

period, data on safety and immunogenicity would need to be collected. SAGE was also assured that regulatory considerations relevant to an international stockpile of H5N1 influenza vaccines have been identified and are subject to ongoing development by WHO and its Member States, in consultation with regulatory authorities and the vaccine industry.

SAGE acknowledged the concerns of countries with human cases of H5N1 infection, or their neighbours, that such infections pose a potential threat to the national public health security of such countries.

SAGE noted that, in combination with other measures, an H5N1 vaccine stockpile could potentially be useful in dealing with the early stages of human-to-human transmission of the H5N1 virus. SAGE agreed to recommend to the Director-General that there was sufficient evidence for WHO to create a stockpile H5N1 influenza vaccine for countries without influenza vaccine production capacity or ability to purchase stockpiles of H5N1 vaccines. Careful consideration needs to be given to how best to use the stockpile in the context of an outbreak involving human-to-human transmission of the H5N1 virus in order to help maintain functional health systems and other crucial national infrastructure and possibly to reduce morbidity and mortality.

SAGE noted that WHO needs, concurrently with the acquisition of a stockpile, to develop the operational guidelines that would govern the management and release of the stockpiled H5N1 influenza vaccine, and to define appropriate methods for monitoring its use and evaluating outcomes. SAGE further recommended a feasibility study on the management and use of the stockpile.

SAGE recommended to the Director-General that WHO should establish mechanisms for ensuring access to pandemic vaccine, should a pandemic be declared by the Director-General, for distribution to developing countries without influenza vaccine production capacity or resources to purchase such vaccines. This support would provide greater equity in accessing pandemic vaccine and would assist countries in their ability to slow the spread of a pandemic in conjunction with the use of other measures.

Finally, SAGE reiterated the value to all countries of reassessing the cost-benefit of using seasonal influenza vaccine in their immunization programmes for disease reduction. Increasing demand and utilization of seasonal influenza vaccines will lead to increases in manufacturing capacity that will then be applicable to pandemic vaccine production. ■

des données sur son innocuité et son immunogénicité. Le Groupe d'experts a également reçu l'assurance que les aspects d'ordre réglementaire applicables à un stock international de vaccin contre la grippe H5N1 ont été répertoriés et sont actuellement étudiés par l'OMS et ses Etats Membres, en consultation avec les autorités de réglementation et l'industrie des vaccins.

Le Groupe d'experts a pris note des préoccupations des pays dans lesquels il y a des cas humains d'infection à virus H5N1 ou de leurs voisins, préoccupations relatives au fait que ces infections constituent une menace potentielle pour la sécurité sanitaire nationale de ces pays.

Le Groupe d'experts a noté que, associé à d'autres mesures, un stock de vaccin anti-H5N1 pourrait potentiellement être utile pour faire face aux premières phases de la transmission interhumaine du virus H5N1. Il a convenu de faire savoir au Directeur général que les éléments étaient suffisamment nombreux pour que l'OMS crée un stock de vaccin contre la grippe H5N1 destiné aux pays dépourvus des moyens de production d'un vaccin contre la grippe ou de la possibilité d'acheter des stocks de vaccin anti-H5N1. Il faudra accorder une attention soignée à la façon d'utiliser au mieux ce stock au cas où une flambée dans laquelle il y aurait une transmission interhumaine du virus H5N1 sévirait, pour aider à préserver le fonctionnement des systèmes de santé et des autres infrastructures nationales essentielles et peut-être à réduire la morbidité et la mortalité.

Le Groupe d'experts a noté que l'OMS a besoin, parallèlement à l'acquisition d'un stock de vaccin, d'élaborer les directives opérationnelles qui régiraient la gestion et la mise en circulation des vaccins anti-H5N1 stockés, et de définir les méthodes appropriées pour surveiller leur utilisation et évaluer les résultats obtenus. Il a en outre recommandé d'effectuer une étude de faisabilité portant sur la gestion et l'utilisation du stock.

Le Groupe d'experts a recommandé que l'OMS établisse des mécanismes visant à garantir l'accès au vaccin antipandémique des pays en développement qui ne disposent pas d'une capacité de production des vaccins antigrippaux ni des ressources voulues pour les acheter au cas où le déclenchement d'une telle pandémie serait annoncé par le Directeur général. Ce soutien permettrait d'instaurer une plus grande équité dans l'accès au vaccin antipandémique et aiderait les pays à ralentir la propagation de la pandémie en appliquant conjointement d'autres mesures.

Enfin, le Groupe d'experts a réaffirmé l'intérêt pour tous les pays de réévaluer le coût/avantage de l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière dans leurs programmes de vaccination afin de réduire le nombre de cas. Une demande et une utilisation accrues des vaccins contre la grippe saisonnière conduiront à augmenter la capacité de fabrication qui pourra ensuite servir à la production du vaccin antipandémique. ■

Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection

Background

Following a review of relevant data, the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) has revised its previous recommendations¹ concerning bacille Calmette-

Révision des lignes directrices relatives à la vaccination par le BCG des nourrissons exposés au risque d'infection par le VIH

Généralités

Suite à un examen des données pertinentes, le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS) a révisé ses recommandations antérieures¹ relatives à la vaccination par le

¹ See No. 3, 2007, 82, pp. 18–24.

¹ Voir N° 3, 2007, 82, pp. 18-24.

Guérin (BCG) vaccination of children infected with the human immunodeficiency virus (HIV).

WHO had previously recommended that in countries with a high burden of tuberculosis (TB), a single dose of BCG vaccine should be given to all healthy infants as soon as possible after birth, unless the child presented with symptomatic HIV infection.² However, recent evidence shows that children who were HIV-infected when vaccinated with BCG at birth, and who later developed AIDS, were at increased risk of developing disseminated BCG disease.^{3,4} Among these children, the benefits of potentially preventing severe TB are outweighed by the risks associated with the use of BCG vaccine. GACVS therefore advised WHO to change its recommendation such that children who are known to be HIV-infected, even if asymptomatic, should no longer be immunized with BCG vaccine.

This brief document updates the guidance provided on the safety of BCG vaccine in HIV-infected infants in the position paper on BCG vaccine,² taking into consideration the recent recommendations of GACVS.

Key issues

A number of factors need to be taken into consideration when assessing the risk for HIV infection and implementing the recommendations of GACVS. The lack of information about many of these factors in populations with limited resources makes this assessment, and therefore the implementation of the recommendations, particularly difficult.

For infants who are already HIV-infected when vaccinated with BCG vaccine, the benefits of potentially preventing severe TB are outweighed by the risks associated with the use of BCG vaccine. However, populations with high prevalence of HIV also have the greatest burden of TB, and in such populations, uninfected children will benefit from the use of BCG vaccine. Furthermore, with the increasing range and coverage of interventions to prevent vertical transmission from mother to child – including early diagnosis of maternal HIV infection; management of sexually transmitted infections; safe delivery practices; maternal and infant preventive antiretroviral medicines or maternal antiretroviral therapy; and safe infant feeding – the majority of infants born to HIV-infected mothers are not infected and would also be expected to benefit from BCG vaccination.

Unfortunately, accurate diagnosis of HIV infection in the first year of life relies upon direct demonstration of the HIV virus, as maternal HIV antibody is passively transferred to the infant in utero. Currently available assays that can be used to diagnose HIV in the first year of life include externally validated commercially and non-commercially available tests for HIV DNA (PCR)

bacille de Calmette et Guérin (BCG) des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

L'OMS avait précédemment recommandé que, dans les pays où le poids de la tuberculose est élevé, on administre une dose unique de BCG à tous les enfants en bonne santé dès que possible après la naissance, à moins qu'ils ne présentent une infection à VIH symptomatique.² Toutefois, les données récentes montrent que les enfants qui étaient infectés par le VIH lorsqu'ils ont reçu le BCG à la naissance, et qui ont par la suite présenté un sida, présentaient un risque accru de BCGite disséminée.^{3,4} Chez ces enfants, les risques associés à l'utilisation du BCG l'emportent sur les avantages qu'il y a à peut-être prévenir une tuberculose grave. Le GACVS a par conséquent conseillé à l'OMS de modifier sa recommandation de façon que les enfants connus pour être infectés par le VIH, même s'ils sont asymptomatiques, ne soient plus vaccinés par le BCG.

Ce document est une mise à jour des indications fournies sur l'innocuité du BCG chez les nourrissons infectés par le VIH dans la note de synthèse sur le BCG,² prenant en compte les recommandations récentes du GACVS.

Questions principales

Un certain nombre de facteurs doivent être pris en compte lorsque l'on évalue le risque d'une infection à VIH et que l'on met en oeuvre les recommandations du GACVS. L'absence d'informations concernant bon nombre de ces facteurs dans des populations disposant de ressources limitées rend cette évaluation, et donc la mise en oeuvre des recommandations, particulièrement difficile.

Pour les nourrissons déjà infectés par le VIH lorsqu'ils ont été vaccinés par le BCG, les risques associés à l'utilisation du BCG l'emportent sur les avantages d'une possible prévention de la tuberculose grave. Cependant, les populations dans lesquelles la prévalence du VIH est élevée sont également celles dans lesquelles le poids de la tuberculose est le plus important et, chez elles, les enfants qui ne sont pas infectés par le VIH tireront profit de la vaccination par le BCG. En outre, étant donné la portée et la couverture toujours plus grandes des interventions visant à prévenir une transmission verticale du VIH de la mère à l'enfant – y compris le diagnostic précoce de l'infection à VIH chez la mère; la prise en charge des infections sexuellement transmissibles; les accouchements pratiqués dans de bonnes conditions d'hygiène; les traitements antirétroviraux préventifs chez la mère et l'enfant ou chez la mère seule; et l'alimentation du nourrisson en toute sécurité –, la majorité des nourrissons nés de mères infectées par le VIH ne le sont pas et devraient également tirer avantage de la vaccination par le BCG.

Malheureusement, le diagnostic précis d'une infection à VIH au cours de la première année de vie repose sur la mise en évidence directe du virus, du fait que les anticorps maternels anti-VIH sont passivement transférés au nourrisson in utero. Les dosages actuellement disponibles que l'on peut utiliser pour diagnostiquer une infection à VIH au cours de la première année de vie comprennent des tests disponibles dans le commerce ou non, validés par des instances extérieures, de recherche de l'ADN

² See No. 4, 2004, 79, pp. 27–40.

³ Anneke C et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*, 2007, 25:14–18.

⁴ Fallo A et al. Delayed complications of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination in HIV-infected children. Presented at the International AIDS Society Meeting, 2005 (see http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/immunocompromised/en/index.html).

² Voir N° 4, 2004, 79, pp. 27-40.

³ Anneke C et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*, 2007, 25:14-18.

⁴ Fallo A et al. Delayed complications of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination in HIV-infected children. Presented at the International AIDS Society Meeting, 2005 (voir http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/immunocompromised/en/index.html).

or HIV RNA and p24 antigen;⁵ these tests are expensive and technically demanding for many countries with generalized HIV epidemics. WHO recommends that these tests are first performed at or around 6 weeks of age, yet this is often after BCG vaccination has already been given.

Signs of HIV are uncommon in the first weeks of life when BCG is usually offered. Since not all women are offered HIV testing during pregnancy, the status of HIV infection of children born to HIV-infected mothers is not always recognized at or around the time of birth. Even where maternal HIV infection is recognized in pregnancy, interventions to reduce mother-to-child transmission (MTCT) of infection may not always be available or offered, and the regimens used may therefore vary in their efficacy in preventing MTCT. Assessment of risk is further complicated by the persistent risk of HIV acquisition in children who are breastfed.

WHO has recently outlined clinical criteria for diagnosing presumptively severe HIV disease in children aged <18 months in order to allow appropriate management of potentially HIV-infected children. Presumptive clinical diagnosis of severe HIV-related disease warrants the appropriate management of the presenting problem and of presumed HIV infection; this management should include consideration of withholding BCG vaccination if it has not yet been given.

Application of revised BCG recommendations

WHO recommends that HIV counselling and testing should be offered to all pregnant women, accompanied by the provision of interventions to prevent MTCT in those who test HIV antibody positive. However, it is recognized that counselling and testing facilities are often not available to all pregnant women in countries hardest hit by the HIV epidemic. Additionally, BCG vaccination may be administered by service providers who are not involved in antenatal screening of women and the follow-up of HIV exposed infants. Hence, they may not be aware of the HIV status of the mother and, or infant at the usual of time BCG vaccination.

National and local decision-making on the revision and application of BCG immunization will ultimately be based on a range of locally determined factors. In no order of priority, these include:

- prevalence of TB in the general population;
- potential for infant exposure to TB;
- prevalence of HIV infection;
- coverage and efficacy of interventions to prevent MTCT of HIV;
- rates of exclusive and mixed breastfeeding;
- capacity to conduct follow up of immunized children;
- capacity to perform early virological infant diagnosis (in the first months of life).

The following guidance is provided to facilitate national and local decisions on the use of BCG vaccine in infants at risk for HIV infection:

⁵ *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach.* Geneva, WHO, 2006:5–10 (available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf>; accessed April 2007).

(PCR) ou de l'ARN du VIH et de l'antigène p24;⁵ ces tests sont coûteux, techniquement difficiles à réaliser pour de nombreux pays dans lesquels sévissent des épidémies d'infection à VIH généralisées. L'OMS recommande d'effectuer ces tests pour la première fois vers l'âge de 6 semaines, mais c'est souvent après que la vaccination par le BCG a déjà été administrée.

Les signes d'une infection par le VIH sont rares au cours des premières semaines de la vie, moment auquel le BCG est habituellement offert. Comme toutes les femmes ne se voient pas offrir un dépistage du VIH pendant la grossesse, on ne sait pas toujours au moment de la naissance quelle est la sérologie VIH des enfants qui seraient nés de mères infectées par le VIH. Même lorsque l'infection maternelle est dépistée pendant la grossesse, les interventions visant à réduire la transmission mère-enfant de l'infection peuvent ne pas être toujours disponibles ni offertes, et les schémas appliqués peuvent par conséquent avoir une efficacité variable pour prévenir une telle transmission. L'évaluation du risque est encore compliquée par le risque persistant d'acquisition de l'infection chez les enfants nourris au sein.

L'OMS a récemment exposé les critères cliniques permettant de poser un diagnostic présomptif d'infection à VIH grave chez des enfants âgés de moins de 18 mois de façon à permettre la prise en charge appropriée de ceux potentiellement infectés par le VIH. Le diagnostic clinique présomptif de maladie grave liée au VIH justifie la prise en charge appropriée de la pathologie en question et de l'infection à VIH présumée; cette prise en charge doit comprendre le fait d'envisager de suspendre la vaccination par le BCG si celle-ci n'a pas encore été administrée.

Application des recommandations relatives au BCG révisées

L'OMS recommande que soient offerts à toutes les femmes enceintes un test de dépistage du VIH et une séance de conseil, accompagnés par la fourniture d'interventions visant à prévenir la transmission mère-enfant chez celles dont le test de dépistage est positif. Toutefois, il est admis que dépistage et conseil ne sont souvent pas disponibles pour l'ensemble des femmes enceintes dans les pays les plus durement frappés par l'épidémie d'infection à VIH. D'autre part, il est possible que le BCG soit parfois administré par des prestataires de services qui ne sont pas impliqués dans le dépistage prénatal des femmes ou le suivi des nourrissons exposés au VIH. Par conséquent, ils ne sont pas forcément au courant de la séroposivité de la mère et/ou du nourrisson à la période où le BCG est habituellement administré.

La prise de décision à l'échelon national et local concernant la révision et l'application de la vaccination par le BCG sera basée au bout du compte sur une série de facteurs déterminés localement. Sans ordre de priorité, il s'agit de:

- la prévalence de la tuberculose dans la population générale;
- l'exposition potentielle des nourrissons à la tuberculose;
- la prévalence de l'infection à VIH;
- la couverture et l'efficacité des interventions visant à prévenir la transmission mère-enfant du VIH;
- les fréquences de l'allaitement au sein exclusif et mixte;
- la capacité à assurer un suivi des enfants vaccinés;
- la capacité à effectuer un diagnostic virologique chez le nourrisson (au cours des premiers mois de la vie).

Les recommandations qui suivent sont formulées afin de faciliter la prise de décision aux niveaux national et local concernant l'utilisation du BCG chez le nourrisson exposé au risque d'infection à VIH:

⁵ *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach.* Geneva, WHO, 2006:5-10 (available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf> ; consulté en avril 2007).

- In general, populations with high prevalence of HIV infection also have the greatest burden of TB; in such populations, HIV-uninfected children will particularly benefit from the use of BCG vaccine.
- **Benefits outweigh risks for BCG vaccination for infants born to women of unknown HIV status.** These infants should be immunized.
- **Benefits usually outweigh risks for BCG vaccination for:** infants whose HIV infection status is unknown and who demonstrate no signs or reported symptoms suggestive of HIV infection⁶ but who are born to known HIV-infected women. These infants should be immunized after consideration of the aforementioned locally determined factors.
- **Risks outweigh benefits for BCG vaccination for infants who are known to be HIV infected with or without signs or reported symptoms of HIV infection.** These infants should not be immunized.
- **Risks usually outweigh benefits for BCG vaccination for** infants whose HIV infection status is unknown but who have signs or reported symptoms suggestive of HIV infection and who are born to HIV-infected mothers. These children should not be immunized. However, this guideline will be applicable only to children who have not yet received BCG in the first few weeks of life, since clinical manifestations typically occur after 3 months of age. If infection status can be established with early virological testing, BCG may then be administered once HIV infection has been ruled out.
- En général, les populations dans lesquelles il y a une forte prévalence de l'infection à VIH ont également la charge de morbidité due à la tuberculose la plus élevée; dans ces populations, les enfants qui ne sont pas infectés par le VIH retireront un réel avantage de la vaccination par le BCG.
- **Les avantages de la vaccination par le BCG l'emportent sur les risques chez les nourrissons nés de femmes dont on ignore si elles sont infectées par le VIH.** Ces nourrissons doivent être vaccinés.
- **Les avantages de la vaccination par le BCG l'emportent en général sur les risques chez les nourrissons dont on ignore s'ils sont infectés par le VIH et qui ne montrent aucun signe ni symptôme évocateur d'une telle infection,**⁶ mais qui sont nés de femmes connues pour être infectées par le VIH. Ces nourrissons doivent être vaccinés après examen des facteurs déterminés localement susmentionnés.
- **Les risques d'une vaccination par le BCG l'emportent sur ses avantages chez les nourrissons dont on sait qu'ils sont infectés par le VIH, qu'ils présentent ou non des signes ou symptômes de cette infection.** Ces nourrissons ne doivent pas être vaccinés.
- **Les risques d'une vaccination par le BCG l'emportent en général sur ses avantages chez les nourrissons dont on ignore s'ils sont infectés par le VIH mais qui présentent des signes ou des symptômes évocateurs d'une telle infection et qui sont nés de mères infectées par le VIH.** Ces enfants doivent pas être vaccinés. Cependant, cette recommandation ne s'appliquera qu'aux enfants qui n'ont pas encore reçu le BCG au cours des premières semaines suivant leur naissance, puisque les manifestations cliniques n'apparaissent en règle générale pas avant l'âge de 3 mois. Si on peut pratiquer un test virologique précoce pour savoir si l'enfant est séropositif, le BCG peut alors être administré une fois qu'on a exclu la possibilité d'une infection par le VIH.

With the emergence of new information, more explicit guidance on this issue will be published, including guidance on risk-benefit decision-making in different scenarios. ■

Au fur et à mesure des nouveaux éléments d'information, des recommandations plus explicites sur cette question seront publiées, notamment concernant la prise de décision en fonction du rapport risque/avantage dans différentes situations. ■

⁶ Horwood C et al. Diagnosis of paediatric HIV infection in a primary health care setting with a clinical algorithm. *Bulletin of the World Health Organization*, 2003, 81(12):858-866.

⁶ Horwood C et al. Diagnosis of paediatric HIV infection in a primary health care setting with a clinical algorithm. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2003, 81(12):858-866.

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 18 to 24 May 2007/ Notifications des maladies reçues du 18 au 24 mai 2007

Cholera / Choléra	Cases / Deaths Cas / Décès		Cases / Deaths Cas / Décès		Asia / Asie	Cases / Deaths Cas / Décès
Africa / Afrique					India / Inde	
Angola	27.IV-10.V	Liberia/Libéria	30.IV-06.V	India/ Inde	28.I-24.II	
.....	1063 23	18 0	4 0	
Democratic Republic of the Congo/ République Démocratique du Congo	23-29.IV	Senegal/ Sénégal	26.III-22.IV	Europe		
.....	151 3	116 0	Spain/ Espagne	25-25.IV	
Djibouti	14-21.V	Sudan/Soudan	30.IV-06.V	(1i)	0
.....	50 2	18 1	(i) = imported case - cas importé		

WWW access • <http://www.who.int/wer>

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to listserv@who.int

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

Contact: wantzc@who.int/wer@who.int

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à listserv@who.int

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

Contact: wantzc@who.int/wer@who.int