



Contents

- 285 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 16–17 June 2010
- 291 Monthly report on dracunculiasis cases, January–May 2010

Sommaire

- 285 Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 16-17 juin 2010
- 291 Rapport mensuel des cas de dracunculose, janvier-mai 2010

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 16–17 June 2010

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific body, was established by WHO to provide independent, scientifically rigorous advice on issues of vaccine safety that potentially have global importance.¹ The Committee held its 22nd meeting in Geneva (Switzerland) on 16–17 June 2010.² The Committee reviewed: (i) the safety of pandemic A (H1N1) influenza vaccines; (ii) an apparent increase in febrile reactions following administration of a seasonal influenza vaccine in Australia; (iii) the finding of DNA from porcine circoviruses in rotavirus vaccines; (iv) the safety of live attenuated hepatitis A vaccines; (v) the safety profile of a recently prequalified meningococcal A conjugate vaccine; and (vi) new data on yellow fever vaccine-related risks.

Safety of pandemic A (H1N1) influenza vaccines

Since its emergence in March 2009, pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus has caused significant morbidity and mortality globally. For example, in the United States the pandemic A (H1N1) 2009 virus is estimated to have caused 61 million cases of illness, 274 000 hospitalizations, and 12 470 deaths between April 2009 and April 2010.³ In response to the pandemic, over 30 pandemic A (H1N1) 2009 vaccines were licensed worldwide: these included live attenuated vaccines; inactivated unadjuvanted vaccines (split, subunit virion or

Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 16-17 juin 2010

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS), composé de spécialistes des questions scientifiques et techniques, a été créé par l'OMS pour traiter, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.¹ Il a tenu sa 22^e réunion à Genève (Suisse), les 16-17 juin 2010.² Le Comité a examiné: (i) l'innocuité des vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1); (ii) une augmentation apparente des réactions fébriles à la suite de l'administration d'un vaccin contre la grippe saisonnière en Australie; (iii) la découverte d'ADN de circovirus porcins dans des vaccins antirotavirus; (iv) l'innocuité des vaccins vivants atténués contre l'hépatite A; (v) le profil d'innocuité d'un vaccin antiméningococcique A conjugué récemment présélectionné; et (vi) de nouvelles données sur les risques inhérents aux vaccins anti-mariarils.

Innocuité des vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1)

Depuis son apparition en mars 2009, le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 a entraîné une morbidité et une mortalité importantes à l'échelle mondiale. Par exemple, on estime qu'aux États-Unis ce virus a provoqué 61 millions de cas de maladie, 274 000 hospitalisations et 12 470 décès entre avril 2009 et avril 2010.³ En réponse à la pandémie, plus de 30 vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 ont été homologués dans le monde: vaccins vivants atténués; vaccins inactivés sans adjuvant (sous-unité, à virion fragmenté ou entier); et vaccins inactivés avec adju-

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. These experts included people affiliated with: Therapeutic Goods Administration in Woden (Australia), who presented information on seasonal influenza vaccines; Ohio State University, Columbus (United States), who presented information on circoviruses; the Ministry of Health, Beijing (China) and Hadassah–Hebrew University Hospital in Jerusalem (Israel), who discussed live attenuated hepatitis A vaccines; and the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (United States), who discussed yellow fever vaccines.

³ Updated CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April 2009 – April 10, 2010. United States Centers for Disease Control and Prevention. (http://www.cdc.gov/h1n1flu/pdf/CDC_2009_H1N1_Est_PDF_May_4_10_fulltext.pdf).

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337–338.

² Le GACVS a invité d'autres experts à présenter des données relatives à certains sujets en particulier et à en discuter. Parmi eux figuraient des personnes affiliées à la Therapeutic Goods Administration à Woden (Australie), avec des informations sur les vaccins contre la grippe saisonnière; à l'Université d'État de l'Ohio, Columbus (États-Unis d'Amérique), avec des informations sur les circovirus; au Ministère de la Santé à Beijing (Chine) et à l'Hôpital universitaire Hadassah de Jérusalem (Israël), qui ont parlé des vaccins vivants atténués contre l'hépatite A; et aux Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (États-Unis d'Amérique), pour les vaccins anti-mariarils.

³ Updated CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April 2009 – April 10, 2010. United States Centers for Disease Control and Prevention. (http://www.cdc.gov/h1n1flu/pdf/CDC_2009_H1N1_Est_PDF_May_4_10_fulltext.pdf).

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

07.2010

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

whole virion); and inactivated adjuvanted vaccines (split or subunit virion). Between September 2009 and June 2010, >350 million doses of vaccine were administered, targeting various populations.

As of 6 June 2010, more than 214 countries had reported laboratory-confirmed cases of pandemic A (H1N1) 2009 influenza, including at least 18 156 deaths. Younger age groups have been disproportionately affected by the pandemic virus and have had higher mortality from the disease than from seasonal influenza. Pregnant women have been disproportionately represented in admissions to intensive care units. Although older age groups have had lower rates of infection than with seasonal influenza, their hospitalization rates and mortality rates have been high.

Most of the safety information about pandemic influenza vaccines has been derived from passive surveillance, but there has been some active surveillance for specific conditions or circumstances for which it was thought, a priori, that there might be an increased risk (such as Guillain-Barré syndrome) or when the vaccine has been used for specific groups of patients (for example, in pregnant women or people who are immunocompromised).

Since the initiation of vaccination campaigns, WHO has coordinated an unprecedented and continuing exchange of safety information among regulatory and public health authorities from many countries. Follow-up of vaccinated populations continues, and additional data on safety are expected later in 2010. In order to establish reliably the risk-benefit balance of the vaccines, these findings should be considered along with additional observations on the impact of the pandemic disease itself. An interim assessment of the potential risks (or signals) of adverse reactions evaluated in different countries and geographical areas for several different products is given below.

In the United States, where an estimated 65 million people were vaccinated with inactivated unadjuvanted vaccines and 17 million individuals were vaccinated with live attenuated vaccine, no signals of unexpected side-effects were detected through passive surveillance. The occurrence of Guillain-Barré syndrome in people who had been vaccinated was evaluated through several different active surveillance systems, one of which yielded a weak signal; further analyses are under way. Preliminary analysis suggests that if an increase in the risk of Guillain-Barré in those vaccinated is confirmed, the risk may be approximately 1 case/1 000 000 doses, which is similar to the risk reported during some years with seasonal trivalent, inactivated, unadjuvanted vaccine. In addition, there were weak signals of thrombocytopenia and Bell's palsy; these are also being investigated.

In Japan, approximately 18 million individuals were vaccinated with 21 million doses of inactivated unadjuvanted vaccine. Safety was monitored primarily through passive surveillance. Cases of interstitial lung disease, thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura and allergic purpura following immunization were evaluated, but were not considered to represent new safety issues.

As of April 2010, China reported that 97 million people, representing 7% of the population, had been vaccinated with locally produced, inactivated, unadjuvanted vaccines. Safety has been monitored through passive sur-

veillance (sous-unité ou à virion fragmenté). Entre septembre 2009 et juin 2010, >350 millions de doses vaccinales ont été administrées, ciblant diverses populations.

Au 6 juin 2010, plus de 214 pays avaient notifié des cas de grippe pandémique A (H1N1) 2009 confirmés en laboratoire, avec au moins 18 156 décès. Le virus pandémique a affecté de manière disproportionnée les jeunes et on a observé une mortalité plus élevée qu'avec la grippe saisonnière. Le nombre des femmes enceintes admises en unité de soins intensifs a lui aussi été disproportionné. Bien que les taux d'infection aient été plus faibles qu'avec la grippe saisonnière chez les personnes plus âgées, les taux d'hospitalisation et de mortalité ont été élevés.

La plupart des informations relatives à l'innocuité des vaccins contre la grippe pandémique proviennent de la surveillance passive, mais une surveillance active a eu lieu pour certains états ou situations spécifiques, pour lesquels on pensait a priori qu'il y avait un risque accru (syndrome de Guillain-Barré par exemple) ou en cas d'administration du vaccin dans certains groupes (femmes enceintes ou sujets immunodéprimés par exemple).

Depuis le lancement des campagnes de vaccination, l'OMS a coordonné un échange permanent et sans précédent de données relatives à l'innocuité entre les autorités chargées de la réglementation et de la santé publique dans de nombreux pays. Le suivi des populations vaccinées se poursuit et on attend des données complémentaires sur l'innocuité à une date ultérieure en 2010. Afin d'établir avec fiabilité le rapport entre les risques et les avantages de ces vaccins, les résultats devront être étudiés en les accompagnant d'observations additionnelles sur l'impact de la pandémie elle-même. Une évaluation provisoire des risques potentiels de réactions indésirables (signaux) dans différents pays et zones géographiques pour plusieurs produits est donnée ci-dessous.

Aux États-Unis où, selon les estimations, des vaccins inactivés sans adjuvant ont été administrés à 65 millions de personnes et des vaccins vivants atténués à 17 millions de personnes, aucun effet secondaire inattendu n'a été signalé dans le cadre de la surveillance passive. La survenue du syndrome de Guillain-Barré chez des sujets vaccinés a été évaluée par différents systèmes de surveillance active et l'un d'entre eux a émis un signal faible; des analyses complémentaires sont en cours. Selon les analyses préliminaires, si une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré se confirmait chez les sujets vaccinés, il pourrait être d'environ 1 cas/1 000 000 de doses, soit un risque semblable à celui signalé certaines années avec le vaccin trivalent inactivé sans adjuvant contre la grippe saisonnière. Il y a eu aussi de faibles signaux de thrombopénie et de paralysie de Bell, en cours d'investigation.

Au Japon, environ 18 millions de personnes ont reçu 21 millions de doses de vaccin inactivé sans adjuvant. L'innocuité a été suivie principalement au moyen de la surveillance passive. On a évalué des cas de pneumopathie interstitielle, de thrombopénie, de purpura thrombopénique idiopathique et de purpura allergique à la suite de la vaccination, mais on n'a pas estimé qu'ils représentent de nouveaux problèmes d'innocuité.

En avril 2010, la Chine a signalé que 97 millions de personnes, soit 7% de la population, avaient été vaccinées avec des vaccins inactivés, sans adjuvant, produits localement. L'innocuité a été contrôlée par surveillance passive. La fréquence des manifesta-

veillance. The rate of adverse events following immunization was about 8.6/100 000 doses administered. The reported rate for serious reactions was around 1/100 000 doses administered; the majority of these reactions were Schönlein–Henoch purpura, anaphylactic shock, laryngeal oedema and febrile convulsions. The number of cases of Guillain–Barré reported was not higher than expected. Although deaths following vaccination were reported, these were found to result from underlying conditions.

In Canada, an estimated 12.5 million people were vaccinated with inactivated vaccine adjuvanted with AS03. Passive surveillance detected a signal for allergic events; this is being investigated.

In the European Economic Area, at least 38.5 million people were vaccinated with 1 of 3 authorized vaccines marketed in the area. These vaccines included: inactivated unadjuvanted whole virion vaccine; inactivated subunit vaccine adjuvanted with MF59; and inactivated split-virus vaccine adjuvanted with AS03. Additional vaccines were authorized nationally, and when these are included >46 million people are estimated to have been vaccinated. The safety of vaccines has been monitored at the European level using passive surveillance; adverse events following immunization have been reported to EudraVigilance (which covers products authorized by the European Union). After thorough evaluation of spontaneous reports, no new safety issues have been identified.

GACVS reached the following conclusions:

1. Reporting mechanisms for adverse events following immunization with pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines have been enhanced in many countries. Continuing to monitor vaccine safety (maintaining pharmacovigilance) is critical; monitoring should include regular information-sharing with WHO by national regulatory and health authorities. Most of the safety information has been derived from passive surveillance. Data from active surveillance will be assessed as they become available.
2. The safety profile of the pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines noted above is reassuring.
3. Most of the adverse events that have been reported after immunization have not been serious. To date, no unexpected safety concerns have been identified.
4. Active surveillance for Guillain–Barré syndrome is under way in a number of countries, and analyses are pending in many of these. So far, the risk of Guillain–Barré syndrome, if any, appears to be no greater than has been reported previously for some seasonal, trivalent, inactivated influenza vaccines.
5. Active surveillance of pregnancy outcomes also continues. So far, available data on the safety of the vaccines are reassuring.
6. It is critical to strengthen adverse event reporting following immunization, which relies on existing infrastructure for ongoing pharmacovigilance. Prospectively agreed-upon case definitions for adverse events (e.g. for anaphylaxis, Guillain–Barré syndrome, convulsions) are also important because they facilitate global comparisons of safety profiles of vaccines used in different countries.

tions postvaccinales indésirables a été d'environ 8,6/100 000 doses administrées. Pour les réactions graves, le taux notifié a été de 1/100 000 doses administrées; pour la majorité d'entre elles, il s'agissait de purpura rhumatoïde (Schönlein–Henoch), de choc anaphylactique, d'œdème du larynx et de convulsions fébriles. Le nombre des cas de Guillain–Barré signalés n'a pas été plus élevé que ce à quoi on s'attendait et il est apparu qu'ils résultaient d'affections sous-jacentes.

Au Canada, on estime que le vaccin inactivé avec adjuvant AS03 a été administré à 12,5 millions de personnes. La surveillance passive a décelé un signal de réactions allergiques, en cours d'investigation.

Dans la zone économique européenne, au moins 38,5 millions de personnes ont été vaccinées avec 1 des 3 vaccins qui y étaient autorisés et commercialisés comprenant: un vaccin inactivé à virion entier sans adjuvant; un vaccin inactivé sous-unité avec adjuvant MF59; un vaccin inactivé à virion fragmenté avec adjuvant AS03. D'autres vaccins ont été autorisés au niveau national et, en les incluant, on estime que >46 millions de personnes ont été vaccinées. Au niveau européen, l'innocuité a été contrôlée par surveillance passive; les manifestations postvaccinales indésirables ont été notifiées à EudraVigilance (couvrant les produits autorisés par l'Union européenne). Après évaluation minutieuse des rapports spontanés, aucun problème nouveau d'innocuité n'a été recensé.

Le GACVS en a tiré les conclusions suivantes:

1. Les mécanismes de notification des manifestations postvaccinales indésirables après l'administration des vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 ont été renforcés dans de nombreux pays. Il est essentiel de continuer à surveiller l'innocuité de ces vaccins (maintien de la pharmacovigilance) et cela devrait inclure une transmission régulière des informations à l'OMS de la part des autorités nationales chargées de la réglementation et de la santé. La plupart des données sur l'innocuité proviennent de la surveillance passive. Celles de la surveillance active seront évaluées à mesure qu'elles seront disponibles.
2. Le profil d'innocuité rapporté ci-dessus pour les vaccins contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 est rassurant.
3. La plupart des manifestations indésirables signalées après la vaccination n'ont pas été graves. Aucun problème inattendu d'innocuité n'a été repéré.
4. La surveillance active du syndrome de Guillain–Barré est en cours dans un certain nombre de pays, de même que des analyses dans beaucoup d'entre eux. Jusqu'à présent, le risque de syndrome de Guillain–Barré, s'il existe, ne semble pas plus grand que celui signalé antérieurement avec certains vaccins trivalents inactivés contre la grippe saisonnière.
5. La surveillance active de l'issue des grossesses se poursuit. Jusqu'à présent, les données sur l'innocuité des vaccins sont rassurantes.
6. Il est crucial de renforcer la notification des manifestations postvaccinales indésirables, qui s'appuie sur les infrastructures existantes de la pharmacovigilance. Il est également important de s'accorder au préalable sur les définitions de cas de manifestations indésirables (par exemple l'anaphylaxie, le syndrome de Guillain–Barré, les convulsions), afin de faciliter les comparaisons mondiales des profils d'innocuité des vaccins utilisés dans les différents pays.

Febrile seizures after seasonal influenza vaccine in Australia

Australia's regulatory authority provided a summary of the increased number of reports of fever and febrile convulsions in children aged <5 years following administration of the 2010 seasonal inactivated influenza vaccine (Fluvax) made by CSL (Parkville, Victoria, Australia). No clinical or epidemiological factors have yet been identified that explain the increase. Vaccine testing has shown no abnormalities, but testing continues. The Chief Medical Officer of Australia advised suspending the use of all 2010 seasonal influenza vaccines in healthy children aged <5 years. For children with medical risk factors, the Chief Medical Officer advised using monovalent A (H1N1) 2009 vaccine or seasonal 2010 vaccine made by other manufacturers. Australia will apprise GACVS of any additional information. GACVS has not been made aware of reports of increased fever or febrile convulsions from other 2010 seasonal vaccines but noted the importance of reviewing data on the use of the vaccines elsewhere in the southern hemisphere, as well as data that will be collected during the use of 2010 seasonal vaccines in the northern hemisphere.

Porcine circoviruses and rotavirus vaccines

GACVS reviewed new data on the finding of porcine circovirus DNA in Rotarix (GlaxoSmithKline) and RotaTeq (Merck & Co.), two oral vaccines for preventing rotavirus gastroenteritis. In March 2010, GlaxoSmithKline confirmed a report from academic investigators that Rotarix contained DNA from porcine circovirus type 1 (PCV1). GACVS met by teleconference on 25 March 2010 to discuss this finding, and issued interim advice regarding the safety of the vaccine. In May 2010, Merck reported that DNA from porcine circovirus type 2 (PCV2) had been found in RotaTeq.

Neither PCV1 nor PCV2 is known to infect or cause disease in humans. GlaxoSmithKline reported that PCV1 DNA has been identified in both the master cell bank and master viral seed used for vaccine production, and thus has been present in the vaccine throughout its clinical development, including in the vaccine used in prelicensure clinical trials. Initial data reported by GlaxoSmithKline suggest that Rotarix contains infectious PCV1, however PCV1 does not result in productive infection in human cell lines. Analysis of prevaccination and postvaccination serum samples from 40 infants who participated in clinical trials of Rotarix revealed no evidence of serological response to PCV1. DNA from PCV1 was detected in initial postvaccination stool samples (on days 3 or 7) in 4/40 infants; results were inconclusive on a stool sample from 1 additional infant. None of the infants had positive stool samples later.

Merck reported finding low levels of PCV1 and PCV2 DNA in bulk lots and final-container lots of RotaTeq. The amount of PCV DNA found in RotaTeq is consistent with introduction from irradiated trypsin, and infectivity assays are under way.

Additional information on both products is expected from both manufacturers and from other investigators.

The safety of Rotarix and RotaTeq is supported by large prelicensure clinical trials and extensive postli-

Accès fébriles après l'administration de vaccins contre la grippe saisonnière en Australie

Les autorités de réglementation australiennes ont présenté un récapitulatif d'un nombre croissant de cas notifiés de fièvre et de convulsions fébriles chez des enfants de <5 ans à la suite de l'administration du vaccin inactivé contre la grippe saisonnière 2010 (Fluvax), fabriqué par CSL (Parkville, Victoria, Australie). Aucun facteur clinique ou épidémiologique n'a été repéré pour expliquer cette augmentation. Les tests du vaccin n'ont pas révélé d'anomalies, mais les essais se poursuivent. Le Responsable des services de santé australiens a recommandé de suspendre l'administration des vaccins saisonniers 2010 chez les enfants en bonne santé âgés de <5 ans. Pour les enfants présentant des facteurs de risque médical, il a préconisé d'utiliser le vaccin monovalent contre la grippe pandémique A (H1N1) 2009 ou un vaccin saisonnier 2010 produit par d'autres fabricants. L'Australie transmettra au GAVCS toute information complémentaire. Le GAVCS n'a pas connaissance d'autres rapports faisant état d'une augmentation des cas de fièvre ou de convulsions fébriles après l'administration d'autres vaccins saisonniers 2010 mais il prend note de l'importance d'examiner les données sur l'utilisation des vaccins ailleurs dans l'hémisphère Sud, ainsi que celles qui seront collectées au cours de l'utilisation des vaccins saisonniers 2010 dans l'hémisphère Nord.

Circovirus porcins et vaccins antirotavirus

Le GACVS a examiné de nouvelles données sur la découverte d'ADN de circovirus porcins dans le Rotarix (GlaxoSmithKline) et le RotaTeq (Merck & Co.), deux vaccins administrés par voie orale en prévention de la gastroentérite à rotavirus. En mars 2010, GlaxoSmithKline a confirmé un rapport de chercheurs universitaires indiquant que le Rotarix renfermait de l'ADN de circovirus porcine de type 1 (CVP1). Le Comité s'est réuni par téléconférence le 25 mars 2010 pour discuter de cette observation et a publié un avis provisoire sur l'innocuité du vaccin. En mai 2010, Merck a signalé que de l'ADN de circovirus porcine de type 2 (CVP2) avait été trouvé dans le RotaTeq.

À ce que l'on sait, le CVP1 et le CVP2 n'infectent pas l'être humain ou ne sont pas pathogènes pour lui. GlaxoSmithKline a signalé que l'ADN de CVP1 avait été identifié à la fois dans la banque de cellules mères et dans la semence virale primaire utilisées pour la production du vaccin et que, donc, il a été présent tout au long du développement clinique, y compris dans le vaccin utilisé pour les essais cliniques pré-homologation. Les données initiales fournies par GlaxoSmithKline donnent à penser que le Rotarix contient du CVP1 infectieux, mais que celui-ci n'entraîne pas une infection productive dans les lignées cellulaires humaines. L'analyse d'échantillons sériques prélevés avant et après la vaccination sur 40 nourrissons ayant participé aux essais cliniques du Rotarix n'a pas mis en évidence de réponse sérologique au CVP1. L'ADN de CVP1 a été détecté dans des échantillons initiaux de selles post-vaccination (jours 3 ou 7) chez 4/40 nourrissons; les résultats n'ont pas été concluants pour un échantillon de selles provenant d'un autre enfant. Aucun des nourrissons n'a eu des échantillons de selles positifs à un stade ultérieur.

Merck signale avoir trouvé de faibles teneurs d'ADN de CVP1 et de CVP2 dans des lots de RotaTeq en vrac et dans les contenants définitifs. La quantité d'ADN de CVP découverte dans le RotaTeq correspond à une introduction à partir de la trypsine irradiée et les essais d'infectiosité sont en cours.

On attend des informations complémentaires sur ces deux produits, de la part des fabricants comme d'autres chercheurs.

De vastes essais cliniques pré-homologation et une expérience étendue post-homologation plaident pour l'innocuité du Rota-

censure safety experience. Worldwide, over 69 million doses of Rotarix and 37 million doses of RotaTeq have been distributed. Rotavirus gastroenteritis is the most common cause of severe diarrhoeal disease in young children throughout the world, causing an estimated 527 000 deaths annually among children aged <5 years. Given the extensive clinical data supporting the safety of both Rotarix and RotaTeq, and the benefits of rotavirus vaccination, GACVS considers that the benefits of vaccination far outweigh any currently known risk associated with the use of either vaccine. GACVS will continue to review data as they become available and will update this statement as necessary.

Live attenuated hepatitis A vaccine

Live attenuated hepatitis A virus vaccines (H2 and L-A-1 strains) have been developed, manufactured and licensed in China. Since 2007, hepatitis A vaccines (both inactivated and live) have been integrated into the national immunization programme. Managers of regional immunization programmes may opt to use any of the vaccines. More than 10 million doses of H2 and L-A-1 vaccine are used annually in China. The only other country where the live vaccine is registered is India, where the H2-strain vaccine was licensed in 2005 and is used only on the private market.

An overview of the development and manufacture of hepatitis A vaccines in China was presented to the Committee. The live attenuated H2-strain and L-A-1-strain vaccines were developed from strains isolated from 2 children with hepatitis; they were attenuated with multiple (>25) cell-culture passages. Vaccine lots are made in locally developed human diploid embryonic lung fibroblast cells (termed 2BS). A special additive (comprising trehalose, sodium glutamate, arginine and dextran) is used to stabilize virus titre on lyophilization.

A representative from the Chinese Centre for Disease Control and Prevention presented a brief account of the epidemiology of hepatitis A in China. There is a temporal relationship between the widespread use of hepatitis A vaccines and a decrease in disease incidence. The overall experience of hepatitis A control in China is good, although the parts played by vaccines and socio-economic or other factors has not been assessed.

Limited data about reactions to H2-strain vaccine during clinical trials and through passive surveillance for both vaccines did not identify any significant safety issues. However, it will be essential to conduct rigorous high-quality postmarketing surveillance in selected communities to measure and monitor safety and adverse reactions. Studies of children vaccinated with live vaccines have shown shedding of the vaccine virus and secondary infection among contacts, so postmarketing surveillance may provide a context in which to conduct specific studies to examine the outcome of secondary infection and virus circulation if it occurs.

In view of the volume of use of live hepatitis A vaccines in China and their potential usefulness outside China, carefully collected and validated data on safety and efficacy will be valuable. Data of particular interest will be molecular markers of attenuation, the genetic stability of attenuation markers after human passage, the

rix et du RotaTeq. Plus de 69 millions de doses de Rotarix et 37 millions de doses de RotaTeq ont été distribuées dans le monde. À l'échelle mondiale, la gastroentérite à rotavirus est la cause la plus courante d'affection diarrhéique sévère chez le jeune enfant et, selon les estimations, elle provoquerait chaque année 527 000 décès d'enfants de <5 ans. Compte tenu de l'abondance des données cliniques plaidant pour l'innocuité du Rotarix comme du RotaTeq et des avantages de la vaccination antirotavirus, le GAVCS considère que les bienfaits de cette vaccination dépassent de loin tout risque actuellement connu et associé à l'utilisation de ces deux vaccins. Le Comité continuera d'examiner les données à mesure qu'elles lui parviendront et il actualisera cet avis si nécessaire.

Vaccin vivant atténué contre l'hépatite A

Des vaccins vivants atténués contre l'hépatite A (souches H2 et L-A-1) ont été mis au point, fabriqués et homologués en Chine. Depuis 2007, les vaccins contre l'hépatite A (inactivés comme vivants) sont intégrés dans le programme national de vaccination. Les administrateurs des programmes régionaux de vaccination peuvent opter pour les vaccins de leur choix. La Chine a utilisé chaque année plus de 10 millions de doses de vaccins H2 et L-A-1. Le seul autre pays ayant homologué un vaccin vivant est l'Inde, où le vaccin contre la souche H2 a été autorisé en 2005 et où il n'est utilisé qu'en médecine privée.

Un aperçu général du développement et de la fabrication des vaccins contre l'hépatite A en Chine a été présenté au Comité. Les vaccins vivants atténués contre les souches H2 et L-A-1 ont été mis au point à partir de souches isolées chez 2 enfants ayant l'hépatite; ils ont été atténués par passages multiples sur culture cellulaire (>25). Les lots de vaccins sont préparés sur des fibroblastes pulmonaires embryonnaires humains (appelés 2BS) développés localement. On utilise un additif spécial (composé de tréhalose, de glutamate de sodium, d'arginine et de dextrans) pour stabiliser le titre viral à la lyophilisation.

Un représentant du Centre chinois de lutte contre la maladie a présenté un bref compte-rendu sur l'épidémiologie de l'hépatite A en Chine. Il existe une relation dans le temps entre l'usage répandu des vaccins contre cette maladie et une diminution de son incidence. Globalement, la Chine a une bonne expérience de la lutte contre l'hépatite A, bien que les rôles respectifs joués par les vaccins et certains facteurs, socio-économiques ou autres, n'aient pas été évalués.

Les données limitées sur les réactions au vaccin contenant la souche H2 pendant les essais cliniques et celles obtenues par la surveillance passive des deux vaccins n'ont pas fait ressortir de problèmes significatifs d'innocuité. Il sera en revanche essentiel de mener une surveillance post-commercialisation rigoureuse et de grande qualité dans des communautés sélectionnées, pour mesurer et surveiller l'innocuité et les réactions indésirables. Des études portant sur des enfants ayant reçu des vaccins vivants ont mis en évidence une excrétion de la souche vaccinale et des infections secondaires parmi les contacts, de sorte que la surveillance post-commercialisation pourrait indiquer un cadre dans lequel mener des études spécifiques, visant à examiner les issues des infections secondaires et la circulation du virus si elle se produit.

Au vu de l'ampleur de l'utilisation des vaccins vivants contre l'hépatite A en Chine et de leur utilité potentielle en dehors de ce pays, des données minutieusement collectées et validées sur l'innocuité et l'efficacité seront précieuses. Les marqueurs moléculaires de l'atténuation, la stabilité génétique des marqueurs d'atténuation après passage chez l'être humain, l'innocuité des

safety of orally ingested vaccine virus, and clinical safety and efficacy as demonstrated in well-conducted and sufficiently large clinical trials. The role of the National Regulatory Authority will be of critical importance in providing oversight on the safety of vaccines used in China.

Updated safety of meningococcal A conjugate vaccine

The Committee was updated on clinical safety data from studies of a new meningococcal A conjugate vaccine (MenAfriVac, Serum Institute of India, Pune, India) and of plans for mass vaccination campaigns to be launched imminently. The vaccine is a lyophilized meningitis A conjugate vaccine developed by the Meningitis Vaccine Project. Safety data presented to the Committee in December 2009 did not raise any particular concerns, but the Committee highlighted the need for additional data from larger numbers of participants to better assess the safety profile.

The reactogenicity and safety of the vaccine have been evaluated in 7 clinical trials (3 of which are ongoing) in 5 countries (Gambia, Ghana, India, Mali and Senegal). These included one study of children aged 14 weeks to 18 months; the others have been conducted in volunteers aged 1–29 years, the target age group for the initial mass vaccination campaigns. As of 31 May 2010, a total of 4614 vaccinated participants and 2040 controls had been followed to collect data on immunogenicity and adverse events for at least 1 month after vaccination and for serious adverse events for at least 1 year. A total of 237 serious adverse events have been reported (including 16 deaths); after causality assessment, 235 of these events were considered to be unrelated to the vaccine. One of the serious adverse events that was considered to be probably vaccine-related was a hypersensitivity reaction with facial oedema in an infant aged 10 months; this is a well-documented hypersensitivity reaction occurring with meningococcal and other conjugate vaccines. The other vaccine-related serious adverse event was a case of simple febrile convulsion in a child aged 17 months following administration of the meningococcal A vaccine along with a pentavalent diphtheria-tetanus-pertussis plus *Haemophilus influenzae* type b plus hepatitis B vaccines. Both children recovered without sequelae. In all completed studies, the rates of other serious adverse events were similar in vaccinated and control participants. Most of the serious adverse events reported (189/237) accrued from an ongoing study of children aged 14 weeks–18 months; 74 (39%) of these were attributed to malaria, 66 (35%) to acute gastroenteritis, and 33 (14%) to acute respiratory tract infection. The occurrence of these events was consistent with the seasonal age-specific morbidity in the areas where the study is being conducted.

MenAfriVac has not been administered to pregnant or lactating women, but 15 women are known to have become pregnant shortly after administration. Of the 14 completed pregnancies studied, 13 resulted in a normal live-born infant and 1 in a stillbirth, which occurred 13 months after vaccination following obstructed labour in a 26-year-old woman with a history of stillbirth. The Committee recommended that studies be conducted to evaluate vaccine safety in pregnancy be-

souches vaccinales absorbées par voie orale, ainsi que l'innocuité et l'efficacité cliniques mises en évidence par des essais cliniques bien menés et d'une ampleur suffisante constitueront un ensemble de données particulièrement intéressantes. Les autorités nationales de réglementation auront un rôle crucial à jouer dans la surveillance de l'innocuité des vaccins utilisés en Chine.

Le point sur l'innocuité du vaccin antiméningococcique A conjugué

Le Comité a pris connaissance de données relatives à l'innocuité clinique provenant d'études sur un nouveau vaccin antiméningococcique A conjugué (MenAfriVac, Serum Institute of India, Pune, Inde) et de plans pour des campagnes de vaccination de masse imminentes. Ce produit est un vaccin conjugué lyophilisé contre la méningite A, mis au point par le Projet de vaccins contre la méningite. Les données relatives à l'innocuité présentées en décembre 2009 n'avaient pas suscité de préoccupations particulières, mais le Comité avait souligné la nécessité d'obtenir des informations complémentaires, concernant un plus grand nombre de participants, pour mieux évaluer le profil d'innocuité.

La réactogénéité et l'innocuité du vaccin ont été évaluées dans le cadre de 7 essais cliniques (dont 3 se poursuivent) dans 5 pays (Gambie, Ghana, Inde, Mali et Sénégal). L'un d'entre eux portait sur des enfants âgés de 14 semaines à 18 mois et les autres ont été menés avec des volontaires âgés de 1 à 29 ans, la tranche d'âge ciblée par les campagnes initiales de vaccination de masse. Au 31 mai 2010, au total 4614 participants vaccinés et 2040 témoins ont été suivis pour collecter des données sur l'immunogénéité et les réactions indésirables pendant au moins 1 mois après la vaccination et sur les réactions indésirables graves pendant au moins 1 an. Au total, 237 événements indésirables graves ont été signalés (dont 16 mortels); après évaluation du lien de cause à effet, on a estimé que 235 de ces événements étaient sans rapport avec le vaccin. L'une des manifestations graves pour lesquelles on a estimé qu'il y avait un lien probable avec le vaccin a été une réaction d'hypersensibilité avec œdème facial chez un nourrisson âgé de 10 mois. C'est une réaction bien documentée, se produisant avec les vaccins antiméningococciques et d'autres vaccins conjugués. L'autre manifestation indésirable grave en relation avec la vaccination a été un cas de convulsion fébrile simple chez un enfant de 17 mois après l'administration du vaccin antiméningococcique A plus un vaccin pentavalent diphtérie, tétanos, coqueluche, *Haemophilus influenzae* type b plus hépatite B. Les deux enfants ont guéri sans garder de séquelles. Dans toutes les études achevées, les fréquences des autres événements indésirables graves ont été semblables chez les participants vaccinés et chez les témoins. La plupart des manifestations graves signalées (189/237) sont provenues d'une étude en cours sur les enfants âgés de 14 semaines à 18 mois; 74 (39%) d'entre elles ont été attribuées au paludisme, 66 (35%) à la gastroentérite aiguë et 33 (14%) à une infection aiguë des voies respiratoires. Leur survenue correspond à la morbidité saisonnière spécifique pour cet âge dans les zones où l'étude se déroule.

MenAfriVac n'a pas été administré aux femmes enceintes ou à celles qui allaitent, mais on sait que 15 femmes ont commencé une grossesse peu après l'administration du vaccin. Sur les 14 grossesses arrivées à leur terme qui ont été étudiées, 13 ont abouti à la naissance d'un enfant vivant normal et 1 à la naissance d'un enfant mort-né, 13 mois après la vaccination, à la suite d'une dystocie chez une femme de 26 ans ayant des antécédents d'enfants mort-nés. Le Comité a recommandé de faire des études pour évaluer l'innocuité du vaccin en cas de gros-

cause of the likelihood of unintentional administration of the vaccine to pregnant women during mass vaccination campaigns.

The Committee also highlighted the importance of gaining additional information on MenAfriVac with respect to the duration of protection, its effect on carriage of *Neisseria meningitidis*, interactions with vaccines delivered by the Expanded Programme on Immunization, any possible effect on the prevalence of other serotypes (serotype replacement), and the safety and immunogenicity of the vaccine in groups considered to be potentially at high risk, such as people infected with HIV and those who are severely malnourished.

The Committee concluded that the data accumulated in clinical trials do not indicate that there are any significant safety issues with the vaccine. Since the vaccine will soon be used in mass campaigns, the Committee reiterated its previous advice that, where possible, phased introduction of the vaccine would be desirable so that additional safety data may be accumulated through careful postmarketing surveillance; the Committee was pleased to note that such studies are being planned.

Yellow fever vaccine and breastfeeding

The Committee reviewed recent data suggesting that 3 neonates (aged 10 days, 23 days and 5 weeks) developed encephalitis as a result of infection with yellow fever vaccine virus transmitted to them from their recently-vaccinated mothers. All 3 infants were being breastfed, but the mode of transmission has not been established. All 3 mothers had received the vaccine for the first time during the infant's first month of life. Further research is needed to quantify the potential risk of transmission of yellow fever vaccine virus from mothers to infants, including the possibility of transmission through breastmilk.

Mass vaccination campaigns being conducted in West Africa provide an opportunity to conduct studies that will clarify these issues. Such studies might test breastmilk from vaccinated mothers for the presence of vaccine virus, and test infants for evidence of seroconversion to the vaccine virus. The potential risk of transmission may vary depending on whether mothers are vaccinated for the first time or have been previously vaccinated.

In areas where yellow fever is endemic, or during outbreaks, the Committee believes that the benefits of vaccinating nursing mothers are likely to far outweigh the risk of potential transmission of vaccine virus to infants; the Committee also believes that the benefits of breastfeeding far outweigh the alternatives for infant feeding. Nursing mothers who are considering travel to endemic areas should be counselled regarding the benefits and potential risks of vaccination. Vaccination is recommended if vaccination is indicated for a breastfeeding woman and travel cannot be avoided or postponed. ■

Monthly report on dracunculiasis cases, January–May 2010

In order to monitor the progress accomplished, the number of cases reported to WHO by national programmes will be regularly published in the *Weekly Epidemiological Record*. ■

sexe, à cause de la probabilité d'une administration fortuite chez des femmes enceintes au cours des campagnes de vaccination de masse.

Le Comité a également souligné l'importance d'obtenir des informations complémentaires sur le MenAfriVac en ce qui concerne la durée de la protection, son effet sur le portage de *Neisseria meningitidis*, les interactions avec les vaccins administrés par le Programme élargi de vaccination, les effets éventuels sur la prévalence d'autre sérotypes (remplacement du sérotype), son innocuité et son immunogénicité pour des groupes considérés comme potentiellement exposés à un risque élevé, personnes infectées par le VIH ou sévèrement dénutries par exemple.

Le Comité a conclu que les données rassemblées lors des essais cliniques ne faisaient pas apparaître de problèmes sensibles d'innocuité pour ce vaccin. Comme il sera bientôt utilisé dans le cadre de campagnes de masse, le Comité a réitéré son avis antérieur, à savoir que, dans toute la mesure du possible, une introduction par étape serait souhaitable, de façon à pouvoir obtenir des données complémentaires sur l'innocuité, au moyen d'une surveillance post-commercialisation attentive. À cet égard, il se félicite que de telles études soient effectivement prévues.

Vaccin anti-amaril et allaitement

Le Comité a examiné des données indiquant que 3 nouveau-nés (âgés de 10 jours, 23 jours et 5 semaines) ont contracté une encéphalite à la suite d'une infection par le virus du vaccin anti-amaril transmis par leur mère récemment vaccinée. Les 3 étaient allaités au sein, mais on n'a pas établi le mode de transmission. Les 3 mères ont été vaccinées pour la première fois pendant le premier mois de vie de leur enfant. Il faudra poursuivre les recherches pour quantifier le risque potentiel de transmission de la souche vaccinale aux nourrissons, en incluant la possibilité d'une transmission par le lait maternel.

Les campagnes de vaccination de masse en cours en Afrique de l'Ouest sont l'occasion de faire des études pour éclaircir ces questions. Dans le cadre de ces études, on pourrait rechercher la présence du virus vaccinal dans le lait maternel et les preuves de séroconversion des nourrissons au virus vaccinal. Le risque potentiel de transmission pourrait varier selon le statut de la mère, si elle est vaccinée pour la première fois ou si elle a des antécédents de vaccination anti-amarile.

Le Comité estime que, dans les zones d'endémie de la fièvre jaune, ou pendant les flambées épidémiques, les avantages de vacciner les mères qui allaitent dépassent de loin le risque de transmission potentielle du virus vaccinal aux enfants; il pense également que les avantages de l'allaitement au sein dépassent de loin toute solution de substitution pouvant être proposée pour alimenter les enfants. Les mères qui allaitent et envisagent de se rendre dans une zone d'endémie doivent recevoir des conseils sur les avantages et les risques potentiels de la vaccination. Celle-ci est recommandée en cas d'indication pour une femme qui allaite et qui ne peut ni éviter, ni différer son voyage. ■

Rapport mensuel des cas de dracunculose, janvier-mai 2010

Afin de suivre les progrès réalisés, le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* publiera régulièrement le nombre de cas signalés à l'OMS par les programmes nationaux. ■

Country – Pays	Date of last report received – Date du dernier rapport reçu	Total number of rumours of suspected cases in 2010 – Nombre total de rumeurs de cas suspects en 2010	No. of new dracunculiasis cases reported in 2010* – Nombre de nouveaux cas de dracunculose signalés en 2010*					Total no. of reported cases for the same months of – Nombre total de cas signalés au cours de		Total no. of villages reporting cases in – Nombre total de villages signalant des cas en		Month of emergence of last reported indigenous case – Mois d'émergence du dernier cas autochtone signalé
			January – Janvier	February – Février	March – Mars	April – Avril	May – Mai	2010	2009	2010	2009	
Endemic countries – Pays d'endémie												
Ethiopia – Éthiopie	9 June/juin 2010	ND	0	1	2	6	2	11	13	8	9	May/mai 2010
Ghana	21 June/juin 2010	992	2	3	1	1	1	8	210	4	52	May/mai 2010
Mali	18 June/juin 2010	12	0	0	0	0	1	1	1	1	52	May/mai 2009
Sudan – Soudan	22 June/juin 2010	110	7	34	103	160	197	501	726	266	1011	May/mai 2010
Pre-certification countries – Pays au stade de la précertification												
Burkina Faso	5 July/juillet 2010	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	November/novembre 2006
Chad – Tchad	20 April/avril 2010	ND	0	0	0	ND	ND	0	0	0	0	September/septembre 2000
Côte d'Ivoire	12 May/mai 2010	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	July/juillet 2006
Kenya	20 April/avril 2010	ND	0	0	0	ND	ND	0	0	0	0	October/octobre 1994
Niger	17 June/juin 2010	79	0	0	0	0	0	0	1 ^a	0	5	October/octobre 2008
Nigeria – Nigéria	21 June/juin 2010	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	November/novembre 2008
Togo	8 June/juin 2010	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	December/décembre 2006
Total		1273	9	38	106	167	201	521	951	279	1129	

Source: Ministries of Health – Ministères de la Santé.

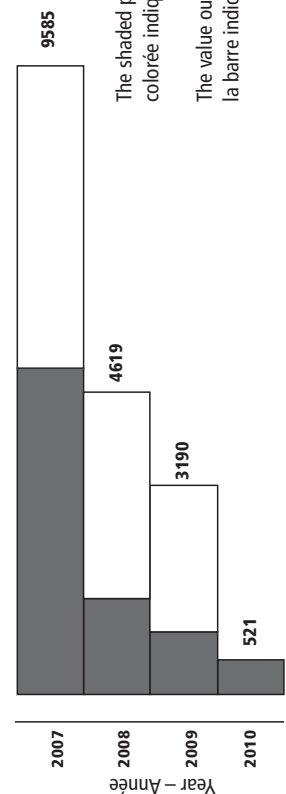
* Dracunculiasis reported cases (provisional data) by month of emergence of first worm, except for Sudan (reported cases by month of detection); number includes both indigenous and imported cases. – Cas de dracunculose signalés (données provisoires) par mois d'émergence du premier ver, sauf pour le Soudan (cas signalés par mois de dépistage); ces chiffres comprennent les cas importés et autochtones.

^a One case reported to be imported from Ghana in 2009. – Un cas signalé comme ayant été importé du Ghana en 2009.

ND = no data received. – ND = données non reçues.

Note: The figure for the month of April for Sudan has been updated from the previous report that was published in WER vol. 85, No. 25, 18 June 2010, pp. 247–248. – Note: les données sur le Soudan ont été mises à jour d'après le rapport précédent (voir REH vol. 85, N° 25, 18 juin 2010, pp. 247-248).

No. of dracunculiasis cases reported worldwide, 2007–2010
Nombre de cas de dracunculose signalés dans le monde, 2007-2010



The shaded portion indicates the number of dracunculiasis cases reported for the same month in 2010. – La portion colorée indique le nombre de cas de dracunculose pour le même mois en 2010.

The value outside the bar indicates the total number of dracunculiasis cases for that year. – La valeur à l'extérieur de la barre indique le nombre total de cas de dracunculose pour l'année en question.