépistage et de vaccination combinées réalisables.
- Il serait instructif d'estimer et de montrer non seulement l'impact total des ensembles d'interventions, mais aussi l'effet de chaque composante (par exemple la protection directe et indirecte par le vaccin, le dépistage et le traitement) et comment ces effets évoluent avec le temps. Cela pourrait être fait par type de PVH.
- Il est rassurant de constater que, bien que les modèles aient des structures et des configurations sensiblement différentes, ils produisent des estimations globalement similaires de l'impact évolutif de diverses stratégies au fil du temps.
- Reconnaissant que l'objectif de la comparaison des modèles est de comprendre les principaux moteurs des résultats (c'est-à-dire la transparence de la dynamique et des processus de la maladie), le Comité a estimé que l'harmonisation, les différences de paramétrage, les similitudes et les différences structurelles entre les modèles devraient être communiquées de manière transparente.
- Dans le cadre d'un programme de recherche à plus long terme, il faudrait, dans la mesure du possible, travailler davantage en tenant compte de l'hétérogénéité de l'emplacement géographique ou de la structure des contacts du réseau sexuel ou des deux. Il est probable que l'équilibre à long terme recherché est directement lié au degré d'hétérogénéité. Dans l'idéal, les modélisateurs du PVH devraient communiquer avec les modélisateurs de l'infection à VIH et d'autres maladies sexuellement transmissibles pour élaborer des données et des méthodes permettant de remédier à cette hétérogénéité.

Collaborative model comparison

- The Committee acknowledged that the modellers responded to the questions of whether cervical cancer elimination is feasible and whether the strategies for achieving global cervical cancer elimination are suitable. However, the Committee considered it more important to determine the gains at different milestones (e.g. 2030, 2045 or 2060), recognizing that vaccinated cohorts grow and become adults who are (or are not) protected against cervical cancer.
- IVIR-AC considered that the thresholds for elimination should not be defined before modelling but in the light of evidence from modelling on the feasibility, cost-effectiveness, financial resources required, health systems implications and public health impact of different options.
- The Committee indicated that focusing on arbitrary long-term elimination targets will underemphasize the most important public health impacts – massive reductions in cervical cancer cases and mortality – whether or not such targets are formally reached in the distant future.

Comparaison collaborative des modèles

- Le Comité a reconnu que les modélisateurs ont répondu à la question de savoir si l'élimination du cancer du col de l'utérus était réalisable et si les stratégies d'élimination mondiale du cancer du col étaient appropriées. Toutefois, le Comité a jugé plus important de déterminer les gains à différentes étapes (par exemple 2030, 2045 ou 2060), en reconnaissant que les cohortes vaccinées grandissent et deviennent des adultes qui sont (ou ne sont pas) protégés contre le cancer du col de l'utérus.
- L'IVIR-AC a estimé que les seuils de l'élimination ne devraient pas être définis avant la modélisation, mais à la lumière des résultats de la modélisation sur la faisabilité, le rapport coût-efficacité, les ressources financières nécessaires, les répercussions sur les systèmes de santé et l'impact des différentes options sur la santé publique.
- Le Comité a indiqué que le fait de se concentrer sur des cibles arbitraires d'élimination à long terme conduira à sous-estimer les effets les plus importants sur la santé publique – réduction massive des cas de cancer du col de l'utérus et de la mortalité associée. À que ces cibles soient officiellement atteintes ou non dans un avenir lointain.

- The Committee expressed concern about the use of the term “elimination” and suggested an alternative term, such as “massive reductions in disease” or “advanced control of disease”.
- The time frame of up to 100 years to reach thresholds may give rise to concern about the public health significance of the conclusions. Demonstration of the percentage decrease in cases accumulated at different times might be preferable, as it will provide highly useful information about the impact of different strategies over time. The percentage decrease could be presented as a complement to results showing whether a specific strategy reduces cancer incidence below the defined low threshold in the distant future.
- Aside from cancer incidence, intermediate outcomes should be considered, such as the incidence of pre-cancerous lesions and prevalence of infection.
- The Committee suggested revision of the concept of threshold targets in light of the model results (e.g. proportionate reduction instead of absolute incidence). It is paradoxical that the same countries that are unable to meet the arbitrary thresholds will benefit most in terms of reduced numbers of cases.
- One of the planned next steps, the economic analysis, should focus on the marginal costs and marginal benefits over time, both with and without discounting.
 - The marginal benefits should include the percentages of cases and deaths averted, life-years gained and DALYs averted from cervical cancer and other cancers.
 - In terms of marginal costs, care should be taken to document the most influential time-dependent, scale-specific costs of setting up and maintaining screening and of scaling up and maintaining high vaccination coverage. Consideration should also be given to the changing costs of vaccines, screening and cancer treatment over time and to the opportunity costs to local health systems of undertaking cervical cancer control campaigns (e.g. diversion of human and physical resources to campaigns rather than routine tasks).
- Le Comité s’est déclaré préoccupé par l’emploi du terme «élimination» et a suggéré un autre terme, tel que «réduction massive de la maladie» ou «maîtrise avancée de la maladie».
- L’échéance pour atteindre les seuils, qui peut aller jusqu’à 100 ans, peut donner lieu à des préoccupations quant à la signification des conclusions pour la santé publique. Il serait peut-être préférable de démontrer la diminution en pourcentage du nombre de cas accumulés à différents moments, car elle fournira des renseignements très utiles sur l’impact des différentes stratégies au fil du temps. Cette diminution en pourcentage pourrait être présentée comme complémentaire aux résultats montrant si une stratégie donnée ramène l’incidence du cancer en dessous du seuil bas défini dans un avenir lointain.
- Outre l’incidence du cancer, il faut tenir compte des résultats intermédiaires, comme l’incidence des lésions précancéreuses et la prévalence de l’infection.
- Le Comité a suggéré de réviser le concept de seuils cibles à la lumière des résultats de la modélisation (par exemple la réduction proportionnelle plutôt que l’incidence absolue). Il est paradoxal que les pays qui ne sont pas en mesure d’atteindre les seuils arbitraires en tireront le plus grand bénéfice en termes de réduction du nombre de cas.
- L’une des prochaines étapes prévues, l’analyse économique, devrait porter sur les coûts marginaux et les avantages marginaux dans le temps, avec et sans décote.
 - Les avantages marginaux doivent inclure les pourcentages de cas et de décès évités, les années de vie gagnées et les années de vie ajustées sur l’incapacité évitées du cancer du col utérin et d’autres cancers.
 - En termes de coûts marginaux, il faut veiller à documenter les coûts qui ont le plus d’impact en fonction du temps et de l’échelle liés à la mise en place et au maintien du dépistage et à l’extension et au maintien d’une couverture vaccinale élevée. Il convient également de tenir compte de l’évolution des coûts des vaccins, du dépistage et du traitement du cancer au fil du temps, ainsi que du manque à gagner pour les systèmes de santé locaux liés aux campagnes de lutte contre le cancer du col (par exemple le détournement des ressources humaines et matérielles vers des campagnes plutôt que vers des tâches de routine).

Theme 2: Research to evaluate the impact of vaccines currently in use

Session 3: Total system effectiveness (TSE)

Introduction

In response to IVIR-AC recommendations in March 2018, the TSE project was revised. IVIR-AC’s assessment of the methods and tools used to support country-level uptake of vaccines and/or research and development decisions were requested.

RECOMMENDATIONS

- IVIR-AC expressed appreciation for the work on TSE. In particular, it commended the team for

Thème 2: Recherche pour évaluer l’impact des vaccins actuellement utilisés

Session 3: Efficacité totale du système (ETS)

Introduction

En réponse aux recommandations de l’IVIR-AC en mars 2018, le projet ETS a été révisé. Il a été demandé à l’IVIR-AC d’évaluer les méthodes et les outils utilisés pour soutenir l’adoption des vaccins et/ou les décisions en matière de recherche et développement au niveau national.

RECOMMANDATIONS

- L’IVIR-AC s’est félicité des travaux réalisés sur l’ETS. En particulier, il a félicité l’équipe d’avoir radicalement rema-

having radically redesigned the platform on the basis of feedback from country pilot studies and partners.

- The excellent flexibility of the new TSE interface allows countries to use self-defined criteria. However, TSE should be aligned with and ideally embedded into other priority-setting initiatives in countries, such as efforts to strengthen health technology assessments and national immunization technical advisory committees, to avoid duplication of efforts in countries, such as priority-setting initiatives led by WHO, the World Bank and the International Decision Support Initiative.
- There is a need to ensure that TSE actually provides useful market signals to vaccine developers, including developers of vaccines targeted to LMICs, in view of the long time (>10 years) required to develop a new vaccine. It would be useful to get input from vaccine developers on the characteristics of TSE that would be most helpful to them in deciding whether to develop and market vaccines.
- The term “TSE” suggests inclusion of elements other than vaccines and immunization and should therefore be reconsidered. The Committee suggests “immunization-related health technology assessment” and “evidence-based decision-making for priority-setting of vaccines and immunization programmes”.

Session 4: Measles–rubella investment case and intervals between supplementary immunization activities (SIAs)

Introduction

In March 2018, IVIR-AC formed a measles–rubella working group to assess modelling for the measles eradication investment case and the timing of SIAs. They reviewed the KidRisk model, which was used to assess elimination goals that had already been reviewed by IVIR-AC’s predecessor, Quantitative Immunization and Vaccine-related Research Advisory Committee, in October 2011, September 2012 and November 2013.

After the 2011–2013 reviews, it was suggested that the model be revised and resubmitted to IVIR-AC; however, it has not been reviewed by IVIR-AC since 2013. During the past few months, it was reviewed by the IVIR-AC measles–rubella working group, which concluded that further details would have to be clarified before it could recommend that the work be used to inform global policy.

After the IVIR-AC meeting in March 2018, an update was provided on the optimal intervals between SIAs to achieve immunity in populations, avoid measles outbreaks and make progress towards regional elimination of measles.

RECOMMENDATIONS

Investment case

- IVIR-AC agreed with the conclusions of the Committee’s working group on measles and rubella.

nié la plate-forme sur la base des observations issues des études pilotes nationales et des partenaires.

- L’excellente flexibilité de la nouvelle interface ETS permet aux pays d’utiliser des critères personnalisés. Toutefois, l’ETS devrait être aligné sur d’autres initiatives d’établissement des priorités dans les pays, et idéalement intégrées à celles-ci, par exemple en renforçant l’évaluation des technologies de la santé et les comités consultatifs techniques nationaux sur la vaccination, afin d’éviter le chevauchement des efforts dans les pays, comme les initiatives d’établissement des priorités menées par l’OMS, la Banque mondiale et l’International Decision Support Initiative.
- Il est nécessaire de s’assurer que l’ETS fournit effectivement des signaux de marché utiles aux développeurs de vaccins, y compris les développeurs de vaccins destinés aux pays à revenu faible et intermédiaire, compte tenu du temps long (>10 ans) nécessaire pour développer un nouveau vaccin. Il serait utile d’obtenir l’avis des développeurs de vaccins sur les caractéristiques de l’ETS qui leur seraient les plus utiles pour décider de développer et de commercialiser des vaccins ou non.
- Le terme «ETS» suggère l’inclusion d’éléments autres que les vaccins et la vaccination et devrait donc être reconsidéré. Le Comité suggère «évaluation des technologies de la santé liées à la vaccination» et «prise de décisions fondées sur des données probantes pour l’établissement des priorités en matière de vaccins et de programmes de vaccination».

Session 4: Argumentaire d’investissement dans la lutte contre la rougeole et la rubéole et intervalles entre les activités de vaccination supplémentaire (AVS)

Introduction

En mars 2018, l’IVIR-AC a constitué un groupe de travail sur la rougeole et la rubéole pour évaluer la modélisation de l’argumentaire d’investissement dans l’éradication de la rougeole et le calendrier des AVS. Le groupe a examiné le modèle KidRisk, qui a servi à évaluer les objectifs d’élimination déjà revus par le Comité consultatif sur la vaccination quantitative et la recherche liée aux vaccins, prédécesseur de l’IVIR-AC, en octobre 2011, septembre 2012 et novembre 2013.

Après les revues de 2011–2013, il a été suggéré que le modèle soit révisé et soumis de nouveau à l’IVIR-AC; toutefois, il n’a pas été examiné par le Comité depuis 2013. Au cours des derniers mois, le groupe de travail de l’IVIR-AC sur la rougeole et la rubéole a étudié le modèle et a conclu qu’il faudrait clarifier certains détails avant de pouvoir recommander l’utilisation de ces travaux pour éclairer la politique mondiale.

Après la réunion de l’IVIR-AC en mars 2018, une mise à jour a été fournie sur les intervalles optimaux entre les AVS pour que les populations soient immunisées, pour éviter les épidémies de rougeole et pour progresser vers l’élimination régionale de la rougeole.

RECOMMANDATIONS

Argumentaire d’investissement

- L’IVIR-AC a souscrit aux conclusions du groupe de travail du Comité sur la rougeole et la rubéole.

- It is important to measure the impact of measles and rubella elimination activities on the overall immunization system, including, for example, strengthening vaccination in the 2nd year of life and implementing school entry checks for not only measles and rubella but also all recommended antigens and providing those vaccines to children that require them.
- IVIR-AC supported the suggestion that another group model the impact of the elimination programme in order to address some of the concerns about the current model, potentially using innovative modelling approaches, to generate greater confidence in the results.
- Il est important de mesurer l'impact des activités d'élimination de la rougeole et de la rubéole sur l'ensemble du système de vaccination, y compris, par exemple, le renforcement de la vaccination au cours de la 2^e année de vie et la mise en œuvre de contrôles à l'entrée à l'école, non seulement pour la rougeole et la rubéole mais aussi pour tous les antigènes recommandés, et l'administration de ces vaccins aux enfants qui en ont besoin.
- L'IVIR-AC a appuyé la suggestion d'une modélisation de l'impact du programme d'élimination par un autre groupe afin de répondre à certaines des préoccupations suscitées par le modèle actuel, en utilisant éventuellement des méthodes de modélisation novatrices, de manière à accroître la confiance dans les résultats.

Intervals between SIAs

- IVIR-AC was impressed with the quality of the work presented on estimating intervals between SIAs, the potential impact of various methods and the analysis of the strengths and weaknesses of the models used.
- IVIR-AC emphasized that the models should indicate when both national and subnational SIAs should be conducted.
- For future modelling, IVIR-AC suggested that interruption of transmission, defined as at least 1 year with no sustained indigenous transmission, is a critical outcome to be considered with regard to SIA intervals and frequency.
- IVIR-AC made several recommendations on the need for and performance of SIAs in routine immunization programmes:
 - A need for SIAs indicates failure of the routine immunization programme to achieve the level of immunity required to interrupt transmission. As SIAs may disrupt both routine immunization systems and overall health systems, the impact of SIAs on these systems should be documented. Therefore, protocols should be developed to support programme managers in assessing the positive and negative impacts or opportunity costs of SIAs on overall systems, as previously recommended by IVIR-AC.
 - If an outbreak occurs after SIAs, it is important to investigate whether the cases are primarily due to accumulation in susceptible people born since the last SIA (i.e. an SIA is required earlier than predicted) or to a problem in implementation and coverage of previous SIAs. The latter may require follow-up SIAs that include older age groups. Outbreak investigations and better surveillance are required to identify and measure causes of vaccination gaps.
 - Although SIAs are needed now, the ultimate goal is routine vaccination systems that induce adequate population immunity to interrupt transmission, making SIAs unnecessary.

Intervalle entre les AVS

- L'IVIR-AC a été impressionné par la qualité du travail présenté sur l'estimation des intervalles entre les AVS, l'impact potentiel des différentes méthodes et l'analyse des forces et faiblesses des modèles utilisés.
- L'IVIR-AC a souligné que les modèles devraient indiquer quand les AVS nationales et infranationales doivent être menées.
- Pour la modélisation future, l'IVIR-AC a suggéré que l'interruption de la transmission, définie comme l'absence de transmission autochtone persistante pendant au moins 1 an, est un résultat essentiel à prendre en compte dans la détermination des intervalles et de la fréquence des AVS.
- L'IVIR-AC a formulé plusieurs recommandations sur la nécessité des AVS dans les programmes de vaccination systématique et sur leurs résultats:
 - Le besoin d'AVS indique que le programme de vaccination systématique n'a pas permis d'atteindre le niveau d'immunité requis pour interrompre la transmission. Comme les AVS peuvent perturber à la fois les systèmes de vaccination systématique et les systèmes de santé en général, l'impact des AVS sur ces systèmes devrait être documenté. Il faudrait donc élaborer des protocoles pour aider les gestionnaires de programme à évaluer les incidences positives et négatives ou le manque à gagner des AVS sur l'ensemble des systèmes, comme l'IVIR-AC l'avait recommandé.
 - Si une épidémie survient après une AVS, il est important de déterminer si les cas sont principalement dus à une accumulation chez des personnes sensibles nées depuis la dernière AVS (c.-à-d. qu'une AVS est requise plus tôt que prévu) ou à un problème dans la mise en œuvre et la couverture des AVS antérieures. Ces dernières peuvent nécessiter des AVS de suivi qui incluent des tranches d'âge plus âgées. Des enquêtes sur les épidémies et une meilleure surveillance sont nécessaires pour identifier et mesurer les causes des lacunes en matière de vaccination.
 - Bien que les AVS soient nécessaires maintenant, l'objectif ultime est de parvenir à des systèmes de vaccination systématique qui induisent une immunité suffisante de la population pour interrompre la transmission, rendant les AVS inutiles.

Session 5: WHO guide on typhoid vaccine cost-effectiveness

Introduction

The availability of new Vi-tetanus toxoid conjugate vaccines against typhoid is likely to increase the demand for evaluation of cost-effectiveness and affordability, to inform national vaccination strategies. Currently, there are few economic evaluations of typhoid vaccination, and a wide range of methods was used in the available studies. IVIR-AC was asked to comment on draft guidelines for economic evaluation of typhoid vaccination.

RECOMMENDATIONS

- The Committee proposed that the similarities and differences between typhoid vaccine-specific and general guidelines for economic evaluation be clearly articulated.
- A number of elements critical to conducting economic evaluations of typhoid vaccination should be explained further, including:
 - the use of dynamic modelling to evaluate the impact of chronic carriage;
 - specification of essential unknowns and uncertainties (e.g. duration of vaccine protection);
 - consideration of broader impacts, such as reduction of antimicrobial resistance and equity; and
 - a description of “current practice” and health system constraints, such as the delivery platforms used (routine versus campaign delivery) and use of routine health services.
- The document would be clearer if:
 - equations and diagrams were used to illustrate different modelling approaches;
 - it advocated for rigorous model parametrization and quantification of uncertainty;
 - it advocated for modelling of discrete entities when possible;
 - it stressed out-of-sample validity and mentioned cross-validation as desirable; and
 - it indicated consistency with WHO’s general guidelines on economic evaluation of vaccination programmes and where it adds further detail to those guidelines.

Session 6: Multi-model comparison guidelines

Introduction

In May 2016, evaluation of a systematic review of vaccine-related model comparisons, which was presented to IVIR-AC, indicated that the process and technical procedures for comparing mathematical models should be standardized. A meeting was held in June 2018 in London, hosted by the London School of Hygiene and

Session 5: Guide de l’OMS sur le rapport coût-efficacité des vaccins antityphoïdiques

Introduction

La disponibilité de nouveaux vaccins conjugués contenant l’anatoxine Vi-tétanique contre la typhoïde est susceptible d’accroître la demande d’évaluation du rapport coût-efficacité et de l’accessibilité financière, afin de guider les stratégies nationales de vaccination. Actuellement, il existe peu d’évaluations économiques de la vaccination antityphoïdique, et un large éventail de méthodes a été utilisé dans les études disponibles. Il a été demandé à l’IVIR-AC de commenter le projet de lignes directrices pour l’évaluation économique de la vaccination antityphoïdique.

RECOMMANDATIONS

- Le Comité a proposé que les similitudes et les différences entre les lignes directrices spécifiques au vaccin antityphoïdique et les lignes directrices générales pour l’évaluation économique soient clairement énoncées.
- Un certain nombre d’éléments essentiels à la réalisation d’évaluations économiques de la vaccination contre la typhoïde devraient être expliqués plus en détail, notamment:
 - l’utilisation de la modélisation dynamique pour évaluer l’impact du portage chronique;
 - la spécification des inconnues et des incertitudes essentielles (par exemple la durée de la protection vaccinale);
- la prise en compte d’effets plus étendus, tels que la réduction de la résistance aux antimicrobiens et l’équité; et
- une description des «pratiques actuelles» et des contraintes du système de santé, telles que les plateformes de prestation utilisées (prestation systématique par opposition à prestation lors de campagnes de vaccination) et l’utilisation des services de santé courants.
- Le document serait plus clair si:
 - des formules et des diagrammes étaient utilisés pour illustrer différentes approches de modélisation;
 - il préconisait une paramétrisation rigoureuse des modèles et une quantification de l’incertitude;
 - il préconisait la modélisation d’entités discrètes dans la mesure du possible;
 - il soulignait la validité hors échantillon et mentionnait la validation croisée comme il est souhaitable de le faire; et
 - il était conforme aux lignes directrices générales de l’OMS sur l’évaluation économique des programmes de vaccination et ajoutait des précisions à ces lignes directrices.

Session 6: Lignes directrices pour la comparaison de plusieurs modèles

Introduction

En mai 2016, l’évaluation d’une revue systématique des comparaisons de modèles liés au vaccin, qui a été présenté à l’IVIR-AC, indiquait que le processus et les procédures techniques pour comparer les modèles mathématiques devraient être standardisés. Une réunion s’est tenue en juin 2018 à Londres, accueillie par la London School of Hygiene and Tropical Medicine, afin

Tropical Medicine, to learn from other comparisons of infectious disease models and to prepare guidelines for comparisons of models. A first draft of the guidelines was presented to IVIR-AC for feedback.

RECOMMENDATIONS

- The Committee endorsed the processes established for development of the guidelines for comparing models.
- The document should emphasize that the purpose of model comparisons is to provide the best possible input to policy-making. Model comparisons are only one aspect of the process, which also includes data-sharing, conveying a sense of ownership of the model to decision-makers and communicating results. The whole process might better be referred to as “meta-modelling”.
- Early in multi-modelling, there should be discussion and explicit agreement on the mechanisms represented in the models, such as the dynamics of disease transmission from person to person, the natural history of disease and disease expression and the efficacy of available treatments.
- Each modelling group should be free to represent and parameterize these processes as it sees fit, but agreement on shared processes would allow sharper analysis of differences in outcomes.
- To facilitate comparisons, each model should be described in several ways, ideally in words, diagrams, equations and computer code.
- A valuable “by-product” of model comparisons to support decisions is identification of critical gaps in scientific knowledge and in data availability that prevent robust, valid conclusions (e.g. value of information analyses). These gaps should be identified and presented to decision-makers so that they might invest in new research and data collection to advance future decision-making.
- IVIR-AC recommended that the guidelines for model comparisons:
 - include recommendations on the description of models, including how structures differ;
 - recommend use of different types of model (with different structures);
 - indicate what to do if model outputs differ; and
 - recommend use of intermediate outputs (e.g. infection) in addition to final outputs (e.g. disease).

Theme 3: Research to improve methods for monitoring immunization programmes

Session 7: Data for risk analysis

Introduction

An unexpected worldwide surge in outbreaks of diphtheria in the past few years, coupled with a global shortage

de tirer des enseignements d'autres comparaisons de modèles de maladies infectieuses et de préparer des lignes directrices pour la comparaison de modèles. Une première ébauche des lignes directrices a été présentée à l'IVIR-AC pour commentaires.

RECOMMANDATIONS

- Le Comité a approuvé les processus établis pour l'élaboration des lignes directrices relatives à la comparaison des modèles.
- Le document devrait souligner que l'objectif de la comparaison de modèles est d'apporter la meilleure contribution possible à l'élaboration des politiques. La comparaison de modèles n'est qu'un aspect du processus, qui comprend également le partage des données, la transmission d'un sentiment d'appropriation du modèle aux décideurs et la communication des résultats. L'ensemble du processus pourrait plutôt être appelé «méta-modélisation».
- Au début de la modélisation multiple, il faut discuter et s'entendre explicitement sur les mécanismes représentés dans les modèles, comme la dynamique de la transmission de la maladie d'une personne à l'autre, l'histoire naturelle de la maladie et son expression et l'efficacité des traitements disponibles.
- Chaque groupe de modélisation devrait être libre de représenter et de paramétrer ces processus comme bon lui semble, mais un accord sur les processus partagés permettrait une analyse plus précise des différences dans les résultats.
- Pour faciliter les comparaisons, chaque modèle devrait être décrit de plusieurs façons, idéalement par des mots, des diagrammes, des formules et du code informatique.
- Un «sous-produit» précieux de la comparaison de modèles pour appuyer les décisions est l'identification des lacunes critiques dans les connaissances scientifiques et la disponibilité des données qui empêchent de tirer des conclusions solides et valables (par exemple la valeur des analyses de l'information). Ces lacunes doivent être identifiées et présentées aux décideurs afin qu'ils puissent investir dans de nouveaux travaux de recherche et collecte de données pour faire avancer les décisions futures.
- L'IVIR-AC recommande que les lignes directrices pour la comparaison de modèles:
 - incluent des recommandations sur la description des modèles, y compris la façon dont les structures diffèrent;
 - recommandent l'utilisation de différents types de modèles (avec des structures différentes);
 - indiquent ce qu'il faut faire si les résultats des modèles diffèrent; et
 - recommandent l'utilisation de résultats intermédiaires (par exemple l'infection) en plus des résultats finaux (la maladie).

Thème 3: Recherche pour améliorer les méthodes de suivi des programmes de vaccination

Session 7: Données pour l'analyse des risques

Introduction

Une résurgence mondiale inattendue de flambées épidémiques de diphtérie au cours des dernières années, conjuguée à une

of diphtheria antitoxin (DAT), highlighted the urgency of understanding where outbreaks might occur in the future. An MS Excel® tool developed by the Centers for Disease Control and Prevention in the USA and WHO was presented to IVIR-AC for review. The purpose of the tool is to predict the level of risk for a diphtheria outbreak by country in order to inform vaccination policy to prevent future epidemics and thus the demand for DAT, providing manufacturers with an appropriate timeline and quantity for production.

Researchers at the University of Pittsburgh (USA) introduced “Project Tycho – Data for Health” for making data usable for decisions in countries.

RECOMMENDATIONS

Pragmatic tool to identify immunization gaps

- IVIR-AC recognized the value of a diphtheria risk survey form for guiding EPI managers in high-burden countries.
- More experience in maintaining the currency of data and the experience of programme managers in using these graded criteria-based assessments of risk to guide vaccination priorities will further improve the survey methods and their effective use.
- The correlation between predictions and outcomes and continued improvement of the tool should be assessed continuously.
- As the work proceeds, more sophisticated analytical methods for weighting should be considered to improve the usefulness of the survey data. These methods could be used to determine the weights given to different criteria, without further complicating the tool currently used by programme managers.
- The risk model for diphtheria outbreaks could be considered a template for other diseases.

Vaccine decision information systems

- Notwithstanding needs for better data on vaccines and populations, the compilations of existing data at various levels of granularity are a welcome addition to the available resources.
- Current work on a database of findable, accessible, interoperable and re-usable (“FAIR”) data is encouraged. How these data might be used to guide research and programmes in global, national and local health systems will benefit from further consideration and refinement as the work proceeds. ■

pénurie mondiale d’antitoxines diphtériques, a mis en lumière l’urgence de comprendre où les flambées épidémiques pourraient se produire dans le futur. Un outil MS Excel® mis au point par les *Centers for Disease Control and Prevention* aux États-Unis et l’OMS a été présenté à l’IVIR-AC pour examen. La finalité de cet outil est de prédire le niveau de risque d’une épidémie de diphtérie par pays afin d’éclairer la politique de vaccination pour prévenir de futures épidémies et donc la demande d’antitoxine diphtérique, en indiquant aux fabricants un calendrier et un volume appropriés de production.

Des chercheurs de l’Université de Pittsburgh (États-Unis) ont introduit le «Project Tycho – Data for Health» pour rendre les données utilisables aux fins des décisions dans les pays.

RECOMMANDATIONS

Outil pragmatique pour identifier les lacunes en matière de vaccination

- L’IVIR-AC a reconnu la valeur d’un formulaire d’enquête sur le risque de diphtérie pour guider les gestionnaires du PEV dans les pays à forte charge de morbidité.
- Une plus grande expérience de la mise à jour des données et l’expérience des administrateurs de programme dans l’utilisation de ces évaluations des risques gradées fondées sur des critères pour guider les priorités en matière de vaccination permettront d’améliorer encore les méthodes d’enquête et leur utilisation concrète.
- La corrélation entre les prévisions et les résultats et l’amélioration continue de l’outil devrait être évaluée en permanence.
- Au fur et à mesure de l’avancement des travaux, des méthodes analytiques plus sophistiquées de pondération devraient être envisagées afin d’améliorer l’utilité des données de l’enquête. Ces méthodes pourraient être utilisées pour déterminer les pondérations accordées aux différents critères, sans compliquer davantage l’outil actuellement utilisé par les administrateurs de programme.
- Le modèle de risque pour les épidémies de diphtérie pourrait être considéré comme un modèle pour d’autres maladies.

Systèmes d’information pour les décisions en matière de vaccins

- Malgré la nécessité de disposer de meilleures données sur les vaccins et les populations, les compilations de données existantes à différents niveaux de granularité constituent un complément utile aux ressources disponibles.
- Les travaux en cours sur une base de données d’informations trouvables, accessibles, interopérables et réutilisables («FAIR») sont encouragés. La manière dont ces données pourraient être utilisées pour orienter la recherche et les programmes dans les systèmes de santé mondiaux, nationaux et locaux bénéficiera d’un examen et d’une mise au point plus approfondis au fur et à mesure de l’avancement des travaux. ■

www.who.int/wer

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

www.who.int/wer

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

Dear readers,

Please note that, as of 1 January 2019, WHO Press has suspended its subscription service, including the *Weekly Epidemiological Record*. However, an electronic bilingual English/French version of this publication remains accessible every Friday and can be downloaded free of charge at: <https://www.who.int/wer/en/>

All publications previously on the subscription list can be purchased directly and individually from the WHO online bookshop at: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/home1.jsp?sesslan=1>.

If you have any queries related to subscriptions, please write to bookorders@who.int

Chers lecteurs,

Merci de bien vouloir noter que depuis le 1^{er} janvier 2019, le département Éditions de l'OMS a suspendu son service d'abonnements, y compris celui du *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. La version électronique bilingue anglais/français de cette publication reste toutefois accessible chaque vendredi et peut être téléchargée gratuitement à l'adresse suivante: <https://www.who.int/wer/fr/>

Veuillez également noter que les publications précédemment disponibles sous forme d'abonnements peuvent être achetées directement et individuellement sur le site des périodiques de l'OMS: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/home1.jsp?sesslan=1>

Si vous avez des questions concernant les abonnements, prière d'écrire à: bookorders@who.int

WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/	Grippe aviaire
Buruli ulcer	http://www.who.int/buruli/en/	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	http://www.who.int/child_adolescent_health/en/	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	http://www.who.int/cholera/en/	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue	http://www.who.int/denguecontrol/en/	Dengue
Epidemic and pandemic surveillance and response	http://www.who.int/csr/en/	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/	Programmes d'éradication/élimination
Fact sheets on infectious diseases	http://www.who.int/topics/infectious_diseases/factsheets/en/	Aide-mémoires sur les maladies infectieuses
Filariasis	http://www.filaria.org	Filariose
Geographical information systems (GIS)	http://gamapserver.who.int/mapLibrary/	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	http://apps.who.int/globalatlas/InteractiveMap/HowTo/HowTo.htm	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	http://www.who.int/topics/en	La santé de A à Z
Human African trypanosomiasis	http://www.who.int/trypanosomiasis_african/en/	Trypanosomiase humaine africaine
Influenza	http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/	Grippe
Influenza network (FluNet)	http://who.int/flunet	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	http://www.who.int/ihr/en/	Règlement sanitaire international
International travel and health	http://www.who.int/ith/en/	Voyages internationaux et santé
Leishmaniasis	http://www.who.int/leishmaniasis/en/	Leishmaniose
Leprosy	http://www.who.int/lep/en/	Lèpre
Lymphatic filariasis	http://www.who.int/lymphatic_filariaasis/en/	Filariose lymphatique
Malaria	http://www.who.int/malaria/en/	Paludisme
Neglected tropical diseases	http://www.who.int/neglected_diseases/en/	Maladies tropicales négligées
Onchocerciasis	http://www.who.int/onchocerciasis/en/	Onchocercose
Outbreak news	http://www.who.int/csr/don/en/	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	http://www.polioeradication.org	Poliomyélite
Rabies	http://www.who.int/rabies/en/	Rage
Global Foodborne Infections Network (GFN)	http://www.who.int/gfn/en/	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en/	Variole
Schistosomiasis	http://www.who.int/schistosomiasis/en/	Schistosomiase
Soil-transmitted helminthiasis	http://www.who.int/intestinal_worms/en/	Géohelminthiases
Trachoma	http://www.who.int/trachoma/en/	Trachome
Tropical disease research	http://www.who.int/tdr/	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	http://www.who.int/tb/en and http://www.stoptb.org	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	http://www.who.int/immunization/en/	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	http://www.who.int/wer/	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	https://www.who.int/whopes/resources/en/	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	http://wmc.who.int/	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/	Fièvre jaune