

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

7 JANUARY 2005, 80th YEAR / 7 JANVIER 2005, 80^e ANNÉE

No. 1, 2005, 80, 1-8

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 1 Outbreak News:
 - Avian influenza, Viet Nam
 - Typhoid fever, Democratic Republic of the Congo
- 2 Poliomyelitis outbreak escalates in the Sudan
- 3 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2-3 December 2004
- 7 Influenza
- 8 International Health Regulations

Sommaire

- 1 Le point sur les épidémies:
 - Grippe aviaire, Viet Nam
 - Fièvre typhoïde, République démocratique du Congo
- 2 La flambée de poliomyélite s'intensifie au Soudan
- 3 Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 2-3 décembre 2004
- 7 Grippe
- 8 Règlement sanitaire international

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.-

5.500 1.2005
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

★ OUTBREAK NEWS

Avian influenza, Viet Nam

On 30 December 2004, WHO received informal reports of a laboratory-confirmed case of H5N1 infection in Viet Nam.

The patient, who has been hospitalized since 26 December 2004, is a 16-year-old girl who fell ill in the southern province of Tay Ninh.

Vietnamese authorities are investigating the source of her infection, including the possibility of contact with infected poultry.

This is the first human case of H5N1 detected in Viet Nam since early September 2004. It coincides with several fresh poultry outbreaks reported in southern provinces in December 2004. Recent poultry outbreaks in Tay Ninh Province have not been reported.

As avian influenza viruses become more active at cooler temperatures, further poultry outbreaks, possibly accompanied by sporadic human cases, can be anticipated.

Poultry marketing, transportation, and consumption increase in Viet Nam with the approach of the lunar New Year in early February. These activities create conditions favourable to the spread of poultry outbreaks and call for heightened control measures.

Since January 2004, 28 human cases have been detected in Viet Nam, of which 20 were fatal. Thailand has also reported human cases, bringing the total number of cases in Asia since the beginning of 2004 to 45, of which 32 have been fatal. ■

Typhoid fever, Democratic Republic of the Congo

On 15 December 2004, WHO received reports of a significant, continuing outbreak

★ LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

Grippe aviaire, Viet Nam

Le 30 décembre 2004, l'OMS a reçu des rapports non officiels faisant état d'un cas d'infection à virus H5N1 au Viet Nam, confirmé par le laboratoire.

La patiente, hospitalisée le 26 décembre 2004, est une jeune fille de 16 ans tombée malade dans la province méridionale de Tay Ninh.

Les autorités vietnamiennes enquêtent sur l'origine de son infection, notamment sur la possibilité d'un contact avec des volailles infectées.

C'est le premier cas humain de grippe H5N1 détecté au Viet Nam depuis début septembre 2004. Il est concomitant à plusieurs nouvelles épidémies affectant les volailles des provinces méridionales en décembre 2004, mais aucune flambée de ce type n'a été signalée récemment dans la province de Tay Ninh.

Comme les virus grippaux deviennent plus actifs avec la baisse des températures, on peut s'attendre à observer de nouvelles flambées épidémiques dans les élevages de volaille, avec éventuellement des cas humains sporadiques.

La commercialisation, le transport et la consommation des volailles augmentent à l'approche du nouvel an lunaire, début février. Toutes ces activités créent des conditions favorables à la propagation des flambées, ce qui impose un renforcement des mesures de lutte.

Depuis janvier 2004, le Viet Nam a détecté 28 cas humains, dont 20 mortels. La Thaïlande a également signalé des cas humains depuis le début 2004, portant le total des cas en Asie à 45, dont 32 mortels. ■

Fièvre typhoïde, République démocratique du Congo

Le 15 décembre 2004, l'OMS a reçu des rapports faisant état d'une poussée épidémique impor-

of typhoid fever in Kinshasa. The cases occurred in the suburbs of Kikimi, Kimbanseke, Masina and Ndjili which had already been affected by an important outbreak of *E. coli* in May 2004.

As at 13 December 2004, a total of 13 400 cases was reported. Between 1 October and 10 December 2004, 615 severe cases of peritonitis, with or without perforation, including 134 deaths (case-fatality rate, 21.8%) have occurred, and 5 out of 32 samples tested positive for *S. typhi*.

Very poor sanitary conditions and a lack of drinking-water were reported in these areas. A crisis committee was established to contain the outbreak and is carrying out health education activities and distributing medicine. ■

Poliomyelitis outbreak escalates in the Sudan

Case from Sudan reported in Saudi Arabia

A current polio outbreak in the Sudan, caused by an imported type 1 poliovirus,¹ continues to escalate. A total of 105 cases has now been confirmed from 17 of the country's 26 states (as at 6 January 2005), since the first case was identified in Darfur in May 2004. In addition, a 2-year-old Sudanese girl from Dar Elneem district, Port Sudan, experienced onset of paralysis on 6 November 2004, 1 day after arriving in Saudi Arabia from the Sudan with her family. Although genetic data on the virus isolated from the case in Saudi Arabia are not yet available, almost all other viruses identified in 2004 in the Sudan are closely genetically related to polioviruses originating in northern Nigeria and Chad.

The escalating outbreak in the Sudan and the polio case in Saudi Arabia further underline the high risk posed to polio-free areas by the continuing epidemic in west and central Africa. This risk is compounded by the growing vulnerability of populations to polio globally, following the cessation of preventive polio immunization campaigns in many polio-free countries in 2002–2003. Children globally will continue to be at risk of polio from such importations until the disease is eradicated everywhere.

The Sudan is continuing its intensification of polio immunization campaigns, with support from WHO, UNICEF and other polio partners. Following 4 mass immunization campaigns in the Darfur region between July and November 2004, and two nationwide campaigns in October and November 2004, planning is currently under way for the next rounds of nationwide immunization campaigns commencing on 10 January, 25 February and in late March 2005.

The Government of Saudi Arabia is also implementing an emergency response to the importation, including heightened disease surveillance throughout the country, to ensure that any transmission of wild poliovirus in Saudi Arabia is identified and stopped rapidly. WHO notified countries neighbouring the Sudan of the high risk for further importations, and urged a strengthening of surveillance for polio, high routine immunization coverage of

tante de fièvre typhoïde à Kinshasa. Les cas se sont produits dans les banlieues de Kikimi, Kimbanseke, Masina et Ndjili, déjà affectées en mai 2004 par une grosse flambée épidémique d'infections à *E.coli*.

Au 13 décembre 2004, on avait signalé 13 400 cas au total. Entre le 1^{er} et le 10 décembre 2004, on a dénombré 615 cas graves souffrant d'une péritonite avec ou sans perforation, dont 134 mortels (taux de létalité de 21,8 %). *S. typhi* a été retrouvée dans 5 échantillons sur 32.

On signale de très mauvaises conditions sanitaires et une pénurie d'eau potable dans ces zones. Un comité de crise a été mis en place pour endiguer l'épidémie, mener à bien des actions d'éducation sanitaire et distribuer des médicaments. ■

La flambée de poliomyélite s'intensifie au Soudan

Cas en provenance du Soudan signalé par l'Arabie saoudite

Au Soudan, la flambée persistante de poliomyélite provoquée par un poliovirus importé de type 1¹ continue à s'intensifier. Au 6 janvier 2005, 105 cas avaient été confirmés dans 17 des 26 états que compte le pays depuis l'identification du premier cas au Darfour, en mai 2004. D'autre part, la paralysie est apparue le 6 novembre 2004, chez une petite fille soudanaise de deux ans, originaire du district de Dar Elneem à Port Soudan, juste après son arrivée en Arabie saoudite avec sa famille, en provenance du Soudan. Bien que les données génétiques sur le virus isolé chez la fillette en Arabie saoudite ne soient pas encore disponibles, presque tous les autres virus identifiés cette année dans la région du Soudan dont elle est originaire sont étroitement liés génétiquement aux poliovirus circulant dans le nord du Nigéria et au Tchad.

L'intensification de la flambée au Soudan et le cas de poliomyélite survenu en Arabie saoudite soulignent d'autant plus l'importance du risque posé pour les régions exemptes de poliomyélite par les flambées qui se poursuivent dans l'ouest et le centre de l'Afrique, ce à quoi s'ajoute la vulnérabilité croissante des populations au niveau mondial suite à la cessation des campagnes de vaccination antipoliomyélique préventive dans de nombreux pays exempts de la maladie en 2002–2003. Les enfants du monde entier continueront d'être exposés au risque de poliomyélite importée tant que la maladie n'aura pas été éradiquée partout.

Le Soudan, avec le soutien de l'OMS, de l'UNICEF et de ses partenaires, continue à intensifier ses campagnes de vaccination. Après quatre campagnes de masse organisées dans la région du Darfour entre juillet et novembre 2004, et deux campagnes nationales en octobre et novembre 2004, il planifie actuellement les prochaines campagnes de vaccination nationales qui débiteront le 10 janvier, 25 février et fin mars 2005.

Le Gouvernement saoudien met également en place une intervention d'urgence face à l'importation, qui prévoit un renforcement de la surveillance de la maladie dans tout le pays pour veiller à ce que toute transmission du poliovirus sauvage en Arabie saoudite soit décelée et stoppée rapidement. Les pays voisins ont été prévenus par l'OMS du risque élevé que représentent d'autres importations et instamment priés de renforcer encore leur surveillance de la poliomyélite et d'assurer une couverture vaccinale élevée des

¹ See No. 27, 2004, pp. 245–246.

¹ Voir N° 27, 2004, pp. 245–246.

enfants, and, if appropriate, supplementary polio immunization campaigns.

The Global Polio Eradication Initiative is spearheaded by WHO, Rotary International, the United States Centers for Disease Control and Prevention, and UNICEF. The poliovirus is now endemic in only 6 countries, down from more than 125 when the Global Polio Eradication Initiative was launched in 1988. The 6 countries with indigenous wild poliovirus are: Nigeria, India, Pakistan, Niger, Afghanistan and Egypt. Since mid-2003, 13 countries have suffered importations of wild poliovirus linked to virus circulating in northern Nigeria. In 4 of these countries – Burkina Faso, Chad, Côte d'Ivoire and the Sudan – wild poliovirus transmission has been re-established (i.e. continued circulation for >6 months). ■

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2–3 December 2004

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) is an expert clinical and scientific advisory body established by WHO to deal independently and with scientific rigour with vaccine safety issues of potential global importance.¹ GACVS held its eleventh meeting in Geneva, Switzerland, on 2–3 December 2004 and considered, inter alia, the following vaccine safety and policy issues.²

Safety of adjuvants

The Committee considered the safety of adjuvants used in vaccines. This hitherto neglected subject is becoming increasingly important given modern advances in vaccine development and manufacture. WHO is developing a web site to make available all relevant preclinical and clinical trial information pertaining to the safety of vaccine adjuvants. With the development of vaccines for malaria, human immunodeficiency virus (HIV), human papillomavirus and hepatitis B and of other complex modern vaccines, adjuvant safety has become a central issue. Increasingly in the future there will be a need in developing countries for surveillance of vaccine adjuvant safety following vaccine registration. This applies not only to new vaccines but also to vaccines already available and used for new indications. GACVS will participate in developing such safety surveillance.

Thiomersal: neurobehavioural studies in animal models

The Committee considered whether animal models could be applied in order to better understand the association, if any, between thiomersal (containing ethyl mercury) and neurobehavioural disorders in infants, children and adults receiving thiomersal-containing vaccines. It was noted that in the neuropathology of autism – one neurobehavioural

nourrissons et, si cela est approprié, d'organiser des campagnes de vaccination supplémentaires.

L'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite a pour chefs de file l'OMS, le Rotary International, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des Etats-Unis et l'UNICEF. Le poliovirus ne sévit plus désormais que dans six pays, contre plus de 125 lorsque l'initiative a été lancée en 1988. Les six pays où continue de sévir le poliovirus sauvage autochtone sont: le Nigéria, l'Inde, le Pakistan, le Niger, l'Afghanistan et l'Egypte. Depuis la mi-2003, 13 pays ont souffert des importations de poliovirus sauvages liés au virus circulant dans le nord du Nigéria. Dans 4 de ces pays – le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, le Tchad et le Soudan – la transmission du poliovirus sauvage a été réétablie suite à une circulation ininterrompue de plus de 6 mois. ■

Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 2-3 décembre 2004

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS) est un organe consultatif scientifique et clinique constitué d'experts, créé par l'OMS pour répondre en toute indépendance (vis-à-vis de l'Organisation) et avec la rigueur scientifique voulue aux problèmes de sécurité vaccinale pouvant concerner l'ensemble du monde.¹ Le GACVS a tenu sa onzième réunion à Genève (Suisse) les 2 et 3 décembre 2004 et a examiné, entre autres, les questions de sécurité et de politique vaccinales qui suivent.²

Innocuité des adjuvants

Le Comité a examiné l'innocuité des adjuvants entrant dans la composition des vaccins. Cette question, dont on a fait peu de cas jusqu'ici, revêt de plus en plus d'importance, étant donné les progrès réalisés dans la mise au point et la fabrication des vaccins. L'OMS crée actuellement un site Web dont le but est de mettre à la disposition de tous l'ensemble des informations intéressantes – s'agissant des essais précliniques et cliniques – ayant trait à l'innocuité des adjuvants utilisés pour la préparation des vaccins. Avec la mise au point des vaccins contre le paludisme, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le papillomavirus humain, l'hépatite B et d'autres vaccins modernes complexes, l'innocuité des adjuvants est devenue une question centrale. Dans les pays en développement, il faudra à l'avenir exercer une pharmacovigilance de plus en plus ciblée sur l'innocuité des adjuvants après homologation des vaccins. Cette dernière s'appliquera non seulement aux nouveaux vaccins, mais aussi aux vaccins déjà disponibles et utilisés pour de nouvelles indications. Le GACVS participera à la mise en place de cette pharmacovigilance.

Thiomersal: études neurocomportementales sur des modèles animaux

Le Comité s'est penché sur la question de savoir si l'on pouvait utiliser des modèles animaux pour mieux comprendre l'association éventuelle entre le thiomersal (qui contient de l'éthylmercure) et les troubles neurocomportementaux observés chez des nourrissons, des enfants et des adultes ayant reçu des vaccins contenant du thiomersal. Il a été noté que, dans la neuropathologie de

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present evidence and participate in the discussions on thiomersal, safety of residual cellular DNA in vaccines, transmissible spongiform encephalopathies, potential risk of vaccines produced in yeast and safety of hexavalent vaccines.

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts pour qu'ils présentent leurs données et participent aux discussions sur le thiomersal, l'innocuité de l'ADN cellulaire résiduel présent dans les vaccins, les encéphalopathies spongiformes transmissibles, le risque potentiel présenté par les vaccins produits sur levures et la sécurité des vaccins hexavalents.

disorder that has received much public attention – the characteristic features of increased brain weight, total brain volume, cortical grey matter volume and neuronal cell density in the limbic system, with a decreased number of Purkinje cells in the cerebellum and absence of gliosis were not consistent with an external toxic agent. There is no evidence in autism of neurodegeneration, a pathological feature that would be expected if the cause of the disease were toxic.

From an expert presentation made to the Committee and from several publications, it is clear that: (i) no precise animal model exists that closely mimics autism in humans, although animal models of deficit in social play do exist; (ii) in the models available, susceptibility to neurobehavioural disorders has a genetic basis; (iii) there are experimental data to suggest that there is a link between autoimmune deficiency and predisposition to autism (although this remains conjectural); and (iv) mice born to mothers infected with human influenza virus have developed neuropathologies similar to those described in association with autism.

The Committee further reviewed results published in the scientific literature analysing a potential neuropathological effect of ethyl mercury in various strains of mice. Although a particular autoimmune disease-sensitive strain of mice showed some neurological and behavioural changes following administration of thiomersal, it was concluded by the Committee that the general picture presented did not mimic autism in humans.

The Committee identified two ways to further investigate the safety of thiomersal: epidemiological studies on the effects of ethyl mercury and pharmacokinetic studies in infants. Little is known of any particular susceptibility to thiomersal toxicity in infants weighing less than 2.5 kg, and in malnourished infants. Epidemiological studies are in progress. Special consideration is being given to how predisposition to thiomersal toxicity in infants weighing less than 2.5 kg and in infants with malnutrition might be addressed.

Safety of residual cellular DNA in vaccines

The risks, if any, of residual cellular DNA in vaccines as a result of the production process are theoretically two in number: (i) transmission of latent viruses and other agents; and (ii) incorporation of cellular DNA into host genetic material. These are theoretical safety issues that need to be considered in the scientific decisions underpinning registration of vaccines produced in new cell substrates. GACVS noted that WHO will be setting up a Working Group to consider international specifications for the quantity of residual cellular DNA in vaccines from new cell substrates. The Committee has agreed to serve as a reference point for safety issues for this Working Group.

Transmissible spongiform encephalopathies

The implications for vaccine safety of the emergence of certain transmissible spongiform encephalopathies

l'autisme, un trouble neurocomportemental qui a beaucoup retenu l'attention publique, les traits caractéristiques d'augmentation du poids du cerveau, du volume total cérébral, du volume de matière grise corticale, de la densité neuronale dans le système limbique, avec diminution du nombre de cellules de Purkinje dans le cervelet et absence de gliose ne s'inscrivaient pas dans la logique de l'effet d'un agent toxique extérieur. Dans l'autisme, il n'y a aucun signe de neurodégénérescence, une caractéristique pathologique à laquelle on pourrait s'attendre si la cause de la maladie était un effet toxique.

D'après un exposé présenté devant le Comité et plusieurs publications, il est clair que: i) il n'existe aucun modèle animal précis reproduisant fidèlement l'autisme de l'homme, même s'il y a des modèles animaux du déficit du jeu social; ii) dans les modèles disponibles, la sensibilité aux troubles neurocomportementaux est d'origine génétique; iii) il existe des données expérimentales qui laissent à penser qu'il y a un lien entre déficit auto-immun et prédisposition à l'autisme (bien que cela reste conjectural); et iv) des souris nées de mères infectées par le virus grippal humain ont présenté des neuropathologies semblables à celles décrites en association avec l'autisme.

D'autre part, le Comité a passé en revue des résultats publiés dans la littérature scientifique qui analysaient un possible effet neuropathologique de l'éthylmercure. Bien que l'une des races de souris présentant une sensibilité particulière aux maladies autoimmunes ait démontré des changements comportementaux suite à l'administration de thiomersal, il a été conclu par le comité que la manifestation générale présentée n'était pas un modèle de l'autisme chez les humains.

Le Comité a retenu deux voies de recherche pour faire avancer la question de la sécurité du thiomersal: des études épidémiologiques sur les effets de l'éthylmercure et des études pharmacocinétiques chez le nourrisson. On ignore si les nourrissons pesant moins de 2,5 kg et les nourrissons malnutris présentent une sensibilité particulière à la toxicité du thiomersal. Des études épidémiologiques sont en cours. On s'intéresse tout spécialement à la manière avec laquelle on pourrait appréhender une prédisposition à la toxicité du thiomersal chez ces nourrissons.

Innocuité de l'ADN cellulaire résiduel présent dans les vaccins

Les risques éventuels que pourrait faire courir la présence d'ADN cellulaire résiduel dans les vaccins, due au procédé de fabrication, sont théoriquement au nombre de deux: i) la transmission de virus et autres agents latents; et ii) l'incorporation de l'ADN cellulaire dans le matériel génétique de l'hôte. Ce sont des questions de sécurité théoriques dont il faut tenir compte dans les décisions scientifiques qui sous-tendent l'homologation des vaccins produits dans les nouveaux substrats cellulaires. Le GACVS a pris note que l'OMS allait créer un groupe de travail chargé d'examiner les spécifications internationales relatives à la quantité d'ADN cellulaire résiduel présent dans les vaccins fabriqués à partir des nouveaux substrats cellulaires. Le Comité a accepté de servir d'instance de référence pour les questions de sécurité examinées par ce groupe de travail.

Encéphalopathies spongiformes transmissibles

Les conséquences, sur le plan de la sécurité vaccinale, de l'émergence de certaines encéphalopathies spongiformes transmissibles

(TSEs) have received the attention of the Committee for several years. Animal products, for example gelatin, are used as an excipient in some vaccines. Although it is clear that the major risk of human exposure to TSEs such as bovine spongiform encephalopathy (BSE) is from food sources, and that the risk from vaccines remains theoretical, WHO has compiled precautionary regulatory guidelines. These guidelines define tissue infectivity categories and outline risk management strategies not only for vaccines but also for blood products and pharmaceutical products.

GACVS noted several developments. On the positive side: (i) the annual number of deaths from variant Creutzfeldt Jacob disease (vCJD) in the United Kingdom, which has the highest global burden of known vCJD, is in decline; (ii) the availability of WHO reference preparations has enabled demonstration of increasing sensitivity in laboratory diagnostic detection methods, but it is clear that more needs to be achieved; and (iii) data are available to show that the gelatin manufacturing processes reduce the infective load of abnormal misfolded prion protein associated with TSEs (PrP^{TSE}) spiked in starting material by several log orders. On the negative side, GACVS heard that: (i) transmission of vCJD by blood transfusion is possible; (ii) susceptibility to vCJD infection is not confined to the methionine homozygous prion protein gene (*PRNP*) genotypes; (iii) people with heterozygous *PRNP* genotypes, who constitute the majority of the population, may be clinically silent carriers of vCJD; and (iv) recent data show that transmission of PrP^{TSE} has been detected in muscle tissue from some animals, and the issue of spread of TSE through the infection of small ruminants has been raised following demonstration of PrP^{TSE} in a goat.

Given these developments there is a need to update the relevant parts of the WHO guidelines but not, at this stage, measures pertaining to vaccines. GACVS noted that surveillance systems are crucially important in developing countries and elsewhere where BSE undoubtedly exists but is not detected and reported. The Committee will be maintaining a watching brief on the situation.

Potential risk of vaccines produced in yeast

There is a theoretical risk of contamination of vaccines with yeast antigens with resultant mimicry between peptides of yeast and human myelin proteins. T-cells might be activated, with a resultant cross-reaction with myelin proteins. It has been suggested in the past that this might induce reactivity in patients with multiple sclerosis. However, in hepatitis B vaccine, for example, less than 1% of vaccine protein content is of yeast origin and there is no detectable immunogenicity. GACVS believes that the issue of mimicry should be considered with caution as there are few true examples in human disease of mimicry. Large amounts of yeast and adjuvants would be necessary for a reaction, and in general histocompatibility leukocyte antigen (HLA) binding studies are of uncertain significance. Humans are universally exposed to yeast in the environment and everyone will have antibodies against yeasts. Without a signal, there is little point at present in pursuing this theoretical concern. The data suggestive of a yeast-induced

(EST) ont retenu l'attention du Comité depuis plusieurs années. Des produits animaux, par exemple la gélatine, sont utilisés comme excipients dans certains vaccins. S'il est indéniable que, chez l'homme, le principal risque d'exposition aux EST, telles que l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), est alimentaire et que, s'agissant des vaccins, ce risque reste théorique, l'OMS a rassemblé des lignes directrices sur les mesures de précautions. Ces textes définissent des catégories d'infectiosité des tissus et exposent sommairement les stratégies de gestion du risque non seulement pour les vaccins, mais aussi pour les produits sanguins et les substances pharmaceutiques.

Le GACVS a constaté plusieurs évolutions. Pour ce qui est du volet encourageant: i) le nombre annuel de décès dus à la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ) au Royaume-Uni, pays où le fardeau de cette maladie est le plus élevé au monde, diminue; ii) la mise à disposition des préparations de référence de l'OMS a permis de mettre en évidence une sensibilité croissante des méthodes diagnostiques au laboratoire, mais il est clair qu'il y a encore beaucoup à faire; et iii) on dispose de données qui montrent que les procédés de fabrication de la gélatine réduisent de plusieurs logarithmes la charge infectieuse de la PrP^{EST} ajoutée au matériel de départ. En revanche, le GACVS a également été informé de ce que: i) la transmission de la nvMCJ par les transfusions sanguines est possible; ii) la sensibilité à cette maladie ne se limite pas aux génotypes PRNP homozygotes pour la méthionine; iii) les personnes ayant des génotypes PRNP hétérozygotes, qui constituent la majorité de la population, pourraient être des porteurs cliniquement silencieux de la nvMCJ; et iv) des données récentes montrent que la transmission de la PrP^{EST} a été décelée dans les tissus musculaires de certains animaux et la propagation possible des EST au travers de l'infection des petits ruminants a été évoquée suite à la mise en évidence de la présence de PrP^{EST} chez une chèvre.

A la lumière de ces développements, il apparaît qu'il faut mettre à jour les parties concernées des lignes directrices de l'OMS, mais pas, à ce stade, les mesures concernant les vaccins. Le GACVS a pris note de ce qu'il est extrêmement important qu'il y ait des systèmes de surveillance dans les pays en développement et partout où il ne fait aucun doute que l'ESB existe, mais où elle n'est pas dépistée ni notifiée. Le Comité va suivre la situation de très près.

Risque potentiel associé aux vaccins produits sur levures

Il existe un risque théorique de contamination des vaccins par des antigènes de levures, qui entraînerait une similitude entre les peptides de levures et les lipoprotéines de la myéline humaine. Les lymphocytes T pourraient être activés, ce qui entraînerait une réaction croisée avec les lipoprotéines de la myéline. Il a été avancé dans le passé que cela pourrait induire une réactivité chez les sujets atteints de sclérose en plaques. Toutefois, dans le vaccin anti-hépatite B, par exemple, moins de 1% de la teneur en protéines du vaccin provient des levures et il n'y a aucune immunogénicité décelable. Le GACVS pense que la question de la similitude devrait être examinée avec prudence parce qu'il existe peu d'exemples de similitudes vraies dans les maladies humaines, que de grandes quantités de levures et d'adjuvants seraient nécessaires pour qu'une telle réaction se produise et qu'en général les études de la liaison HLA ont une signification peu claire. Partout dans le monde, l'homme est exposé aux levures présentes dans l'environnement et chacun peut avoir des anticorps antilevures. Sans un signal précis, il ne sert pas à grand-chose à l'heure actuelle de donner suite à ces préoccupations d'ordre théorique. Les données qui laissent à penser à une

immune stimulation as a result of vaccine contamination are not convincing.

Safety of hexavalent vaccines

Two hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, *Haemophilus influenzae* type B, poliovirus and hepatitis B (DTaP-Hib-IPV-HepB) combination vaccines were licensed and introduced in Europe in 2000. They have contributed to a significant increase in the infant vaccine coverage against hepatitis B in Austria, Germany, Italy and Switzerland. In late 2000, the description of a cluster of 3 cases of sudden unexplained death (SUD) in close temporal association with the administration of a hexavalent vaccine in southern Germany raised concern. The German and European licensing authorities convened several expert meetings to review available data on all identified cases of SUD following immunization with each of the two available hexavalent vaccines.

A retrospective analysis was performed, using available data from various sources, to compare the calculated number of expected cases with that of observed cases of SUD following hexavalent immunization within a 3-year period. This analysis concluded that there was no association between SUD and hexavalent vaccination in the first year of life. However, the observed number of 3 cases of SUD within 48 hours of administration of a booster dose of one particular brand of hexavalent vaccine exceeded the number of cases expected (0–1) in 700 000 children given a booster dose during the 3-year period analysed. Consequently, the European Medicines Agency's scientific committee, the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), concluded in December 2003 that this temporal relationship constituted a possible signal for this hexavalent vaccine, despite the limitations of the data sources and the methods used to calculate the expected numbers. The CPMP could find no plausible biological cause for such an association and recommended further studies to establish whether or not there is a risk.

The retrospective analysis was presented to GACVS, together with additional information. On the basis of all the available data, GACVS concluded that there is no evidence to support a causal association between the administration of hexavalent vaccines and SUD. In response to the potential signal observed in the second year of life, the Committee encouraged studies to be conducted that are designed to provide more powerful evidence on the presence or absence of an association. GACVS was informed that a retrospective analysis of the possible association of any deaths within the first 2 years of life with vaccination is currently being conducted in Italy. The Committee will review the results of the study at its next meeting in mid-2005.

Yellow fever

GACVS has previously reviewed the safety of yellow fever vaccines, with particular reference to viscerotropic disease and other serious adverse events.³ To date, 23 confirmed or probable cases of viscerotropic disease following the use of

stimulation immunitaire induite par les levures par suite d'une contamination vaccinale ne sont pas convaincantes.

Sécurité des vaccins hexavalents

Deux vaccins associés hexavalents antidiphthériques-antitétaniques-anticoquelucheux acellulaire-anti *Haemophilus influenzae* de type b-antipoliomyélitiques et anti-hépatite B (DTCa-Hib-VPI-HepB) ont reçu une autorisation de mise sur le marché et ont été introduits en Europe en 2000. Ils ont permis d'augmenter sensiblement la couverture vaccinale des nourrissons contre l'hépatite B en Allemagne, en Autriche, en Italie et en Suisse. A la fin de l'année 2000, la description d'un groupe de 3 cas de mort subite inexpliquée étroitement associés dans le temps à l'administration d'un vaccin hexavalent dans le sud de l'Allemagne a suscité des inquiétudes. Les autorités allemandes et européennes qui délivrent les autorisations de mise sur le marché (AMM) ont organisé plusieurs réunions d'experts afin d'examiner les données disponibles concernant tous les cas recensés de mort subite inexpliquée ayant fait suite à la vaccination par l'un des deux vaccins hexavalents disponibles.

Une analyse rétrospective a été effectuée à l'aide des données disponibles provenant de diverses sources, afin de comparer le nombre de cas de mort subite inexpliquée «attendus» calculés au nombre de cas «observés» après vaccination par un vaccin hexavalent, sur une période de trois ans. La conclusion de cette analyse a été qu'il n'y avait aucune association entre la mort subite inexpliquée et la vaccination par le vaccin hexavalent au cours de la première année de vie. Toutefois, les 3 cas de mort subite inexpliquée observés dans les 48 heures suivant l'administration d'un rappel de l'un des vaccins hexavalents d'une marque donnée ont dépassé le nombre de cas attendus, à savoir 0-1 pour 700 000 enfants recevant une dose de rappel, au cours de la période de trois ans analysée. En conséquence, le Comité scientifique (Committee for Proprietary Medicinal Products – CPMP) de l'EMEA (European Medicines Agency) a conclu en décembre 2003 que cette association dans le temps constituait peut-être un signal mettant en cause ce vaccin hexavalent, et ce malgré les insuffisances des sources de données et des méthodes employées pour calculer le nombre de cas attendus. Le Comité de l'EMEA n'a pas réussi à trouver de cause biologique plausible d'une telle association et a recommandé de procéder à d'autres études pour établir s'il y avait ou non un risque.

L'analyse rétrospective a été présentée au GACVS, accompagnée d'informations supplémentaires. Compte tenu de la totalité des données disponibles, le GACVS a conclu que rien ne vient appuyer la thèse d'une association de cause à effet entre l'administration des vaccins hexavalents et la mort subite inexpliquée des nourrissons. En réponse au signal potentiel observé au cours de la deuxième année de vie, le Comité encourage la mise en place d'études conçues de façon à fournir des données plus probantes sur la présence ou l'absence d'une association. Le GACVS a été informé de ce qu'une analyse rétrospective sur l'association éventuelle entre des décès survenus au cours des deux premières années de vie et la vaccination est actuellement menée en Italie. Le Comité examinera les résultats de cette étude lors de sa prochaine réunion en juin 2005.

Fièvre jaune

Le GACVS s'est déjà penché sur la sécurité des vaccins antiamarils, et en particulier sur les formes viscérotropes de la maladie et autres manifestations indésirables graves.³ A ce jour, 23 cas confirmés ou probables de forme viscérotrope de la maladie faisant suite à l'utili-

³ See No. 3, 2004, pp. 16–20.

³ Voir N° 3, 2004, pp. 16-20.

17D yellow fever vaccine have been reported globally with case onset from 1996. Altogether, 14 (61%) of the 23 cases have been fatal. All cases were reported after the primary yellow fever vaccination. Recent risk estimates for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease are consistent with previous estimates from the United States, ranging from 0.04 to 3 per million vaccine doses. A higher risk has been recognized in subjects aged over 60 years. Disease of the thymus gland has been recognized as a potential independent risk factor; 4 (17%) of the 23 known cases had a history of thymus disease. However, there is little knowledge of additional risk factors for viscerotropic disease because of its low incidence.

GACVS reiterates that particular care should be taken that the vaccine is received only by those travellers who are truly at risk of exposure to yellow fever. In addition, vaccine providers should give careful consideration to the risks and benefits for elderly travellers and should routinely enquire about a history of thymus disorder, irrespective of the age of the subject. Where a history of thymus disorder is reported, alternative prevention measures should be considered.

Vaccine Safety Net Project

The Vaccine Safety Net Project was launched in August 2003 to address unbalanced and misleading information about vaccine safety propagated on the Internet. As part of this project, GACVS researched and approved a set of criteria for good information practices for vaccine safety web sites (http://www.who.int/vaccine_safety/good_vs_sites/en/). Since the setting of the criteria, WHO has evaluated a number of web sites providing vaccine safety information for their adherence to the "credibility" and "content" criteria. Sites meeting these criteria are listed on the WHO immunization safety web site (http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/approved_vaccine_safety_websites/en/). The priority for the project during the coming months is to expand the network to a wide range of non-English language sites and also to sites in regions across the world.

Modus operandi of the GACVS

The modus operandi of the Committee, the scope of its work and recent decisions, recommendations and actions have been published in the latest issue of the *American Journal of Public Health*.⁴ ■

⁴ A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *American Journal of Public Health*, 2004, 94:1926-1931.

Influenza

Belgium.¹ Overall influenza activity remained sporadic, although the number of influenza A viruses detected weekly increased since week 48.

Canada.¹ Widespread influenza activity was reported in Quebec in week 51 and in 1 region of British Columbia in week 52. The number of influenza outbreaks increased significantly in weeks 51-52. Most influenza viruses characterized in the National Influenza Centre of Canada were A(H3N2) viruses.

¹ See No. 50, 2004, pp. 450-451.

sation du vaccin antiamaril 17D ont été notifiés dans le monde avec une date de début de survenue postérieure à 1996. En tout, 14 (61%) des 23 cas ont été mortels. Tous ces cas ont été notifiés à la suite de la primovaccination. Les estimations récentes relatives au risque de contracter une forme viscérotrope de la maladie associée à la vaccination antiamarile correspondent aux estimations précédemment faites aux Etats-Unis et sont comprises entre 0,04 et 3 cas par million de doses vaccinales. Un risque majoré a été reconnu chez les sujets âgés de plus de 60 ans. Une maladie du thymus constitue un facteur de risque indépendant potentiel reconnu; 4 (17%) des 23 cas connus avaient des antécédents de maladie du thymus. Toutefois, on ignore quels pourraient être les autres facteurs de risque de cette forme viscérotrope de la maladie du fait de sa faible incidence.

Le GACVS réitère ses recommandations, à savoir qu'il faut veiller tout particulièrement à n'administrer ce vaccin qu'aux voyageurs véritablement exposés à la fièvre jaune. En outre, les dispensateurs de vaccins doivent peser soigneusement les risques et les avantages de la vaccination chez les voyageurs âgés et demander systématiquement s'il y a des antécédents de troubles du thymus, quel que soit l'âge du sujet. Lorsqu'un tel trouble est rapporté, il convient d'envisager d'autres mesures de prévention.

Projet «Vaccine Safety Net» (Réseau pour la sécurité des vaccins)

Le projet «Vaccine Safety Net» a été lancé en août 2003 pour répondre aux informations biaisées et trompeuses diffusées sur le Web à propos de la sécurité des vaccins. Dans le cadre de ce projet, le GACVS a recherché et approuvé une série de critères fixant les bonnes pratiques en matière d'information pour les sites Web traitant de sécurité vaccinale: http://www.who.int/vaccine_safety/good_vs_sites/en/. Depuis que ces critères ont été fixés, l'OMS a évalué un certain nombre de sites Web fournissant des informations en matière de sécurité vaccinale pour voir s'ils satisfaisaient aux critères de «crédibilité» et de «contenu». On trouvera la liste des sites satisfaisant à ces critères sur le site Web OMS de la sécurité vaccinale http://www.who.int/immunization_safety/safety_quality/approved_vaccine_safety_websites/en/. La priorité de ce projet au cours des mois à venir est d'élargir le réseau à un vaste éventail de sites dans d'autres langues que l'anglais ainsi qu'à des sites situés dans toutes les régions du monde.

Mode de fonctionnement du Comité

Le mode de fonctionnement du GACVS, la portée de son travail et ses décisions, recommandations et mesures récentes ont été publiés dans le dernier numéro de l'*American Journal of Public Health*.⁴ ■

⁴ A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *American Journal of Public Health*, 2004, 94:1926-1931.

Grippe

Belgique.¹ L'activité grippale est généralement restée sporadique bien que le nombre de virus grippaux de type A dépistés au cours de la semaine 48 ait augmenté.

Canada.¹ On a signalé une activité grippale généralisée au Québec au cours de la semaine 51 et dans une région de Colombie-Britannique au cours de la semaine 52. Le nombre des flambées de grippe a beaucoup augmenté au cours des semaines 51-52. La plupart des virus grippaux caractérisés par le Centre national de la grippe du Canada étaient de type A(H3N2).

¹ Voir N° 50, 2004, pp. 450-451.

Iceland.² Influenza activity increased slightly in weeks 51-52.

Ireland.³ Since week 49, influenza activity remained sporadic with a slightly increasing number of influenza A* viruses detected weekly.

Italy.¹ Increasing but still low activity of influenza was reported for weeks 51-52.

Japan.¹ A local outbreak associated with influenza B virus was reported in week 51. Overall influenza activity remained low.

Madagascar.¹ An increase in ILI consultation rate was observed since week 49 with local activity of A(H3) reported for weeks 50-51.

Russian Federation.¹ ILI consultation rate was within baseline levels in most regions of the Russian Federation except in one city, Arkhangelsk, where regional activity of influenza was reported.

Spain.² Influenza A activity in Castilla y León increased in week 52 but remained local.

Sweden.¹ The number of influenza A viruses detected increased in weeks 51-52. Overall influenza activity remained low.

United Kingdom.¹ An increase of influenza activity was observed in week 52, but the overall ILI consultation rate remained within baseline levels. Two respiratory illness outbreaks in week 50 were confirmed as an A(H3) outbreak and a respiratory syncytial virus outbreak.

United States.¹ Influenza activity increased in weeks 51-52. Widespread activity was reported in Delaware, New York State and New York city, and regional activity was reported in 6 states for week 52, when the overall ILI consultation rate was slightly below baseline. Of 60 influenza viruses characterized to date in the United States Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 42 were influenza A(H3N2) and 18 were B viruses.

Other reports. During weeks 51 and 52, low influenza activity was detected in Argentina (B),¹ Austria (A), Hong Kong Special Administrative Region of China (H3 and B),¹ Denmark (H1),⁴ France (H1, H3 and B), Hungary, Israel (A and B), Latvia (H3 and B),³ Mexico (B),⁵ Norway (H3 and B),¹ Portugal (H3 and B), Slovenia (A),¹ Switzerland (H1 and B), Tunisia (H1) and Ukraine.¹ ■

² See No. 10, 2004, p. 100.

³ See No. 48, 2004, p. 432.

⁴ See No. 15, 2004, p. 152.

⁵ See No. 45, 2004, p. 408.

* A = A non-subtyped virus.

Islande.² L'activité grippale a légèrement augmenté pendant les semaines 51-52.

Irlande.³ Depuis la semaine 49, l'activité grippale est restée sporadique avec toutefois une légère augmentation du nombre de virus grippaux A* dépistés chaque semaine.

Italie.¹ Une activité grippale en augmentation, mais encore faible, a été signalée au cours des semaines 51-52.

Japon.¹ Pendant la semaine 51, on a signalé une flambée locale associée à un virus grippal de type B. L'activité générale est restée faible.

Madagascar.¹ On a observé une augmentation du taux de consultations pour syndromes grippaux au cours de la semaine 49 et on a signalé une flambée locale associée à un virus grippal de type A(H3) pendant les semaines 50-51.

Fédération de Russie.¹ Le taux de consultations pour syndromes grippaux s'est maintenu dans la limite des niveaux de base et ce dans la plupart des régions du pays, à l'exception de la ville d'Arkhangelsk, où une activité régionale a été signalée.

Espagne.² L'activité de la grippe A en Castille-León a augmenté pendant la semaine 52 mais elle est restée locale.

Suède.¹ Le nombre de virus grippaux de type A dépistés a augmenté pendant les semaines 51-52. L'activité générale est restée faible.

Royaume-Uni.¹ On a observé une augmentation de l'activité grippale pendant la semaine 52 mais le taux général de consultations pour syndromes grippaux s'est maintenu dans la limite des niveaux de base. Deux flambées de maladies respiratoires, l'une causée par le virus A(H3) et l'autre par le virus respiratoire syncytial ont été confirmées au cours de la semaine 50.

Etats-Unis.¹ L'activité grippale a augmenté pendant les semaines 51-52. On a signalé une activité grippale généralisée dans le Delaware, ainsi que dans l'Etat et la ville de New-York et une activité régionale dans 6 autres états au cours de la semaine 52, alors que le taux de consultations pour syndromes grippaux était légèrement en dessous du niveau de base. Sur les 60 virus grippaux caractérisés par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 42 étaient de type A(H3N2) et 18 de type B.

Autres rapports. Au cours des semaines 51-52, une faible activité grippale a été signalée par l'Argentine (B),¹ l'Autriche (A), Hong Kong Région administrative spéciale de la Chine (H3 et B),¹ le Danemark (H1),⁴ la France (H1, H3 et B), la Hongrie, Israël (A et B), la Lettonie (H3 et B),³ Mexico (B),⁵ la Norvège (H3 et B),¹ le Portugal (H3 et B), la Slovaquie (A),¹ la Suisse (H1 et B),⁴ la Tunisie (H1) et l'Ukraine.¹ ■

² Voir N° 10, 2004, p. 100.

³ Voir N° 48, 2004, p. 432.

⁴ Voir N° 15, 2004, p. 152.

⁵ Voir N° 45, 2004, p. 408.

* A = virus A non sous-typé.

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 17 December 2004 to 6 January 2005 / Notifications de maladies reçues du 17 décembre 2004 au 6 janvier 2005

Cholera / Choléra

Africa / Afrique	Cases / Deaths Cas / Décès
Burundi	7.XI-14.XII.2004
.....	54 2
Chad / Tchad	28.X-14.XI.2004
.....	158 14
Democratic Republic of the Congo / République démocratique du Congo	11.X-5.XII.2004
.....	932

Guinea / Guinée	Cases / Deaths Cas / Décès
.....	26.XI-5.XII.2004
.....	32
Uganda / Ouganda	27.IX-17.X.2004
.....	153 1
United Republic of Tanzania / République-Unie de Tanzanie	27.XI-17.XII.2004
.....	533 6

Plague / Peste

Americas / Amériques	Cases / Deaths Cas / Décès
United States of America / Etats-Unis d'Amérique	VIII-X.2004
.....	2 0

Yellow fever / Fièvre jaune

Africa / Afrique	Cases / Deaths Cas / Décès
Guinea / Guinée	19X-28 XI .2004
.....	6 0