



WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

14 MARCH 1997 • 72nd YEAR

72^e ANNÉE • 14 MARS 1997

Vaccine Research and Development

New strategies for accelerating *Shigella* vaccine development

At the end of 1996, a meeting was organized at WHO, Geneva by the Steering Committee on Diarrhoeal Disease Vaccines (Global Programme for Vaccines and Immunization), which has placed *Shigella* vaccine development first in line of its priorities. The aim of the meeting was to accelerate the development of this vaccine, bringing together vaccine manufacturers and researchers from developing and developed countries, drug regulatory agencies, and representatives from the Expanded Programme on Immunization (EPI) and the Division of Emerging and other Communicable Diseases Surveillance and Control (EMC). The expected outcome was to get a consensus for planning future activities and to design a common strategy. Presentations of the epidemiology and disease burden of shigellosis were followed by a review of the currently developed candidate vaccines and perspectives from industry, regulatory agencies, the EPI and EMC. This report presents an update on research for *Shigella* vaccine development and the recommendations of the meeting.

Background on shigellosis

Shigellosis causes about 600 000 deaths every year globally. The increasing number of infected persons in some areas of the world, in addition to the emergence of strains resistant to multiple antibiotics, stresses the need for an effective vaccine. In developing countries, the major burden of *Shigella* infection is among children 1-4 years of age, but during *Shigella dysenteriae* type 1 epidemics all age groups are affected. Various surveys carried out in treatment centres show that *Shigella* is associated with 5%-15% of cases of diarrhoea and 30%-50% of cases of dysentery. *S. flexneri* serotypes (serotype 2a is the most common) predominate as agents of endemic shigellosis. *S. dysenteriae* 1 (Shiga bacillus) has been an important cause of epidemic

Recherche et développement en matière de vaccins

Nouvelles stratégies en vue d'accélérer le développement d'un vaccin anti-*Shigella*

Une réunion a été organisée fin 1996 à l'OMS, Genève, par le Comité d'orientation sur les vaccins contre les maladies diarrhéiques (programme mondial des vaccins et vaccinations), qui a placé au premier rang de ses priorités le développement d'un vaccin anti-*Shigella*. La réunion avait pour but de chercher des moyens d'accélérer le développement d'un tel vaccin, et rassemblait des fabricants et des chercheurs de pays développés et en développement, des représentants des organismes de réglementation pharmaceutique, et des représentants du programme élargi de vaccination (PEV) et de la division des maladies émergentes et autres maladies transmissibles – surveillance et lutte (EMC). Le but était de parvenir à un consensus en vue de la planification des activités futures, et d'élaborer une stratégie commune. Des exposés sur l'épidémiologie et la charge de morbidité de la shigellose ont été suivis d'un examen des candidats vaccins en cours de développement, et des perspectives présentées par l'industrie, les organismes de réglementation, le PEV et EMC. Ce rapport fait le point sur la recherche en matière de développement de vaccins anti-*Shigella* et résume les recommandations de la réunion.

Situation de la shigellose

La shigellose provoque dans le monde environ 600 000 décès par an. L'augmentation du nombre de personnes infectées dans certaines régions, s'ajoutant à l'émergence de souches multirésistantes aux antibiotiques, montre bien la nécessité d'un vaccin efficace. Dans les pays en développement, la shigellose touche principalement les enfants de 1 à 4 ans, mais lors des épidémies dues à *Shigella dysenteriae* type 1, tous les groupes d'âge sont atteints. Diverses enquêtes réalisées dans les centres de soins montrent que les *Shigella* sont associées à 5%-15% des cas de diarrhée et à 30%-50% des cas de dysenterie. La shigellose endémique est principalement due à divers sérotypes de *S. flexneri* (le plus courant étant le sérotype 2a). *S. dysenteriae* 1 (bacille de Shiga) est depuis les années 60 une cause importante de dysenterie épidémique en

CONTENTS

Vaccine Research and Development – New strategies for accelerating <i>Shigella</i> vaccine development	73
Meningitis in Africa – Epidemic situation, January-March 1997	79
Influenza	80
Yellow fever, Bolivia	80
Diseases subject to the Regulations	80

SOMMAIRE

Recherche et développement en matière de vaccins – Nouvelles stratégies en vue d'accélérer le développement d'un vaccin anti- <i>Shigella</i>	73
La méningite en Afrique – Situation épidémique, janvier-mars 1997	79
Grippe	80
Fièvre jaune, Bolivie	80
Maladies soumises au Règlement	80

dysentery in Latin America, Asia, and Africa since the 1960s. Epidemics are characterized by severe clinical disease, high case fatality, person-to-person spread and multiple antibiotic resistance. *Shigella* dysentery in the 1990s has a propensity to affect highly disadvantaged populations, including refugees in camps, where these epidemics can constitute an important problem. In Africa, 15 countries are affected by *Shigella* outbreaks, with an attack rate of 30% in the population as a whole, and 50% in infants under 5 years of age. *Shigella* also persists as a public health problem in several sub-populations in industrialized countries, including children in day-care centres, individuals in custodial institutions, migrant workers, selected groups of American Indians in reservations, and travellers to developing countries.

The need for a vaccine against shigellosis is obvious in view of *Shigella*'s repeatedly demonstrated tendency to acquire antibiotic resistance. In the 1940s, *Shigella* acquired resistance to sulfa drugs, in the 1950s to tetracycline and chloramphenicol, in the 1970s to ampicillin, and in the late 1980s to trimethoprim-sulfamethoxazole.

Candidate vaccines under development

The primary role of a *Shigella* vaccine would be to protect against clinical disease. An additional benefit would be to interfere with infection and colonization. Both parenteral conjugate vaccines and live and non-living attenuated strains administered by a mucosal route might diminish intestinal colonization by *Shigella*.

The most important *Shigella* strains to be targeted for vaccine development are *S. flexneri* 2a, *S. dysenteriae* 1, and *S. sonnei*. However, the possible emergence of new serotypes has been emphasized. The emergence of *S. flexneri* serotypes 1, 3 and 6 has been observed in various countries. In addition, improved sanitation and socio-economic development in several emerging economies have been accompanied by a switch towards a predominance of *S. sonnei*.

Live attenuated strains

Two prototype attenuated vaccine strains of *S. flexneri* 2a and *S. dysenteriae* 1 have been developed in the United States of America (Baltimore). The 2 strains are safe, highly immunogenic in stimulating secretory IgA (sIgA) antibodies and protective in the guinea-pig challenge model (Sereny test). Preliminary phase I clinical trials with one of these strains have recently begun.

Another attenuated mutant *S. flexneri* 2a vaccine strain has been developed in France (Paris). It resulted in a double attenuation of its capacity to move intra- and inter-cellularly and of its survival within tissues. After being tested in macaque monkeys and shown to be protective in 75% of vaccinated animals, double-blind, placebo-controlled studies on the safety and the immunogenicity of this candidate vaccine were recently conducted in volunteers in the United States. The dose used was shown to be safe and immunogenic. Volunteers had high levels of circulating antibody-secreting cells, similar to those observed in clinical shigellosis. These encouraging results supported an expanded phase I study initiated in July 1996 and which is currently ongoing.

Other candidate vaccines have been developed in Sweden (Stockholm), based on the auxotrophic mutant of *S. flexneri* Y strain, which were well tolerated and highly

Amérique latine, en Asie et en Afrique. Les épidémies de dysenterie bacillaire se caractérisent par la gravité de la maladie et son taux élevé de létalité, par sa transmission interhumaine et par une antibiorésistance multiple. Dans les années 90, la dysenterie à *Shigella* tend à frapper les populations gravement défavorisées, comme les camps de réfugiés, où les épidémies posent un problème aigu. En Afrique, 15 pays connaissent des flambées de shigellose qui touchent 30% de la population et 50% des enfants de moins de 5 ans. La maladie pose également un problème de santé publique persistant dans certaines sous-populations des pays industrialisés, comme les enfants fréquentant les crèches, les populations carcérales, les travailleurs migrants, certains groupes d'Indiens d'Amérique vivant dans des réserves, et les voyageurs qui se rendent dans des pays en développement.

Il est d'autant plus nécessaire de disposer d'un vaccin contre la shigellose que *Shigella* présente une tendance marquée à résister aux antibiotiques. Dans les années 40, ce micro-organisme a acquis une résistance aux sulfamides, dans les années 50 à la tétracycline et au chloramphénicol, dans les années 70 à l'ampicilline, et à la fin des années 80 au triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Candidats vaccins en cours de développement

Un vaccin anti-*Shigella* aurait pour rôle essentiel de protéger contre la shigellose clinique. Il permettrait également de combattre l'infection et la colonisation. Des vaccins conjugués administrés par voie parentérale et des vaccins constitués de souches vivantes atténuées ou de sous-unités, administrés par voie orale ou nasale, permettraient de réduire la colonisation de l'intestin par *Shigella*.

Les principales souches qui devraient constituer la cible des vaccins sont *S. flexneri* 2a, *S. dysenteriae* 1 et *S. sonnei*. Cependant, la possibilité d'une émergence de nouveaux sérotypes a été soulignée. L'émergence des sérotypes 1, 3 et 6 de *S. flexneri* a été observée dans divers pays. De plus, l'amélioration des conditions sanitaires et le développement socio-économique dans plusieurs pays émergents se sont accompagnés d'un glissement vers une prédominance de *S. sonnei*.

Souches vivantes atténuées

Deux prototypes de souches vaccinales atténuées de *S. flexneri* 2a et de *S. dysenteriae* 1 ont été mis au point aux Etats-Unis d'Amérique (Baltimore). Ces 2 souches sont sans danger, fortement immunogènes grâce à la stimulation des anticorps sécrétoires appartenant à la classe des IgA (sIgA) et protectrices dans le modèle cobaye (test de Sérény). Des essais cliniques préliminaires de phase I ont récemment débuté avec une de ces souches.

Une autre souche vaccinale mutante atténuée de *S. flexneri* 2a a été développée en France (Paris). Cette souche est doublement atténuée, au niveau de sa capacité de déplacement intra- et inter-cellulaire, et au niveau de sa survie intratissulaire. Après une expérimentation chez le macaque, avec un taux de protection de 75% chez les animaux vaccinés, des études en double aveugle contre placebo portant sur l'innocuité et l'immunogénicité de ce candidat vaccin ont été récemment réalisées aux Etats-Unis chez des volontaires. La dose utilisée s'est révélée immunogène et sans danger. On a trouvé chez les volontaires des taux élevés de cellules sécrétrices d'anticorps, analogues à ceux observés dans la shigellose clinique. Ces résultats encourageants ont conduit à lancer en juillet 1996 une étude élargie de phase I, actuellement en cours.

D'autres candidats vaccins ont été développés en Suède (Stockholm) à partir d'une souche mutante auxotrophe de *S. flexneri* Y, bien tolérée et hautement protectrice chez le singe. Ils

protective in monkeys. They elicited species-specific antibody responses directed not only against serotype Y, but also against serotypes 1b and 2a, leading to cross-protection. In a safety and immunogenicity trial in Swedish volunteers, they were shown to be safe and to elicit significant anti-LPS (lypopolysaccharide) peripheral and secretory antibody responses, and significant increases in anti-LPS-specific peripheral antibody-secreting cells. Similar results were obtained when the vaccine was tested in an endemic area in Viet Nam where volunteers received a single oral dose of these live-attenuated bacteria. The advantages of a *Shigella* vaccine based on serotype Y include possible cross-protection as well as a possible widened spectrum of protection via conversion to the other serotypes by phage transduction. Protection elicited by these different strains remains to be tested in humans.

Another approach, based on expression of LPS in a live attenuated vector, is under development in Mexico. To develop a candidate vaccine against *S. dysenteriae* 1, gene clusters, which code for *S. dysenteriae* 1 O-antigen biosynthesis have been manipulated and introduced in the vector. The resulting vaccine is able to express O-antigen producing a good level of protective antibodies in animal models and yielding 47% full protection and 53% partial protection (later onset of disease and/or less severe symptoms) against challenge with the wild-type strain. A derivative of the previous strain which expresses the Shiga toxin B-subunit-HlyA fusion and the O-antigen of *S. dysenteriae* 1 was also constructed. Immunogenicity and safety should be further assessed in human volunteers.

A similar approach has been taken in Switzerland. In this case, the strains used as a carrier for the expression of O-antigen were 2 already licensed vaccine strains. A first-generation cholera vaccine vector-based strain, named CH3, that expresses both host-encoded (Inaba) and heterologous (*S. sonnei*) O-serotype (bivalent strain) showed weak but significant immunogenicity in human volunteers. A clinical trial is planned for the end of 1997 with 1 or 2 strains selected for properties that should ensure optimal survival of the vaccines in the gastrointestinal tract. Using the same approach, a candidate *S. dysenteriae* type 1 vaccine strain has also been constructed.

Subunit vaccines

Conjugate vaccines

An evaluation of a *S. sonnei*-rEPA (recombinant exoprotein A) and *S. flexneri* 2a-rEPA parenteral conjugate vaccines has been conducted in Israel. A phase II (double-blind, randomized vaccine controlled study) performed in 192 volunteers revealed that the vaccines were safe and highly immunogenic. Four years after a single dose of the *S. sonnei* conjugate, 50% of the vaccinees still had significantly higher levels of anti-LPS antibodies compared with the pre-vaccination stage. The protective efficacy of a single injection of the *S. sonnei* conjugate has been further evaluated among Israeli military recruits naturally exposed to *Shigella* during their training cycles under field conditions. During outbreaks of *S. sonnei* infection which occurred among volunteers 71-155 days after immunization, the *S. sonnei* conjugate showed 74% protective efficacy. The data indicate that a single injection of the *S. sonnei* conjugate may confer type-specific protection against shigellosis caused by *S. sonnei*.

ont suscité des réponses en anticorps spécifiques d'espèce dirigées non seulement contre le sérotype Y, mais également contre les sérotypes 1b et 2a, ce qui permet d'obtenir une protection croisée. Lors d'une étude d'innocuité et d'immunogénicité chez des volontaires suédois, il a été démontré que ces vaccins étaient sans danger et qu'ils suscitaient des réponses importantes en anticorps sécrétoires périphériques anti-LPS (lypopolysaccharide), ainsi qu'une augmentation significative du nombre de cellules sécrétrices d'anticorps périphériques anti-LPS spécifiques. Des résultats analogues ont été obtenus lors de l'essai du vaccin chez des volontaires dans une zone d'endémie du Viet Nam, comportant l'administration d'une dose orale unique de vaccin vivant atténué. Un vaccin anti-*Shigella* basé sur le sérotype Y présente l'avantage d'offrir une éventuelle protection croisée et un spectre plus large de protection contre les autres sérotypes grâce à une conversion par transduction de phages. Le pouvoir protecteur de ces différentes souches vaccinales doit encore être expérimenté chez l'homme.

Une autre approche, fondée sur l'expression du LPS dans un vecteur vivant atténué, est à l'étude au Mexique. Pour préparer un candidat vaccin contre *S. dysenteriae* 1, on a modifié et introduit dans le vecteur des séquences de gènes qui codent la biosynthèse de l'antigène O de *S. dysenteriae* 1. Le vaccin obtenu est capable d'exprimer l'antigène O et de susciter un taux satisfaisant d'anticorps protecteurs dans des modèles animaux, la protection totale contre la souche de type sauvage étant de 47% et la protection partielle (début plus tardif de la maladie et/ou symptômes moins graves) de 53%. Un dérivé de la souche précédente, capable d'exprimer l'antigène O de *S. dysenteriae* 1 et la protéine de fusion sous-unité toxine B de *Shigella*-HlyA, a également été obtenu. Son immunogénicité et son innocuité devront encore faire l'objet d'études chez des volontaires.

Une approche similaire a été adoptée en Suisse. Dans ce cas, les souches utilisées comme vecteurs d'expression de l'antigène O étaient des souches vaccinales déjà homologuées. Une souche vaccinale bivalente de première génération basée sur un vecteur constitué de vaccin anticholérique, nommée CH3, qui exprime à la fois le sérotype O codé par l'hôte (Inaba) et le sérotype O hétérologue (*S. sonnei*), a présenté une immunogénicité faible mais significative chez des volontaires. Un essai clinique est prévu pour la fin 1997 avec 1 ou 2 souches choisies en fonction de propriétés assurant une survie optimale du vaccin dans les voies digestives. Une souche vaccinale expérimentale de *S. dysenteriae* type 1 a également été construite selon la même approche.

Vaccins sous-unités

Vaccins conjugués

Une évaluation de vaccins conjugués pour la voie parentérale, un vaccin *S. sonnei*-rEPA (exoprotéine A recombinante) et un vaccin *S. flexneri* 2a-rEPA, a été réalisée en Israël. Un essai de phase II (étude randomisée contrôlée en double aveugle) réalisé sur 192 volontaires a montré que ces vaccins étaient sans danger et fortement immunogènes. Quatre ans après l'administration d'une dose unique du conjugué *S. sonnei*, 50 % des sujets vaccinés étaient encore porteurs de taux élevés d'anticorps anti-LPS par rapport aux taux prévacinaux. L'efficacité protectrice d'une injection unique du conjugué *S. sonnei* a été de nouveau évaluée chez des recrues israéliennes naturellement exposées à *Shigella* au cours de leur entraînement. Pendant les flambées d'infections à *S. sonnei* qui ont touché ces volontaires 71 à 155 jours après la vaccination, le conjugué *S. sonnei* a montré une efficacité protectrice de 74%. D'après les données, une injection unique de ce conjugué peut conférer une protection spécifique de type contre la shigellose due à *S. sonnei*.

Proteosome vaccines

Proteosomes are multimolecular vesicles formed from *Neisseria* outer membrane proteins that are used as mucosal vaccines to induce systemic and mucosal immune responses. After nasal or oral immunization in mice or guinea pigs with *S. flexneri* or *S. sonnei* proteosomes, high levels of antibodies against LPS are induced in intestinal and lung secretions as well as in serum. Homologous protection occurred in the guinea-pig model as well as in the lethal pneumonia model in mice. Monkey studies showed that intratracheal administration was more efficient than nasal spray, and nasal spray more efficient than oral delivery. Good manufacturing practice (GMP) production of *S. sonnei* and *S. flexneri* vaccines has yielded candidate vaccines for human clinical trials. The initial phase I trial of the proteosome *S. sonnei* vaccine, a dose-escalating study, showed a dose-dependent immune response after 2 intranasal spray administrations, whereas oral immunization gave only minimal antibody-secreting cell responses. A phase I trial of *S. flexneri* 2a proteosome vaccine is planned, as well as expanded nasal or nasal-oral combination prime and boost studies.

Shigella nucleoprotein (ribosomal) vaccine

This approach has been taken in the United States (Washington, DC). Parenteral vaccination with the non-covalent complexes of O-polysaccharide and ribosomal particles from *Shigella* induces an intense systemic O-antibody response in experimental animals. It also elicits a significant response of the secretory immune system with IgA antibodies appearing in tears, milk (guinea pigs), bile (rats) and saliva (monkeys). One subcutaneous injection of the vaccine protects 70%-90% of animals from the challenge with homologous *Shigella* in the guinea-pig model. A similar level of protection is found in intranasally challenged mice, and in orally challenged monkeys. Ribosomes of heterologous origin are not protective. Lyophilized *Shigella* ribosomal vaccine is very stable and can be produced at low cost. A GMP protocol for vaccine production on a large scale is now under development.

Recommendations

Based on the data presented and on discussions, a consensus was reached on several major points that should be taken into account for accelerating *Shigella* vaccine development.

Disease burden and need of a vaccine

Shigella is not only a problem for developing countries, but infection rates have also increased in industrialized countries, where antibiotic multiresistance is increasing. *S. dysenteriae* 1 epidemics still occur and are an acute problem in refugee situations. A general consensus of the meeting was that development and availability of *Shigella* vaccines should be a major public health priority. Because industrialized and developing countries have different dominant serotypes, different vaccines (or components) may need to be developed to cover strains in different geographical areas. A special emphasis was placed on the need for development of a vaccine against *S. dysenteriae* type 1.

Vaccins à base de protéosomes

Les protéosomes sont des vésicules multimoléculaires constituées de protéines de la membrane externe de *Neisseria*, utilisées comme vaccins pour la voie orale ou nasale en vue d'induire des réponses immunitaires systémiques et au niveau des muqueuses. Après vaccination de souris ou de cobayes par voie nasale ou orale avec des protéosomes de *S. flexneri* ou *S. sonnei*, des taux élevés d'anticorps anti-LPS ont été observés dans les sécrétions intestinales et pulmonaires et dans le sérum. Une protection homologue a été observée dans le modèle cobaye et dans le modèle de pneumonie létale chez la souris. Les études chez le singe ont montré que l'administration intratrachéale était plus efficace que la voie nasale, et cette dernière plus efficace que la voie orale. La production de vaccins à base de *S. sonnei* et *S. flexneri* en suivant les bonnes pratiques de fabrication a permis d'obtenir des candidats vaccins utilisables pour des essais cliniques chez l'homme. L'essai initial de phase I du vaccin à base de protéosomes de *S. sonnei*, comportant l'administration de doses progressivement croissantes, a mis en évidence une réponse immunitaire dose-dépendante après 2 administrations par pulvérisation intranasale, tandis que l'administration par voie orale n'a donné que des réponses très faibles en cellules sécrétrices d'anticorps. Un essai de phase I portant sur un vaccin à base de protéosomes de *S. flexneri* 2a est prévu ainsi que des études élargies portant sur une primovaccination et des rappels par voie nasale ou par une association de la voie nasale et de la voie orale.

Vaccins à base de nucléoprotéines (ribosomes) de Shigella

Cette approche a été adoptée aux Etats-Unis (Washington, DC). La vaccination par voie parentérale au moyen de complexes non covalents de polysaccharide O et de particules ribosomales de *Shigella* induit une forte réponse systémique en anticorps anti-O chez l'animal. Elle produit également une réponse significative du système immunitaire sécrétoire, avec apparition d'IgA dans les larmes, le lait (cobaye), la bile (rat) et la salive (singe). Une injection sous-cutanée du vaccin protège 70% à 90% des animaux contre une épreuve virulente par des *Shigella* homologues dans le modèle cobaye. Un taux analogue de protection est observé chez des souris soumises à une épreuve virulente par voie intranasale, et chez des singes par voie orale. Les ribosomes d'origine hétérologue ne sont pas protecteurs. Le vaccin lyophilisé à base de ribosomes de *Shigella* est très stable et peut être produit à coût modique. Un protocole de production du vaccin à grande échelle selon les bonnes pratiques de fabrication est en préparation.

Recommandations

L'examen des données présentées a conduit à un consensus sur plusieurs points essentiels qui devront être pris en considération en vue d'accélérer le développement des vaccins anti-*Shigella*.

Charge de morbidité et nécessité d'un vaccin

La shigellose pose un problème de santé publique non seulement dans les pays en développement, mais les taux d'infection augmentent également dans les pays industrialisés où la multirésistance aux antibiotiques est en hausse. Les épidémies d'infection à *S. dysenteriae* 1 continuent de sévir, notamment dans les camps de réfugiés où elles posent un problème de santé aigu. La réunion a convenu par consensus que le développement et la mise sur le marché de vaccins anti-*Shigella* devaient figurer parmi les grandes priorités de santé publique. Comme les sérotypes dominants ne sont pas les mêmes dans les pays industrialisés et dans les pays en développement, il peut être nécessaire de mettre au point différents vaccins (ou constituants de vaccin) selon la région concernée. Les participants ont particulièrement insisté sur la nécessité de mettre au point un vaccin contre *S. dysenteriae* type 1.

Epidemiological situation

Although many epidemiological data are available, more work is needed to establish the incidence, prevalence, disease burden and serotype distribution of shigellosis in many areas of the world so that country, regional, and global estimates can be made. Manufacturers need these data, which may be difficult for them to obtain directly. These data will also be necessary to plan phase III clinical trials. The potential areas to be selected for these trials should ideally meet the following requirements: a stable population, a well-functioning health care delivery system and suitable laboratories for conducting microbiological evaluation. The need for a monograph summarizing available epidemiological data was stressed; this will be produced under the auspices of the Steering Committee.

Vaccine strategies

It was recommended that all the different vaccine approaches developed so far should continue to be evaluated. There are no data to suggest that any of them should be stopped because of its ineffectiveness. In any case, the efficacy of a candidate vaccine directed against one of the major serotypes should be demonstrated. The development of a trivalent vaccine directed against the 3 major strains responsible for the disease (*S. flexneri* 2a, *S. dysenteriae* 1 and *S. sonnei*) would then be undertaken. Priority should be given to the development of a *S. dysenteriae* 1 vaccine. Special note should be made of the ethical problem related to the evaluation of the protective efficacy of such a candidate vaccine, since this type of vaccine cannot be evaluated in many volunteers challenged with a virulent strain expressing the toxin.

Features for an ideal vaccine

An ideal vaccine should be easy to administer, preferably orally, although parenteral vaccines should not be discarded if all the following requirements are met: well-tolerated, able to induce a high-level, long-term protection after a single dose; multivalent, directed against the most representative *Shigella* serotypes causing endemic and epidemic infections; and easy to manufacture.

Assessment of safety, immunogenicity, and efficacy of candidate vaccines

A consensus was reached concerning the use of the macaque monkey for vaccine evaluation as a prerequisite for phase I trial in humans. As this model is irrelevant for assessing the safety of a vaccine, especially live-attenuated strains, and because of its cost, it will not be systematically used, and therefore will not be requested by regulatory agencies if convincing data are obtained from other animal model studies. However, it can be used to assess new immunization strategies such as intranasal administration. The question that remains to be solved is whether or not the other animal models available could be considered as having a predictive value for humans. The use of the animal model should be decided by the investigators directly concerned. However, it has been suggested to use the guinea-pig keratoconjunctivitis model primarily for assessment of safety and immunogenicity. It has also been proposed that physiological assays should be standardized in terms of: (i) timing of the immunization protocol and

Situation épidémiologique

Bien qu'on dispose de nombreuses données épidémiologiques, il reste beaucoup à faire pour établir l'incidence, la prévalence, la charge de morbidité et la distribution des sérotypes de la shigellose dans de nombreuses régions de façon à pouvoir procéder à des estimations au niveau des pays, des régions et au niveau mondial. Les fabricants ont besoin de ces données, qui peuvent être difficiles à obtenir directement; elles seront également nécessaires pour organiser les essais cliniques de phase III. Les régions à retenir pour ces essais devraient présenter les caractéristiques suivantes: une population stable, un système de soins de santé fonctionnel et des laboratoires capables de réaliser les évaluations microbiologiques. Le besoin d'une monographie récapitulant les données épidémiologiques disponibles a été souligné; sa préparation sera réalisée sous les auspices du Comité d'orientation.

Stratégies vaccinales

Il a été recommandé de poursuivre l'évaluation de toutes les approches vaccinales étudiées jusqu'à présent. Quelle que soit l'approche, il n'existe en effet aucun élément d'inefficacité qui justifierait l'interruption des travaux. Dans tous les cas, l'efficacité d'un candidat vaccin dirigé contre l'un des principaux sérotypes devra être démontrée. On passera ensuite au développement d'un vaccin trivalent dirigé contre les 3 principales souches responsables de la maladie (*S. flexneri* 2a, *S. dysenteriae* 1 et *S. sonnei*). La priorité sera donnée au développement d'un vaccin anti-*S. dysenteriae* 1. On tiendra particulièrement compte du problème éthique que pose l'évaluation de l'efficacité protectrice d'un tel vaccin, celui-ci ne pouvant être évalué chez de nombreux volontaires soumis à une inoculation d'épreuve par une souche virulente toxigène.

Caractéristiques d'un vaccin idéal

Un vaccin idéal devrait être facile à administrer, de préférence par voie orale, bien qu'il ne faille pas écarter les vaccins pour la voie parentérale s'ils remplissent l'ensemble des conditions suivantes: être bien tolérés, capables d'induire une protection forte et durable après administration d'une dose unique; être multivalents, dirigés contre les sérotypes de *Shigella* les plus représentatifs de ceux qui provoquent les endémies et épidémies; et être faciles à produire.

Evaluation de l'innocuité, de l'immunogénicité et de l'efficacité des candidats vaccins

Un consensus s'est dégagé au sujet de l'emploi du macaque pour l'évaluation du vaccin, en tant que condition préalable aux essais de phase I chez l'homme. Comme ce modèle animal ne convient pas pour évaluer l'innocuité d'un vaccin, en particulier à base de souches vivantes atténuées, et comme il est très coûteux, il ne devra pas être utilisé de façon systématique, et ne devra pas être exigé par les autorités de réglementation s'il est possible d'obtenir des données probantes à partir d'études sur d'autres modèles animaux. Le macaque peut toutefois être utilisé pour évaluer de nouvelles stratégies vaccinales, par exemple par voie intranasale. Il reste à savoir si les autres modèles animaux disponibles peuvent être considérés comme ayant une bonne valeur prédictive pour l'homme. La décision concernant l'utilisation du modèle animal devra être prise par les chercheurs directement concernés. Il a toutefois été suggéré d'utiliser en premier lieu le modèle de kératoconjunctivite chez le cobaye pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité des candidats vaccins. Il a également été proposé de normaliser les tests physiologiques sur les points suivants: i) chronologie du protocole de vacci-

delay between last injection and challenge; (ii) tests to evaluate the immunogenicity; (iii) expression of the results. It was recommended that experts should draft a consensus protocol, which will be proposed to perform the assays. Finally, more human studies should be carried out to establish and compare the efficacy of the different candidate vaccines.

Immunological indicators of protection

It was decided that efforts should be concentrated on the definition of immunological indicators of protection. Systematic studies should be undertaken with the different vaccine approaches and in the different animal models used for the assessment of vaccine efficacy. The number of antibody-secreting cells, serum and local antibody responses (for local response, urinary IgA response for instance) to the O-antigen should be measured in all studies. The lack of immunological indicators of protection is mainly due to the fact that insufficient data are available on protection elicited by candidate vaccines so far. Therefore, as mentioned previously, more experimental challenge should be set up, not only to evaluate the efficacy of the different vaccine approaches, but also to define markers of protection.

Considerations for introducing *Shigella* vaccine into the EPI

The framework for evaluating a candidate vaccine for the EPI can be summarized by 4 major criteria to be assessed:

- (1) Priority of the disease and of its control, with the definition and magnitude of the problem, control strategies, immunization versus other interventions and cost-effectiveness.
- (2) Characteristics of the vaccine, encompassing immunogenicity, efficacy, duration of immunity, interaction with other vaccine antigens, safety/adverse reactions, dose/route of administration, storage requirements and immunostability, and potential for combination with other existing vaccines.
- (3) Programmatic feasibility, i.e. impact on immunization programmes and on distribution systems, cultural acceptability.
- (4) Vaccine supply including technology transfer, feasibility of local production, adequate global supplies, affordability.

Editorial Note: It is important to stress that a consensus was reached among researchers, vaccine manufacturers, EPI representatives and public health decision-makers from developing countries regarding the urgent need for an effective and safe vaccine against diarrhoea due to *Shigella*, particularly since the emergence of multiple antibiotic resistance is such a serious problem. It was also recognized that a *Shigella* vaccine would have global market value and that this should also be taken into consideration for industrial investment. The general conclusion was that adding vaccination to existing tools for controlling shigellosis would be of real benefit for both developing and developed countries.

Several candidate vaccines to be given orally, nasally or parenterally are now becoming available. The oral route vaccination is based on the use of live-mutated *Shigella* given in 1 dose. The nasal route is used for proteosome vaccines (spray), and the parenteral route for conjugate polysaccharide and ribosomal vaccines. The different approaches developed so far have still to be evaluated for their efficacy. Several candidate vaccines have completed

nation et intervalle entre la dernière injection et l'épreuve virulente; ii) tests d'évaluation de l'immunogénicité; iii) expression des résultats. Il a par conséquent été recommandé que des experts préparent un protocole de consensus, qui sera proposé pour l'exécution des tests. Enfin, de nouvelles études chez l'homme devront être réalisées pour établir et comparer l'efficacité des différents candidats vaccins.

Indicateurs immunologiques de protection

Il a été décidé d'axer les efforts sur la définition des indicateurs immunologiques de protection. Des études systématiques devront être entreprises pour les différentes approches vaccinales et dans les différents modèles animaux utilisés pour l'évaluation de l'efficacité du vaccin. On mesurera ainsi, dans toutes les études, le nombre de cellules sécrétrices d'anticorps et les réponses en anticorps générales et locales à l'antigène O (pour la réponse locale, la réponse en IgA urinaires par exemple). L'absence d'indicateurs immunologiques de protection est principalement due au fait qu'on ne dispose pas encore de données suffisantes sur la protection conférée par les candidats vaccins. Il faudra donc, comme on l'a déjà vu, multiplier les études avec épreuve virulente, non seulement pour évaluer l'efficacité des différentes approches vaccinales, mais également pour définir les marqueurs de la protection.

Introduction des vaccins anti-*Shigella* dans le PEV

L'évaluation d'un candidat vaccin en vue de son éventuelle inclusion dans le PEV peut porter sur 4 critères principaux :

- 1) La priorité dont bénéficie la maladie, lutte comprise, avec la définition et l'ampleur du problème, les stratégies de lutte, la comparaison entre la vaccination et les autres interventions, et les questions de coût/efficacité.
- 2) Les caractéristiques du vaccin: immunogénicité, efficacité, durée de l'immunité protectrice, interaction avec d'autres antigènes vaccinaux, innocuité et réactions indésirables, dose et voie d'administration, conditions de stockage et immunostabilité, et possibilité d'association avec d'autres vaccins existants.
- 3) La faisabilité dans le cadre des programmes, c'est-à-dire l'impact sur les programmes de vaccination et sur les systèmes de distribution et l'acceptabilité sur le plan culturel.
- 4) L'approvisionnement en vaccin, y compris le transfert de technologie, la faisabilité de la production locale, les besoins mondiaux et l'accessibilité financière.

Note de la Rédaction: Il est important de noter qu'un consensus a été atteint entre les chercheurs, les fabricants de vaccins, les représentants du PEV et les décideurs des pays en développement quant à la nécessité urgente de disposer d'un vaccin sûr et efficace contre la diarrhée due à *Shigella*, du fait notamment de la gravité du problème posé par l'émergence d'une résistance multiple aux antibiotiques. Il a également été reconnu qu'un vaccin anti-*Shigella* serait commercialement intéressant au niveau mondial et que ce point devrait être pris en considération par l'industrie. Les participants ont conclu que l'addition de la vaccination aux moyens actuels de lutte contre la shigellose présenterait un intérêt réel aussi bien pour les pays en développement que pour les pays développés.

Plusieurs candidats vaccins pour administration orale, nasale ou parentérale sont en cours de développement. La vaccination par voie orale repose sur l'administration d'une dose unique de *Shigella* vivantes mutantes. La voie nasale (pulvérisation) est utilisée pour les vaccins à base de protéosomes, et la voie parentérale pour les vaccins ribosomiaux et les vaccins polysaccharidiques conjugués. L'efficacité des différentes approches vaccinales développées jusqu'à présent doit encore être évaluée. Pour plusieurs candidats

phase I studies and reached the stage of phase II or phase III clinical trials. There is a need to identify appropriate sites where phase III evaluations could be conducted, and this will be dependent on a clear picture of the epidemiology of shigellosis worldwide. It has also been recognized that the efficacy of any type of candidate vaccine directed against one of the major serotypes should be demonstrated before moving to the development of trivalent vaccines (*S. flexneri* 2a, *S. dysenteriae* 1, *S. sonnei*). Priority has been given to *S. dysenteriae* type 1 vaccine development. This important meeting paved the way towards the acceleration of *Shigella* vaccine development.

• Additional information is available upon request addressed to the Vaccine Research and Development unit, WHO (tel. 41 22 791 2698 – E-mail Ivanoffb@who.ch).

vaccins, les études de phase I sont achevées et les produits en sont au stade des essais cliniques de phase II ou de phase III; dans ce dernier cas, il est nécessaire d'identifier les sites appropriés pour la conduite des essais, cela n'étant possible que si l'on a une vision claire de l'épidémiologie de la shigellose à l'échelle mondiale. Il a été également reconnu que l'efficacité d'un vaccin dirigé contre l'un des principaux sérotypes, quelle qu'en soit la nature, devrait être démontrée avant de passer au développement de vaccins trivalents (*S. flexneri* 2a, *S. dysenteriae* 1, *S. sonnei*). La priorité a été donnée au développement d'un vaccin anti-*S. dysenteriae* type 1. Cette importante réunion a ouvert la voie à de nouvelles étapes en vue d'accélérer la mise au point de vaccins anti-*Shigella*.

• Pour plus de renseignements, s'adresser à l'unité Recherche et développement en matière de vaccins, OMS (tel. 41 22 791 2698 – courrier électronique Ivanoffb@who.ch).

Meningitis in Africa

Epidemic situation, January - March 1997

Three countries (Togo, Ghana and Burkina Faso) have reached the epidemic threshold since the beginning of the 1997 meningitis season in early November 1996 (Table 1).

La méningite en Afrique

Situation épidémique, janvier - mars 1997

Trois pays (le Togo, le Ghana et le Burkina Faso) ont franchi le seuil épidémique depuis le commencement de la saison de 1997 de la méningite au début novembre 1996 (Tableau 1).

Table 1 Cumulative cases/deaths due to meningitis in the WHO African Region as of 5 March 1997

Tableau 1 Total cumulé des cas/décès dus à la méningite déclarés dans la Région africaine de l'OMS au 5 mars 1997

Country – Pays	Cases – Cas	Deaths – Décès	Case-fatality rate (%) Taux de létalité (%)
Benin – Bénin (16.01-16.02)	96	20	20.8
Burkina Faso (01.01-05.03)	5 714	760	13.3
Gambia (12.01-08.02)	24	3	12.5
Ghana (02.11.96-22.02)	1 659	281	16.9
Mali (01.01-25.02)	813	92	11.3
Niger (01.01-16.02)	1 243	158	12.7
Togo (12.96-04.03)	1 987	262	13.2
Total	11 536	1 576	13.7

() = Reporting period. – Période de notification.

Togo was the first country to report an increased number of meningitis cases in the Savanes Region neighbouring Burkina Faso. The first cases were reported in late December 1996 and the epidemic threshold was reached on 5 January 1997 in Tone District. Mass immunization activities have covered 159 000 persons (100% of the population) in the Tandjouaré and Oti areas neighbouring Tone District. In other areas, efforts are being made to convince the population still reluctant towards vaccination.

Burkina Faso: The epidemic threshold has been reached in 5 districts since the second week of 1997. The weekly reported number of cases continued to increase; the epidemic has extended to more than 10 districts and continues to spread. Intensive vaccination campaigns are under way, as well as social mobilization to convince more people to be vaccinated in the affected areas.

Ghana: Cases have been reported from northern Ghana since the beginning of November 1996. The threshold was reached during the last week of January. Since then, the epidemic has continued to spread. The weekly attack rates are over 15 per 100 000 population in 6 districts in the Upper East and Northern Regions. The population at greatest risk is estimated at more than

Le **Togo** a été le premier pays à signaler un nombre accru de cas de méningite dans la Région des Savanes proche de la frontière du Burkina Faso. Les premiers cas ont été signalés à fin décembre 1996 et le seuil épidémique atteint le 5 janvier 1997 dans le district de Tone. Des campagnes massives ont permis de vacciner 159 000 personnes (100% de la population) dans les zones de Tandjouaré et Oti, voisines du district de Tone. Dans d'autres zones, on s'efforce actuellement de convaincre les personnes encore réticentes de se faire vacciner.

Burkina Faso: Le seuil épidémique a été atteint dans 5 districts depuis la deuxième semaine de 1997. Le nombre hebdomadaire de cas signalés a continué d'augmenter; l'épidémie s'est étendue à plus de 10 districts et continue à se propager. Des campagnes de vaccination intensive sont en cours, ainsi qu'une mobilisation sociale, afin d'amener davantage de personnes à se faire vacciner dans les zones touchées.

Ghana: Des cas ont été signalés dans le nord du Ghana depuis le début novembre 1996. Le seuil a été atteint au cours de la dernière semaine de janvier. Depuis, l'épidémie a continué à s'étendre. Les taux d'atteinte hebdomadaires dépassent 15 pour 100 000 habitants dans 6 districts de la Région du Nord-Est et de la Région du Nord. On estime à plus de 1,7 million de nombre de personnes plus particulièrement exposées. Le comité national de

1.7 million. The national crisis committee monitors the epidemic situation and determines the needs. Intensive vaccination campaigns are in progress.

Other countries listed in *Table 1* have reported sporadic cases. National health authorities have been requested to reinforce disease surveillance and initiate vaccination activities as soon as the epidemic threshold is reached.

(Based on: A report from the WHO Regional Office for Africa.)

Editorial Note: An international Appeal has been launched by WHO jointly with the International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, *Médecins sans Frontières* and UNICEF to raise funds for the control of meningitis in Africa in the 1997 epidemic season. The funds are being used to purchase vaccine, treatment drugs and autodestruct injection material. Requests for vaccine are evaluated according to criteria set by an International Coordinating Group, to ensure that optimal use is made of the vaccine currently available.

Influenza

French Guiana (28 February 1997).¹ Influenza A(H3N2) virus continued to be isolated from the end of October 1996 up to mid-January, but the number of isolates has decreased. At the end of January and beginning of February influenza B virus was isolated from 3 cases.

¹ See No. 47, 1996, p. 358.

Yellow fever

Bolivia (6 March 1997). During 1996, 30 cases of sylvatic yellow fever were reported with 21 deaths which occurred in endemic zones of 3 provinces of Cochabamba Department and 1 province of La Paz Department. All the cases occurred in rural areas. At the end of the year a further outbreak occurred and continued into January and February 1997 in Cochabamba Department (12 cases, 10 deaths), Beni Department (4 cases, 2 deaths) and Santa Cruz Department (1 case under study). Support for a vaccination campaign was requested and donations of vaccine totalling 180 000 doses were received from Brazil, Colombia and Venezuela.

crise surveille la situation épidémique et détermine les besoins. Des campagnes de vaccination intensive sont en cours.

Les autres pays figurant au *Tableau 1* ont signalé des cas sporadiques. Les autorités sanitaires nationales ont été priées de renforcer la surveillance et de lancer des activités de vaccination dès l'atteinte du seuil épidémique.

(D'après: Un rapport du Bureau régional OMS de l'Afrique.)

Note de la Rédaction : Un appel international a été lancé par l'OMS conjointement avec la Fédération internationale des Sociétés de la Croix-Rouge et du Croissant-Rouge, de Médecins sans Frontières et de l'UNICEF pour obtenir des fonds destinés à la lutte contre la méningite en Afrique au cours de la saison épidémique de 1997. Les fonds sont utilisés pour acheter des vaccins, des médicaments et du matériel d'injection autobloquant. Les demandes de vaccins sont évaluées en fonction de critères fixés par un groupe de coordination internationale de façon à garantir l'utilisation optimale des vaccins actuellement disponibles.

Grippe

Guyane française (28 février 1997).¹ Le virus grippal A(H3N2) a continué d'être isolé de la fin octobre 1996 à la mi-janvier, mais le nombre d'isolements a diminué. A la fin janvier et au début février, le virus grippal B a été isolé sur 3 patients.

¹ Voir N° 47, 1996, p. 358.

Fièvre jaune

Bolivie (6 mars 1997). En 1996, 30 cas de fièvre jaune sylvatique, dont 21 décès, ont été signalés dans des régions d'endémicité situées dans 3 provinces du département de Cochabamba et 1 province du département de La Paz. Tous ces cas se sont produits dans des zones rurales. A la fin de l'année, une autre flambée est survenue, se poursuivant en janvier et en février 1997, dans les départements de Cochabamba (12 cas, 10 décès), de Beni (4 cas, 2 décès) et de Santa Cruz (1 cas encore étudié). Un appui en vue d'une campagne de vaccination a été demandé, et des dons en vaccin se montant à 180 000 doses au total ont été reçus du Brésil, de la Colombie et du Venezuela.

DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS

MALADIES SOUMISES AU RÈGLEMENT

Notifications received from 7 to 13 March 1997

C – cases, D – deaths, ... – data not yet received, i – imported, r – revised, s – suspect

Notifications reçues du 7 au 13 mars 1997

C – cas, D – décès, ... – données non encore disponibles, i – importé, r – révisé, s – suspect

Cholera • Choléra		Yellow fever • Fièvre jaune			
Africa • Afrique		Americas • Amériques			
	C D		C D		C D
Benin – Bénin	1-15.I	Bolivia – Bolivie¹	1.I-28.II		...-96
.....	54 1	<i>Beni Department</i>	4 2	<i>Cochabamba Department</i>
Americas • Amériques		<i>Cochabamba Department</i>	12 10	<i>Ayopaya Province</i>
Brazil – Brésil	1.I-5.II	<i>Santa Cruz Department</i>	1s 0	<i>Carrasco Province</i>
.....	196 3				<i>Chapare Province</i>
.....	15.VII-31.XII.96				<i>La Paz Department</i>
.....	837 13				<i>Caranavi Province</i>
		¹ See note above. – Voir note ci-dessus.			

Price of the *Weekly Epidemiological Record*
Annual subscription Sw. fr. 230.–

Prix du *Relevé épidémiologique hebdomadaire*
Abonnement annuel Fr. s. 230.–