

Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination

Quatrième réunion du Conseil d'administration de GAVI

Noordwijk, Pays Bas
19 novembre 2000

Résumé

Le Dr Gro-Harlem Brundtland, Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé et Présidente du Conseil d'administration de GAVI, a ouvert la séance. Le Dr Els Borst-Eilers, Premier ministre adjoint et Ministre de la santé, de la protection sociale et des sports des Pays-Bas, a souhaité au Conseil la bienvenue à Noordwijk.

Point 1 de l'ordre du jour. Situation du Fonds mondial: projections de dépenses

M. Jacques-François Martin, Président du Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance, a décrit trois scénarios représentant des projections faibles, moyennes et élevées de recettes et de dépenses pour les cinq prochaines années (Annexe 1).

Le Conseil:

- 1.1 **Note** que les ressources actuelles du Fonds sont suffisantes pour couvrir les objectifs fondamentaux de GAVI, mais que l'Alliance doit disposer de ressources supplémentaires pour réaliser l'ensemble de ses objectifs.
- 1.2 **Souscrit** à une politique de modération des dépenses, afin que les engagements financiers pris à l'égard des pays concordent avec les ressources disponibles du Fonds.
- 1.3 **Accueille avec satisfaction** l'engagement qu'a pris le Gouvernement des Pays-Bas de verser à GAVI et au Fonds mondial 250 millions de florins (environ 100 millions de dollars des Etats-Unis) sur les cinq prochaines années.
- 1.4 **Constate** que les projections de dépenses ne prennent pas en considération la pénurie de vaccins associés, que cette pénurie prouve que GAVI crée une demande de vaccins, et qu'il faut assurer une planification sur le long terme.
- 1.5 **Demande** que M. Martin, en collaboration avec le Groupe de travail, affine les trois scénarios qu'il a décrits, en formulant des recommandations spécifiques sur les niveaux potentiels de soutien du Fonds mondial, et fasse rapport au Conseil lors de sa réunion de juin 2001.

Point 2 de l'ordre du jour. Processus d'examen des propositions de pays et recommandations relatives aux pays de la deuxième série d'examen

Le Dr Viroj Tangcharoensathien, Président du Comité indépendant d'examen, ainsi que le Dr Maria Otelia Costales et le Dr Abdallah Bchir, membres du Comité, présentent à GAVI et au Fonds mondial les résultats de la deuxième série d'examen des propositions de pays. Le rapport contient des recommandations par pays, des considérations de politique générale, ainsi que des propositions visant à améliorer le processus d'examen (Annexe 2).

Le Conseil:

- 2.1 **Se félicite** du travail accompli par le Comité d'examen et des réponses exhaustives et réfléchies qu'il a apportées aux propositions de pays.
- 2.2 **Approuve** les recommandations du Comité d'examen au sujet de propositions de pays spécifiques.
- 2.3 **Approuve** la recommandation du Comité d'examen, selon laquelle les pays affichant un taux de couverture par le DTC3 inférieur à 50% pourraient, au cas par cas, bénéficier d'un soutien du Fonds mondial pour couvrir l'administration du vaccin contre la fièvre jaune aux nourrissons.
- 2.4 **Prend note** de l'inquiétude du Comité d'examen, qui craint que la forte incidence de la rougeole et les taux élevés de morbidité et de mortalité liés à cette maladie, ne constituent un défi majeur pour les programmes de vaccination dans de nombreux pays remplissant les conditions requises (Annexe 5).
- 2.5 **Confirme** la nécessité de maintenir des critères clairement définis pour l'évaluation des propositions de pays et des récompenses – par exemple, les pays doivent avoir un taux de couverture par le DTC3 de 50% au moins pour bénéficier d'un soutien du compte subsidiaire pour les vaccins sous-utilisés et les nouveaux vaccins (à l'exclusion du vaccin contre la fièvre jaune, comme cela est indiqué au paragraphe 2.3 ci-dessus).
- 2.6 **Souscrit** à la recommandation que fait l'UNICEF de modifier le formulaire de proposition GAVI/Fonds mondial de manière à y inclure les renseignements bancaires pour le transfert des fonds du Compte fiduciaire du Fonds mondial auprès de l'UNICEF.
- 2.7 **Fait sien** le concept selon lequel le soutien aux services de vaccination dans les pays remplissant les conditions requises (taux de couverture par le DTC3 < 80%) ne prendra pas fin lorsque ces pays atteindront un taux de couverture de 80%, mais sera poursuivi pendant cinq ans dans la mesure où ce taux augmente.
- 2.8 **Prend note** de la nécessité de donner au Fonds mondial la possibilité d'apporter un soutien à des pays à faible revenu, comme Cuba, dotés de systèmes de santé et de vaccination relativement puissants, de manière à atteindre l'objectif d'une couverture vaccinale de 80% dans tous les districts dans 80% des pays.
- 2.9 **Demande** à l'UNICEF et à l'OMS d'élaborer pour GAVI une stratégie en faveur des pays confrontés à des situations d'urgence complexes (le projet devra être soumis au Conseil de GAVI pour examen d'ici le 1^{er} mars 2001).
- 2.10 **Demande** au Groupe spécial sur la coordination dans les pays d'élaborer pour GAVI un projet de stratégie sur le renforcement des capacités dans les pays (le projet devra être soumis au Conseil de GAVI pour examen d'ici le 1^{er} mars 2001).

Point 3 de l'ordre du jour. Groupe spécial sur la recherche et le développement: mandat et composition

Le Dr Peter Wilson, consultant auprès du Groupe spécial sur la recherche et le développement, a présenté un résumé de la composition, des objectifs et des buts du Groupe.

Le Conseil:

- 3.1 **Approuve** la composition du Groupe spécial, qui garantit un large éventail de compétences en matière de vaccinologie et d'immunologie, sous réserve qu'il soit donné suite à la recommandation formulée au paragraphe 3.4 ci-dessous. Le Groupe spécial comprend:
- trois coprésidents – OMS, industrie et milieux universitaires, et
 - cinq membres issus de différentes zones géographiques.
- 3.2 **Approuve** le rôle consultatif que le Groupe spécial sur la recherche et le développement jouera dans le processus visant à définir et soutenir les priorités de GAVI en matière de recherche et de développement. Le Groupe spécial:
- recensera les principales insuffisances en matière de recherche et fera des recommandations au Conseil de GAVI;
 - apportera aux partenaires d'exécution un soutien technique dans les domaines suivants:
 - définition des principaux obstacles et des stratégies à mettre en œuvre pour combler les insuffisances en matière de recherche et de développement;
 - évaluation de structures de projets de recherche; et
 - mise au point d'un programme et d'un calendrier en matière de recherche et de développement;
 - contrôlera l'adhésion à un programme et à un calendrier établis d'un commun accord.
- 3.3 **Approuve** la recommandation du Groupe spécial sur la recherche et le développement selon laquelle GAVI devrait, dans un premier temps, se concentrer sur trois produits vaccinaux: anti-pneumococciques, anti-rotavirus et anti-méningococciques A (ou A/C). Ces produits, décrits dans la présentation (Annexe 3), ont été choisis parce qu'ils satisfont à tous ou à presque tous les critères suivants:
- il n'y a pas actuellement de vaccin homologué, ou le vaccin existant présente des inconvénients qui en limitent considérablement l'utilité;
 - le vaccin a un impact potentiel élevé et pourrait réduire de manière notable la morbidité et la mortalité chez les enfants et/ou les adultes;
 - une forte probabilité de succès dans l'utilisation à court et à moyen terme du vaccin;
 - le vaccin peut améliorer le système de vaccination;

- il comble un déficit stratégique, en ce sens qu'il n'est pas actuellement l'objet d'efforts particuliers;
- il n'y a pas solution non vaccinale (préventive ou curative).

3.4 **Fait sienne** la proposition définie dans la présentation, selon laquelle le Groupe spécial, en consultation avec le Groupe de travail de GAVI et d'autres membres des milieux de la recherche, doit s'attacher à définir jusqu'à trois secteurs de recherche prometteurs sur les nouveaux systèmes et technologies destinés à améliorer les services de vaccination. Des critères similaires à ceux qui sont utilisés pour la sélection des produits vaccinaux seront utilisés pour recenser les secteurs de recherche ne bénéficiant pas d'une attention suffisante, à savoir:

- des stratégies éprouvées pour atteindre les enfants difficiles à atteindre, y compris la prise en compte des enseignements tirés de l'Initiative pour l'éradication de la poliomyélite;
- des infrastructures améliorées en matière de technologies de l'information (TI), pour une meilleure gestion des services de vaccination;
- la mise au point de nouvelles techniques, y compris des dispositifs simples – pour accroître la sécurité de la vaccination et des injections, réduire la nécessité d'une chaîne du froid et/ou élaborer d'autres outils susceptibles d'améliorer l'efficacité.

3.5 **Prend note** du fait que le Groupe spécial ne compte pas actuellement d'experts en recherche appliquée et opérationnelle et encourage le Groupe à désigner de deux à quatre personnes dûment qualifiées pour soutenir ce secteur de la recherche.

3.6 **Demande** au Groupe spécial sur la recherche et le développement de soumettre au Conseil ses recommandations relatives aux projets à l'appui des services de vaccination, au plus tard lors de la prochaine réunion du Conseil, en juin 2001.

Point 4 de l'ordre du jour. Amélioration des systèmes, produits et techniques de vaccination: programmes de projets de GAVI

Le Dr Mark Kane, du Gates Children's Vaccine Program, PATH, a présenté la proposition qu'a faite le Groupe de travail d'utiliser la structure actuelle de GAVI pour faire face, collectivement, aux priorités de l'Alliance en matière de recherche.

Le Conseil:

4.1 **Approuve** les principes fondamentaux définis dans le document, confirmant que les efforts déployés actuellement pour aider les pays à introduire les nouveaux vaccins et les vaccins sous-utilisés doivent rester les grandes priorités de GAVI, et que les ressources humaines ne doivent pas être transférées à de nouveaux programmes de recherche.

4.2 **Fait siens** les projets prioritaires définis:

- trois projets relatifs aux vaccins:
 - assurer la disponibilité, le prix raisonnable et l'utilisation des vaccins conjugués anti-pneumococques dans le monde en développement d'ici

- sept ans. Le Dr Borst a indiqué qu'il pourrait être nécessaire de mettre au point des vaccins plus simples et moins coûteux que les candidats vaccins en cours d'élaboration;
- assurer la mise au point, la disponibilité et l'utilisation d'un vaccin anti-rotavirus sûr, efficace et d'un prix abordable dans le monde en développement d'ici sept ans;
 - assurer la mise au point, la disponibilité et l'utilisation d'un vaccin anti-méningococcique A ou conjugué A/C dans la "ceinture méningococcique" de l'Afrique d'ici cinq ans;
 - jusqu'à trois projets non liés aux vaccins, tels que la recherche destinée à améliorer les systèmes et les technologies de la vaccination (les recommandations spécifiques seront formulées par le Groupe spécial sur la recherche et le développement).
- 4.3 **Demande** instamment au Groupe de travail de collaborer avec les groupes spéciaux compétents et de consulter ceux qui, dans les secteurs public et privé, sont déjà engagés dans les trois secteurs de projets liés aux vaccins, pour identifier:
- les insuffisances auxquelles il faut remédier pour faire passer les produits de l'état de pré-autorisation à celui de la mise au point, de la fabrication et de l'administration aux enfants des pays en développement;
 - les partenaires qui seront chargés d'élaborer des propositions de projet.
- 4.4 **Fait siennes** les mesures que les groupes spéciaux doivent prendre immédiatement pour apporter leur savoir-faire aux programmes relatifs à la mise au point de vaccins.
- 4.5 **Demande** au Groupe de travail et au(x) groupe(s) spécial(aux) concerné(s) de lui présenter un rapport commun sur l'organisation et le financement des projets, avant sa prochaine réunion (juin 2001).
- 4.6 **Accepte** la responsabilité d'examiner les programmes de projet affinés approuvant des propositions de mise en œuvre.
- 4.7 **Recommande** que le Fonds mondial utilise le troisième compte subsidiaire pour remédier aux goulets d'étranglement spécifiques entravant le développement rapide et la disponibilité de produits ou de techniques prioritaires. Si le Conseil donne son accord, le Groupe de travail collaborera étroitement avec le Comité exécutif du Fonds à la définition des critères d'utilisation du troisième compte subsidiaire.

Point 5 de l'ordre du jour. Collaboration avec des programmes spécifiques de lutte contre la maladie

Le Dr Bruce Aylward, OMS, a présenté la situation actuelle de l'Initiative pour l'éradication de la poliomyélite – notamment depuis "l'accélération" –, les défis au Plan stratégique 2001-2005, les leçons qui pourraient être applicables à GAVI, et les synergies GAVI/lutte contre la poliomyélite. M. Michel Zaffran, OMS, a présenté le nouveau projet de stratégie relatif à la réduction de la mortalité due à la rougeole, préparé conjointement par l'OMS, l'UNICEF et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis.

Le Conseil:

- 5.1 **Réaffirme** son objectif de réduire la mortalité due à la rougeole et souligne qu'"il est d'une grande priorité pour GAVI que la mortalité due à la rougeole (actuellement 900 000 décès d'enfants par an) soit réduite grâce à la vaccination de tous les enfants contre la rougeole".
- 5.2 **Demande** au Groupe de travail de consulter les partenaires et d'élaborer un document décrivant les stratégies à mettre en place pour intégrer les objectifs de GAVI dans les initiatives pour l'éradication de la poliomyélite et la lutte contre la rougeole (y compris des analyses coûts-avantages des différentes stratégies). Le document, qui sera présenté pour examen à la réunion de juin 2001 du Conseil d'administration, devra:
 - proposer un cadre et des délais pour la transition des ressources humaines, la capacité de surveillance et l'infrastructure matérielle de l'initiative pour l'éradication de la poliomyélite, à l'appui des priorités plus larges de GAVI;
 - envisager la possibilité d'adopter des étapes communes pour GAVI, l'Initiative pour l'éradication de la poliomyélite et la lutte contre la rougeole;
 - envisager l'utilisation des indicateurs de performance de l'Initiative pour l'éradication de la poliomyélite dans les pays recevant un soutien du Fonds mondial;
 - examiner de nouvelles possibilités d'intégrer la supplémentation en vitamine A et d'autres interventions sanitaires pratiques dans les activités de vaccination systématique.

Point 6 de l'ordre du jour. Secrétariat de GAVI: progrès, plans, recettes, dépenses et budget pour 2001-2002

Le Dr Tore Godal, Secrétaire exécutif de GAVI, a présenté un résumé des recettes et dépenses du Secrétariat à ce jour, ainsi qu'un budget proposé pour 2001-2002.

Le Conseil:

- 6.1 **Demande** instamment aux partenaires de verser leurs contributions en temps voulu au Secrétariat.
- 6.2 **Approuve** le budget proposé, en principe, mais pose la question de savoir si les dépenses estimées représentent les besoins projetés ou reflètent les recettes projetées.
- 6.3 **Recommande** que, compte tenu de sa charge de travail croissante, le Secrétariat transforme le poste administratif vacant à temps partiel en un poste à temps complet, régularise les contrats de travail à court terme, et envisage de recruter un nombre limité de collaborateurs en fonction des besoins.

Séance à huis clos

Pendant la séance à huis clos des membres, le Conseil:

- (1) **Note** que les procédures relatives au renouvellement des membres du Conseil, telles qu'elles sont décrites dans les *Principes directeurs* de GAVI, sont ambiguës. Le Conseil souligne que le choix de ses nouveaux membres est un processus consultatif fondé sur les candidatures présentées par les groupes concernés.
- (2) **Demande** instamment au Secrétaire exécutif d'envisager de prolonger son contrat avec le Secrétariat de GAVI au-delà de sa date d'expiration, fixée au 30 juin 2001. Le Dr Brundtland, l'actuelle Présidente du Conseil, et Mme Carol Bellamy, qui doit lui succéder le 1^{er} juillet 2001, s'entretiendront des conditions et de la durée de la prorogation du contrat.

Ordre du jour

1. Situation du Fonds: projection des dépenses
(M. Jacques-François Martin, Président du Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance) Vaccine)
2. Processus d'examen des propositions de pays et recommandations relatives aux pays de la deuxième série d'examen
(Dr Viroj Tangcharoensathien, Président du Comité indépendant d'examen)
3. Mandat et composition du Groupe spécial sur la recherche et le développement
(Dr Peter Wilson, consultant)
4. Amélioration des systèmes, produits et techniques de vaccination: une proposition d'évolution pour GAVI
(Dr Mark Kane, Children's Vaccine Program et Mme Amie Batson, Banque mondiale)
5. Collaboration avec des programmes spécifiques de lutte contre la maladie:
 - Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite
(Dr Bruce Aylward, Organisation mondiale de la Santé)
 - Réduire la mortalité due à la rougeole
(M. Michel Zaffran, Organisation mondiale de la Santé)
6. Secrétariat de GAVI *(Dr Tore Godal)*
 - progrès et plans
 - aspects financiers: recettes, dépenses et budget pour 2001–2002
 - personnel
7. Divers
8. Séance à huis clos

Liste des annexes

- * *Annexe 1: Exposé sur le point 1 de l'ordre du jour:
Situation du Fonds mondial – projections de dépenses (M. J-F. Martin)*
- Annexe 2: Document de travail sur le point 2 de l'ordre du jour:
Rapport du Comité indépendant d'examen, pays de la deuxième série d'examen
- Annexe 3: Documents de travail sur le point 3 de l'ordre du jour:
Annexe 3a: Mandat du Groupe spécial sur la recherche et le développement
Annexe 3b: Questions et possibilités que GAVI doit prendre en considération pour réaliser ses objectifs en matière de recherche et de développement (*Dr Myron M. Levine*)
* *Annexe 3c: Exposé avec diapositives relatif au rôle et aux objectifs du Groupe spécial (Dr Peter Wilson)*
- Annexe 4: Document de discussion relatif au point 4 de l'ordre du jour:
Annexe 4a: Amélioration des systèmes, produits et techniques de vaccination: proposition d'évolution pour GAVI (*Dr Mark Kane*)
* *Annexe 4b: Groupe spécial sur le financement (Mme Amie Batson)*
- Annexe 5: Document général relatif au point 5 de l'ordre du jour:
Annexe 5a: Réduire la mortalité infantile en vaccinant tous les enfants contre la rougeole
* *Annexe 5b: Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (M. Bruce Aylward)*
* *Annexe 5c: Réduire la mortalité due à la rougeole (M. Michel Zaffran)*
- Annexe 6: Document de discussion relatif au point 6 de l'ordre du jour:
Secrétariat de GAVI – la première année (1999-2000) (*Dr Tore Godal*)
- Annexe 7: Documents de discussion relatifs à "d'autres questions":
Annexe 7a: Politique du Conseil d'administration de GAVI relative aux vaccins disponibles en quantités limitées
Annexe 7b: Politique de GAVI relative aux dons en nature
- Annexe 8: Liste des participants à la Quatrième réunion du Conseil d'administration de GAVI

* Ces annexes ne figurent pas dans la version française.

Annexe 1

Exposé sur le point 1 de l'ordre du jour: Projections de dépenses pour les cinq prochaines années

Cette annexe comprend un exposé avec diapositives, préparé et présenté par M. Jacques-François Martin, Président du Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance, et relatif aux projections faibles, moyennes et élevées en matière de dépenses et de recettes pour les cinq prochaines années.

Voir la version anglaise pour l'Annexe 1.

Annexe 2

Processus d'examen des propositions de pays et recommandations relatives aux pays de la deuxième série d'examen

Cette annexe, composée d'un rapport en trois parties, a servi de base au Conseil pour formuler sa deuxième requête au Fonds mondial. Elle comprend:

- un résumé des recommandations du Comité d'examen;
- une estimation des engagements financiers qui en résultent et
- un tableau détaillé présentant les recommandations et réponses à chaque proposition de pays.

La liste des membres du Comité indépendant d'examen est présentée en annexe au rapport.

Rapport du Comité indépendant d'examen, pays de la deuxième série d'examen

1. Résumé

La deuxième série d'examen des propositions de pays demandant à bénéficier d'un de GAVI/du Fonds mondial a eu lieu à Genève du 2 au 10 novembre 2000.

Au total, 19 pays ont soumis des propositions lors de cette série, mais deux propositions étant incomplètes, 17 ont été examinées. En outre, trois pays qui, lors de la première série d'examen, avaient obtenu une approbation sous conditions en vue de l'introduction de nouveaux vaccins et de vaccins sous-utilisés – Bhoutan, Côte d'Ivoire et Pakistan – ont fourni en temps voulu les éclaircissements demandés. Les recommandations relatives aux propositions de ces trois pays sont incluses dans ce rapport.

Le Comité d'examen est composé de neuf personnes (voir liste ci-après). Le Ministre de la santé du Mali, le Dr Nafo-Traore, retenu par des obligations liées à sa charge, n'a pas pu participer à cette série.

Huit jours ont été consacrés à l'examen des propositions, contre cinq lors de la précédente série. Grâce à cela et au fait que le Comité compte deux membres de plus, chaque proposition a été évaluée par trois personnes. Les présentations et recommandations ont ensuite été examinées par le Comité plénier. Toutes les recommandations résultent d'un consensus au sein du groupe.

Cette fois-ci, un délai plus long avait été prévu entre la réception des propositions et l'examen. Le personnel de l'OMS et du Secrétariat de GAVI a pu ainsi procéder à un examen préliminaire des données, dont il a contrôlé la cohérence. Les commentaires de l'OMS, de l'UNICEF et du Gates Children's Vaccine Program (CVP) au sujet des propositions de pays ont été communiqués au Comité. Cette mesure, ainsi que les modifications qui ont été apportées aux formulaires de proposition, sur la base de l'expérience acquise lors de la première série d'examen, ont permis de disposer d'une information plus complète et plus détaillée et de conduire un processus d'examen amélioré.

Chaque proposition peut aboutir à cinq résultats. Comme pour la première série, les membres du Comité ont réparti leurs décisions entre deux comptes subsidiaires: services de vaccination et nouveaux vaccins et vaccins sous-utilisés. Deux catégories supplémentaires de décisions ont été prises lors de la deuxième série: approbation inconditionnelle, et ne remplit pas les conditions requises/demande rejetée. Les catégories sont maintenant les suivantes:

- 1) Approbation.
- 2) Approbation avec demande d'éclaircissements.
- 3) Approbation sous condition: l'approbation finale ne sera donnée que lorsque la proposition remplira les conditions requises. Les demandes assorties d'une approbation sous condition seront réexaminées par le Comité d'examen puis communiquées au Conseil pour approbation.
- 4) Nouvelle présentation, ce qui implique une nouvelle proposition et un nouveau processus d'examen.
- 5) Ne remplit pas les conditions requises/demande rejetée.

1.1 *Recommandations relatives aux propositions de pays*

Les décisions relatives à chaque proposition ont été prises par consensus. Le Tableau 1 résume les recommandations du Comité d'examen aux Conseils de GAVI et du Fonds mondial.

Tableau 1: Résumé des recommandations

Country	Compte subsidiaire services de vaccination	Compte subsidiaire vaccins sous-utilisés et nouveaux vaccins
Propositions de la deuxième série		
Albanie	-	Approbation sous condition
Arménie	Approbation avec demande d'éclaircissements	HepB: approbation sous condition Hib: nouvelle présentation
Azerbaïdjan	Approbation avec demande d'éclaircissements	Approbation avec demande d'éclaircissements
Burkina Faso	Approbation sous condition	Ne remplit pas les conditions requises
Cuba	-	Demande rejetée
Gambie	-	Nouvelle présentation
Haïti	Approbation avec demande d'éclaircissements	Nouvelle présentation
Honduras	Ne remplit pas les conditions requises	-
Lesotho	Nouvelle présentation	Nouvelle présentation
Libéria	Approbation avec demande d'éclaircissements	-
Ouganda	Approbation	Approbation
Ouzbékistan	Nouvelle présentation	Nouvelle présentation
Rwanda	-	Approbation avec demande d'éclaircissements
Sao Tomé	Approbation	Nouvelle présentation
Sierra Leone	Approbation sous condition	Ne remplit pas les conditions requises
Viet Nam	-	Approbation sous condition
Zambie	Approbation sous condition	Nouvelle présentation
Approbatons sous condition de la première série		
Bhoutan	-	Approbation avec demande d'éclaircissements
Côte d'Ivoire	-	Approbation
Pakistan	-	Approbation

1.2 Recommandations relatives aux questions de politique

Lors de ses délibérations, le Comité d'examen a pris note de plusieurs questions techniques et de politique. Quelques propositions sont faites ci-dessous à GAVI sur la manière de les traiter.

(a) Soutien aux pays confrontés à des situations d'urgence complexes

Généralités: De nombreux enfants vivent dans des pays confrontés à des situations de conflit, d'après conflit ou d'autres situations d'urgence complexes. Le contexte varie considérablement d'un pays à l'autre et il est généralement difficile à ces pays de remplir les conditions requises pour bénéficier d'un soutien du compte subsidiaire pour les vaccins sous-utilisés et les nouveaux vaccins. Des problèmes techniques se posent aussi en ce qui concerne l'évaluation de la couverture par le DTC3, en particulier dans les pays qui comptent des populations déplacées ou mobiles nombreuses.

Le Fonds mondial étant structuré de manière à fournir un soutien limité dans le temps aux pays qui font la preuve de leur capacité fondamentale à assurer des services de santé et de vaccination, il ne serait pas opportun de revenir sur les conditions requises.

Recommandation: Chaque pays confronté à une situation de conflit a des besoins et des problèmes qui lui sont propres. Le Comité d'examen demande instamment à GAVI de mettre au point une approche stratégique spécifique, tenant compte du fait que les partenaires à l'échelon national, y compris les organisations non gouvernementales (ONG) et les institutions bilatérales, doivent jouer un rôle directeur dans l'assistance aux pays concernés.

(b) Vaccin contre la fièvre jaune

Généralités: La vaccination systématique contre la fièvre jaune est depuis longtemps recommandée dans les pays à haut risque. Toutefois, les progrès sont limités en raison du manque de fonds; bon nombre des pays les plus exposés sont aussi ceux dont l'infrastructure sanitaire est la plus déficiente. Les épidémies de fièvre jaune sont donc fréquentes dans les pays à haut risque, ce qui conduit à des mesures de lutte contre les flambées, des campagnes d'urgence et des opérations de nettoyage.

Recommandation: Le Comité d'examen recommande que GAVI envisage, au cas par cas, d'abaisser le taux minimum requis de couverture par le DTC3. En outre, le Comité est préoccupé par le fait que le catalogue des produits vaccinaux récemment publié par GAVI ne comprend pas le vaccin contre la fièvre jaune. Il recommande donc de réviser le catalogue dans les plus brefs délais, de façon à y inclure ce vaccin sous-utilisé.

(c) Pays produisant des vaccins du PEV ne correspondant pas aux normes

Généralités: Certains pays produisent des vaccins du PEV qui ne correspondent pas aux normes de l'OMS en matière d'innocuité, de qualité et d'efficacité.

Recommandation: Le Comité d'examen demande instamment à GAVI de mettre en œuvre la politique OMS/UNICEF relative à l'innocuité des vaccins, afin que d'ici 2003, tous les pays producteurs de vaccins qui bénéficient d'un soutien de GAVI/du Fonds mondial produisent des vaccins du PEV qui répondent aux normes de l'OMS et de la certification de la production vaccinale.

(d) Durabilité du financement

Généralités: Conformément à la stratégie adoptée par GAVI, le Fonds mondial ne doit pas remplacer le financement existant au titre des vaccins et de la vaccination. Néanmoins, la planification à long terme pose problème à de nombreux pays, les décisions de financement des donateurs variant souvent d'une année sur l'autre.

Recommandation: Le Comité d'examen recommande que le Conseil de GAVI engage les partenaires aux échelons mondial et national à prendre des engagements financiers pluriannuels. En outre, il convient de demander aux Comités de coordination inter-agences (CCI) nationaux de suivre les tendances annuelles des contributions des partenaires à l'échelon national.

1.3. Autres recommandations

Outre les questions de politique ci-dessus, le Comité d'examen a formulé quelques recommandations générales destinées à améliorer la qualité globale des futures propositions de pays. La qualité des propositions a été améliorée suite à la révision des formulaires, mais beaucoup contenaient des erreurs arithmétiques et des incohérences internes. De plus, certains pays ont demandé des conditionnements de vaccin qui n'existent pas actuellement ou pour lesquels ils ne remplissent pas les conditions requises.

(a) Diffusion de l'information

Les partenaires de GAVI doivent améliorer les systèmes de diffusion de l'information de base aux pays et aux consultants qui sont détachés pour collaborer avec les pays. La diffusion de l'information relative aux vaccins disponibles, aux conditions à remplir pour bénéficier de ces vaccins et aux calendriers de vaccination, notamment, doit être améliorée.

(b) Modèles de propositions

Pour améliorer les futures propositions, il conviendrait de diffuser, avec l'accord des pays concernés, des exemples de propositions de qualité. Le Comité d'examen a relevé d'excellents exemples de propositions – par exemple, un plan de mobilisation des ressources de l'Ouganda, un plan pour l'introduction du vaccin contre l'hépatite B en Azerbaïdjan, un plan pour des injections sans risque du Viet Nam, et un plan pluriannuel du Honduras.

(c) Sécurité vaccinale

L'importance de la sécurité vaccinale a fait l'objet d'un débat approfondi. Il conviendrait de demander aux pays qui n'en sont pas encore dotés d'élaborer une politique nationale en matière de sécurité des injections, y compris la qualité des vaccins. L'établissement systématique de rapports sur les livraisons de vaccins et les problèmes liés à la congélation accidentelle des vaccins sont d'autres questions qui méritent l'attention.

1.4 Recommandations relatives au formulaire de proposition et aux directives

L'examen des questions techniques a abouti aux suggestions suivantes, destinées à améliorer le formulaire de proposition et les directives, si possible sans en augmenter la longueur:

- Prévoir une déclaration sur le processus d'élaboration de la proposition, y compris la nature de la participation du CCI.
- Prévoir un espace dans lequel les pays résumeront les indicateurs clés dont le CCI assurera le suivi.
- Inclure un tableau pour le calcul du taux de perte et donner la formule à utiliser pour calculer le facteur de perte sur la base du taux de perte.
- Préciser, partout où cela est opportun, que les *chiffres de couverture requise* s'appliquent aux "enfants de moins de 12 mois".
- Donner la formule à utiliser pour calculer le taux d'abandon.
- Prévoir dans le formulaire une section, qui corresponde à celle qui, dans les directives, est consacré au renforcement des capacités.
- Donner la formule à utiliser pour calculer les besoins en seringues.
- Indiquer plus clairement que la vaccination et les campagnes de rattrapage ne bénéficient pas d'un soutien.
- Être plus explicite en ce qui concerne la fourniture de seringues pour la reconstitution des vaccins lyophilisés.

2. Estimations relatives aux engagements financiers au titre des recommandations de la deuxième série d'examen

Tableau 2: Pays dont il est recommandé d'approuver la proposition (en USD)
(engagement financier immédiat)

Pays	Compte subsidiaire pour les services de vaccination		Compte subsidiaire pour les vaccins sous-utilisés et les nouveaux vaccins	
	Novembre 2000: 1 ^{ère} versement ¹	Octobre 2001: 2 ^{ème} versement	Pour 2001 (achat au 1 ^{ère} trimestre 2001)	Pour 2002 (achat au 2 ^{ème} trimestre 2001)
1. Sao Tomé	5 000	5 000	-	-
2. Ouganda	455 000	455 000	-	4 155 000
Approbation sous condition de la première série				
3. Côte d'Ivoire	-	-	702 000	1 732 000
4. Pakistan	-	-	223 000	4 363 000
Sous-total Total	USD 460 000	USD 460 000	USD 925 000	USD 10 250 000 USD 12 095 000

¹ Le montant des fonds à investir est calculé sur la base des objectifs pour la période s'achevant en décembre 2001; les versements, d'un même montant, seront effectués en décembre 2000 et octobre 2001.

Tableau 3: Pays dont il est recommandé d'approuver la recommandation sous réserve d'éclaircissements (engagement financier futur; à vérifier dans le processus d'éclaircissement) (en USD)

Pays	Compte subsidiaire pour les services de vaccination		Compte subsidiaire pour les vaccins sous-utilisés et les nouveaux vaccins	
	Novembre 2000: premier versement ¹	Octobre 2001: deuxième versement	Pour 2001 (achat au 1 ^{ère} trimestre 2001)	Pour 2002 (achat au 2 ^{ème} trimestre 2001)
1. Arménie	76 000	76 000	-	-
2. Azerbaïdjan	16 000	16 000	80 000	228 000
3. Haïti	272 000	272 000	-	-
4. Libéria	306 000	306 000	-	-
5. Rwanda	-	-	-	4 373 000
Approbation sous condition de la première série				
6. Bhoutan ²	-	-	-	-
Sous-total Total	USD 670 000	USD 670 000	USD 80 000	USD 4 373 000 USD 6 021 000

¹ Le montant des fonds à investir est calculé sur la base des objectifs pour la période s'achevant en décembre 2001; les versements, d'un même montant, seront effectués en décembre 2000 et octobre 2001.

² Le Bhoutan a demandé un soutien pour l'année 2003.

3. Résumé des recommandations détaillées du Comité indépendant d'examen au sujet de chacune des propositions de pays

Décision	Albanie
	<p>Approbation sous condition : Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Approbation sous conditions pour les vaccins anti-HB et Hib. L'Albanie doit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • présenter un plan financier pour l'ensemble du PEV (il faut s'assurer que les donateurs ne se désengageront pas car GAVI ne remplacera pas le financement actuel au titre du vaccin anti-HB); • reporter l'introduction du vaccin anti-Hib à début 2002 (un vaccin associé DTC-Hib sera alors probablement disponible); • contrôler les besoins en ce qui concerne la capacité de la chaîne du froid, protection contre le gel. <p>Ne remplit pas les conditions requises :</p> <p>GAVI ne financera pas les vaccins RR et ROR.</p>
Décision	Arménie
	<p>Approbation avec demande d'éclaircissements :</p> <p>Compte subsidiaire relatif aux services de vaccination :</p> <p>L'Arménie pourra bénéficier d'un soutien du compte subsidiaire 1, les membres acceptant un taux de 63,4%. Ils recommandent au Conseil de GAVI d'approuver la proposition sous réserve que l'Arménie puisse fournir des éclaircissements sur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • la couverture de base pour les enfants de moins de 12 mois; • l'objectif 2001 pour les enfants de moins de 12 mois (pas l'ensemble des cohortes de naissances); • l'objectif pour les années suivantes (2002-05) – pour le calcul des récompenses. <p>Approbation sous condition : Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Approbation pour le vaccin anti-HB, sous réserve que l'Arménie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présente un plan financier quinquennal pour l'ensemble du PEV (il faut s'assurer que les

Arménie (suite)	
	<p>donateurs ne se désengageront pas car GAVI ne remplacera pas le financement actuel au titre du vaccin anti-HB);</p> <ul style="list-style-type: none"> • recalcule les objectifs de la vaccination anti-HB afin qu'ils correspondent à ceux des enfants vaccinés par le DTC; • puisse justifier la demande de vaccins HB monodoses et en préciser les conséquences pour la capacité de la chaîne du froid; • présente un plan pour l'introduction et l'intégration du nouveau vaccin dans le PEV, y compris les besoins en formation, la logistique, la capacité de la chaîne du froid et les besoins, d'autant plus qu'il est envisagé d'utiliser des vaccins HB monodoses; l'expérience pourrait se fonder sur les opérations menées depuis novembre 1999. <p>GAVI demande en outre à l'Arménie de fournir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • des informations plus détaillées sur la couverture actuelle du vaccin anti-HB et les taux de pertes; • des estimations sur le nombre des naissances et des décès de nourrissons en 2000-05.
Nouvelle présentation :	<p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Vaccin anti-Hib – le Comité d'examen recommande que la proposition soit de nouveau présentée:</p> <ul style="list-style-type: none"> • une fois que la charge de morbidité de la pneumonie et/ou de la méningite à <i>Haemophilus influenzae</i> aura été démontrée; • les propositions pourront être soumises plus rapidement si l'enquête prévue pour 2003 est menée plus tôt. • Il est capital d'établir un plan pour l'introduction de la vaccination anti-Hib.
	<p>Ne remplit pas les conditions requises : GAVI ne financera pas les vaccins ROR</p>
Décision	Azerbaïdjan
Approbation :	<p>Comptes subsidiaire relatif aux services de vaccination et aux vaccins nouveaux :</p> <p>Propositions approuvées, des éclaircissements devant être donnés sur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • les moyens utilisés pour faire passer la couverture par le DTC3 de 74% à plus de 80%;

Azerbaïdjan (suite)	
	<ul style="list-style-type: none"> • les moyens utilisés pour maintenir la chaîne du froid, notamment au niveau périphérique; • la date à laquelle l'évaluation de la chaîne du froid sera effectuée, dans la perspective de l'arrivée des vaccins; et • qui financera la chaîne du froid.
Décision	Burkina Faso
<p>Approbation sous condition : Compte subsidiaire relatif aux services de vaccination : Approbation sous condition quand le pays pourra :</p> <ul style="list-style-type: none"> • fournir des informations sur le plan de sécurité vaccinale et l'élimination des déchets (seringues); • fournir des données détaillées sur la viabilité financière et un plan de mobilisation des ressources; • évaluer le nombre des enfants survivants; • établir un objectif réaliste quant aux enfants à vacciner. <p>Ne remplit pas les conditions requises :</p> <p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Ne remplit pas les conditions requises car la couverture par le DTC3 est inférieure à 50%. Le pays pourra soumettre une nouvelle proposition quand la couverture par le DTC3 atteindra 50%. Dans ce cas, les plans relatifs à la sécurité des injections, à la gestion des déchets (seringues) et à l'introduction de nouveaux vaccins devront être renforcés.</p>	
Décision	Cuba
<p>Ne remplit pas les conditions requises :</p> <p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Cuba, qui bénéficie d'un financement du gouvernement national et des Rotariens mexicains, est autosuffisant dans le domaine de la vaccination. GAVI ne pouvant pas remplacer un financement existant, la proposition est rejetée, même si Cuba remplit les conditions requises. Les résultats des systèmes de santé de Cuba sont excellents, le pays occupant le 37^e rang dans le classement du Rapport sur la santé dans le monde 2000.</p>	

Haïti (suite)	
	<p>La nouvelle proposition devra prendre en compte les éléments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GAVI ne fournit pas de vaccin anti-HB pour les agents de santé et les étudiants en médecine; le vaccin contre la fièvre jaune n'est pas fourni pour les voyageurs. • GAVI ne fournira pas de vaccin antirougeoleux. • Le flacon de 10 doses de pentavalent liquide n'existe pas. • Le second choix, monovalent de Hib et HB, n'est pas opportun pour un système fragile. <p>Ne remplit pas les conditions requises : RR</p>
Décision	Honduras
	<p>Ne remplit les conditions requises :</p> <p>Compte subsidiaire relatif aux services de vaccination :</p> <p>Le pays ne remplit pas les conditions requises car il a un taux de couverture par le DTC3 de 95%, avec une couverture >80% dans toutes les régions. Cette proportion est très supérieure aux critères établis. GAVI ne fournira pas de soutien aux activités de nettoyage prévues par le Honduras pour atteindre une couverture de >90% dans les 84 municipalités restantes. Le Honduras a une performance extrêmement élevée en matière de vaccination et il est autosuffisant pour tous les antigènes.</p>
Décision	Lesotho
Nouvelle présentation :	<p>Comptes subsidiaire relatif aux services de vaccination et aux vaccins nouveaux :</p> <p>La proposition devra être soumise de nouveau, en tenant compte des suggestions suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renforcer le CCI en faisant appel à d'autres partenaires qui participeront à l'élaboration de la nouvelle proposition et à d'autres activités du CCI. • Procéder à une évaluation complète du système de vaccination. • Elaborer un plan stratégique pluriannuel sur la base des résultats de l'évaluation complète du système de vaccination. Celui comprendra des plans en vue de l'introduction du vaccin contre l'hépatite B, la

Lesotho (suite)	
	<p>sécurité des injections, la diminution du taux de perte et la viabilité. Les membres du CCI devraient participer à ces activités.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fournir une assistance technique (un consultant) au CCI et aux partenaires locaux, en vue de la réalisation d'une évaluation complète et de l'élaboration d'un plan pluriannuel.
Décision	Libéria
Approbation avec demande d'éclaircissements:	
	<p>Compte subsidiaire relatif aux services de vaccination :</p> <p>Proposition approuvée, des éclaircissements étant demandés sur</p> <ul style="list-style-type: none"> • les moyens utilisés pour faire passer la couverture de 23% (déc. 1999) à 60% en 2001 (13 mois); • le plan pour réduire les taux d'abandon et de pertes.
Décision	Ouganda
Approbation :	<p>Compte subsidiaire relatif aux services de vaccination :</p> <p>Proposition approuvée.</p> <p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Proposition approuvée.</p>
Pays	Ouzbékistan
Nouvelle proposition	<p>Compte subsidiaire relatif aux services de vaccination :</p> <p>L'Ouzbékistan pourra bénéficier d'un soutien si les chiffres récents et fiables de la couverture par le DTC3 sont inférieurs à 80% (carte + rappel pour les moins de 12 mois, d'après les données de l'enquête). Si tel est le cas, il est recommandé de soumettre une nouvelle proposition indiquant clairement le nombre des enfants à vacciner.</p> <p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>L'Ouzbékistan pourra bénéficier d'un soutien si les chiffres récents et fiables de la couverture par le DTC3 sont supérieurs à 50% (carte + rappel pour les moins de 12 mois, d'après les données de l'enquête). Si tel est le cas, il</p>

Ouzbékistan (suite)	
	<p>est recommandé de soumettre une nouvelle proposition contenant des informations plus précises sur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'expérience en matière de vaccination anti-HB, • la gestion des vaccins, • la sécurité des injections, • l'examen du calendrier de vaccination, • la taille des flacons, • les plans pour éviter que les vaccins ne gèlent, • les plans pour un financement viable de la vaccination, • la garantie que le vaccin anti-HB de GAVI est destiné aux nourrissons, • le lien entre l'introduction du vaccin anti-HB et les recommandations formulées à l'issue des évaluations du système de vaccination. <p>Le Comité suggère que le Ministère de la santé consacre suffisamment de temps à l'élaboration de nouvelles propositions aux deux comptes subsidiaires et attende au moins six mois avant de les soumettre.</p>
Décision	Rwanda
	<p>Approbation avec demande d'éclaircissements :</p> <p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :Le Rwanda a obtenu de bons résultats en ce qui concerne l'augmentation de la couverture vaccinale et a soumis une nouvelle proposition à temps pour la deuxième série d'examen. Il remplit donc les conditions requises pour bénéficier d'un soutien du compte subsidiaire pour les vaccins sous-utilisés et les nouveaux vaccins (DTC3 63%). Le Comité d'examen recommande que la proposition soit approuvée, les éclaircissements devant être fournis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • les répercussions des nouveaux vaccins sur la capacité de la chaîne du froid; • une source de financement réaliste pour la reconstitution de l'équipement de la chaîne du froid; • un plan financier viable (non détaillé); • la mobilisation des ressources; • le financement des activités en 2001.

Décision	Sao Tomé
<p>Approbation</p> <p>Nouvelle présentation :</p>	<p>Compte subsidiaire relatif aux services de vaccination :</p> <p>Proposition approuvée.</p> <p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Il est recommandé de soumettre une nouvelle proposition qui tienne compte des suggestions suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • renforcement du CCI; • renforcement des services du PEV; • mise au point d'un plan détaillé pour l'introduction des nouveaux vaccins, couvrant les objectifs, les pertes, les plans relatifs à la chaîne du froid, la viabilité et le suivi; • définition de l'assistance technique nécessaire pour accroître la capacité du gouvernement à gérer les services de vaccination.
Décision	Sierra Leone
<p>Approbation sous condition :</p>	<p>Compte subsidiaire relatif aux services de vaccination :</p> <p>Le Comité approuve la proposition sous réserve que le pays puisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • établir un objectif réaliste (et non une couverture de 90% pour un taux de départ de 23%!) ; • renforcer le CCI, en faisant appel à des membres compétents qui seront associés aux opérations; • soumettre un plan complet pour l'amélioration de la couverture vaccinale et de la sécurité des injections, y compris les aspects opérationnels et la réduction des taux d'abandon; • fournir un plan complet pour la réduction des pertes; • trouver de nouveaux partenaires et une assistance technique pour la gestion du PEV, une attention particulière devant être accordée à la sécurité de la vaccination, la chaîne du froid, la logistique, l'élimination des déchets et une stratégie pour l'amélioration de la couverture vaccinale et de la surveillance des maladies.

Sierra Leone (<i>suite</i>)	
<p>Ne remplit pas les conditions requises :</p> <p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Le pays ne remplit pas les conditions requises pour bénéficier d'un soutien du compte subsidiaire car le taux de couverture par le DTC3 est <50%. Il pourra cependant soumettre une nouvelle proposition si le Conseil de GAVI élabore des critères spéciaux à l'intention des pays confrontés à un conflit armé.</p> <p>La proposition relative au vaccin contre la méningite à méningocoque n'est pas recevable. GAVI n'apporte pas un soutien aux mesures de lutte contre les flambées épidémiques ou de préparation aux situations d'urgence. L'Alliance s'attache à renforcer les systèmes de vaccination dans le cadre du développement général du système de santé d'un pays.</p>	
Décision	Viet Nam
<p>Approbation sous condition : Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Le Viet Nam remplit les conditions requises pour bénéficier d'un soutien du compte subsidiaire 2, mais le Comité recommande que le Conseil de GAVI donne une approbation sous condition pour le vaccin anti-HB tant que le pays n'aura pas rempli les conditions suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour se conformer à la politique de GAVI en matière de supports autobloquants et jetables, le gouvernement du Viet Nam devra couvrir le coût des seringues autobloquantes ou jetables nécessaires pour la part des vaccins anti-HB qu'il doit financer. • Présenter un plan stratégique explicite en vue du développement et de l'intégration du vaccin anti-HB dans le programme de vaccination systématique, y compris des informations sur les besoins de la chaîne du froid, la formation des personnels de santé, la mobilisation sociale et la logistique. L'information fournie à la section 5 est trop générale. • Définir un objectif réaliste en ce qui concerne la couverture par le vaccin anti-HB. Le plan prévoyant une couverture de 100% est trop ambitieux. 	

Viet Nam (suite) (suite)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Justifier la taille des flacons (flacons à 1, 2 et 10 doses), compte tenu de la capacité de la chaîne du froid. • Etablir un plan pour le suivi de la sécurité de la production, assorti des plans qui seront mis en place pour répondre aux normes de l'OMS dans des délais qui la satisfassent. <p>GAVI demande aussi au pays de donner des précisions sur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • le taux actuel de pertes de DTC et HB, • les chiffres contradictoires relatifs aux nourrissons survivants (tableaux 1 et 4), • le délai dans lequel le soutien du gouvernement du Luxembourg à la chaîne du froid sera effectif, y compris la mobilisation des ressources (section 5 et tableaux 1-2 de l'Annexe 1 du rapport du Viet Nam).
Décision	Zambie
	<p>Approbation sous condition : Compte subsidiaire relatif aux services de vaccination :</p> <p>Approbation sous condition, si la Zambie remplit les conditions requises lorsque les chiffres récents et fiables sur la couverture par le DTC3 seront inférieurs à 80% (carte + rappel pour les moins de 12 mois, selon les données de l'enquête).</p> <p>Nouvelle présentation : Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>La proposition doit être soumise à nouveau. Il est suggéré de renforcer le CCI et donner les précisions suivantes: délais, conditionnement des vaccins anti-HB et anti-Hib, un plan relatif à l'introduction (vaccin pentavalent), logistique et capacité de la chaîne du froid. Il est important de définir un plan relatif à la sécurité des injections et à la gestion des déchets (seringues).</p>

Approbations sous conditions de la première série

Décision	Bhoutan
Approbation avec demande d'éclaircissements:	<p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Le Comité a constaté avec satisfaction que le Bhoutan remplissait les conditions définies lors de la première série, mais souhaite obtenir des éclaircissements sur certains points, y compris:</p> <ul style="list-style-type: none"> • les objectifs, • la question de savoir si les seringues autobloquantes seront financées par DANIDA ou par le gouvernement; les seringues jetables pourraient constituer une solution intérimaire.
Pays	Côte d'Ivoire
Approbation :	<p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Proposition approuvée.</p>
Pays	Pakistan
Approbation :	<p>Compte subsidiaire relatif aux vaccins nouveaux et sous-utilisés :</p> <p>Proposition approuvée.</p>

Appendice à l'Annexe 2

Liste des membres du Comité indépendant d'examen

- 1) **Dr Sam Adjei**, Directeur général adjoint, Services de santé du Ghana, Accra, Ghana
- 2) **Dr Caroline Akim**, Directrice de programme, Programme élargi de vaccination, Ministère de la santé, Dar es-Salaam, Tanzanie
- 3) **Dr Abdallah Bchir**, Professeur, Département de la médecine communautaire, Ecole de médecine, Monastir, Tunisie
- 4) **Dr Maria Otelia Costales**, Représentante de pays, AVSC International, Manille, Philippines
- 5) **Dr Merceline Dahl-Regis**, Responsable médical en chef, Ministère de la santé, Nassau, Bahamas
- 6) **Dr Alenka Kraigher**, Epidémiologiste, Institut de la santé publique, Ljubljana, Slovénie
- 7) **Dr Fatoumata Nafou-Traoré**, Ministère de la santé, Bamako, Mali
- 8) **Dr Robert Steinglass**, Directeur, Immunization Team, BASICS, Washington DC, États-Unis d'Amérique
- 9) **Dr Viroj Tangcharoensathien** (*Président*), Health Systems Research Institute, Bangkok, Thaïlande

Annexe 3

Document de travail sur le point 3 de l'ordre du jour: Groupe spécial sur la recherche et le développement

L'Annexe 3 comprend:

- **Annexe 3a: Mandat du Groupe spécial de GAVI sur la recherche et le développement.** Le mandat, élaboré par les membres nouvellement désignés du Groupe spécial, reflète le désir du Conseil d'identifier des projets qui:
 - (a) aient un impact notable et soient rapidement réalisables; et
 - (b) permettent aux divers partenaires publics et privés de GAVI de forger de nouveaux liens de collaboration en vue de réaliser leurs objectifs spécifiques en matière de recherche et de développement.
- **Annexe 3b: Questions et possibilités que GAVI doit prendre en considération pour réaliser ses objectifs en matière de recherche et de développement.** Un document de travail préparé par le Dr Myron Levine en vue du débat du Conseil sur le mandat du Groupe spécial.
- **Annexe 3c: Un exposé avec diapositives sur le rôle et les objectifs du Groupe spécial,** préparé et présenté par le Dr Peter Wilson.

Annexe 3a

Mandat du Groupe spécial de GAVI sur la recherche et le développement

*(préparé par les membres du Groupe spécial de GAVI
sur la recherche et le développement)*

1. Mission

Le Groupe spécial sur la recherche et le développement a pour tâche de catalyser les activités de recherche-développement (R-D) qui sont menées pour contribuer à la réalisation des objectifs généraux de GAVI. Il doit, en particulier, apporter son soutien aux objectifs 3 et 4 de GAVI, à savoir:

- **Objectif 3:** Accélérer la mise au point et l'introduction de nouveaux vaccins et de nouvelles technologies.
- **Objectif 4:** Accélérer les efforts de recherche et de mise au point de vaccins à l'usage, principalement, des pays en développement.

Le Groupe spécial sur la recherche et le développement s'emploiera à définir les moyens les plus efficaces de mobiliser les connaissances, les ressources et les atouts des partenaires de GAVI, et de coordonner les efforts déployés pour atteindre ces objectifs pour un nombre limité de projets choisis.

Les objectifs ultimes sont les suivants:

- réduire, dans les pays en développement, la mortalité et la morbidité liées à des maladies pour lesquelles il n'y a pas actuellement de vaccin, ou pour lesquelles les vaccins existants présentent des inconvénients qui en limitent considérablement l'utilité.
- améliorer la sécurité et la performance des services de vaccination à travers des initiatives de recherche et de développement.

Dans l'accomplissement de sa mission, le Groupe spécial se concentrera sur les initiatives de "pousser" (*push*), qui consistent à promouvoir les activités de recherche et de développement de nature à réduire les risques ou les coûts de la mise au point. Néanmoins, diverses approches seront nécessaires pour promouvoir et conduire un projet, et il sera parfois difficile, voir inutile, de différencier les stratégies "de pousser et de tirer" (*push and pull*) – par exemple, les stratégies axées sur les marchés. Il est très souvent nécessaire de compléter les stratégies de réduction des coûts et des risques d'investissement par des stratégies qui augmentent la probabilité que des marchés fiables seront créés pour le produit, ce qui encouragera les investissements industriels. Il faudra assurer la coordination avec les autres groupes spéciaux, notamment le Groupe spécial sur le financement, qui se concentrera sur les stratégies de "tirer".

2. Objectifs et buts spécifiques

Les objectifs spécifiques du Groupe spécial seront de catalyser les activités et de coordonner les initiatives mondiales en faveur:

- d'un nombre limité de programmes de lutte contre des maladies spécifiques, à savoir les programmes susceptibles de contribuer de la manière la plus efficace à la réalisation des buts ultimes du groupe;
- de la mise au point d'un nombre limité de nouvelles technologies qui amélioreront la sécurité, l'utilité ou les résultats de la vaccination dans les pays en développement.

Néanmoins, le Groupe spécial prendra en compte certains objectifs et activités dans la conception et la coordination des projets spécifiques, notamment pour:

- renforcer les capacités dans les pays en développement;
- promouvoir des partenariats secteur privé/secteur public dans la recherche-développement, et associer le secteur privé aux initiatives de recherche-développement dans les pays en développement;
- conduire des activités de recherche appliquée sur le terrain, pour évaluer l'efficacité des vaccins sur la charge de morbidité;
- mener des activités de recherche opérationnelle pour améliorer l'efficacité, la sécurité et l'administration de la vaccination;
- améliorer la capacité de production de lots pilotes dans les pays en développement;
- améliorer l'infrastructure de la technologie de l'information (TI) pour une meilleure gestion de la vaccination dans les pays en développement;
- établir des instances pour le dialogue sur les mesures à prendre et l'échange d'informations, par exemple, sur les exigences réglementaires dans les pays en développement.

3. Choix des projets

Il est recommandé que le Groupe spécial se concentre dans un premier temps sur:

- trois projets de lutte contre des maladies spécifiques;
- jusqu'à trois nouvelles technologies.

Pendant cette phase initiale des travaux du Groupe spécial, l'accent sera mis sur les projets à impact élevé et à court terme, qui présentent de fortes probabilités de succès. A travers ces projets, le Groupe jettera les bases des projets à long terme plus complexes qui seront engagés dans un second temps. Ceux-ci seront alors plus faciles à promouvoir et à réaliser car les fondements nécessaires auront été établis, les mécanismes auront été expérimentés et mis en place, les pays en développement disposeront d'une capacité de recherche-développement améliorée pour gérer des projets plus complexes, et des partenariats ainsi que des modèles de financement auront été constitués.

4. Projets de lutte contre des maladies spécifiques

Le choix des projets sera fondé sur les critères suivants:

- seules seront prises en considération les maladies pour lesquelles il n'existe pas actuellement de vaccin homologué ou pour lesquelles les vaccins existants présentent des inconvénients notables, qui en limitent considérablement l'utilité en matière de santé publique (par exemple, les vaccins existants qui ne sont pas encore immunogènes chez les nourrissons dont le groupe d'âge est une cible épidémiologique de la vaccination);
- impact potentiel élevé – taux de mortalité dû à la maladie:
 - pédiatrie,
 - adultes;
- impact potentiel élevé: années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI);
- forte probabilité de succès sur le court/le moyen terme – c'est-à-dire, introduction dans les activités de lutte contre la maladie dans un délai de 5 à 10 ans – l'accent étant mis sur la faisabilité scientifique et technique;
- ampleur du déficit stratégique: peu d'efforts sont actuellement consacrés à la maladie en question;
- non-disponibilité de solutions de rechange dans la gestion de la maladie;
- capacité à changer/améliorer le système de vaccination pour l'avenir;
- renforcement des capacités;
- aptitude à promouvoir des changements de comportement ou de système;
- faisabilité élevée du programme:
 - peut-il être réalisé avec les outils et l'infrastructure disponibles?
 - engagement politique.

La liste suivante de vaccins candidats à prendre en considération a été établie sur la base du questionnaire qui a été envoyé récemment à divers représentants des partenaires de GAVI:

- VIH/SIDA
- paludisme
- tuberculose
- *Streptococcus pneumoniae*
- rotavirus
- *Neisseria meningitidis* sérogroupes A et C
- *Shigella*
- virus respiratoire syncytial (VRS)

L'évaluation de ces vaccins candidats au regard des critères définis montre que tous remplissent au moins un des critères. Le Groupe spécial n'ignore pas que les vaccins contre le VIH/SIDA et le paludisme sont des priorités. Toutefois, compte de l'effort massif qui leur est consacré

dans le monde, il estime ne pas pouvoir faire grand-chose en la matière pour le moment. Qui plus est, il considère que même si ces vaccins sont mis au point, les infrastructures nécessaires pour les utiliser efficacement dans le cadre de la santé publique ne sont pas disponibles. Le Groupe spécial se concentrera donc, dans un premier temps, sur les vaccins qui présentent un risque technique plus faible (par exemple, ceux pour lesquels la démonstration du bien-fondé de la conception a été faite). La mise au point de ces vaccins diminuera la charge de morbidité de maladies importantes dans les pays en développement. Elle permettra aussi d'établir les infrastructures indispensables pour administrer efficacement des vaccins qui seront élaborés ultérieurement, comme les vaccins contre le VIH, la tuberculose et le paludisme.

Compte tenu des critères définis, il est recommandé que le Groupe spécial concentre ses efforts sur les vaccins suivants dans un premier temps:

- *Streptococcus pneumoniae*
- rotavirus
- *Neisseria meningitidis* séro groupe A (vaccin monovalent groupe A, ou bivalent groupes A/C, ou quadrivalent groupes A/C/Y/W135)

Une fois que les efforts consacrés à ces vaccins auront ouvert la voie, l'attention se portera sur les candidats plus complexes, comme le VIH, le paludisme ou la tuberculose.

5. Nouvelles technologies

Le Groupe spécial recherchera et évaluera les nouvelles technologies aptes à améliorer la sécurité, l'efficacité, l'utilité ou les résultats de la vaccination dans les pays en développement. Contrairement aux vaccins, il n'y a pas de liste disponible ou facile à établir, et il appartiendra au Groupe d'engager le processus approprié pour recenser les technologies candidates.

Les critères d'évaluation utilisés seront pour l'essentiel les mêmes que pour les vaccins candidats mais les paramètres seront différents:

- impact potentiel sur la sécurité, l'efficacité, l'accès, l'utilité ou les résultats de la vaccination dans les pays en développement;
- probabilité élevée de succès dans le court ou le moyen terme;
- besoin/déficit stratégique – quelqu'un fait-il quelque chose dans ce secteur?
- non-disponibilité de solutions de rechange au problème;
- aptitude à changer/améliorer le système de vaccination dans l'avenir;
 - renforcement des capacités;
 - faisabilité.

La préférence sera donnée aux activités de recherche-développement de nouvelles technologies qui sont menées dans les pays en développement.

Il est proposé de donner, dans un premier temps, la priorité à deux secteurs de la technologie:

- a) améliorer l'accès à la vaccination et à la sécurité des vaccins et de la vaccination – par exemple, à travers l'introduction de dispositifs monodoses préremplis d'administration des vaccins;

- b) amélioration de la gestion des services de vaccination et de la surveillance des maladies, par exemple, technologies de l'information et essais immunologiques simplifiés.

Les technologies de l'information sont largement utilisées par le secteur commercial dans les pays en développement mais rarement appliquées à la gestion des services de vaccination des ministères de la santé. Pourtant, les communications et le transfert de données sont essentiels pour l'évaluation de l'efficacité et de l'efficience des services de vaccination et de la surveillance des maladies.

6. Rôle et méthode de travail

6.1 Le Conseil

Le Conseil examinera les projets en deux étapes:

- a) approbation initiale des projets à prendre en considération pour l'élaboration des propositions, sur la base des recommandations du Groupe spécial;
- b) approbation de propositions de projets finalisées à mettre en œuvre.

6.2 Le Groupe spécial et le Groupe de travail

Le Groupe spécial a pour rôle de définir les projets utiles, de planifier et de catalyser les activités de recherche-développement relatives aux projets, de coordonner les activités qui en résultent et d'en assurer le suivi.

Chaque projet comprendra trois étapes, chacune englobant des activités de recherche-développement:

- a) Etape de l'identification: identifier les projets candidats éventuels, les évaluer au regard des critères établis d'un commun accord, et recommander au Conseil de GAVI les projets à mettre en œuvre.
- b) Etape de la planification: recenser les principales insuffisances en matière de recherche-développement et planifier les mesures à prendre pour les combler; évaluer les autres moyens de structurer le projet; coordonner et faciliter les apports des différents partenaires. Il faudra aussi assurer une coordination étroite avec d'autres groupes spéciaux de GAVI. Le Groupe de travail sera chargé de définir les responsabilités des différents groupes spéciaux et de coordonner les différentes activités requises pour planifier et structurer un projet.
- c) Etape de la mise en œuvre: les projets seront engagés et menés à bonne fin par un partenaire d'exécution de GAVI (ou un consortium de partenaires). Le Groupe spécial sur la recherche et le développement contrôlera la mise en œuvre pour veiller à ce que le programme et le calendrier des activités de recherche-développement soient respectés.

6.3 Le partenaire d'exécution

L'élaboration et la mise en place d'une proposition de projet au Conseil incomberont au partenaire d'exécution (qui, de préférence, ne sera pas un membre du Conseil pour éviter les conflits d'intérêt).

Appendice à l'Annexe 3a

Liste des membres du Groupe spécial de GAVI sur la recherche et le développement

- 1) *[Coprésident]* **Professeur Myron M. Levine**, Directeur du Center for Vaccine Development, Ecole de médecine de l'Université du Maryland, Baltimore, Maryland, Etats-Unis d'Amérique
- 2) *[Coprésident]* **Dr Rino Rappuoli**, Vice-Président de Vaccine Research of Chiron Vaccines, Milan, Italie
- 3) *[Coprésident]* **Dr Yasuhiro Suzuki**, Directeur exécutif, Technologie de la santé et produits pharmaceutiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse ¹
- 4) **Dr Fred Binka**, Directeur du Navrongo Health Research Centre, Ministère de la santé, Navrongo, Ghana
- 5) **Dr Punnee Pitisuttithum**, Chercheur principal, Vaccine Trial Center, Faculté de médecine tropicale, Université de Mahidol, Bangkok, Thaïlande
- 6) **Dr Rosanna Lagos**, Coordinatrice, Centro para Vacunas en Desarrollo, Chili (CVD-Chile); Hospital Roberto Del Rio, Santiago, Chili
- 7) **Professeur Barry Bloom**, Doyen, Ecole de santé publique, Université de Harvard, Boston Massachusetts, Etats-Unis d'Amérique
- 8) **Sir Gustav Nossal**, Professeur honoraire, Département de pathologie, Université de Melbourne, Melbourne, Australie

¹ Dr Levine est un membre du Groupe de travail de GAVI et du Co-Chair du Groupe spécial sur la recherche et le développement.

Annexe 3b

Questions et possibilités que GAVI doit prendre en considération pour réaliser ses objectifs en matière de recherche et développement

*Dr Myron M. Levine¹, Center for Vaccine Development,
Ecole de médecine de l'Université du Maryland, Baltimore, MD 21201*

1. GAVI entre en scène

Le dernier quart du 20^e siècle a été marqué par une multitude de progrès et d'accomplissements dans le domaine de la vaccination et des vaccins. Les plus notables ont été l'éradication de la variole, l'élimination de la poliomyélite dans plusieurs régions du monde et les avancées considérables enregistrées dans la réalisation de l'objectif ultime de l'éradication totale, la création d'une infrastructure (le Programme élargi de vaccination, PEV) pour la vaccination de base des nourrissons à travers le monde en développement, et l'application des puissants outils de la biotechnologie moderne à la mise au point de nouveaux vaccins et de vaccins améliorés. Ces réalisations peuvent, en grande partie, être attribuées aux diverses institutions et parties intéressées qui ont travaillé ensemble, au sein de coalitions et d'alliances poursuivant des objectifs communs. Le Programme pour l'éradication de la variole et l'Initiative pour l'éradication de la poliomyélite sont des exemples dans lesquels des institutions se sont alliées à une institution chef de file (dans les deux cas, l'Organisation mondiale de la Santé) pour œuvrer de concert à la réalisation de priorités communes. Une coalition, le Groupe spécial pour la survie et le développement de l'enfant, composé de l'UNICEF, de l'OMS, du PNUD, de la Banque mondiale et de la Fondation Rockefeller, a largement contribué, par le biais du PEV, à l'impressionnante progression de la couverture vaccinale pendant la période de 1984 à 1990. Une autre coalition, regroupant bon nombre des mêmes partenaires, l'Initiative pour les vaccins de l'enfance (IVE), créée en 1991 après le Sommet mondial pour les enfants de 1990, a plaidé pour une vaccination plus simple, plus pratique (1,2). L'IVE voyait un avenir dans lequel des vaccins associés à dose unique seraient disponibles pour vacciner les très jeunes enfants par voie non parentérale.

Le Groupe spécial pour la survie des enfants comme l'IVE ont apporté des contributions capitales à la protection de la santé des enfants dans le monde. Cependant, quelques années après leur création, il a été considéré que leur efficacité était quelque peu limitée par l'absence de certains groupes concernés (3;4). A la fin du 20^e siècle, trois injustices majeures ont été mises en évidence:

- 1) la couverture du PEV avait stagné partout dans le monde après avoir atteint un sommet vers 1990, et commençait même à diminuer dans certaines zones;
- 2) certains vaccins relativement nouveaux qui étaient administrés systématiquement aux enfants des pays industrialisés (comme le conjugué *Haemophilus influenzae* type b et l'anti-HepB) n'étaient pas introduits rapidement dans les pays en développement en vue d'une utilisation de routine; et
- 3) des ressources insuffisantes étaient consacrées à la mise au point de vaccins d'une importance particulière pour les population des pays en développement.

¹ Dr Levine is a member of the GAVI Working Group and Co-Chair of the GAVI R&D ask Force.

C'est dans ce contexte que l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) a vu le jour. Plusieurs partenaires traditionnels (comme l'OMS, l'UNICEF, la Banque mondiale, la Fondation Rockefeller, les gouvernements nationaux et des institutions bilatérales) se sont associés à de nouveaux partenaires, dont la Fondation Bill et Melinda Gates et l'industrie pharmaceutique, pour forger une alliance appelée à combattre les insuffisances et les faiblesses perçues (5). On espérait que GAVI renforcerait l'engagement qu'avaient pris les institutions et les partenaires concernés de fournir des vaccins sûrs et efficaces pour vacciner tous les enfants du monde. Le processus qui a donné naissance à GAVI a compris les réunions préparatoires de Washington en mars 1998, de Bellagio en mars 1999 et de Seattle en juin 1999, un lancement interne aux institutions des Nations Unies à New York en octobre 1999 et un lancement mondial en janvier 2000 (lors du World Economic Forum).

2. Le fonctionnement de GAVI

GAVI n'est pas une agence d'exécution. C'est plutôt un consortium de partenaires, qui regroupe d'importantes agences d'exécution. La gestion et le financement des programmes de vaccination et la production de vaccins sont assurés notamment par les gouvernements nationaux, l'OMS, l'UNICEF, la Banque mondiale, la Fondation Bill et Melinda Gates, les institutions bilatérales et l'industrie des vaccins. De nombreuses institutions gouvernementales, universitaires et philanthropiques, des sociétés spécialisées dans la biotechnologie, l'industrie des vaccins et certaines organisations internationales comme l'OMS sont chargées des activités de recherche et développement en matière vaccinale.

Sur le plan pratique, GAVI utilise essentiellement trois moyens pour combler les insuffisances qui ont été recensées. Le premier consiste à accroître la synergie et la coopération entre les divers partenaires, afin qu'ils puissent accomplir des tâches et réaliser des objectifs qui, sinon, seraient inaccessibles ou plus longs à réaliser. Les travaux des Groupes spéciaux sont des outils d'une valeur inestimable pour favoriser la synergie entre les différents partenaires de GAVI. Deuxièmement, chacun des partenaires apportant à GAVI la contribution qui lui semble la plus opportune, un partenaire d'exécution peut se renforcer pour combler au mieux une insuffisance perçue ou entreprendre une tâche essentielle identifiée par GAVI. Le troisième moyen est exceptionnel: les partenaires de GAVI conviennent de la nécessité d'une ressource spéciale, le meilleur exemple étant le Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance.

3. Objectifs de GAVI

GAVI a défini cinq objectifs spécifiques, à savoir:

- 1) Améliorer l'accès aux services de vaccination.
- 2) Elargir l'utilisation des vaccins existants d'un bon rapport coût-efficacité.
- 3) Accélérer la mise au point et l'introduction de nouveaux vaccins.
- 4) Accélérer les efforts de recherche-développement en ce qui concerne les vaccins et les produits connexes dont les pays en développement ont spécifiquement besoin, en particulier les vaccins contre le VIH/SIDA, le paludisme et la tuberculose.
- 5) Faire de la couverture vaccinale une partie intégrante des efforts internationaux pour le développement.

Il apparaît donc que deux des cinq objectifs de GAVI ont trait à la recherche.

4. Economie et mise au point de vaccins

Il est de plus en plus admis que les facteurs économiques jouent un rôle fondamental dans la mise au point de vaccins spécifiques et la définition des priorités en la matière au sein de l'industrie (6). Le Tableau 1 résume quatre catégories génériques de vaccins et indique s'il existe ou non des marchés fiables pour ces vaccins dans les pays industrialisés.

Tableau 1: Quatre catégories génériques de vaccins en relation avec la charge de morbidité et la fiabilité des marchés

Catégorie de vaccin	Pays en développement		Pays industrialisés		Exemples
	Charge de morbidité	Marchés actuels	Charge de morbidité	Marchés actuels	
Vaccins pour le marché mondial	important	faible	important	important	conjugué Hib; VHB; coqueluche acellulaire
Vaccins pour le marché des pays industrialisés	faible	faible	important	important	maladie de Lyme
Vaccins entravés	important	faible	important	important	VRS; <i>S. pyogènes</i> groupe A
Vaccins pour le marché en développement	important	faible	faible	faible	paludisme; typhoïde; <i>Shigella</i>

L'existence d'un marché dans les pays industrialisés augmente les probabilités de rendement des énormes investissements qui doivent être réalisés pour mettre au point un vaccin, le faire homologuer et en produire le volume nécessaire pour qu'il puisse être commercialisé (7;7). A contrario, les marchés des pays en développement sont plus incertains et présentent une rentabilité moindre.

Alors que les maladies que visent les "vaccins destinés au marché mondial" affichent un taux de morbidité élevé dans les populations des régions tant industrialisées qu'en développement, la mise au point de tels vaccins est essentiellement motivée par le marché prospectif dans les pays développés. Or, ces vaccins constituent généralement un besoin de santé publique plus pressant dans les pays en développement en raison de la fréquence accrue des syndromes cliniques graves et des décès. Les conjugués contre *Haemophilus influenzae* type b et le vaccin contre l'hépatite B sont des exemples de "vaccins destinés au marché mondial" autorisés. D'autres vaccins destinés au marché mondial, tels que les vaccins conjugués contre *Streptococcus pneumoniae* 9 valent et 11 valent et plusieurs nouveaux vaccins candidats contre les rotavirus ne sont pas encore autorisés mais ont atteint un stade avancé de la mise au point.

Ces deux dernières décennies, la mise au point de deux catégories de vaccins a pris du retard, bien que pour des raisons très différentes. L'une de ces catégories, celle des "vaccins destinés au marché en développement", vise les maladies pour lesquelles la morbidité est prédominante dans les pays en développement, mais qui ne présentent que peu de risques, sinon aucun, pour les habitants des pays industrialisés, à moins qu'ils ne se rendent dans des pays en développement. C'est le cas de certaines maladies bactériennes (par exemple, les infections liées aux *Shigella* et à l'*Escherichia coli* entéro-invasif, le choléra, la fièvre typhoïde et les maladies à méningocoques du sérotype A), des maladies virales (par exemple, la dengue, l'hépatite E) et des infections parasitaires (par exemple, le paludisme, la leishmaniose et la schistosomiase). Le fait que les marchés des pays industrialisés soient inexistantes, ou limités aux voyageurs, n'a pas incité l'industrie à investir dans l'élaboration de ces vaccins. L'expression "vaccins destinés au marché en développement" montre non seulement que ces vaccins sont principalement destinés aux pays en développement où des marchés non traditionnels devront être développés mais aussi que les partenaires de GAVI devront stimuler les marchés non traditionnels dans le monde moins avancé.

Les "vaccins entravés" trouveraient presque certainement un marché important dans les pays industrialisés si leur innocuité et leur efficacité étaient démontrées, mais certains obstacles scientifiques, éthiques ou autres font craindre qu'ils n'atteignent pas le stade de l'homologation ou de la commercialisation. Il s'ensuit que leur mise au point n'est pas une priorité d'investissement pour l'industrie des vaccins. L'héritage des premières générations de vaccins contre les VRS et des vaccins à base de protéine M contre les *Streptococcus pyogenes* du groupe A, qui provoquaient des effets indésirables graves ou entraînaient une immunopathologie quand les sujets vaccinés étaient exposés au germe pathogène lors des essais cliniques (8) a mis un frein à l'élaboration de vaccins candidats plus modernes (9, 10, 11, 12).

5. Accélérer la mise au point et l'introduction de nouveaux vaccins

5.1 Vaccins pour le marché mondial

Les vaccins candidats destinés au marché mondial entrent rapidement dans la phase des essais cliniques dans les pays industrialisés, car l'industrie souhaite les faire homologuer et les commercialiser le plus rapidement possible. En revanche, les essais cliniques spécifiquement nécessaires pour faire la preuve de leur innocuité, de leur efficacité et de leur commodité dans les populations du monde en développement sont souvent indûment retardés, ou ne sont pas menés du tout. Cela est regrettable car la maladie clinique cible est souvent beaucoup plus grave et meurtrière dans le monde en développement que dans le monde développé. Par exemple, dans les pays industrialisés, où la mortalité due aux infections à rotavirus est faible, la vaccination vise à prévenir les épisodes de gastro-entérite qui entraînent une hospitalisation, des visites aux prestataires de soins de santé, et l'exclusion des nourrissons et des jeunes enfants des crèches (ce qui contraint les parents à s'absenter de leur travail). Dans le monde en développement, en revanche, de nombreux décès et de nombreuses hospitalisations sont imputables à la déshydratation diarrhéique provoquée par les rotavirus (13, 14).

De même, l'intérêt des pays industrialisés pour les vaccins antipneumococciques découle en partie de la volonté de prévenir l'antrite chez le nourrisson, alors que dans le monde en développement un nouveau vaccin viserait à prévenir les décès et les hospitalisations attribuables aux maladies invasives et à la pneumonie.

5.2 Vaccins entravés et vaccins pour le marché en développement

Quelques vaccins entravés et vaccins pour le marché en développement sont de grandes priorités de santé publique parce qu'ils visent à prévenir des infections qui contribuent largement à la mortalité mondiale. Des vaccins candidats ont déjà atteint la phase des essais cliniques, ou de tels essais sont imminents. Tel est le cas, en particulier, des vaccins contre les VRS et des vaccins contre les infections liées aux *Shigella* et à l'*Escherichia coli* entéro-invasif (ETEC).

En stimulant les essais cliniques nécessaires pour démontrer l'innocuité, l'efficacité et la commodité, dans les populations du monde en développement, de quelques vaccins entravés hautement prioritaires pour le marché mondial et pour le marché en développement, les partenaires permettront à GAVI de réaliser plus rapidement ses objectifs en matière de recherche-développement. Cela exigera une collaboration et une coordination étroites entre les principaux partenaires de GAVI et nécessitera la participation active de nombreux autres partenaires, ayant les compétences requises pour mener des recherches (en particulier, pour les essais cliniques dans les pays en développement).

6. Choisir les vaccins entravés, les vaccins pour le marché mondial et les vaccins pour le marché en développement à mettre au point et introduire rapidement

6.1 Facteurs à prendre en considération

De multiples facteurs doivent être pris en compte pour choisir les vaccins devant faire l'objet d'une mise au point accélérée (7). Le Tableau 2 résume les divers paramètres à considérer pour déterminer quels sont les vaccins dont la mise au point doit être accélérée par un effort concerté des partenaires de GAVI.

Sans doute faut-il accorder une importance accrue aux vaccins qui préviendront les maladies infectieuses qui une cause majeure de mortalité. Les Figures 1 et 2, publiées par l'Organisation mondiale de la Santé, donnent les causes les plus importantes de la charge de morbidité des maladies infectieuses – présentées sous forme d'années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) – et de mortalité due aux maladies infectieuses dans le monde en 1998.

Il est clair que les infections respiratoires aiguës et les maladies diarrhéiques sont les maladies infectieuses les plus meurtrières chez les moins de cinq ans, l'immense majorité des décès se produisant dans le monde en développement. Bien que de nombreux agents étiologiques puissent provoquer des infections respiratoires et des maladies diarrhéiques, un petit nombre d'agents est collectivement responsable de l'immense majorité des décès ou des hospitalisations imputables à une forme sévère de la maladie. Les principaux pathogènes responsables des infections respiratoires endémiques sont le *Streptococcus pneumoniae*, le virus respiratoire syncytial (VRS) et *Haemophilus influenzae* type b. En effet, les études menées en Afrique et en Amérique latine ont démontré de manière convaincante que *Haemophilus influenzae* type b est une cause majeure de pneumonie grave (15, 16). Certains autres pathogènes bactériens, les virus parainfluenza et les adénovirus jouent eux aussi un rôle. Pendant les pandémies (et certaines épidémies), la grippe devient une cause importante de mortalité due aux infections respiratoires chez les jeunes enfants (et les personnes âgées).

6.2 Vaccins contre les infections respiratoires en cours de développement clinique

Tout laisse supposer que plus de 75% des maladies invasives à pneumocoque et des pneumonies pneumococciques seront prévenues dans les populations vaccinées si les vaccins conjugués anti-pneumococciques 9 valent et 11 valent, qui font actuellement l'objet de plusieurs essais cliniques à grande échelle dans le monde en développement, se révèlent efficaces. Un essai à grande échelle (en Gambie) vise à déterminer l'efficacité d'un vaccin conjugué anti-pneumococcique 9 valent à prévenir la mortalité; plusieurs essais sont conduits pour évaluer l'efficacité de vaccins 9 valent et 11 valent à prévenir la pneumonie (Afrique du Sud, Chili, Gambie, Philippines); et des essais (Afrique du Sud, Chili, Gambie) évaluent l'efficacité du vaccin à prévenir les maladies invasives à pneumocoque. Deux études de l'efficacité sont en outre menées au sein de groupes de population spécifiques dans des pays industrialisés (Amérindiens aux Etats-Unis et Bédouins en Israël) qui présentent bon nombre des caractéristiques des populations des pays en développement, y compris une forte incidence des maladies invasives à pneumocoque.

Plusieurs vaccins candidats anti-VRS ont atteint la phase des essais cliniques. Etant donné qu'il s'agit de "vaccins entravés", les essais cliniques chez les nourrissons sont conduits avec prudence pour des raisons de bioéthique (17). Une prudence plus grande sera de mise pendant la phase des essais cliniques chez les nourrissons dans les pays en développement.

La grippe, qui se manifeste par épidémies saisonnières et connaît des dérives antigéniques tous les un à trois ans, et des mutations associées aux pandémies tous les 10-30 ans, est une infection évasive évitable par la vaccination. Bien que les variations antigéniques restent le talon d'Achille de tous les vaccins antigrippaux, un nouveau développement important est l'avènement d'un vaccin intra-nasal trivalent atténué adapté au froid, qui a fait la preuve de son efficacité lors des essais sur le terrain (18). Ce vaccin par pulvérisation nasale s'est révélé pratique à administrer aux enfants des pays en développement comme des pays industrialisés (19).

Si la vaccination contre les maladies à pneumocoque, Hib et VRS était largement assurée dans l'avenir, il est probable que la charge de la mortalité infantile due aux infections respiratoires diminuerait de >50% dans le monde, et que la mortalité infantile totale serait réduite de près de 15% .

Tableau 2: Divers facteurs à prendre en considération pour choisir les vaccins à mettre au point rapidement

Charge de morbidité
1. Ampleur de la charge de morbidité: mortalité; morbidité à court terme; morbidité à long terme.
Autres questions de santé publique
2. Perception que le public a de la maladie et de la nécessité de combattre cette maladie. 3. Déterminer si d'autres mesures de santé publique sont disponibles pour prévenir l'infection. 4. Déterminer s'il existe un traitement efficace. 5. Déterminer si la prévalence de la résistance antimicrobienne du pathogène est élevée ou en augmentation. 6. Déterminer si la maladie a un potentiel épidémique/pandémique (infection émergente/résurgente). 7. Déterminer si la vaccination pourrait éliminer la maladie du niveau régional. 8. Déterminer si l'immunité de groupe favoriserait l'élimination de la maladie au niveau régional.
Probabilité d'un rendement des investissements privés
9. Déterminer si le taux projeté de rendement des investissements industriels privés sera comparable à celui d'autres investissements potentiels (concurrents). 10. Déterminer si le vaccin serait utile pour les voyageurs des pays industrialisés, ce qui laisserait prévoir un taux certes limité mais plus élevé.
Questions liées à la mise au point et à l'évaluation
11. Déterminer si la science est en mesure de générer des vaccins candidats rationnels (les connaissances sur le micro-organisme, la réponse immunitaire humaine à l'agent et les corrélats de l'immunité sont-elles suffisantes?). 12. Complexité du microbe. 13. Déterminer si les vaccins candidats ont déjà atteint la phase des essais cliniques ou si la transition aux essais cliniques est imminente. 14. Déterminer s'il existe des effets indésirables dont nous sommes <i>a priori</i> conscients. 15. Facilité de la conception et de la réalisation des essais d'efficacité de la Phase III. 16. Facilité de fabrication. 17. Préoccupations quant aux effets délétères non souhaités (par exemple, survie dans l'environnement, risques pour l'enfant à naître d'une femme enceinte ou pour un hôte immunocompromis, infection d'animaux). 18. Déterminer si le vaccin peut être facilement transporté sur le terrain (par exemple, nécessité de la chaîne du froid). 19. Déterminer si le vaccin peut être associé à d'autres vaccins ou administré concomitamment avec d'autres vaccins par le biais des services de vaccination existants. 20. Déterminer si le vaccin présente des caractéristiques particulièrement attrayantes pour les pays en développement telles que l'administration par voie non parentérale (par exemple, par voie muqueuse ou transcutanée), calendrier de vaccination comprenant seulement 1-2 doses, et efficacité chez les nourrissons.
Questions relatives à l'introduction d'un vaccin spécifique
21. Facilité de fabrication. 22. Préoccupations quant aux effets délétères non souhaités (par exemple, survie dans l'environnement, risques pour l'enfant à naître d'une femme enceinte ou pour un hôte immunocompromis, infection d'animaux). 23. Déterminer si le vaccin peut être facilement transporté sur le terrain (par exemple, nécessité de la chaîne du froid). 24. Déterminer si le vaccin peut être associé à d'autres vaccins ou administré concomitamment avec d'autres vaccins par le biais des services de vaccination existants. 25. Déterminer si le vaccin présente des caractéristiques particulièrement attrayantes pour les pays en développement telles que l'administration par voie non parentérale (par exemple, par voie muqueuse ou transcutanée), calendrier de vaccination comprenant seulement 1-2 doses, et efficacité chez les nourrissons.

6.3 Vaccins contre les maladies diarrhéiques en cours de développement clinique

Quelques entéropathogènes, en particulier les rotavirus, ETEC et les *Shigella*, sont à l'origine de la majorité des maladies diarrhéiques graves et une importante cause de mortalité chez les nourrissons et les jeunes enfants à travers le monde (20-23). Si, dans le cas des diarrhées à rotavirus et à ETEC, les décès sont principalement attribuables à la déshydratation diarrhéique, en revanche les décès imputables à la dysenterie à *Shigella* sont majoritairement liés à des complications autres que la déshydratation (23, 24). Il s'ensuit que la mortalité associée aux *Shigella* est largement réfractaire aux avantages de la réhydratation orale (23).

Lors des essais pré-autorisation menés en Finlande, aux Etats-Unis et au Venezuela, un vaccin antirotavirus tétravalent à rotavirus simien a fait la preuve d'une efficacité importante contre les formes plus sévères de diarrhée à rotavirus (25-28). Pendant un an environ, ce vaccin a été administré systématiquement aux nourrissons aux Etats-Unis, puis cette pratique a été interrompue lorsque la surveillance après autorisation a révélé un lien de causalité entre l'administration du vaccin et des cas d'invagination (29-32). Ce lien n'ayant pas été démontré dans le cas de l'infection diarrhéique à rotavirus humain de type sauvage (33), d'autres fabricants poursuivent la mise au point d'autres vaccins candidats antirotavirus. L'un de ces vaccins (élaboré par SmithKline Beecham) consiste en une souche humaine atténuée de rotavirus (34). L'autre (élaboré par Merck) est un vaccin ré-assortant quadrivalent à souche bovine (35). Un vaccin antirotavirus, élaboré en Inde à partir d'une souche de laboratoire "naturellement atténuée", est en passe d'atteindre la phase des essais cliniques (36).

Assurer une protection à large spectre contre les *Shigella* est un immense défi car l'immunité est liée au sérotype et l'hétérogénéité épidémiologique est considérable; il y a 39 sérotypes et sous-types, parmi lesquels beaucoup sont d'importance épidémiologique (23). Par conséquent, les vaccins contre les *Shigella* doivent, comme les vaccins anti-pneumococciques, être multivalents. Les souches qui devraient constituer la cible des vaccins sont *S. dysenteriae* 1 (bacille de *Shiga*, qui cause des épidémies et de pandémies de maladie grave), la totalité ou la plupart des 15 sérotypes et sous-types de *S. flexneri* (les principaux agents de maladie endémique dans les pays en développement) et *S. sonnei* (principal responsable de la shigellose du voyageur) (23).

Quatre vaccins candidats anti-*Shigella* ont atteint la phase des essais cliniques. Le premier est un vaccin à polysaccharide O de *Shigella* conjugué à une protéine porteuse, à administrer par voie parentérale (37, 38). Le deuxième est un vaccin tué (administré par voie orale ou nasale) à base de lipopolysaccharide de *Shigella* associé de façon non covalente à des protéosomes (des vésicules constituées de protéines de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* groupe B) (39). Les deux autres candidats sont des vaccins oraux vivants basés sur des souches atténuées de *Shigella*, construites par génie génétique, l'atténuation étant obtenue par l'inactivation de certains gènes virulents (40, 41). Bien que les essais cliniques aient été jusqu'à présent limités aux prototypes monovalents ou au mieux bivalents, des essais cliniques de formules multivalentes sont prévus.

Deux vaccins anti-ETEC font l'objet d'essais cliniques. Celui qui est de loin le plus au point est un vaccin tué composé de cinq souches inactivées frangées d'ETEC qui, ensemble, expriment les antigènes les plus courants de colonisation tubo-abdominale par ETEC contre laquelle l'immunité est dirigée (42, 43). Ce mélange bactérien inactivé est formulé en association avec la sous-unité B de la toxine cholérique (qui stimule l'antitoxine qui a une réaction croisée avec l'entérotoxine ETEC thermolabile élaborée par une proportion de

souches de type sauvage). L'autre vaccin anti-ETEC, qui vient d'entrer dans la phase des essais cliniques, est un vaccin hybride multivalent vivant *Shigella*/ETEC. Il est composé d'un mélange de cinq souches atténuées de *Shigella* (sérotypes *S. dysenteriae* 1, *S. flexneri* 2a, *S. flexneri* 3a, *S. flexneri* 6 et *S. sonnei*) (44, 45), exprimant chacune deux antigènes ETEC et une entérotoxine mutante thermolabile (46, 47).

Si les essais cliniques démontrent l'innocuité et l'efficacité des vaccins candidats contre les rotavirus, l'ETEC et les *Shigella* chez les nourrissons et les enfants des pays en développement, et si ces vaccins peuvent être largement utilisés, il est probable que l'on constatera une diminution marquée de la charge de mortalité mondiale liée aux maladies diarrhéiques.

La fièvre typhoïde due à *Salmonella typhi* est infection entérique non diarrhéique, qui est une cause importante de mortalité et de morbidité. La forte prévalence en Asie du Sud, en Asie Sud-Est, et au Moyen-Orient de *S. typhi*, qui est résistant aux principaux antibiotiques par voie orale – auparavant utiles – a ravivé l'intérêt pour des vaccins améliorés contre la fièvre typhoïde (48-50). Plusieurs vaccins candidats intéressants sont soumis à des essais cliniques. Un vaccin conjugué à base de polysaccharide Vi fait l'objet d'essais d'efficacité de la Phase III au Viet Nam (51). Une souche atténuée de *S. typhi*, qui pourrait être utilisée pour élaborer un vaccin oral vivant à dose unique, est soumise à des essais de la Phase II et devrait bientôt atteindre les essais de la Phase III (52, 53); deux autres souches atténuées ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques de la Phase I (54, 55).

6.4 Maladies épidémiques à méningocoque du séro groupe A en Afrique subsaharienne

Dans les pays qui composent la "ceinture méningococcique", on est particulièrement conscient de l'importance des maladies à méningocoques et les autorités locales de santé publique ont manifesté leur vif intérêt pour un vaccin amélioré (56, 57). Un vaccin anti-méningococcique quadrivalent conjugué, contenant des conjugués des sérogroupes A, C, Y et W-135, est en cours d'élaboration, tout comme un conjugué bivalent A/C. Une solution serait que GAVI fournisse aux pays remplissant les conditions requises des vaccins anti-méningococciques multivalents par le biais du Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance. Toutefois, le prix d'une dose de conjugué bivalent ou quadrivalent est plus élevé que celui d'une dose de vaccin monovalent conjugué contre le séro groupe A. Une autre approche serait donc de mettre au point, pour le marché en développement, un conjugué monovalent efficace contre le séro groupe A. Cet objectif est hautement réalisable étant donné qu'un corrélat immunologique de protection existe (sérum à base d'anticorps bactéricides), que l'immunogénicité de certains conjugués candidats contre le séro groupe A a d'ores et déjà été établie (58) et que la technologie nécessaire pour accroître la production peut être adaptée de l'expérience acquise avec les vaccins conjugués contre le séro groupe C qui sont actuellement utilisés au Royaume-Uni (en assumant que les partenariats adéquats puissent être établis). Tous ces éléments laissent penser que l'élaboration accélérée d'un conjugué anti-méningococcique A est un objectif plausible et réalisable. L'OMS a d'ores et déjà pris des mesures importantes dans ce sens.

7. Accélérer les efforts de recherche et développement de vaccins et de produits connexes spécifiquement nécessaires aux pays en développement, en particulier les vaccins contre le VIH/SIDA, le paludisme et la tuberculose

7.1 Faisabilité technique

L'un des concepts fondamentaux de la vaccinologie est celui de la "facilité" par opposition à la "complexité". Les questions relatives à la charge de morbidité et aux aspects financiers mises à part, certains vaccins sont techniquement réalisables et susceptibles d'une mise au point clinique rapide parce que la pathogénie de l'agent causal est connue, que l'hétérogénéité antigénique est limitée, que les réponses immunitaires humaines sont reconnues et qu'il n'y a pas d'obstacles à la conduite d'essais cliniques des Phases I, II et III. Du point de vue de la faisabilité technique, ce sont des vaccins "faciles" à élaborer. Malheureusement, bon nombre des vaccins les plus nécessaires pour le marché en développement – un vaccin contre le paludisme, un vaccin antituberculeux amélioré, et un vaccin contre le SIDA – représentent des projets hautement complexes.

7.2 Mécanismes synergiques destinés à stimuler la mise au point des vaccins prioritaires

En ce qui concerne les trois vaccins dont le monde en développement a particulièrement besoin – vaccin contre le SIDA, vaccin contre le paludisme et nouveau vaccin antituberculeux – les partenaires de GAVI s'emploient à accélérer la recherche-développement simultanément sur deux axes distincts mais synergiques. Le Groupe spécial sur le financement s'attache à proposer des mécanismes dits de "tirer", destinés à inciter l'industrie à investir dans la recherche et le développement de ces vaccins. Le Pré-Groupe spécial sur la recherche et le développement s'était, quant à lui, intéressé aux mécanismes dits de "pousser" qui, à travers les actions du secteur public et la collaboration entre le secteur public et l'industrie privée, doivent favoriser l'élaboration clinique des vaccins candidats en contribuant à alléger les coûts de la production de lots pilotes et des essais cliniques. Pour l'industrie, ces actions réduisent le risque financier global de la mise au point d'un vaccin. Il est essentiel, avant de mettre en place les mécanismes de "pousser" de faire l'inventaire des structures (notamment, du secteur privé) qui, dans le monde, sont en mesure de mettre au point des vaccins. Il faut aussi recenser les composantes qui doivent être renforcées.

Certaines composantes de l'infrastructure d'élaboration des vaccins peuvent être utilisées comme des mécanismes de "pousser", à savoir:

- les installations qui peuvent préparer des lots pilotes de divers types de vaccins (y compris les différents vaccins candidats contre le SIDA, le paludisme et la tuberculose);
- les sites qui, dans les pays en développement, peuvent conduire des essais cliniques des Phases I, II et III;
- les installations de l'industrie des vaccins qui, dans les pays en développement, peuvent produire à grande échelle certains des vaccins destinés au monde en développement qui ne présentent qu'un intérêt limité pour les fabricants de vaccins des pays industrialisés.

Plusieurs partenaires d'exécution de GAVI, dont l'Initiative de recherche intergroupes sur les vaccins de l'Organisation mondiale de la Santé (en particulier, le Département des vaccins et de la biologie) et la Fondation Rockefeller, ont procédé à ces inventaires en collaboration avec le Pré-Groupe spécial de GAVI sur la recherche et le développement. Le Pré-Groupe spécial a estimé qu'un mécanisme de "pousser" particulièrement utile serait d'économiser la conduite des essais cliniques, tout en adhérant aux règles communes des bonnes pratiques cliniques.

7.3 Synergie et communication entre les groupes spéciaux de GAVI

Les mécanismes de "pousser" sont les plus aptes à accélérer l'élaboration d'un vaccin candidat jusqu'au stade de l'autorisation. Par ailleurs, les mécanismes de "tirer" sont le meilleur moyen de garantir qu'un vaccin nouvellement autorisé sera introduit dans les programmes de santé publique des pays en développement et utilisé de manière durable. Le Groupe spécial sur le financement et le Groupe spécial sur la recherche et le développement peuvent, à travers une liaison étroite, maximiser la synergie potentielle des deux approches.

7.4 Valeur ajoutée

Le Groupe spécial sur la recherche et le développement, qui vient d'être créé, doit être attentif au fait que plusieurs comités internationaux, groupes consultatifs, entités non gouvernementales et consortiums s'attachent spécifiquement à accélérer la mise au point et l'expérimentation de vaccins contre le SIDA, le paludisme et la tuberculose. En outre, des réunions internationales sont organisées périodiquement sur chacun de ces vaccins et sur les maladies qu'ils visent, en vue d'échanger des informations et de suivre les progrès accomplis en matière de recherche vaccinale. Pour jouer un rôle constructif à valeur ajoutée, et éviter les chevauchements d'activités, le Groupe spécial sur la recherche et le développement doit se pencher sur les aspects pluridisciplinaires, et les obstacles communs à la mise au point de ces trois vaccins. Des exemples sont donnés ci-dessous:

- renforcer les capacités nécessaires pour conduire des essais pré-autorisation dans les pays en développement et procéder à des évaluations après autorisation de l'efficacité des vaccins;
- améliorer l'accès à la préparation de formules de lots pilotes, lever les obstacles à la collaboration imputables aux droits de propriété intellectuelle, le cas échéant;
- élargir les cibles de la recherche vaccinale dans les pays en développement au-delà des nourrissons.

Etant donné les caractéristiques de certains vaccins contre le SIDA et la tuberculose et le fait que la charge de mortalité liée au SIDA et à la tuberculose concerne principalement les adultes, il est probable que les adolescents et les adultes seront les cibles de programmes de vaccination futurs. Reste que les pays en développement ont une expérience limitée de la conduite d'essais de vaccin à grande échelle et de l'organisation de programmes de vaccination soutenus dans ces groupes d'âge. Néanmoins, quelques expériences positives ont été menées, par exemple lors d'essais sur le terrain dans les écoles et dans le cadre de programmes de vaccination contre la fièvre typhoïde (59-62).

8. Rendre la vaccination plus sûre, plus pratique et plus simple sur le plan logistique

Dans les pays en développement, les aspects pratiques et logistiques du maintien des services de vaccination sont contraignants et l'infrastructure est souvent fragile. La couverture vaccinale peut être accrue et le taux d'abandon réduit si les caractéristiques des nouveaux vaccins ou des vaccins améliorés, ou les modes d'administration, permettent de diminuer le nombre des contacts nécessaires avec les services de santé, d'atténuer la rigueur des exigences de la chaîne du froid, ou de simplifier l'administration des vaccins.

Idéalement, les futurs vaccins devraient:

- être administrés par voie non parentérale (muqueuse ou transcutanée);
- offrir une protection après l'administration d'une seule dose (deux au plus);
- immuniser les très jeunes nourrissons (< 3 mois);
- être déjà associés à d'autres vaccins, ou susceptibles d'être associés à d'autres vaccins au moment de l'administration;
- être thermostables pour minimiser (voir éliminer) les exigences de la chaîne du froid.

Dans l'ensemble, l'industrie des vaccins des pays industrialisés s'abstient d'investir de façon importante dans la mise au point de vaccins présentant ces caractéristiques, qui ne sont pas essentielles pour la commercialisation sur les marchés du monde industrialisé. Les vaccins associés à administrer par voie parentérale sont l'exception. L'industrie a investi massivement dans la préparation et l'expérimentation de vaccins associés à administrer par voie parentérale afin de minimiser le nombre des injections que doivent recevoir les enfants pour être entièrement immunisés. La plupart des vaccins associés (mais pas tous) s'adressant aux marchés des pays industrialisés, les produits hexavalents contiennent des antigènes (par exemple, vaccin anticoquelucheux acellulaire, vaccin antipoliomyélitique inactivé) qui ne sont pas utiles pour les pays en développement.

L'élaboration de vaccins offrant les caractéristiques ci-dessus (exception faite des vaccins associés) étant le parent pauvre de la recherche vaccinale – alors qu'elle revêt une immense importance pour la vaccination dans les pays en développement – les partenaires de GAVI devraient encourager la recherche dans ce large secteur (63). Plusieurs technologies cadres ont été mises au point ces dernières années, qui pourraient théoriquement aboutir aux types de vaccins associés multi-antigènes, pour la voie non parentérale, qui seraient particulièrement utiles pour vacciner les populations des pays en développement. Ce sont, en particulier, les vaccins à ADN (64-66); des vaccins à vecteur bactérien vivant (67, 68) qui peuvent délivrer des vaccins à ADN ainsi que des antigènes polysaccharidiques (60-71), les vaccins à vecteur viral vivant (72, 73), de puissants adjuvants qui augmentent considérablement la réponse immunitaire aux antigènes administrés par voie muqueuse, (74-77), les réplicons (78), et quelques systèmes d'administration d'antigènes génériques tués (39, 79).

9. Le rôle de la surveillance dans la recherche-développement de vaccins

La surveillance épidémiologique joue un rôle fondamental dans la recherche vaccinale et la lutte contre les maladies. La collecte systématique de données relatives à la charge de morbidité permet d'orienter la mise au point de vaccins, de préparer les sites où des essais sur le terrain de l'efficacité des vaccins pourront être correctement réalisés, et d'évaluer l'efficacité des vaccins après autorisation. Il faut renforcer les infrastructures épidémiologiques et microbiologiques appelées à réunir ces données de surveillance. En outre, en ce qui concerne des vaccins comme les conjugués anti-Hib et anti-pneumococciques, qui présentent un grand intérêt pour GAVI, les connaissances relatives à la charge de morbidité liée à ces pathogènes dans certaines zones géographiques (par exemple, la Chine et d'autres parties d'Asie) sont très lacunaires.

La surveillance joue aussi un rôle capital dans l'évaluation des résultats des services de vaccination. Jusqu'à présent, les évaluations de l'efficacité des programmes de vaccination systématique dans les pays en développement ont été fondées principalement sur des enquêtes sur la couverture vaccinale. Dans une perspective épidémiologique, celle-ci n'est pourtant qu'une composante de l'efficacité des programmes. L'évaluation des services de vaccination serait considérablement améliorée si on disposait de la capacité de conduire des enquêtes qui vérifient (de façon pratique et non invasive) l'immunoconversion après la vaccination et quantifient la prévalence des individus d'un groupe d'âge donné qui possèdent des titres protecteurs d'anticorps spécifiques. Il faudrait aussi mesurer de manière fiable l'incidence des maladies visées par les vaccins. Chez les individus suffisamment âgés pour avoir des dents, il est possible de prélever du fluide buccal (contenant du fluide parodontal) pour mesurer le taux d'anticorps de la classe des IgG dans le sérum (80-86). Cette technique non invasive permet d'échantillonner les anticorps dans le sérum sans procéder à une prise de sang. Aux Etats-Unis, une trousse de dépistage pour le diagnostic de l'infection à VIH, basé sur la détection d'anticorps spécifiques dans les fluides buccaux, est homologuée depuis plusieurs années et a fait ses preuves (87). La recherche, le développement et l'évaluation sur le terrain de progrès technologiques tels que ceux qui sont évoqués plus haut sont de nature à aider GAVI à réaliser ses objectifs en matière de recherche-développement.

10. Innocuité des vaccins

L'aptitude même de plusieurs vaccins à prévenir la maladie dans les pays industrialisés crée une situation dans laquelle les effets indésirables rares de vaccins efficaces sont la cible des groupes opposés à la vaccination et suscitent la controverse. Ces dernières années, certains des vaccins les plus importants de l'arsenal de santé publique ont été l'objet de vives critiques et d'une publicité négative dans plusieurs pays industrialisés. Tel a été le cas des vaccins antioquelucheux à germe entier aux Etats-Unis et dans certains pays européens dans les années 70 et 80. Plus récemment, l'innocuité du vaccin antirougeoleux et du vaccin rougeole/oreillons/rubéole a été contestée malgré l'absence de données scientifiques crédibles (88-90). Certains affirment que le calendrier de la vaccination des nourrissons par le DTC et le conjugué Hib favorise l'apparition du diabète de Type I (91-93).

Du fait de la révolution de l'information, les questions qui se posent dans le monde industrialisé surgissent de plus en plus rapidement dans le monde en développement. Il pourrait en être de même pour celles qui touchent à l'innocuité des vaccins. Par ailleurs, des problèmes réels d'innocuité apparaissent parfois dans la recherche de solutions aux problèmes du monde en développement. L'apparente augmentation de la mortalité chez les petites filles auxquelles le vaccin antirougeoleux à titre élevé est administré à six mois (soit, trois mois avant l'âge recommandé par l'OMS) en est un exemple (94-98). Il incombe donc aux

partenaires de GAVI de prendre davantage en considération les problèmes d'innocuité dans tous les aspects du calendrier que l'Alliance s'est fixé pour réaliser ses priorités en matière de recherche-développement.

11. Mobiliser des ressources pour réaliser les objectifs de GAVI en matière de recherche

Certains des partenaires d'exécution de GAVI actifs dans le secteur de la recherche devraient pouvoir augmenter le financement ou le réorienter, de manière à soutenir spécifiquement certains des projets prioritaires cités. En outre, le Conseil d'administration de GAVI peut recommander que des ressources financières soient dégagées par le biais du compte subsidiaire 3 (recherche et développement) du Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance afin de favoriser la conduite, dans les pays en développement, d'essais cliniques des vaccins antirotavirus, conjugués antipneumococciques, VRS, *Shigella* et ETEC (et peut-être aussi les vaccins anti-méningococciques A et anti-typhoïdiques).

L'appui apporté aux essais cliniques des nouveaux vaccins contre les maladies respiratoires et diarrhéiques dotera les pays en développement de la capacité requise (et renforcera les capacités existantes) pour mener des essais cliniques de vaccins contre le paludisme, la tuberculose et le SIDA. De plus, les partenaires de GAVI devront prendre des mesures pour remédier aux insuffisances que le Groupe spécial sur la recherche et le développement aura définies en s'appuyant sur les enquêtes entreprises par le Pré-Groupe spécial (par exemple, installations aptes à préparer des formules de lots pilotes, accès à ces installations et sites pour réaliser des essais cliniques).

Les besoins sont nombreux, les objectifs sont utiles et les solutions potentielles sont multiples, mais les ressources sont limitées. Il faut donc définir les priorités. Si une stratégie cohérente, assortie d'objectifs et de délais spécifiques, peut être mise au point, certains donateurs futurs pourront verser des contributions au compte subsidiaire 3 du Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance afin de soutenir les activités de nature à favoriser la réalisation des objectifs de GAVI en matière de recherche-développement. Sinon (ou de surcroît), certains donateurs pourraient apporter un soutien direct aux partenaires d'exécution (considérés comme les plus aptes à entreprendre des activités de recherche et développement de vaccins), de manière que les activités prioritaires de recherche puissent être accélérées.

12. Production à grande échelle et approvisionnement en vaccins hautement prioritaires

Même si des ressources accrues permettent de démontrer l'innocuité, l'efficacité et la commodité de plusieurs vaccins hautement prioritaires, à l'issue d'essais cliniques conduits dans les populations cibles des pays en développement, et même si des fonds sont disponibles pour acheter ces vaccins pour les pays remplissant les conditions requises, assurer durablement la production de quantités suffisantes de ces vaccins sera une tâche complexe. L'expérience du vaccin antirotavirus tétravalent à rotavirus simien qui a été retiré moins d'un an après son introduction, après avoir été systématiquement utilisé dans la cohorte des nourrissons aux États-Unis, laisse un héritage qui complique plus encore aussi bien la prise de décision que la planification. Tout laisse supposer que, pour certains vaccins, les institutions internationales et l'industrie feront dorénavant preuve de prudence avant de décider d'investir des sommes importantes dans la construction de structures de production de vaccins pour le monde en développement.

Pour surmonter cet obstacle potentiel majeur à l'introduction de nouveaux vaccins, on pourrait, à une date précoce, inviter l'industrie des vaccins des pays en développement à prendre en charge la production additionnelle nécessaire pour mettre les nouveaux vaccins à la disposition du monde en développement. Dans les cas où les droits de propriété intellectuelle appartiennent aux "grandes entreprises pharmaceutiques" des pays industrialisés, les accords appropriés devront être passés entre les parties. Les Groupes spéciaux sur le financement et la recherche et le développement, avec l'appui de divers partenaires de GAVI, devraient trouver les moyens de surmonter les différents obstacles techniques et juridiques, de favoriser les transferts de technologies et de promouvoir le renforcement des capacités, notamment dans les pays en développement qui disposent d'une solide base industrielle dans le secteur des vaccins (par exemple, Brésil, Chine, Inde, Indonésie).

13. La voie à suivre: une stratégie pour que GAVI puisse atteindre ses objectifs en matière de recherche-développement

Après avoir décrit bon nombre des dilemmes, des obstacles et des options auxquels GAVI doit faire face pour décider de la manière de réaliser ses objectifs en matière de recherche-développement, les lignes de conduites suivantes sont proposées:

- Les partenaires de GAVI devraient, en priorité, encourager la recherche et le développement de vaccins contre les maladies les plus meurtrières pour les enfants (par exemple, infections respiratoires, maladies diarrhéiques, paludisme, rougeole) et les adultes (infections respiratoires, SIDA, tuberculose) dans le monde en développement.
- Il faudrait, en priorité, encourager l'élaboration accélérée des vaccins candidats pour le marché mondial qui existent déjà, tels que les nouveaux vaccins antirotavirus et les vaccins anti-pneumococciques conjugués 9 valent et 11 valent.
- Il faudrait, en priorité, encourager l'élaboration accélérée d'un petit nombre de vaccins facilement réalisables et destinés au marché en développement. Les principaux candidats sont le conjugué anti-méningococcique du séro groupe A, les nouveaux vaccins contre la typhoïde, ainsi que les vaccins contre les *Shigella* et l'ETEC.
- Une fois que les essais cliniques chez les nourrissons des pays industrialisés auront fait la preuve de l'innocuité des nouveaux vaccins candidats contre les VRS, les partenaires de GAVI devraient encourager l'élaboration accélérée de ces vaccins entravés pour les nourrissons des pays en développement.
- La mise au point des vaccins susmentionnés, ainsi que des vaccins contre le SIDA, le paludisme et la tuberculose, devrait être accélérée par des mécanismes de "pousser" qui réduiront les risques financiers que constituent pour l'industrie le développement en aval, l'extrapolation et la production de ces vaccins. Les mécanismes de "pousser" devraient comprendre l'accès aux formules de lots pilotes pour les vaccins candidats prometteurs, le soutien direct aux essais cliniques, le renforcement des infrastructures nécessaires pour conduire les essais sur le terrain de l'efficacité de divers vaccins (en particulier, les vaccins contre le VIH, le paludisme et la tuberculose dans les pays en développement, et la constitution de partenariats pour régler les problèmes liés aux droits de propriété intellectuelle.

- Le Groupe spécial sur la recherche et le développement doit établir une coordination étroite avec le Groupe sur le financement, qui stimulera la mise au point des vaccins prioritaires par des mécanismes de "tirer" de nature à créer des marchés crédibles.
- Les partenaires de GAVI devraient promouvoir et soutenir la recherche et le développement de vaccins et de technologies vaccinales qui augmentent la sécurité, sont plus commodes (par exemple, administration par voie non parentérale, nombre réduit de doses, thermostabilité, combinabilité avec d'autres antigènes) et efficacité (capacité de protéger les nourrissons, longue durée de la protection).
- GAVI devrait veiller à ce que l'attention voulue soit accordée aux questions touchant à l'innocuité des vaccins.
- L'accent devrait être mis sur le renforcement des activités de surveillance qui permettront de mesurer de façon plus précise la charge de morbidité de maladies infectieuses visées par des vaccins, d'améliorer la confirmation microbiologique des infections, et de mesurer le statut d'immunité de la population au moyen de méthodologies non invasives applicables sur le terrain.
- GAVI devrait promouvoir le transfert de technologies et le renforcement des capacités afin que l'industrie des vaccins dans les pays en développement concernés puisse, de plus en plus, prendre en charge la production additionnelle nécessaire pour que certains nouveaux vaccins soient mis à la disposition du monde en développement.

Figure 1: Charge de morbidité – années de vie corrigées de l'incapacité (ACVI) perdues en 1998 par suite de maladies infectieuses

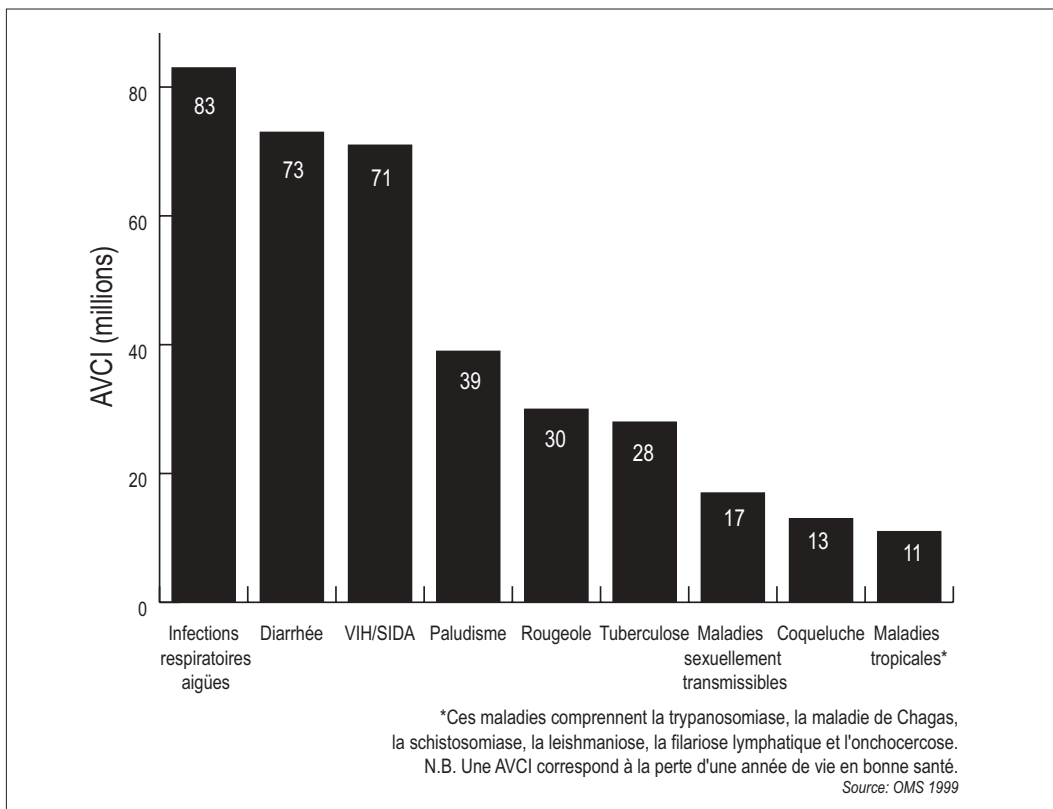
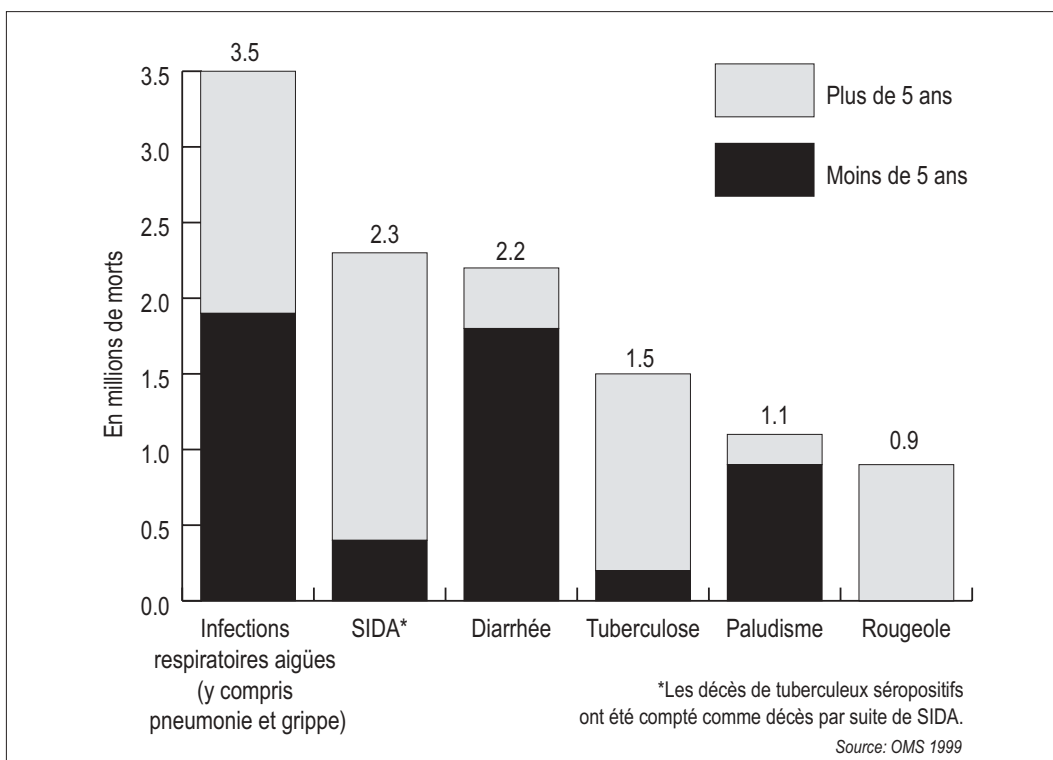


Figure 2 : Les maladies infectieuses les plus meurtrières – En millions de morts dans l'ensemble du monde, tous âges confondus, en 1998



Bibliographie

1. Robbins, A., Freeman, P., and Powell, K.R. 1993. International childhood vaccine initiative. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 12:523-527.
2. Robbins, A. and Freeman, P. 1991. Children's Vaccine Initiative. *Lancet* 338:1006-1007.
3. Muraskin, W. 1996. Origins of the Children's Vaccine Initiative: the political foundations. *Soc.Sci.Med.* 42:1721-1734.
4. Muraskin, W. 1998. In *The politics of international health*. The Children's Vaccine Initiative and the struggle to develop vaccines for the Third World. State University of New York Press, Albany. 1-258.
5. Godal, T. 2000. Viewpoint: immunization against poverty. *Trop.Med.Int.Health* 5:160-166.
6. Batson, A. 1998. Win-win interactions between the public and private sectors. *Nat.Med.* 4:487-491.
7. Levine, M.M. and Levine, O.S. 1997. Influence of disease burden, public perception, and other factors on new vaccine development, implementation, and continued use. *Lancet* 350:1386-1392.
8. Kapikian, A.Z., Mitchell, R.H., Chanock, R.M., Shvedoff, R.A., and Stewart, C.E. 1969. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am.J.Epidemiol.* 89:405-421.
9. Peter, G., des Vignes-Kendrick, M., Eickhoff, T.C., Fine, A., Galvin, V., Levine, M.M., Maldonado, Y.A., Marcuse, E.K., Monath, T.P., Osborn, J.E. et al. 1999. Lessons learned from a review of the development of selected vaccines. National Vaccine Advisory Committee. *Pediatrics* 104:942-950.
10. Fulginiti, V.A., Eller, J.J., Sieber, O.F., Joyner, J.W., Minamitani, M., Meiklejohn, G. 1969. Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines; an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine. *Am.J.Epidemiol.* 89:435-448.
11. Chin, J., Magoffin, R.L., Shearer, L.A., Schieble, J.H., and Lennette, E.H. 1969. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am.J.Epidemiol.* 89:449-463.
12. Massell, B.F., Honikman, L.H., and Amezcua, J. 1969. Rheumatic fever following streptococcal vaccination. Report of three cases. *JAMA* 207:1115-1119.

13. Vesikari, T. 1997. Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease. *Lancet* 350:1538-1541.
14. Glass, R.I., Bresee, J.S., Parashar, U.D., Holman, R.C., and Gentsch, J.R. 1999. First rotavirus vaccine licensed: is there really a need? *Acta Paediatr.Suppl* 88:2-8.
15. Lagos, R., Valenzuela, M.T., Levine, O.S., Losonsky, G.A., Erazo, A., Wasserman, S.S., and Levine, M.M. 1998. Economisation of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b: a randomised trial of immunogenicity of fractional-dose and two-dose regimens. *Lancet* 351:1472-1476.
16. Mulholland, K., Hilton, S., Adegbola, R., Usen, S., Oparaugo, A., Omosigho, C., Weber, M., Palmer, A., Schneider, G., Jobe, K. et al. 1997. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 349:1191-1197.
17. Karron, R.A., Wright, P.F., Crowe, J.E., Jr., Clements-Mann, M.L., Thompson, J., Makhene, M., Casey, R., and Murphy, B.R. 1997. Evaluation of two live, cold-passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in human adults, infants, and children. *J.Infect Dis.* 176:1428-1436.
18. Belshe, R.B., Mendelman, P.M., Treanor, J., King, J., Gruber, W.C., Piedra, P., Bernstein, D.I., Hayes, J., Kotloff, K., Zangwill, K. et al. 1998. Efficacy of trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine in children. *N.Eng.J.Med.* In press.
19. King, J.C., Jr., Lagos, R., Bernstein, D.I., Piedra, P.A., Kotloff, K., Bryant, M., Cho, I., and Belshe, R.B. 1998. Safety and immunogenicity of low and high doses of trivalent live cold-adapted influenza vaccine administered intranasally as drops or spray to healthy children [In Process Citation]. *J.Infect Dis.* 177:1394-1397.
20. Huilan, S., Zhen, L.G., Mathan, M.M., Mathew, M.M., Olarte, J., Espejo, R., Khin Maung, U., Ghafoor, M.A., Khan, M.A., and Sami, Z. 1991. Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicentre study in five countries. *Bull.Wld.Hlth.Org.* 69:549-555.
21. Black, R.E., Merson, M.H., Huq, I., Alim, A.R.M.A., and Yunus, M. 1981. Incidence and severity of rotavirus and *Escherichia coli* diarrhoea in rural Bangladesh. *Lancet* I:141-143.
22. Cunliffe, N.A., Kilgore, P.E., Bresee, J.S., Steele, A.D., Luo, N., Hart, C.A., Glass, R.I. 1998. Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization. *Bull.Wld.Hlth.Org.* 76:525-537.
23. Kotloff, K.L., Winickoff, J.P., Ivanoff, B., Clemens, J.D., Swerdlow, D.L., Sansonetti, P.J., Adak, G.K., and Levine, M.M. 1999. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull.Wld.Hlth.Org.* 77:651-666.
24. Bennish, M.L. 1991. Potentially lethal complications of shigellosis. *Rev.Infect Dis.* 13 Suppl 4:S319-24.
25. Rennels, M.B., Glass, R.I., Dennehy, P.H., Bernstein, D.I., Pichichero, M.E., Zito, E.T., Mack, M.E., Davidson, B.L., and Kapikian, A.Z. 1996. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines – report of the National Multi-center Trial. United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics* 97:7-13.

-
26. Santosham, M., Moulton, L.H., Reid, R., Croll, J., Weatherholt, R., Ward, R., Forro, J., Zito, E., Mack, M., Brenneman, G. et al. 1997. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations [see comments]. *J Pediatr*. 131:632-638.
 27. Joensuu, J., Koskenniemi, E., Pang, X.L., and Vesikari, T. 1997. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 350:1205-1209.
 28. Perez-Schael, I., Guntinas, M.J., Perez, M., Pagone, V., Rojas, A.M., Gonzalez, R., Cunto, W., Hoshino, Y., and Kapikian, A.Z. 1997. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N.Engl.J.Med.* 337 :1181-1187.
 29. Abramson, J.S., Baker, C.J., Fisher, M.C., Gerber, M.A., Meissner, H.C., Murray, D.L., Overturf, G.D., Prober, C.G., Rennels, M.B., Saari, T.N. et al. 1999. Possible association of intussusception with rotavirus vaccination. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 104:575.
 30. Rennels, M.B. 2000. The rotavirus vaccine story: a clinical investigator's view. *Pediatrics* 106:123-125.
 31. 1999. Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *JAMA* 282:2113-2114.
 32. 1999. Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998-1999. *JAMA* 282:520-521.
 33. Rennels, M.B., Parashar, U.D., Holman, R.C., Le, C.T., Chang, H.G., and Glass, R.I. 1998. Lack of an apparent association between intussusception and wild or vaccine rotavirus infection. *Pediatr.Infect Dis J* 17:924-925.
 34. Bernstein, D.I., Sack, D.A., Rothstein, E., Reisinger, K., Smith, V.E., O'Sullivan, D., Spriggs, D.R., and Ward, R.L. 1999. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 354:287-290.
 35. Clark, H.F., Offit, P.A., Ellis, R.W., Eiden, J.J., Krah, D., Shaw, A.R., Pichichero, M., Treanor, J.J., Borian, F.E., Bell, L.M. et al. 1996. The development of multivalent bovine rotavirus (strain WC3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis* 174 Suppl 1:S73-S80.
 36. Cunliffe, N.A., Das, B.K., Ramachandran, M., Bhan, M.K., Glass, R.I., Gentsch, J.R. 1997. Sequence analysis demonstrates that VP6, NSP1 and NSP4 genes of Indian neonatal rotavirus strain 116E are of human origin. *Virus Genes* 15:39-44.
 37. Cohen, D., Ashkenazi, S., Green, M.S., Gdalevich, M., Robin, G., Slepon, R., Yavzori, M., Orr, N., Block, C., Ashkenazi, I. et al. 1997. Double-blind vaccine-controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults. *Lancet* 349:155-159.
 38. Ashkenazi, S., Passwell, J.H., Harlev, E., Miron, D., Dagan, R., Farzan, N., Ramon, R., Majadly, F., Bryla, D.A., Karpas, A.B. et al. 1999. Safety and immunogenicity of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* 2a O-specific polysaccharide conjugates in children. *J.Infect Dis.* 179:1565-1568.
-

39. Lowell, G.H. 1997. Proteosomes for improved nasal, oral or injectable vaccines. In *New Generation Vaccines*. M.M.Levine , Woodrow, G.C., Kaper, J.B., and Cobon, G.S., editors. Marcel Dekker, New York. 193-206.
40. Kotloff, K.L., Noriega, F.R., Samandari, T., Sztein, M.B., Losonsky, G.A., Nataro, J.P., Picking, W.D., Barry, E.M., and Levine, M.M. 2000. *Shigella flexneri* 2a Strain CVD 1207, with Specific Deletions in virG, sen, set, and guaBA, Is Highly Attenuated in Humans. *Infect Immun* 68:1034-1039.
41. Coster, T.S., Hoge, C.W., VanDeVerg, L.L., Hartman, A.B., Oaks, E.V., Venkatesan, M.M., Cohen, D., Robin, G., Fontaine-Thompson, A., Sansonetti, P.J. et al. 1999. Vaccination against shigellosis with attenuated *Shigella flexneri* 2a strain SC602. *Infect.Immun.* 67:3437-3443.
42. Savarino, S.J., Brown, F.M., Hall, E., Bassily, S., Youssef, F., Wierzba, T., Peruski, L., El-Masry, N.A. , Safwat, M., Rao, M. et al. 1998. Safety and immunogenicity of an oral, killed enterotoxigenic *Escherichia coli*-cholera toxin B subunit vaccine in Egyptian adults. *J.Infect.Dis.* 177:796-799.
43. Savarino, S.J., Hall, E.R., Bassily, S., Brown, F.M., Youssef, F., Wierzba, T.F., Peruski, L., El-Masry, N.A. , Safwat, M., Rao, M. et al. 1999. Oral, inactivated, whole cell enterotoxigenic *Escherichia coli* plus cholera toxin B subunit vaccine: results of the initial evaluation in children. PRIDE Study Group. *J.Infect.Dis.* 179:107-114.
44. Noriega, F.R., Liao, F.M., Maneval, D.R., Ren, S., Formal, S.B., and Levine, M.M. 1999. Strategy for cross-protection among *Shigella flexneri* serotypes. *Infect.Immun.* 67:782-788.
45. Levine, M.M. 2000. Immunization against bacterial diseases of the intestine. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* In press.
46. Noriega, F.R., Losonsky, G., Wang, J.Y., Formal, S.B., and Levine, M.M. 1996. Further characterization of Δ aroA, Δ virG *Shigella flexneri* 2a strain CVD 1203 as a mucosal *Shigella* vaccine and as a live vector vaccine for delivering antigens of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect.Immun.* 64:23-27.
47. Koprowski, H., Levine, M.M., Anderson, R.J., Losonsky, G., Pizza, M., and Barry, E.M. 2000. Attenuated *Shigella flexneri* 2a vaccine strain CVD 1204 expressing colonization factor antigen I and mutant heat-labile enterotoxin of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 68:4884-4892.
48. Ivanoff, B. and Levine, M.M. 1997. Typhoid fever: Continuing challenges from a resilient bacterial foe. *Bull.Inst.Pasteur* 95:129-142.
49. Bhutta, Z.A., Naqvi, S.H., Razzaq, R.A., and Farooqui, B.J. 1991. Multidrug-resistant typhoid in children: presentation and clinical features. *Rev.Infect.Dis.* 13:832-836.
50. Rowe, B., Ward, L.R., and Threlfall, E.J. 1997. Multidrug-resistant *Salmonella typhi*: a worldwide epidemic. *Clin.Infect.Dis.* 24 Suppl 1:S106-9.
51. Kossaczka, Z., Lin, F.Y., Ho, V.A., Thuy, N.T., Van Bay, P., Thanh, T.C., Khiem, H.B., Trach, D.D., Karpas, A., Hunt, S. et al. 1999. Safety and immunogenicity of Vi conjugate vaccines for typhoid fever in adults, teenagers, and 2- to 4-year-old children in Viet Nam. *Infect Immun* 67:5806-5810.

-
52. Tacket, C.O., Sztein, M.B., Losonsky, G.A., Wasserman, S.S., Nataro, J.P., Edelman, R., Pickard, D., Dougan, G., Chatfield, S.N., and Levine, M.M. 1997. Safety of live oral *Salmonella typhi* vaccine strains with deletions in htrA and aroC aroD and immune response in humans. *Infect.Immun.* 65:452-456.
 53. Tacket, C.O., Sztein, M.B., Wasserman, S.S., Losonsky, G., Kotloff, K.L., Wyant, T.L., Nataro, J.P., Edelman, R., Perry, J., Bedford, P. et al. 2000. Phase 2 Clinical Trial of Attenuated *Salmonella enterica* Serovar Typhi Oral Live Vector Vaccine CVD 908-htrA in U.S. Volunteers. *Infect Immun* 68:1196-1201.
 54. Hohmann, E.L., Oletta, C.A., Killeen, K.P., and Miller, S.I. 1996. phoP/phoQ-deleted *Salmonella typhi* (Ty800) is a safe and immunogenic single-dose typhoid fever vaccine in volunteers. *J Infect Dis* 173:1408-1414.
 55. Tacket, C.O., Kelly, S.M., Schodel, F., Losonsky, G., Nataro, J.P., Edelman, R., Levine, M.M., and Curtiss, R., III. 1997. Safety and immunogenicity in humans of an attenuated *Salmonella typhi* vaccine vector strain expressing plasmid-encoded hepatitis B antigens stabilized by the ASD balanced lethal system. *Infect.Immun.* 65:3381-3385.
 56. Peltola, H. 2000. Emergency or routine vaccination against meningococcal disease in Africa? *Lancet* 355:3.
 57. Miller, M.A., Wenger, J., Rosenstein, N., and Perkins, B. 1999. Evaluation of meningococcal meningitis vaccination strategies for the meningitis belt in Africa. *Pediatr.Infect Dis J* 18:1051-1059.
 58. Campagne, G., Garba, A., Fabre, P., Schuchat, A., Ryall, R., Boulanger, D., Bybel, M., Carlone, G., Briantais, P., Ivanoff, B. et al. 2000. Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A + C diphtheria conjugate vaccine in infants from Niger. *Pediatr.Infect Dis J* 19 :144-150.
 59. Bodhidatta, L., Taylor, D.N., Thisyakorn, U., and Echeverria, P. 1987. Control of typhoid fever in Bangkok, Thailand, by annual immunization of school children with parenteral typhoid fever. *Rev.Infect.Dis.* 9:841-845.
 60. Levine, M.M., Ferreccio, C., Black, R.E., Germanier, R., and Chilean Typhoid Committee. 1987. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. *Lancet* 1:1049-1052.
 61. Ferreccio, C., Levine, M.M., Rodriguez, H., and Contreras, R. 1989. Comparative efficacy of two, three, or four doses of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsules: a field trial in an endemic area. *J.Infect.Dis.* 159:766-769.
 62. Levine, M.M., Ferreccio, C., Abrego, P., Martin, O.S., Ortiz, E., and Cryz, S. 1999. Duration of efficacy of ty21a, attenuated salmonella typhi live oral vaccine. *Vaccine* 17 Suppl 2:S22-S27.
 63. Levine, M.M. and Dougan, G. 1998. Optimism over vaccines administered via mucosal surfaces. *Lancet* 351:1375-1376.
 64. Liu, M.A. 1998. Vaccine developments. *Nat.Med.* 4:515-519.
 65. Huygen, K. 1998. DNA vaccines: application to tuberculosis. *Int.J Tuberc.Lung Dis* 2:971-978.
-

66. Ferreira, G.N., Monteiro, G.A., Prazeres, D.M., and Cabral, J.M. 2000. Downstream processing of plasmid DNA for gene therapy and DNA vaccine applications. *Trends Biotechnol* 18:380-388.
67. Galen, J.E., Gomez-Duarte, O.G., Losonsky, G.A., Halpern, J.L., Lauderbaugh, C.S., Kaintuck, S., Reymann, M.K., and Levine, M.M. 1997. A murine model of intranasal immunization to assess the immunogenicity of attenuated *Salmonella typhi* live vector vaccines in stimulating serum antibody responses to expressed foreign antigens. *Vaccine* 15:700-708.
68. Barletta, R., Snapper, S., Cirillo, J., Connell, N., Kim, D., Jacobs, W., and Bloom, B. 1990. Recombinant BCG as a candidate oral vaccine vector. *Res.Microbiol.* 141:931-940.
69. Darji, A., Guzman, C.A., Gerstel, B., Wachholz, P., Timmis, K.N., Wehland, J., Chakraborty, T., and Weiss, S. 1997. Oral somatic transgene vaccination using attenuated *S. typhimurium*. *Cell* 91:765-775.
70. Pasetti, M.F., Anderson, R.J., Noriega, F.R., Levine, M.M., and Szein, M.B. 1999. Attenuated Δ guaBA *Salmonella typhi* vaccine strain CVD 915 as a live vector utilizing prokaryotic or eukaryotic expression systems to deliver foreign antigens and elicit immune responses. *Clin.Immunol.* 92:76-89.
71. Anderson, R., Pasetti, M.F., Szein, M.B., and Levine, M.M.N.F.N. 2000. Δ guaBA attenuated *Shigella flexneri* 2a strain CVD 1204 as a *Shigella* vaccine and as a live mucosal delivery system for fragment C of tetanus toxin. *Vaccine* 18:2193-2202.
72. Lubeck, M.D., Natuk, R., Myagkikh, M., Kalyan, N., Aldrich, K., Sinangil, F., Alipanah, S., Murthy, S.C., Chanda, P.K., Nigida, S.M., Jr. et al. 1997. Long-term protection of chimpanzees against high-dose HIV-1 challenge induced by immunization. *Nat.Med.* 3:651-658.
73. Gonin, P., Oualikene, W., Fournier, A., and Eloit, M. 1996. Comparison of the efficacy of replication-defective adenovirus and Nyvac poxvirus as vaccine vectors in mice. *Vaccine* 14:1083-1087.
74. Rappuoli, R., Pizza, M., Douce, G., and Dougan, G. 1999. Structure and mucosal adjuvanticity of cholera and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxins. *Immunol.Today* 20:493-500.
75. Douce, G., Giannelli, V., Pizza, M., Lewis, D., Everest, P., Rappuoli, R., and Dougan, G. 1999. Genetically detoxified mutants of heat-labile toxin from *Escherichia coli* are able to act as oral adjuvants. *Infect Immun* 67:4400-4406.
76. Partidos, C.D., Pizza, M., Rappuoli, R., and Steward, M.W. 1996. The adjuvant effect of a non-toxic mutant of heat-labile enterotoxin of *Escherichia coli* for the induction of measles virus-specific CTL responses after intranasal co-immunization with a synthetic peptide. *Immunology* 89:483-487.
77. Agren, L.C., Ekman, L., Lowenadler, B., and Lycke, N.Y. 1997. Genetically engineered nontoxic vaccine adjuvant that combines B cell targeting with immunomodulation by cholera toxin A1 subunit. *J.Immunol.* 158:3936-3946.

78. Davis, N.L., Caley, I.J., Brown, K.W., Betts, M.R., Irlbeck, D.M., McGrath, K.M., Connell, M.J., Montefiori, D.C., Frelinger, J.A., Swanstrom, R. et al. 2000. Vaccination of macaques against pathogenic simian immunodeficiency virus with Venezuelan equine encephalitis virus replicon particles. *J Virol.* 74:371-378.
79. Gluck, R., Mischler, R., Durrer, P., Furer, E., Lang, A.B., Herzog, C., and Cryz, S.J., Jr. 2000. Safety and immunogenicity of intranasally administered inactivated trivalent virosome-formulated influenza vaccine containing *Escherichia coli* heat-labile toxin as a mucosal adjuvant. *J Infect Dis* 181:1129-1132.
80. Emmons, W. 1997. Accuracy of oral specimen testing for human immunodeficiency virus. *Am.J Med.* 102:15-20.
81. George, J.R. and Fitchen, J.H. 1997. Future applications of oral fluid specimen technology. *Am.J Med.* 102:21-25.
82. Gallo, D., George, J.R., Fitchen, J.H., Goldstein, A.S., and Hindahl, M.S. 1997. Evaluation of a system using oral mucosal transudate for HIV-1 antibody screening and confirmatory testing. OraSure HIV Clinical Trials Group. *JAMA* 277:254-258.
83. Brown, D.W., Ramsay, M.E., Richards, A.F., and Miller, E. 1994. Salivary diagnosis of measles: a study of notified cases in the United Kingdom, 1991-3 [see comments]. *BMJ* 308:1015-1017.
84. Behets, F.M., Edidi, B., Quinn, T.C., Atikala, L., Bishagara, K., Nzila, N., Laga, M., Piot, P., Ryder, R.W., and Brown, C.C. 1991. Detection of salivary HIV-1-specific IgG antibodies in high-risk populations in Zaire. *J Acquir.Immune.Defic.SynDr* 4:183-187.
85. Nokes, D.J., Nigatu, W., Abebe, A., Messele, T., Dejene, A., Enquesslassie, F., Vyse, A., Brown, D., and Cutts, F.T. 1998. A comparison of oral fluid and serum for the detection of rubella-specific antibodies in a community study in Addis Ababa, Ethiopia. *Trop.Med.Int.Health* 3:258-267.
86. Nokes, D.J., Enquesslassie, F., Vyse, A., Nigatu, W., Cutts, F.T., and Brown, D.W. 1998. An evaluation of oral-fluid collection devices for the determination of rubella antibody status in a rural Ethiopian community. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 92:679-685.
87. U.S.Department of Health and Human Services. 1996. FDA approves first HIV home test system. *HHS News* 96-100.
88. Wakefield, A.J., Murch, S.H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D.M., Malik, M., Berelowitz, M., Dhillon, A.P., Thomson, M.A., Harvey, P. et al. 1998. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351:637-641.
89. Thompson, N.P., Montgomery, S.M., Pounder, R.E., and Wakefield, A.J. 1995. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 345:1071-1074.
90. Chen, R.T. and DeStefano, F. 1998. Vaccine adverse events: casual or coincidental? *Lancet* 351:611-612.

91. Classen, J.B. and Classen, D.C. 1999. Association between type 1 diabetes and Hib vaccine. Causal relation is likely [letter; comment]. *BMJ* 319:1133.
92. Classen, J.B. and Classen, D.C. 1999. Immunization in the first month of life may explain decline in incidence of IDDM in The Netherlands. *Autoimmunity* 31:43-45.
93. Classen, J.B. and Classen, D.C. 1999. Public should be told that vaccines may have long term adverse effects. *BMJ* 318:193.
94. Aaby, P., Samb, B., Simondon, F., Whittle, H., Seck, A.M., Knudsen, K., Bennett, J., Markowitz, L., and Rhodes, P. 1991. Child mortality after high-titre measles vaccines in Senegal: the complete data set. *Lancet* 338:1518-1519.
95. Aaby, P., Samb, B., Simondon, F., Knudsen, K., Seck, A.M., Bennett, J., and Whittle, H. 1993. Divergent mortality for male and female recipients of low-titer and high-titer measles vaccines in rural Senegal. *Am.J.Epidemiol.* 138:746-755.
96. Aaby, P., Samb, B., Simondon, F., Knudsen, K., Seck, A.M., Bennett, J., Markowitz, L., Rhodes, P., and Whittle, H. 1994. Sex-specific differences in mortality after high-titre measles immunization in rural Senegal. *Bull.Wld.Hlth.Org.* 72:761-770.
97. Holt, E.A., Moulton, L.H., Siberry, G.K., and Halsey, N.A. 1993. Differential mortality by measles vaccine titer and sex. *J.Infect.Dis.* 168:1087-1096.
98. Halsey, N.A. 1993. Increased mortality after high titer measles vaccines: too much of a good thing. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 12:462-465.

Annexe 4

Document de discussion relatif au point 4 de l'ordre du jour: amélioration des systèmes, produits et techniques de vaccination

Cette annexe comporte:

- **Annexe 4a: Amélioration des systèmes, produits et techniques de vaccination: une proposition d'évolution pour GAVI** – Cette proposition, élaborée par le Groupe de travail de GAVI et présentée par le Dr Mark Kane, esquisse les domaines de recherche qui pourraient profiter d'une approche à l'échelle de GAVI. Le Conseil d'administration a été invité
 - (a) à examiner les principes présentés et à œuvrer avec le Fonds mondial pour utiliser le troisième compte subsidiaire afin de remédier à des goulets d'étranglement spécifiques, et
 - (b) à avaliser le choix de trois produits de vaccins destinés à faire l'objet de propositions élaborées.
- **Annexe 4b:** Exposé avec diapositives relatif à un Groupe spécial sur le financement chargé de fournir un soutien financier spécialisé aux objectifs de produits de GAVI, préparé et présenté par Amie Batson, Banque mondiale.

Annexe 4a

Amélioration des systèmes, produits et techniques de vaccination: proposition d'évolution pour GAVI

(Préparée par le Groupe de travail de GAVI)

Introduction

Alors que GAVI aborde sa deuxième année d'existence, il vaut peut-être la peine de prendre quelques instants de recul pour tirer le bilan de ce qui a été accompli, des lacunes qui restent à combler, et des orientations à suivre dans les 5 à 10 prochaines années. Manifestement, la première année de GAVI a été l'une des plus fascinantes – et épuisantes – dont auront à se souvenir ceux qui se consacrent à la vaccination de santé publique. Grâce à la générosité des partenaires, notamment de la Fondation Gates, nous avons créé le Fonds mondial, ce qui nous a apporté un peu d'argent "en banque". Nous avons également dégagé des procédures pour mieux travailler avec les gouvernements des pays en développement, et nous avons mobilisé une "volonté politique" permettant de remédier dans une large mesure aux insuffisances dans l'accès à la vaccination ainsi que d'introduire d'importants vaccins nouveaux et sous-utilisés. Le travail le plus difficile reste à faire: essayer d'améliorer l'accès à la vaccination dans les pays les plus pauvres du monde. En outre, si l'essentiel de nos efforts au cours de l'année écoulée s'est concentré sur les 74 pays les plus pauvres, force nous est malgré tout de reconnaître qu'une part plus importante du temps et de l'attention des partenaires de GAVI devra être consacrée aux problèmes, besoins et solutions des pays à revenus moyens.

Bien que les "lacunes" liées à l'accès à la vaccination et à l'introduction de vaccins nouveaux et sous-utilisés commencent à être corrigées par les efforts concertés des gouvernements et des partenaires, il nous reste encore beaucoup à faire pour soutenir ces efforts. Nous devons renforcer de nombreux aspects des systèmes de vaccination nationaux en améliorant la gestion, en atteignant ceux qui ne l'ont pas encore été, et en introduisant des techniques nouvelles, y compris de nouveaux vaccins. En outre, nous devons définir de quelle manière GAVI remédiera à la troisième lacune – celle qui consiste à faire déboucher la recherche et le développement sur des techniques et des vaccins nouveaux profitant en premier lieu au monde en développement. Si nous avons des vaccins efficaces contre le VIH/SIDA, le paludisme et la tuberculose dès demain, nous rencontrerions des problèmes colossaux liés au financement et à la fourniture durables de ces produits. Le processus de GAVI est l'outil essentiel permettant d'élaborer les mécanismes de financement et de renforcer les systèmes de fourniture requis pour l'avenir. Dans le même temps, ces projets offrent d'excellentes occasions de constituer des capacités, tant pour la recherche que pour le renforcement des services.

Comme l'ont proposé Jean-Jacques Bertrand et Timothy Cooke lors de la réunion d'Oslo du Conseil d'administration de GAVI, nous estimons que l'approche la plus efficace que GAVI pourrait adopter pour remédier aux "trois lacunes" consisterait à définir un petit nombre de projets spécifiques dans le but d'accélérer la disponibilité des vaccins et les techniques de fourniture prioritaires, et de garantir la mise en œuvre des améliorations de l'infrastructure que nous aimerions voir réaliser dans les 5 à 10 prochaines années.

Evolution de GAVI

Un moyen utile de concevoir cette évolution consiste à mettre en lumière les objectifs de GAVI et les contributions techniques et financières que le Fonds mondial et ses partenaires apportent à la réalisation de ces objectifs (comme le présente la figure 1). La colonne de gauche montre les produits actuellement soutenus par le Fonds mondial et le statut actuel des programmes de vaccination. La colonne de droite indique le progrès que les partenaires de GAVI escomptent d'ici 5 à 10 ans. Les gouvernements, les fondations, les partenaires bilatéraux, les agences, le secteur privé et d'autres, tous apportent une contribution financière ou en personnel à la réalisation de nos programmes communs. Une part des ressources est canalisée par le compte subsidiaire du Fonds mondial sur les vaccins nouveaux et sous-utilisés, qui finance les vaccins contre l'hépatite B, le Hib et la fièvre jaune ainsi que les seringues autobloquantes dans les pays les plus pauvres. Si nous réussissons, dans 5 à 10 ans, ces produits seront devenus des éléments usuels du système de vaccination, financés de manière durable par les pays eux-mêmes, les partenaires ou d'autres mécanismes de financement le cas échéant. Dans 5 à 10 ans, la collectivité devrait être prête à soutenir l'introduction généralisée de la prochaine génération de nouveaux vaccins tels que les vaccins conjugués anti-pneumococciques, anti-rotavirus et anti-méningococciques A ou A/C. Cette transition ne se produira pas spontanément: elle exigera une planification, un travail et des ressources tels qu'aucun partenaire ne pourra les fournir seul ou en petits groupes. Elle exigera un effort au niveau de l'ensemble de GAVI.

Pour ne prendre qu'un exemple: le vaccin conjugué anti-pneumococcique actuellement en phase d'essais cliniques dans les pays en développement est susceptible de devenir l'un des vaccins les plus importants jamais mis au point, en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité. Pourtant, du fait qu'il inclut 9 à 11 sérotypes différents, ce vaccin sera l'un des plus onéreux jamais élaborés; chaque pastille contiendra essentiellement 9 à 11 vaccins Hib. Comment le secteur public pourra-t-il s'offrir le luxe d'un tel vaccin? La réponse à cette question constituera le plus important défi pour GAVI à l'avenir. Nous devons commencer à travailler dès à présent sur ce problème, alors que les fabricants sont en train de planifier les capacités de production et d'établir leur tarification. L'engagement potentiel des gouvernements, des partenaires et du Fonds mondial à assurer un marché pour ce vaccin peut s'avérer un instrument utile pour inciter l'industrie à investir dans des capacités de production suffisantes et à proposer ce vaccin à un prix raisonnable. Seul un effort entrepris au niveau de l'ensemble de GAVI peut y parvenir.

S'il est vrai que le partenariat GAVI se concentre sur le renforcement des infrastructures vaccinales dans tous les pays en développement, la première année s'est axée essentiellement sur les pays les plus pauvres. A l'heure actuelle, la couverture vaccinale dans ces pays est de l'ordre de 60%, le taux de perte est d'environ 60%, et moins de 60% des injections destinées à la vaccination peuvent être considérées comme sûres. Si nous réussissons, d'ici 5 à 10 ans, la couverture vaccinale sera d'au moins 80%, le taux de perte d'environ 10% et toutes les piqûres de vaccination seront sûres. Là encore, rien ne se fera spontanément: aucun partenaire isolé ne pourrait obtenir un tel degré de planification, de travail et d'investissement requis. Le deuxième compte subsidiaire du Fonds mondial offre des investissements fondés sur les performances en matière d'infrastructure pour les pays les plus pauvres.

Des améliorations spectaculaires de la couverture vaccinale exigeront une amélioration de la gestion et de la logistique ainsi que des stratégies novatrices en vue d'atteindre les populations actuellement laissées pour compte. Cela peut exiger des applications nouvelles de la technologie de l'information, des idées novatrices en matière de sous-traitance de la logistique et des transports, ainsi que l'élaboration de nouvelles stratégies de vulgarisation fondées sur ce que nous avons appris dans le cadre de l'éradication de la poliomyélite. Pour rendre les vaccinations plus sûres et réduire le taux de perte, il faudra adopter des approches novatrices, telles que le passage à des dispositifs d'injection monodose sûrs (par ex. *Uniject*). Des indices enthousiasmants laissent entrevoir la possibilité de réaliser des vaccins si stables que leur réfrigération pourrait s'avérer superflue, ce qui étendrait considérablement la portée et l'efficacité des systèmes de vaccination. De nouvelles technologies seront requises pour atteindre ces objectifs, alors que les ressources humaines et financières actuellement consacrées à ces questions sont d'une insuffisance criante.

Proposition de projets de GAVI

Nous proposons que le Conseil d'administration de GAVI choisisse un petit nombre de vaccins, de techniques et de questions de mise en œuvre comme projets GAVI. Ces projets seraient classés par ordre de priorité, en fonction de leur importance pour les pays et de la valeur ajoutée qu'apporterait un effort à l'échelle de GAVI pour garantir leur réalisation rapide et réussie. En se concentrant sur un petit nombre de produits et de techniques proches de leur terme, GAVI peut tirer profit des compétences présentes dans les Groupes spéciaux en se concentrant sur des projets spécifiques de GAVI en sus de ses tâches plus générales. La sélection de produits proches de leur terme permettrait également aux partenaires GAVI de valider l'impact de nouvelles stratégies "push-et-pull" qui ont été largement débattues, en mettant en place le cadre d'application de nouveaux mécanismes destinés à soutenir des produits futurs, tels que les vaccins contre le VIH/SIDA ou le paludisme.

"Programmes" de projets et mise en œuvre

Conformément à l'approche GAVI, le Groupe de travail propose que chaque projet de produit ou de technique soit mis en œuvre et géré par les partenaires de GAVI possédant des compétences particulières dans le domaine concerné. Accélérer un produit nouveau exige un grand nombre d'efforts spéciaux destinés à rationaliser les étapes de développement, l'échelonnement de la production, l'acquisition du produit et, en fin de compte, son introduction dans les programmes nationaux. La nature multidisciplinaire de ces projets fera appel aux compétences de partenaires nombreux ainsi qu'au savoir-faire présent dans les quatre Groupes spéciaux de GAVI. Il est proposé que le partenaire principal convoque un petit groupe noyau d'experts chargé d'élaborer un "programme de projet" identifiant et tâchant de résoudre les principaux problèmes qui bloquent actuellement le développement rapide, l'échelonnement, l'acquisition, l'introduction et la fourniture de la technique ou du produit concerné. Cela exigera, le cas échéant, des activités telles que créer la demande, évaluer la charge de morbidité, déterminer l'efficacité, identifier les stratégies d'introduction adaptées, élaborer et dispenser une formation adéquate, veiller à des capacités de production suffisantes, et fournir des mesures d'incitation aux investissements privés pour que le produit soit disponible et à un prix raisonnable. Ces programmes seront des plans de travail conjoints identifiant les tâches à accomplir, la question de savoir si elles sont convenablement abordées, les personnes responsables, l'ampleur du financement requis et la source de ce financement. Le chef de projet présentera régulièrement des rapports d'avancement au Conseil d'administration de GAVI.

Les Groupes spéciaux de GAVI et plusieurs partenaires ont réfléchi en profondeur à la manière de soutenir l'avenir de la vaccination. Le Groupe spécial sur la recherche et le développement a préparé un mandat qui traduit l'approche dégagée dans cette proposition. Il a entrepris un vaste processus de consultation visant à identifier les produits de vaccins prioritaires. Sur cette base, le Groupe de travail recommande que les trois premiers projets de GAVI soient les suivants:

- 1) Assurer la disponibilité, le prix raisonnable et l'utilisation de **vaccins conjugués anti-pneumococciques** pour le monde en développement d'ici cinq ans.
- 2) Assurer la mise au point, la disponibilité et l'utilisation d'un **vaccin anti-rotavirus** sûr, efficace et d'un prix raisonnable pour le monde en développement d'ici sept ans.
- 3) Assurer la mise au point, la disponibilité et l'utilisation d'un **vaccin conjugué anti-méningococcique A, A/C ou quadrivalent** d'un prix raisonnable pour la "ceinture méningococcique" en Afrique d'ici cinq ans.

Plusieurs partenaires, y compris le secteur privé, ont déjà fait de grandes promesses quant à ces produits. L'OMS a déjà élaboré des documents retraçant sa position sur l'utilisation mondiale de vaccins conjugués anti-pneumococciques et anti-rotavirus. Il est donc urgent d'examiner de quelle manière un effort à l'échelle de GAVI pourra donner une nouvelle dimension à cet effort et accroître la probabilité que ces importants nouveaux vaccins soient disponibles et d'un prix raisonnable pour le monde en développement.

Nous proposons que le Conseil d'administration étudie un à trois projets GAVI supplémentaires liés à l'amélioration des systèmes et techniques de vaccination, comme décrit plus haut. Si le Conseil d'administration de GAVI approuve cette proposition, le Groupe spécial sur la recherche et le développement et le Groupe de travail constitueront un sous-groupe chargé de préparer des propositions spécifiques pour ces projets GAVI supplémentaires. Le sous-groupe serait notamment composé d'experts en systèmes et techniques de fourniture de vaccins.

Le Groupe spécial sur le financement (GSF) a déjà commencé à identifier un processus visant à aider la mise en œuvre de stratégies de financement "push-et-pull" telles que l'investissement dans des capacités de production et la mise en place d'un moyen de "garantir" l'acquisition future de produits. Le GSF continuera également à développer et à promouvoir l'application de questions de financement transdisciplinaires telles que la tarification échelonnée, le rôle des fonds d'achat, et les possibilités de subventions ou de crédits à faible coût accordés par la Banque mondiale. Le GSF se concentrera exclusivement sur les questions de financement, et se fondera sur les autres Groupes spéciaux pour les activités destinées à soutenir la recherche scientifique, à réclamer la création de produits et à les introduire. Le GSF propose de créer un petit sous-groupe sur les questions de financement ainsi qu'un groupe consultatif d'experts mondiaux en financement qui ne font pas partie de la communauté de la vaccination. Ce groupe consultatif soumettra des recommandations au GSF et, en fin de compte, au Conseil d'administration de GAVI, quant à la structure des plans financiers proposés par équipes de produits, à la viabilité de nouveaux mécanismes et aux lacunes dans l'approche financière. Ce groupe pourrait, par exemple, comporter un capitaliste-risque créatif, un partenaire de McKinsey & Co. (société respectée de conseils en gestion), un responsable du financement de l'allègement de la dette, etc.

Le Groupe spécial sur le plaidoyer sera chargé d'aider à créer la demande de nouveaux produits dans les pays en développement et avec les partenaires mondiaux. Il contribuera à conditionner et à échanger l'information avec les principaux décideurs nationaux, régionaux et mondiaux.

Le Groupe spécial sur la coordination dans les pays accueille les personnes ayant le plus d'expérience en matière de programmes, et étudiera l'impact programmatique de l'introduction de vaccins anti-pneumococques, anti-rotavirus et anti-méningococques A. Les questions de programmes seront les plus difficiles pour les vaccins anti-méningococques A, puisque la maladie survient essentiellement dans les pays aux résultats les plus médiocres. Ce Groupe spécial se compose également d'individus et de partenaires ayant la plus grande expérience dans le domaine du renforcement des systèmes de vaccination, des contacts aux groupes laissés pour compte, de la gestion et de la logistique, y compris la chaîne du froid, le transport et la sécurité des injections. Leur apport sera essentiel pour développer les projets GAVI supplémentaires.

Financement du projet: le rôle du Fonds mondial

Le soutien financier des activités identifiées dans les programmes de projets viendra essentiellement des partenaires. Il est toutefois possible qu'une large part des besoins de financement importants pour les nouveaux produits et techniques risque de ne pas être compatible avec les approches de financement traditionnelles. Des investissements importants dans des capacités de développement ou de production et/ou la garantie d'achats futurs (susceptibles d'être identifiés comme stratégies critiques pour la réalisation des programmes de produit) peuvent exiger des mécanismes de financement nouveaux, plus souples. Il est proposé que le troisième compte subsidiaire du Fonds mondial, ainsi que d'autres mécanismes éventuels, soient utilisés comme source flexible de ressources pour financer les stratégies d'investissement publiques-privées ou les stratégies basées sur le marché qui visent à remédier aux goulets d'étranglement spécifiques qui entravent le développement rapide et la disponibilité de produits ou de techniques prioritaires. Des critères seront élaborés pour identifier les investissements à forte priorité ou les utilisations prioritaires de ce compte subsidiaire, et des garde-fous seront mis en place pour garantir que le troisième compte subsidiaire ne remplace pas les sources de financement traditionnelles ou ne devienne pas un "fonds fourre-tout" pour tel ou tel Groupe spécial ou partenaire. Le Groupe de travail souhaiterait travailler avec le Comité exécutif du Fonds mondial et avec le Conseil d'administration de GAVI à l'élaboration de politiques propres à GAVI qui esquissent le meilleur usage du soutien donné par le Fonds mondial aux programmes de projet.

Résumé

Cette proposition décrit un processus par lequel GAVI pourra progresser le plus efficacement possible vers l'avenir en investissant des ressources humaines et financières dans plusieurs projets GAVI faisant appel au trésor de compétences de différents partenaires et représentés dans les Groupes spéciaux. Par le biais d'équipes dirigées par différents partenaires, GAVI facilitera l'élaboration de programmes de produits communs qui concentreront les partenaires et les Groupes spéciaux sur les étapes ultérieures critiques pour accélérer le développement, la disponibilité, le prix raisonnable et l'utilisation de nouveaux produits et techniques prioritaires. Les Groupes spéciaux qui réunissent déjà des partenaires ou des compétences spécifiques dans la recherche et le développement, le financement, le plaidoyer et la coordination dans les pays aideront à organiser le soutien des objectifs de produits communs, en comblant les lacunes susceptibles d'exister à l'heure actuelle.

Le Conseil d'administration est invité à :

- Approuver les trois projets proposés.
- Approuver le processus présenté dans ce document.
- Accepter la responsabilité d'analyser les progrès par rapport à ces programmes de projets.
- Recommander au Fonds mondial que le troisième compte subsidiaire soit utilisé pour remédier aux goulets d'étranglement spécifiques entravant le développement rapide et la disponibilité des produits ou techniques prioritaires.
- Proposer de faire élaborer, avec le Comité exécutif du Fonds, un processus capable de définir plus précisément les critères d'obtention de ressources à partir du compte subsidiaire 3.

Figure 1: Evolution de GAVI et du Fonds mondial

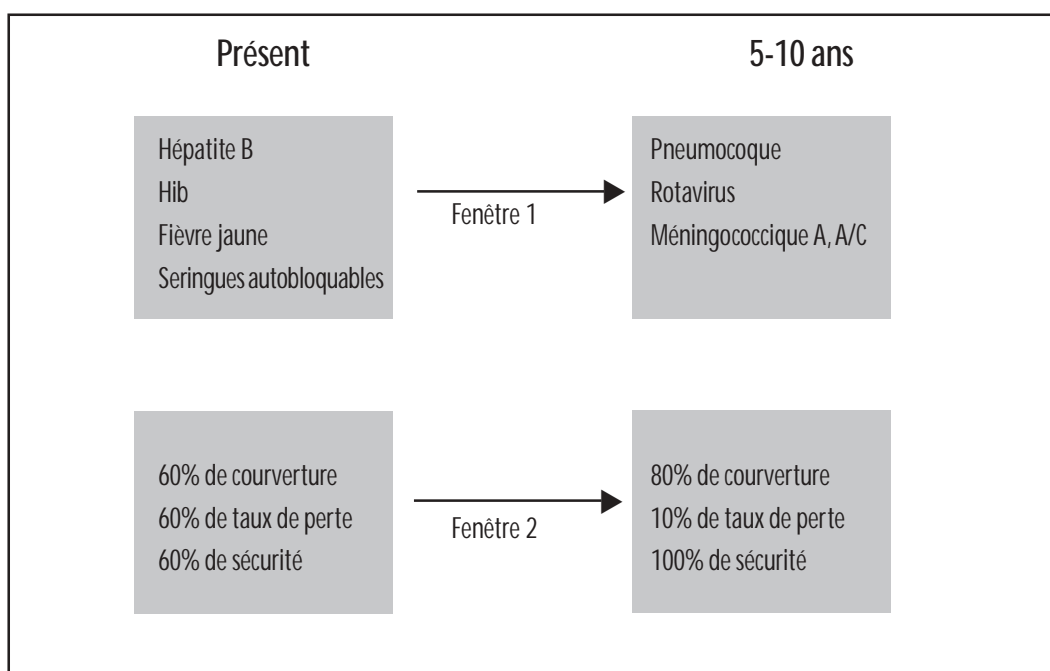


Figure 2: Contributions aux programmes de projets

Projet		Groupes spéciaux			
V. anti-pneumococcique	Contributions spécifiques des partenaires				
V. anti-méningococcique					
Vaccin anti-rotavirus					
Administration améliorée (A)					
Administration améliorée (B)					
Administration améliorée (C)					
		Activités générales des groupes de travaux			
		R&D	Promotion	Financement	Coordination dans les pays

Annexe 4b

Groupe spécial sur le financement

(Exposé avec diapositives par Mme Amie Batson, Banque mondiale)

Voir la version anglaise pour l'Annexe 4b.

Annexe 5

Document général relatif au point 5 de l'ordre du jour: Collaboration avec des programmes spécifiques de lutte contre la maladie

Cette annexe comprend:

- **Annexe 5a:** Un document sur la réduction de la mortalité infantile par la vaccination de tous les enfants contre la rougeole, préparé par l'OMS et l'UNICEF. Le Conseil d'administration de GAVI a été invité à
 - (a) envisager de réaffirmer son objectif de réduction de la mortalité due à la rougeole,
 - (b) consulter des partenaires en vue de proposer des manières d'intégrer la réduction durable de la mortalité due à la rougeole dans les objectifs stratégiques d'ensemble, le calendrier et le plan de travail de GAVI et
 - (c) présenter un plan d'ensemble, incluant une analyse coût-utilité de stratégies différentes, à la réunion de juin 2001 du Conseil.

Voir la version anglaise pour :

- *Annexe 5b: Exposé avec diapositives sur l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite, par le Dr Bruce Aylward, OMS.*
- *Annexe 5c: Exposé avec diapositives sur la réduction de la mortalité due à la rougeole – améliorer la survie des enfants, par M. Michel Zaffran, OMS.*

Annexe 5a

Reduire la mortalité infantile en vaccinant tous les enfants contre la rougeole

(Préparé par l'OMS et l'UNICEF)

1. L'ampleur du problème

Les enfants de moins de cinq ans représentent 30% de la charge de morbidité totale dans les pays pauvres¹. La rougeole est une des principales causes de mortalité infantile dans les pays en développement et est responsable d'environ 888 000 décès par an, soit environ 9% des décès d'enfants de moins de cinq ans dans les pays en développement.

La rougeole reste dans le monde la principale cause des décès évitables par une vaccination infantile. Elle représente 40% des quelque deux millions de morts dues à des maladies évitables par une vaccination infantile. En 1999, dans 15 pays (essentiellement d'Afrique sub-saharienne et d'Asie), plus de 50% des nouveaux-nés n'ont pas été protégés par le vaccin contre la rougeole.

La non-administration d'au moins une dose de vaccin contre la rougeole à tous les nouveaux-nés reste la raison principale du fort taux de morbidité et de mortalité de cette maladie. La vaccination contre la rougeole est l'une des interventions disponibles dont le rapport coût-efficacité est le meilleur.

2. Stratégies permettant de réduire durablement la mortalité due à la rougeole

Il est possible de réduire durablement la mortalité due à la rougeole en mettant en œuvre les stratégies suivantes:

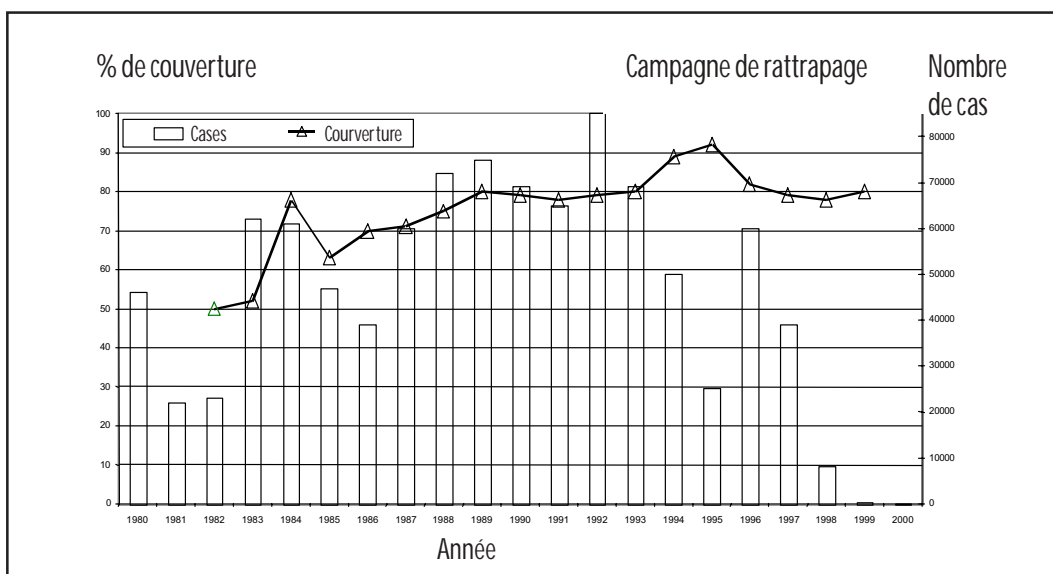
- 1) Couverture vaccinale systématique de plus de 90% (dans chaque district et au plan national) par au moins une dose de vaccin contre la rougeole administrée à l'âge de neuf mois ou peu après.
- 2) Veiller à dispenser une deuxième vaccination contre la rougeole à tous les enfants (par le biais de campagnes ou d'une vaccination systématique aidant à réduire la proportion de la population susceptible d'être contaminée au-dessous du seuil auquel la maladie reste endémique).
- 3) Création d'une surveillance efficace de la rougeole et du suivi de la couverture vaccinale.

En outre, des stratégies incluent la fourniture aux enfants de suppléments de vitamine A par le biais de contacts de vaccination et une gestion améliorée des cas de rougeole y compris des suppléments de vitamine A et le traitement approprié des complications. Ces stratégies ont été mises en œuvre avec succès dans un certain nombre de pays comme en attestent des informations épidémiologiques récentes (figure 1).

¹ EIP/OMS, sur la base d'estimations de 1999.

Un engagement à long terme est nécessaire pour atteindre et préserver l'objectif de réduction de la mortalité due à la rougeole. Afin d'obtenir un grand impact dans les quelques prochaines années, il est important de garantir que les 20² pays qui enregistrent 85% de la mortalité mondiale due à la rougeole aient les ressources pour mettre en œuvre, appliquer et surveiller un plan stratégique de trois à cinq ans pour atteindre et préserver les objectifs de réduction de la mortalité due à la rougeole.

Figure 1: Cas de rougeole signalés, Afrique australe, 1987-1999



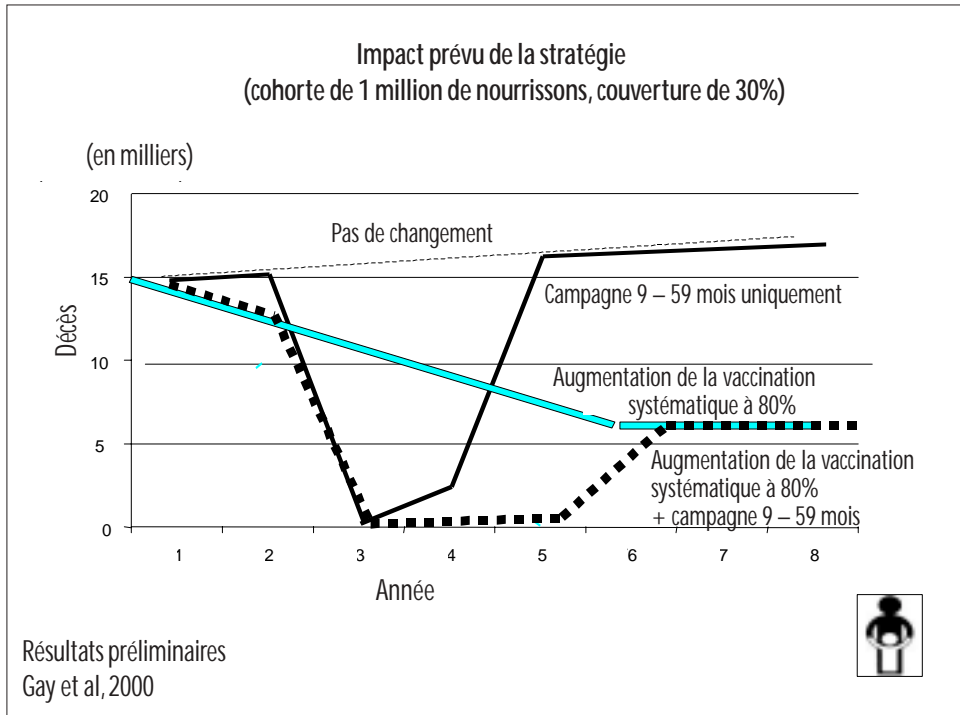
Des évaluations récentes de l'impact escompté de différentes stratégies visant à réduire la mortalité due à la rougeole ont mis en lumière l'importance d'accroître la couverture systématique anti-rougeole pour parvenir à une réduction durable de la mortalité due à la rougeole. En outre, ces évaluations ont révélé que les pays pourraient profiter plus tôt de la réduction des décès dus à la rougeole si des échelons de la couverture systématique anti-rougeole étaient combinés à des campagnes de masse à forte couverture conçues dans une approche épidémiologique. La réduction spectaculaire de la mortalité atteinte par une campagne anti-rougeole de masse isolée ne dure guère si elle ne s'accompagne pas d'améliorations de la couverture systématique (figure 2). Le but de GAVI consistant à garantir que 80% des pays en développement aient une couverture systématique d'au moins 80% dans tous les districts d'ici 2005 est une première étape essentielle vers la réduction de la charge de morbidité due à la rougeole. Mais même avec une couverture systématique de 80%, la rougeole restera une cause importante de morbidité et de mortalité.

En luttant de manière insuffisante contre la rougeole dans certains pays industrialisés (en Europe et au Japon), on laisse exister un immense réservoir mondial qui menace les efforts visant à juguler la maladie en Afrique et dans les autres pays du monde en développement. C'est pourquoi les efforts de lutte contre la rougeole dans ces pays doivent être renforcés pour améliorer l'immunité de la population et la surveillance de la maladie.

² Selon le modèle OMS/V&B: quatre pays (Inde, Nigéria, Ethiopie et RD Congo) contribuent à 50% de la mortalité mondiale estimée due à la rougeole. La liste *provisoire* de pays inclut: 1) Région africaine: Nigéria, Ethiopie, RD Congo, Niger, Tanzanie, Burkina Faso, Mali, Ouganda, Mozambique, Ghana; 2) Région méditerranéenne orientale: Afghanistan, Pakistan, Somalie, Soudan, Yémen; 3) Asie du Sud-est: Inde, Bangladesh, Indonésie, Myanmar

Figure 2: Efficacité de stratégies de réduction de la mortalité due à la rougeole

Un exemple illustratif envisage des options visant à améliorer la lutte contre la rougeole dans un pays en développement moyen ayant une couverture systématique de 30% de vaccination contre la rougeole et une cohorte de naissance initiale de 1.000.000. Sans amélioration du programme de vaccination, les décès dus à la rougeole augmenteraient progressivement de manière linéaire par rapport à l'augmentation de la population (figure 2). Une augmentation de la couverture systématique de 30% à 80% sur 5 ans entraîne une réduction durable de 65% des décès dus à la rougeole après l'année 5, mais empêche environ 30% des décès dans les 5 premières années.



Réaliser une campagne de vaccination de masse produit une réduction spectaculaire dans les décès, mais cet impact n'est pas durable sur une longue période si la couverture de la vaccination systématique demeure à 50%. La campagne de vaccination de masse, menée au début de la deuxième année, est supposée vacciner 90% du groupe d'âge cible, avec l'hypothèse pessimiste, mais très souvent réaliste, que les 10% non atteints par la campagne sont tous des enfants qui n'étaient pas vaccinés auparavant. Associer une amélioration de la couverture de la vaccination systématique avec une campagne de vaccination de masse produit un impact immédiat et une réduction durable des décès dus à la rougeole. L'interaction positive entre l'amélioration de la couverture de la vaccination systématique et la réalisation d'une campagne est également illustrée par l'accroissement dans la durée de l'impact temporel de la campagne, puisque le taux d'entrée d'enfants vulnérables dans la population est réduit par le taux de couverture de la vaccination systématique.

3. Conclusions

- La rougeole est la principale cause de maladies infantiles évitables par la vaccination. Cette charge de morbidité peut être évitée grâce aux vaccins et aux stratégies actuellement disponibles.
- Les efforts de GAVI visant à améliorer la performance des programmes de vaccination dans les pays en développement constitueront un premier pas essentiel vers la réduction de la mortalité due à la rougeole.
- Des efforts concertés sont requis tant pour remédier au défi spécifique de la réduction de la mortalité due à la rougeole, que pour développer des services de vaccination capables de soutenir des interventions efficaces. Des ressources supplémentaires seront requises pour aider les pays à relever ces défis.

4. Actions proposées à examiner par le Conseil d'administration de GAVI

Sur la base des informations ci-dessus, il est recommandé que le Conseil d'administration de GAVI:

- **Réaffirme** son objectif de réduire la mortalité due à la rougeole dans le sens indiqué plus haut: "Il est d'une grande priorité pour GAVI que la mortalité due à la rougeole (actuellement 900 000 décès d'enfants par an) soit réduite grâce à la vaccination de tous les enfants contre la rougeole"³;
- **Demande** au Groupe de travail de consulter les partenaires et de proposer des moyens d'intégrer la réduction durable de la mortalité due à la rougeole dans le plan de GAVI sur les objectifs stratégiques et le calendrier, et de présenter un plan d'ensemble (y compris une analyse coût-avantage des différentes stratégies) lors de la réunion de juin 2001 du Conseil d'administration.

³ GAVI, Vaccinez tous les enfants - stratégie de GAVI pour des services de vaccination durables, février 2000

Annexe 5b

Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite
(Dr Bruce Aylward, OMS)

Voir la version anglaise pour l'Annexe 5b.

Annexe 5c

Reduire la mortalité due à la rougeole – améliorer la survie des enfants

M. Michel Zaffran, OMS

Voir la version anglaise pour l'Annexe 5c.

Annexe 6

Document de discussion relatif au point 6 de l'ordre du jour: Secrétariat de GAVI

- **Secrétariat de GAVI: la première année (1999-2000)**

Ce document de discussion esquisse les principales activités du Secrétariat de GAVI à ce jour⁸ et comporte un rapport sur les dépenses, les perspectives financières pour 2000, les projections budgétaires et la situation des effectifs. Conformément aux *Principes directeurs de GAVI*, il incombe au Conseil d'administration de GAVI d'approuver le budget du Secrétariat.

⁸ A ce jour, au moment de la rédaction du présent texte, en novembre 2000.

Secrétariat de GAVI: la première année (1999-2000)

Au cours de l'année écoulée, les principales activités du Secrétariat de GAVI ont consisté à:

- 1) Faciliter le développement d'ensemble de l'Alliance, depuis sa création à Seattle en juillet 1999 jusqu'à la mise en place de politiques et de priorités aboutissant à une capacité de fonctionnement normale en 2000.
- 2) Coordonner les opérations de développement et de soutien du Conseil d'administration de GAVI, organiser quatre réunions (Davos, Oslo, New York et Noordwijk), et notamment préparer les documents et les procès-verbaux de ces réunions, organiser des téléconférences régulières du Conseil destinées à traiter de questions d'actualité.
- 3) Soutenir le Groupe de travail de GAVI; notamment en mettant sur pied des téléconférences hebdomadaires ainsi que cinq réunions en personne.
- 4) Travailler avec le Groupe de travail de GAVI et les partenaires à l'élaboration de critères pour l'évaluation de propositions des pays adressées au Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance; finaliser et réviser les directives et formulaires de demandes
- 6) Elaborer un processus d'examen des propositions des pays, collaborer avec le Groupe de travail de GAVI en vue d'identifier et de sélectionner les membres d'un comité d'étude indépendant, et organiser deux séances d'examen à Genève en juillet et en novembre 2000; gérer la promotion initiale du processus de proposition du Fonds mondial envers les pays et les agences partenaires, suivre le processus de demandes déposées par les pays.
- 6) Contribuer au fonctionnement des Groupes spéciaux de GAVI, notamment sur la recherche et le développement ainsi que sur les activités de plaidoyer.
- 7) Soutenir les efforts de collecte de fonds pour le Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance, rencontrer des députés au Congrès/des parlementaires/des responsables politiques et des représentants d'agences donatrices en Europe et aux Etats-Unis, obtenir un soutien international en faveur du Fonds mondial.
- 8) Travailler avec un rédacteur indépendant à l'élaboration, au lancement et à l'entretien d'un site Internet pour GAVI (www.vaccinealliance.org).
- 9) Collaborer avec un rédacteur indépendant à la création d'un nouveau bulletin électronique trimestriel, *Pleins feux sur la vaccination*, un périodique présentant la politique, la recherche et les actualités des questions et préoccupations de GAVI; trois numéros ont été publiés en 2000.

- 10) Organiser la première réunion des partenaires de GAVI à Noordwijk, Pays-Bas, en collaboration avec le gouvernement néerlandais.

Défis et priorités de GAVI: années deux et trois (2001-2002)

Au cours de la première année d'existence de l'Alliance, les principaux défis pour les partenaires de GAVI ont consisté à définir des politiques et à élaborer des structures. Dans la deuxième année, il s'agira essentiellement de concrétiser ces efforts et d'y donner suite, notamment eu égard au soutien que le Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance doit apporter aux pays. Outre le soutien des pays à la préparation de propositions pour le Fonds mondial, les partenaires de GAVI seront invités à fournir une assistance technique et à instaurer dans les pays déjà financés une capacité de renforcement de leurs services de vaccination et d'introduction de vaccins nouveaux et sous-utilisés.

En outre, les partenaires de GAVI devront réfléchir à la meilleure manière d'aider les pays connaissant des crises politiques ou des situations d'urgence complexes, telles qu'une guerre civile, à améliorer leurs programmes de vaccination. Les activités des Groupes spéciaux en rapport avec la durabilité financière et de direction, ainsi qu'avec le plaidoyer au niveau national, devraient jouer un rôle essentiel.

Les activités du Secrétariat de GAVI au cours de la deuxième et de la troisième années continueront à se concentrer sur la fourniture du soutien au Conseil d'administration, au Groupe de travail et aux Groupes spéciaux, ainsi que sur la facilitation de la communication entre les partenaires. Le Secrétariat se concentrera également sur la coordination des efforts de manière à ce que les pays reçoivent un soutien tout au long du processus de propositions – depuis le dépôt des propositions jusqu'à la vérification des données de couverture, les rapports d'avancement et les examens en profondeur.

Le tableau ci-dessous esquisse le calendrier d'activités principal requis pour soutenir les activités du Fonds mondial.

Tableau 1: Calendrier estimatif du soutien aux pays¹

Activités exigeant un soutien (consolidation d'informations incomplètes au 06.11.00)	Nombre de pays à soutenir				
	2000	2001	2002	2003	2004
A. Préparation de proposition de GAVI					
Evaluation EPI	8	2			
Elaboration d'un plan pluriannuel	13	3			
Elaboration d'un plan pour l'introduction de nouveaux vaccins	14	3			
Elaboration d'une proposition GAVI	4				
B. Nombre envisagé de propositions approuvées	27	27	12	8	
C. Suivi de la mise en œuvre					
Vérification des données (de l'an passé)		27	39	8	
Rapport initial		27	39	8	
Rapport d'avancement			27	39	8
Examen à moyen terme ou approfondi			27	39	8
Constitution de capacité pour la durabilité de direction et technique ²	• • •	—————			
Mise en œuvre d'un plan de financement durable ³	• • • • • • • • • •	—————			
¹ Projet préliminaire fondé sur des informations et des contacts disponibles avec un partenaire national GAVI dans 61 des 74 pays. ² A soutenir par les Groupes spéciaux sur la coordination dans les pays et sur la recherche et le développement. ³ A soutenir par le Groupe spécial sur le financement.					

Secrétariat de GAVI: dépenses 1999-2000 et budget 2001-2002

Conformément aux règles de l'organisation hôte de GAVI, l'UNICEF, le budget proposé pour GAVI couvrira deux années civiles, comme indiqué dans la figure ci-dessous ainsi que dans les tableaux suivants (2-5).

Figure 1: Situation des effectifs

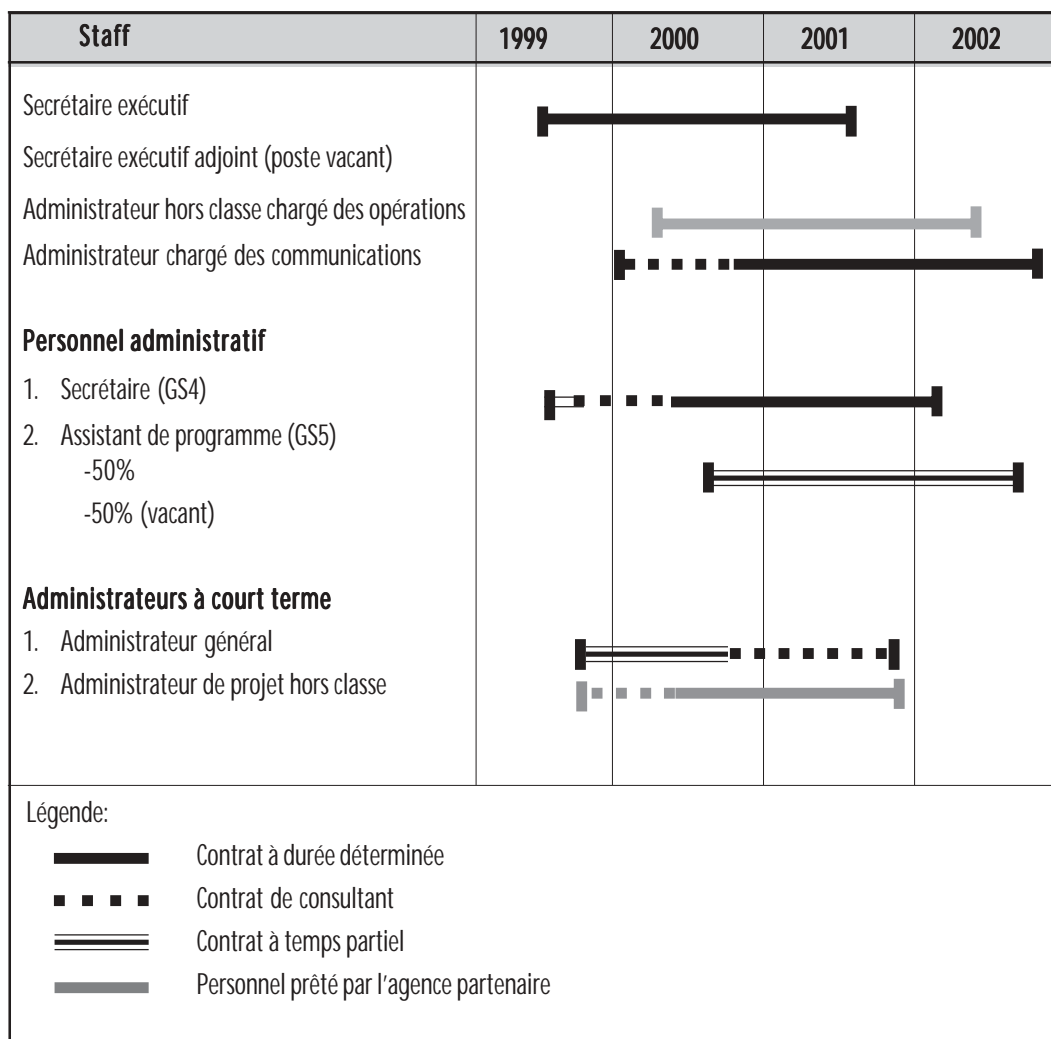


Tableau 2: Recettes et recettes projetées pour la période budgétaire du 1^{er} juillet 1999 au 31 décembre

Membre du Conseil d'administration de GAVI	1999	2000	Total	Payé ¹	A payer
1. UNICEF	150 000	300 000	450 000	170 000	280 000
2. Banque mondiale	150 000	300 000	450 000	300 000	150 000
3. OMS	150 000	300 000	450 000	300 000	150 000
4. Fondation Bill & Melinda Gates /PATH/CVP ²	150 000	300 000	450 000	450 000	0
5. OCDE 1 (Canada)	150 000	300 000	450 000	0	450 000
6. OCDE 2 (Pays-Bas)	—	300 000	300 000	0	300 000
7. OCDE 3 (à désigner)	—	—	—	—	0
8. Pays à faible revenu 1 (Bhoutan)	—	—	—	—	0
9. Pays à faible revenu 2 (à désigner)	—	—	—	—	0
10. Industrie de l'OCDE (IFPMA)	150 000	300 000	450 000	290 000	160 000
11. Industrie d'un pays en développement	—	—	—	—	0
12. Fondations (Rockefeller)	150 000	300 000	450 000	500 000	0
13. Recherche et développement (NIH)	150 000	300 000	450 000	0	450 000
14. Institution technique de santé (vacant)	—	—	—	—	0
15. ONG (actuellement CVP) ²	—	150 000	150 000	150 000	0
Total	1 200 000	2 850 000	4 050 000	2 160 000	1 940 000

¹ US\$ 1.870.000 ont été reçus au 30 septembre 2000
² Contribution payée intégralement au 30 juin 2001

Tableau 3: Analyse des dépenses par rapport au budget approuvé au 30 septembre 2000 – en US\$

Catégorie budgétaire	1999	2000	Total	Réquisitions ¹
Personnel IP	353 682	750 372	1 104 054	248 753,52
Personnel de soutien	48 022	99 915	147 937	54 000,00
Maintenance des équipements /frais d'exploitation	71 368	27 184	98 552	76 986,66
Voyages	50 000	100 000	150 000	192 876,67
Groupes spéciaux	300 000	750 000	1 050 000	643 198,56
Réunions et travail contractuel	200 000	400 000	600 000	536 692,97
Total	1 023 072	2 127 471	3 150 543	1 752 508,38

¹ Ce poste inclut des dépenses s'élevant à US\$ 1 415 935,03.

Tableau 4: Recettes projetées pour la période budgétaire
du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2002

Membre du Conseil d'administration de GAVI		2001	2002	Total
1.	UNICEF	300 000	300 000	600 000
2.	Banque mondiale	300 000	300 000	600 000
3.	OMS	300 000	300 000	600 000
4.	Fondation Bill & Melinda Gates	300 000	300 000	600 000
5.	OECD 1	300 000	300 000	600 000
6.	OECD 2	300 000	300 000	600 000
7.	OECD 3	300 000	300 000	600 000
8.	Pays à faible revenu 1	n/a	n/a	n/a
9.	Pays à faible revenu 2	n/a	n/a	n/a
10.	Industrie de l'OCDE	300 000	300 000	600 000
11.	Industrie de pays en développement	n/a	n/a	n/a
12.	Fondations	300 000	300 000	600 000
13.	Recherche et développement	300 000	300 000	600 000
14.	Institutions techniques de santé	300 000	300 000	600 000
15.	Organisations non gouvernementales	300 000	300 000	600 000
Total		3 600 000	3 600 000	7 200 000

Tableau 5: Dépenses proposées pour la période budgétaire
du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2002

Ligne budgétaire	2001	2002	Total	% par catégorie
1. Personnel et frais d'exploitation				
1.1 Administrateurs	607 304	634 424	1 241 728	17.25%
1.2 Personnel de soutien	143 356	149 134	292 490	4.06%
1.3 Administrateurs et consultants à court terme	445 840	464 942	910 782	12.65%
1.4 Frais d'exploitation (y compris équipement et maintenance.)	80 000	90 000	170 000	2.36%
1.5 Voyages	200 000	200 000	400 000	5.56%
2. Groupes spéciaux	600 000	300 000	900 000	12.50%
3. Réunions				
3.1 Examen des propositions des pays	270 000	180 000	450 000	6.25%
3.2 Vérifications	360 000	360 000	720 000	10.00%
3.3 Examens à moyen terme ¹		1 080 000	1 080 000	15.00%
3.4 Ateliers	100 000	120 000	220 000	3.06%
3.5 Réunion des partenaires		600 000	600 000	8.33%
3.6 Travail sous contrat y compris site Internet	100 000	115 000	215 000	2.99%
Total	2 906 500	4 293 500	7 200 000	100.00%
¹ 40K par examen risquent de ne pas être suffisants.				

Annexe 7

Documents de discussion relatifs à “d’autres questions”

L'annexe 7 comprend des documents produits uniquement pour information:

- **Annexe 7a: Politique du Conseil d'administration de GAVI relative aux vaccins disponibles en quantités limitées**

Ce document, produit par le Groupe de travail de GAVI, esquisse les principaux consensus atteints par le Conseil de GAVI lors de sa téléconférence du 4 octobre en ce qui concerne l'attribution de vaccins de combinaison rares.

- **Annexe 7b: Politique de GAVI relative aux dons en nature**

Annexe 7a

Politique du Conseil de GAVI relative aux vaccins disponibles en quantités limitées

Le Conseil de GAVI autorisera les pays à se procurer les vaccins anti-fièvre jaune, anti-hépatite B (Hep B) et anti-*Haemophilus influenzae* type B (Hib) par le biais du compte subsidiaire des vaccins nouveaux et sous-utilisés du Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance (le Fonds mondial).

La demande nationale précoce de vaccins par le biais du Fonds mondial a été énorme. A court terme (et jusqu'en 2003), l'offre de certains vaccins de combinaison ne répondra pas à la demande escomptée. Ce document esquisse le processus d'attribution de vaccins disponibles en quantités limitées.

1. Situation actuelle de l'offre de vaccins

A l'heure actuelle, le Conseil d'administration de GAVI reconnaît que l'offre de vaccins présente la situation suivante:

- **Vaccin contre la fièvre jaune:** A court terme, il pourrait y avoir des pénuries de vaccin contre la fièvre jaune dans certaines présentations.
- **Vaccin monovalent Hep B et Hib:** Il existe suffisamment de vaccins monovalents anti-hépatite B et anti-Hib pour répondre à la demande actuelle.
- **Combinaisons avec Hep B et/ou Hib:** L'offre de vaccins de combinaison avec l'hépatite B et/ou Hib offerts à l'UNICEF pour le Fonds mondial ne suffira pas pour répondre à la demande escomptée jusqu'en 2003.

2. Politiques de GAVI relatives à l'attribution de vaccins disponibles en quantités limitées

Les considérations ci-après régiront l'attribution de vaccins entre les pays. Ces considérations seront appliquées d'une manière cohérente avec les politiques précédemment établies de GAVI et du Fonds mondial.

2.1 Vaccin contre la fièvre jaune

Dans l'hypothèse d'une pénurie de certaines présentations du vaccin contre la fièvre jaune, la priorité d'introduction sera accordée en fonction du niveau de risque précisé au tableau 1.

3. Vaccins combinés

Des indications préliminaires issues du premier cycle d'achats et des données évolutives sur les pays indiquent que la demande de certains vaccins combinés, et notamment de DTC-Hep B, dépassera l'offre jusqu'en 2003.

Tableau 1: Pays prioritaires pour le vaccin contre la fièvre jaune

Groupe	Niveau de risque	Caractéristiques	Pays (par ordre de priorité) ¹
Groupe un	Risque le plus élevé	Epidémie importante et récente, nombre élevé de cas signalés, population dense, épidémies nombreuses.	Nigéria, Cameroun, Kenya, Libéria, Mali, Burkina Faso, Sénégal, Bénin, Ghana, Guinée, Côte d'Ivoire, Niger, Sierra Leone, Togo
Groupe deux	Risque moyen	Epidémie et/ou cas signalés dans le passé, incluant des pays qui ont déjà intégré la fièvre jaune dans les EPI de routine et ont une bonne couverture de la rougeole (par ordre de priorité)	Angola, Gabon, Mauritanie, République centrafricaine, Tchad, Congo, Guinée équatoriale, Ethiopie
Groupe trois	Risque faible	Pas d'épidémie signalée, du moins pas depuis 20 ans	Soudan, RD Congo, Erythrée, Rwanda, Burundi, Gambie, Guinée Bissau, Tanzanie, Ouganda, Cap Vert, Sao Tome, Somalie
¹ Des pays supplémentaires seront ajoutés; leurs noms seront fournis par l'Organisation pan-américaine de la santé.			

Le Conseil d'administration de GAVI a décidé que tous les vaccins combinés disponibles en quantités limitées seront fournis de la manière suivante:

- **Les pays ayant une couverture anti-DTC3 de 50%** auront la première priorité pour les vaccins combinés, si ces vaccins sont sollicités par leur gouvernement respectif, en collaboration avec les principaux partenaires du Comité de coordination inter-agences (CCI).
- **Les pays ayant une couverture anti-DTC3 de 51%** auront la deuxième priorité, ceux dont la couverture de DTC3 est de 52% auront la troisième priorité, et ainsi de suite (cf. tableau 2).
- La couverture sera fondée sur le DTC3 tel que signalé sur le formulaire de compte rendu conjoint OMS-UNICEF de 1999.
- Pour les 13 pays dont les propositions ont été approuvées en juillet 2000, les données de couverture anti-DTC3 seront extraites de leurs documents de propositions, traduisant l'aval des données signé par leur gouvernement et par leurs partenaires du CCI au niveau national.

En fournissant des vaccins combinés aux pays ayant des systèmes de vaccination plus faibles (tels que définis par le taux de couverture anti-DTC3), le Conseil d'administration de GAVI reconnaît que les pays ayant un système de vaccination faible sont ceux qui doivent surmonter les plus grandes difficultés au niveau des programmes et de la sécurité et qui présentent le moins de souplesse dans l'introduction de nouveaux vaccins. Le recours à des vaccins combinés allège autant que possible le fardeau de l'introduction de nouveaux vaccins et les défis des programmes, y compris la formation, les exigences supplémentaires en matière de chaîne du froid et de logistique. En outre, les vaccins administrés en combinaison exigent moins de piqûres par enfant, ce qui réduit d'autant le risque d'incidents lors de l'injection et accroît la sécurité.

En adoptant cette politique d'affectation de tous les vaccins disponibles en quantité limitée, le Conseil d'administration de GAVI affirme les points suivants:

- Une formulation ou présentation spécifique de vaccin ne sera introduite que lorsqu'elle existera en quantité suffisante pour répondre aux besoins totaux projetés du pays. Cet engagement inclut les pays qui décident d'introduire un nouveau vaccin dans le cadre d'un programme échelonné.
- Les pays à fortes cohortes de naissances (ceux qui réclameront de l'ordre de 50% des doses disponibles) seront vivement encouragés à introduire le vaccin monovalent. Le Fonds ne fournira pas de vaccins combinés à ces pays pour l'instant (par ex. sur la base de l'offre disponible de DTC-Hep B, le Fonds mondial ne sera pas en mesure de fournir ce vaccin au Pakistan et au Bangladesh à l'heure actuelle).
- Vu que l'introduction de vaccins monovalents posera des défis supplémentaires pour les systèmes de fourniture des vaccins, les pays qui introduisent des vaccins monovalents recevront priorité pour obtenir une formation et une assistance technique assurées avec le soutien du partenaire de GAVI.
- L'offre de vaccins combinés devrait s'accroître sensiblement à partir de 2004. Une offre supplémentaire sera accordée conformément à la politique de GAVI présentée ci-dessus. Les pays qui sont récemment devenus candidats à l'obtention du soutien à la vaccination de la part du Fonds mondial en accroissant leur taux de couverture national anti-DTCP3 jusqu'à au moins 50% seront inclus dans l'attribution de nouvelles fournitures. Le Conseil d'administration de GAVI examinera également la politique d'affectation des vaccins et les directives pour les pays dotés actuellement de grandes cohortes de naissances.

4. Calendrier d'introduction de vaccins combinés

Lorsqu'un pays est susceptible de retarder sensiblement l'introduction d'un vaccin combiné, au-delà de 2001 ou bien d'un moment où des vaccins combinés disponibles ne seraient pas utilisés efficacement, le Conseil d'administration de GAVI instruit la Division des approvisionnements de l'UNICEF de réaffecter les vaccins aux pays qui les demandent plus tôt, ce qui garantit que les ressources disponibles sont totalement utilisées.

Tableau 2: Priorité pour les vaccins combinés

Conformément à la politique du Conseil d'administration de GAVI, les pays présentant une couverture anti-DTC3 de 50% en 1999 et une cohorte de naissances n'exigeant pas de l'ordre de 50% des doses disponibles pour 2001, 2002 ni 2003, ont la priorité initiale pour les vaccins combinés, la disponibilité étant assurée en fonction de l'offre aux pays ayant une couverture plus élevée.

Pays	Couv. DTC3 1999 en %.	Pays	Couv. DTC3 1999 en %.
1. Ouganda	54	27. Guyane	83
2. Papouasie Nouvelle Guinée	56	28. Malawi	83
3. Lao RPD	56	29. Iles Salomon	86
4. Erythrée	56	30. Bolivie	87
5. Côte d'Ivoire	56	31. Gambie	87
6. Rwanda ¹	57	32. Corée, RDP	87
7. Madagascar	57	33. Arménie	88
8. Pakistan ²	59	34. Bhoutan	88
9. Sénégal	60	35. Soudan	88
10. Haïti	61	36. Nicaragua	90
11. Guinée-Bissau	63	37. Bosnie & Herzégovine	90
12. Burundi	63	38. Mongolie	90
13. Lesotho	64	39. Bénin	90
14. Kenya	64	40. Zambie	92
15. Cambodge	65	41. Azerbaïdjan	93
16. Bangladesh ²	69	42. Viet Nam	93
17. Yémen	72	43. Cuba	94
18. Sao Tomé	73	44. Tadjikistan (1998)	94
19. Mozambique	73	45. Honduras	95
20. Ghana	73	46. Moldova	97
21. Myanmar	75	47. Albanie	97
22. Comores	75	48. Turkménistan	99
23. Tanzanie	76	49. Kirgizstan	99
24. Népal	76	50. Sri Lanka	99
25. Géorgie	80	51. Ukraine	99
26. Zimbabwe	81	52. Ouzbékistan	99

¹ Eventuellement non applicable jusqu'en mai 2002.

² Cohorte de naissances exigeant environ 50% des doses disponibles et non applicable aux vaccins combinés disponibles en quantités limitées.

Tableau 3: Pays ne pouvant actuellement pas bénéficier du compte subsidiaire des vaccins nouveaux et sous-utilisés du Fonds Mondial, septembre 2000

Pays	Couv.DTC3 en % en 1999
1. Congo, République démocratique du	15
2. Somalie	18
3. Mauritanie	19
4. Niger	21
5. Nigéria (1998)	21
6. Ethiopie	21
7. Sierra Leone	22
8. Libéria	23
9. Djibouti	23
10. République centrafricaine	28
11. Congo, République du	29
12. Angola	29
13. Tchad	33
14. Afghanistan	37
15. Burkina Faso	37
16. Guinée	46
17. Togo	48
18. Cameroun	48
19. Mali	48

Annexe 7b

Politique de GAVI relative aux dons en nature

Un certain nombre de fabricants ont indiqué souhaiter faire don à GAVI de vaccins ainsi que de seringues auto-bloquantes et de boîtes de sécurité à “combiner” à ces seringues. Les directives proposées quant à une politique de GAVI en matière de dons sont les suivantes :

- Les vaccins, seringues auto-bloquantes et boîtes de sécurité BOX, peuvent être offerts gratuitement à la Division des approvisionnements de l'UNICEF dans le cadre d'un achat au nom de GAVI, à condition que d'autres fournitures du même type soient acquises à un prix fixe (appelées ci-après offres de “marchandises gratuites”). Le coût des quantités totales figurant dans l'offre sera pris comme le prix moyen pondéré par unité (coût total divisé par le total des unités reçues). Toutes les offres seront évaluées sur la base des règles de l'UNICEF en matière d'achats.
- Des dons autonomes de vaccins et de fournitures ci-dessus peuvent être effectués par le biais du Fonds mondial pour les vaccins de l'enfance, qui bénéficie d'un statut fiscal privilégié au titre de l'article 501(c)3 de la loi fiscale américaine.
- Les vaccins donnés seront envoyés aux pays qui ont été approuvés, par le biais du processus d'examen de GAVI, pour recevoir un soutien de la part du Fonds. L'affectation sera coordonnée avec l'attribution de vaccins achetés et de fournitures connexes.
- La participation active du producteur de vaccins sera fortement encouragée, en particulier dans les domaines de l'expédition, de la distribution, de la formation et de la constitution de capacités à l'utilisation sûre de vaccins. La Division des approvisionnements de l'UNICEF peut fournir des conseils sur des questions techniques, telles que l'étiquetage approprié, l'emballage de produits et les instructions d'expédition, ayant trait aux dons de vaccins et de matériels d'injection connexes.
- Tous les vaccins doivent être préqualifiés par l'OMS pour achat par les institutions des Nations Unies; toutes les seringues auto-bloquantes et les boîtes de sécurité doivent répondre aux spécifications de l'OMS.
- Les dons en nature à GAVI, décrits ci-dessus, sont destinés aux vaccins nouveaux et sous-utilisés. Actuellement, il s'agit des vaccins anti-Hib, anti-hépatite B et anti-fièvre jaune ainsi que de vaccins combinés ou d'antigènes.

Annexe 8

Liste des participants à la Quatrième réunion du Conseil d'administration de GAVI, novembre 2000

Membres du Conseil d'administration de GAVI

1. Hôte: **Dr Els Borst-Eilers**, Vice-Premier Ministre et Ministre de la Santé, du bien-être et des sports, Pays-Bas
2. Présidente: **Dr Gro Harlem Brundtland**, Directeur général de l'OMS, et Présidente de GAVI, Genève
3. **M. David Alnwick**, UNICEF, New York, USA
4. **M. Jean-Jacques Bertrand**, Aventis Pasteur, Paris, France
5. **Dr Yves Bergevin**, CIDA, Canada
6. **Dr Tim Evans**, Fondation Rockefeller, New York USA
7. **M. William Gates Sr.**, Fondation Bill & Melinda Gates, Seattle, USA
8. **Dr Mark Kane**, Programme Bill & Melinda Gates de vaccins pour les enfants, Seattle, USA
9. **Dr John LaMontagne**, NIH, Bethesda, USA
10. **M. Chris Lovelace**, Banque mondiale, Washington, USA
11. **Dr Lyonpo Sangay Ngedup**, Ministère de la Santé et de l'éducation, Thimphu, Bhoutan
12. **M. André Roberfroid**, UNICEF, New York, USA
13. **Dr Lomamy Shodu**, Ministère de la Santé des enfants, Harare, Zimbabwe
14. **Dr Yasuhiro Suzuki**, OMS, Genève, Suisse

Groupe de travail de GAVI

15. **Mme Amie Batson**, Banque mondiale, Washington, USA
16. **Dr Tore Godal**, GAVI, Genève, Suisse
17. **Mme Jackie Keith**, Wyeth-Ayerst Labs, Pennsylvania, USA
18. **Dr Steve Landry**, USAID, Washington, USA
19. **Dr Myron Mike Levine**, Université du Maryland, Baltimore, USA
20. **M. Jacques-François Martin**, Président, Le Fonds, Lyon, France
21. **Dr Suomi Sakai**, UNICEF, New York, USA
22. **M. Michel Zaffran**, OMS Genève, Suisse

Observateurs

23. **M. Bruce Aylward**, OMS, Genève, Suisse
24. **M. Christian Falkowski**, Commission européenne, Belgique
25. **Prof. Jan Holmgren**, Université de Goteborg, Suède
26. **M. Steve Jarrett**, UNICEF, New York, USA

27. **M. Charles Lyons**, United States Fund for UNICEF, Boston, USA
28. **Dr Julian Lob-Levyt**, DFID, Royaume-Uni
29. **Dr Bjorn Melgaard**, OMS, Genève, Suisse
30. **Dr Sigrun Mogedal**, Secrétaire d'Etat, Oslo, Norvège
31. **M. Terry Peel**, Edington, Peel & Associates, Washington, USA
32. **Dr Gordon Perkin**, Fondations Gates, Seattle, USA
33. **Dr Peter Wilson** (consultant), Royaume-Uni
34. **Dr David Nabarro**, OMS, Genève, Suisse

Secrétariat de GAVI

35. **M. Umberto Cancellieri**
36. **Mme Lisa Jacobs**
37. **Dr Ivone Rizzo**
38. **M. Bo Stenson**

Pays-Bas

39. **Professor Kees Lucas**
40. **Mme Monique Middelhoff**, Ministère de la Santé
41. **M. Jacob Waslander**, Mission permanente des Pays-Bas, Genève

Original: anglais
Imprimé en janvier 2001

Pour de plus amples informations,
et/ou se procurer des exemplaires du présent document,
s'adresser au :

Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination
c/o UNICEF
Palais des Nations
CH 1211 Genève 10
Suisse

Tél: +41 22 909 5019
Fax: +41 22 909 5931
E-mail: gavi@unicef.org
www.vaccinealliance.org

Imprimé: février, 2002