Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

14 JULY 2006, 81st YEAR / 14 JUILLET 2006, 81e ANNÉE
No. 28, **2006**, **81**, 273–284
http://www.who.int/wer

Contents

273 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 June 2006

278 International meeting on preventing and controlling plague: the old calamity still has a future

284 International Health Regulations

Sommaire

273 Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 6-7 juin 2006

278 Réunion internationale sur la lutte contre la peste: cette calamité ancienne a encore de l'avenir

284 Règlement sanitaire international

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

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

07.2006
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 June 2006

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an expert clinical and scientific advisory body, was established by WHO to deal with vaccine safety issues of potential global importance independently from WHO and with scientific rigour.[1] GACVS held its fourteenth meeting in Geneva, Switzerland, on 6–7 June 2006.[2] The following issues, inter alia, were considered.

Vaccine safety monitoring and the WHO Programme for International Drug Monitoring

The report[3] of the WHO Consultation on global monitoring of adverse events following immunization (AEFI) held in Geneva on 9–10 January 2006 at the request of the GACVS[4] was presented and discussed by the Committee. The recommendations were endorsed, with emphasis placed on ensuring that vaccine pharmacovigilance is strengthened within the WHO Programme for International Drug Monitoring with respect to data transmission by countries, assurance of data quality, and the processing and analysis of data, including timely signal detection and action. A working subgroup of 6 GACVS members was formed to ensure that the initiative continues to move forward in a timely fashion. Terms of reference and an action plan will be developed and initiated by the working group in conjunction with

[1] See No. 41, 1999, pp. 337–338.

[2] GACVS invited additional experts to present evidence and participate in the discussions on post-marketing surveillance of newly introduced vaccines, with focus on rotavirus, safety of squalene, potential immunogenic overload resulting from concomitant vaccination with too many antigens, safety of pandemic influenza vaccines and safety issues of varicella vaccines.

[3] See No. 27, 2006, pp. 261–265.

[4] See No. 28, 2005, pp. 242–247.

Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, 6-7 juin 2006

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), un organe scientifique et clinique chargé de donner des avis consultatifs à l'OMS, a été créé pour traiter en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue les problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.[1] Le GACVS a tenu sa quatorzième réunion à Genève (Suisse) les 6 et 7 juin 2006.[2] Il a examiné entre autres les questions suivantes.

La surveillance de la sécurité vaccinale et le Programme international de pharmacovigilance de l'OMS

Le rapport[3] de la Consultation OMS sur la surveillance mondiale des manifestations indésirables postvaccinales (MAPI), qui s'est tenue à Genève (Suisse) les 9 et 10 janvier 2006 à la demande du GACVS,[4] a été présenté et examiné par le Comité. Les recommandations ont été approuvées, l'accent ayant été mis sur le renforcement de la pharmacovigilance vaccinale au sein du Programme international de pharmacovigilance de l'OMS s'agissant de la transmission des données par les pays, de l'assurance de la qualité des données et du traitement et de l'analyse de ces dernières, notamment de la détection des signaux en temps utile et des mesures prises. Un sous-groupe de travail comportant 6 membres du GACVS a été constitué pour veiller à ce que cette initiative poursuive ses actions dans les délais. Un mandat et un plan d'action seront élaborés et lancés par le groupe de travail en conjonction avec le Secrétariat de l'OMS

[1] Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

[2] Le GACVS a invité d'autres experts à présenter des données et à participer aux discussions relatives à la surveillance après commercialisation des vaccins nouvellement introduits, l'accent ayant été mis sur les rotavirus, la sécurité du squalène, la surcharge immunogène potentielle résultant d'une vaccination concomitante avec un trop grand nombre d'antigènes, l'innocuité des vaccins contre la grippe pandémique et les problèmes posés par l'innocuité des vaccins antivaricelleux.

[3] Voir N° 27, 2006, pp. 261-265.

[4] Voir N° 28, 2005, pp. 242-247.

the WHO secretariat in the coming months and a progress report submitted to GACVS at its November 2006 meeting.

Post-marketing surveillance of rotavirus vaccines

WHO is developing a generic protocol for post-marketing surveillance of rotavirus vaccine safety that can be adapted for implementation at the country level. This protocol will be made available before the end of 2006 and covers monitoring of intussusception as well as other potential safety issues, including other gastrointestinal symptoms, the potential effect of malnutrition as well as shedding and transmission of vaccine virus strains. WHO will also support the post-marketing surveillance of rotavirus vaccine safety through a network of sentinel countries.

The Committee noted that plans are under way, under the leadership of the United States Centers for Disease Control and Prevention, to develop and make available a protocol for the post-marketing surveillance of the impact of rotavirus vaccines. It strongly recommended that introduction of rotavirus vaccines should be associated with careful consideration of post-marketing surveillance at country level and securing its funding as an essential part of immunization programmes.

Safety of squalene

Squalene is a component of some adjuvants that is added to vaccines to enhance the immune response. A naturally occurring substance found in plants, animals and humans, squalene is synthesized in the liver and circulates in the human bloodstream. It is also found in a variety of foods, cosmetics, over-the-counter medications and health supplements. Squalene is commercially extracted from fish oil – in particular shark-liver oil – and is purified from this source when used in pharmaceutical products and vaccines.

Squalene alone is not an adjuvant, but emulsions of squalene with surfactants enhance the immune response when added to antigens. MF59, a proprietary adjuvant containing squalene, is included in a seasonal subunit influenza vaccine licensed by the Italian regulatory authority in 1997 and subsequently by several other countries. The vaccine contains about 10 mg of squalene per dose. Over 22 million doses have been distributed since that time. Reported rates of adverse events and local reactogenicity are not in excess of those that would be expected with other inactivated seasonal flu vaccines, suggesting that squalene in this vaccine poses no significant risk. This vaccine has been administered primarily to individuals aged 65 years and older, for whom the vaccine was licensed.

Several experimental vaccines, including some pandemic flu vaccines, malaria vaccines, and various viral and bacterial vaccines, are also being developed with squalene-containing adjuvants, with the intention of enhancing immunogenicity and thereby efficacy. Clinical studies of squalene-containing vaccines have been performed in infants and neonates without evidence of safety concerns.

dans les mois à venir et un rapport d'activités sera soumis au GACVS lors de sa réunion de novembre 2006.

Surveillance après commercialisation des vaccins antirotavirus

L'OMS procède à l'élaboration d'un protocole générique destiné à la surveillance après commercialisation de l'innocuité des vaccins antirotavirus, protocole qui peut être adapté pour être mis en oeuvre à l'échelle nationale. Ce protocole sera disponible avant la fin 2006 et couvre la surveillance de l'invagination ainsi que d'autres problèmes de sécurité potentiels, notamment les autres symptômes gastro-intestinaux, les effets possibles de la malnutrition, ainsi que l'excrétion et la transmission des souches de virus vaccins. L'OMS soutiendra également la surveillance après commercialisation de la sécurité des vaccins antirotavirus par le biais d'un réseau de pays sentinelles.

Le Comité a pris note de ce que des plans sont en cours, sous la direction des *United States Centers for Disease Control and Prevention*, afin d'élaborer et de mettre à disposition un protocole destiné à la surveillance après commercialisation des effets des vaccins antirotavirus. Il recommande vivement que l'introduction de ces vaccins soit associée à un examen attentif de la surveillance après commercialisation à l'échelon du pays, le fait de garantir son financement devant être considéré comme une partie essentielle des activités des programmes de vaccination.

L'innocuité du squalène

Le squalène est un constituant de certains adjuvants que l'on rajoute aux vaccins pour renforcer la réponse immunitaire. Substance que l'on trouve à l'état naturel chez les plantes, les animaux et l'homme, le squalène est synthétisé dans le foie et véhiculé par la circulation sanguine chez l'homme. On le trouve également dans différents aliments, produits cosmétiques, médicaments en vente libre et compléments alimentaires. Lorsqu'il est utilisé dans des produits pharmaceutiques et des vaccins, le squalène est commercialement extrait de l'huile de poisson – en particulier de l'huile de foie de requin – et est ensuite purifié.

Le squalène seul n'est pas un adjuvant, mais des émulsions de squalène et de surfactants renforcent la réponse immunitaire lorsqu'elles sont ajoutées aux antigènes. Le MF59, un adjuvant dont le nom est déposé et qui contient du squalène, rentre dans la composition d'un vaccin sous-unité contre la grippe saisonnière homologué par les autorités de réglementation italiennes en 1997 et par plusieurs autres pays par la suite. Ce vaccin contient environ 10 mg de squalène par dose. Plus de 22 millions de doses ont été distribuées depuis 1997. Les taux de manifestations indésirables et de réactivité locale rapportés ne sont pas supérieurs à ce que l'on pourrait attendre avec d'autres vaccins inactivés contre la grippe saisonnière, indiquant par là que dans ce vaccin le squalène ne fait courir aucun risque important. Ce vaccin a été principalement administré à des sujets âgés de 65 ans et plus, pour qui il avait été homologué.

Plusieurs vaccins expérimentaux, y compris certains vaccins contre la grippe pandémique, contre le paludisme et contre diverses maladies virales et bactériennes, sont également en cours d'élaboration avec des adjuvants contenant du squalène, l'intention étant de renforcer leur immunogénicité et donc leur efficacité. Des études cliniques sur les vaccins contenant du squalène ont été effectuées chez des nourrissons et des nouveau-nés sans soulever d'inquiétude quant à leur innocuité.

A link between the health problems of Gulf-War veterans and possible presence of squalene in vaccines received by these soldiers has been suggested. One published report has suggested that some army veterans who received anthrax vaccines developed anti-squalene antibodies and that these antibodies caused disabilities. However, squalene was not added to the vaccines administered to these veterans, nor was it used in the manufacturing process. Various papers have been published outlining the technical deficiencies in that original report.

Most adults, particularly older ones, irrespective of their history of vaccination, have naturally occurring antibodies reacting with squalene. In a clinical trial, immunization with the licensed influenza vaccine containing squalene did not affect the frequency or titre of anti-squalene antibodies.

The Committee concurred that fears of squalene in vaccine-inducing pathological anti-squalene antibodies are unfounded. It did note, however, that the experience of squalene-containing vaccines has been primarily in older age-groups and recommended that as squalene-containing vaccines are introduced in other age-groups, careful post-marketing follow up to detect any vaccine-related adverse events needs to be performed.

Immunogenic overload

The GACVS acknowledges that supposed "immune overload" as a result of infant immunization is a parental and societal concern that may limit confidence in and thus affect immunization programmes. It noted that the concept of immune overload was ill defined – but the available evidence was reviewed and discussed. Vaccine interference (i.e. the limitation of specific vaccine-induced immune responses as a result of combined, simultaneous or successive vaccinations) is a recognized phenomenon that may result from a variety of immunological mechanisms. It is important to recognize when this phenomenon occurs and to adjust the recommended immunization schedule accordingly. The Committee specifically discussed issues such as the influence of vaccine schedules on the protective responses that may be induced (vaccine administration in early infancy or at a later age, schedules accelerated or extended over a longer period of time) and of the effect of factors such as malnutrition or exposure to environmental pathogens/antigens that may differ in various country settings.

The Committee recognizes the difficulty in communicating complex scientific knowledge and the usefulness of studies addressing public concerns. It concluded that additional epidemiological studies assessing the presence of an association between vaccination and recurrent infant infections or atopic dermatitis would be welcome. Demonstrating the absence of such risks would reinforce the confidence of health-care providers, if not the public at large, in infant immunization.

The available evidence reviewed by GACVS does not support the hypothesis that vaccines, as currently used, weaken or harm the immune system. Surveillance should

On a laissé entendre qu'il y avait peut-être un lien entre les problèmes de santé présentés par les anciens combattants de la guerre du Golfe et la présence possible de squalène dans les vaccins qu'ils avaient reçus. Un rapport publié a avancé que certains d'entre eux, qui avaient reçu des vaccins contre le charbon, avaient développé des anticorps antisqualène et que ces anticorps avaient provoqué des incapacités. Mais il n'y avait pas de squalène dans les vaccins administrés à ces vétérans, pas plus qu'il n'y en avait eu d'utilisé dans le procédé de fabrication. Divers articles ont été publiés indiquant les faiblesses techniques de ce rapport original.

La plupart des adultes, et en particulier les plus âgés, quels que soient leurs antécédents vaccinaux, possèdent naturellement des anticorps réagissant avec le squalène. Dans un essai clinique, la vaccination par le vaccin antigrippal homologué contenant du squalène n'a pas modifié la fréquence ni le titre des anticorps antisqualène.

Le Comité a conclu que les craintes suscitées par la présence de squalène dans les vaccins, déclenchant la production d'anticorps antisqualène pathologiques, sont infondées. Cependant, il a bien noté que l'expérience que l'on a des vaccins contenant du squalène repose principalement sur des classes d'âge élevées et a recommandé que, lorsque l'on introduira des vaccins contenant du squalène dans d'autres classes d'âge, un suivi après commercialisation attentif soit effectué pour détecter toute manifestation indésirable postvaccinale éventuelle.

Surcharge immunogène

Le GACVS reconnaît que la prétendue «surcharge immunogène» résultant de la vaccination des nourrissons est une préoccupation parentale et sociétale qui risque de limiter la confiance que les gens ont dans les programmes de vaccination et donc d'affecter ces derniers. Il a constaté que le concept de surcharge immunitaire était mal défini – mais les données disponibles ont été examinées et discutées. L'interférence vaccinale (c'est-à-dire le fait que les réponses immunitaires induites par un vaccin donné soient limitées à cause de vaccinations associées, simultanées ou successives) est un phénomène connu qui peut résulter de toutes sortes de mécanismes immunologiques. Il est important de savoir reconnaître ce phénomène lorsqu'il se produit et d'ajuster les calendriers de vaccinations recommandées en conséquence. Le Comité a évoqué plus particulièrement les questions relatives par exemple à l'influence des calendriers vaccinaux sur les réponses protectrices qui peuvent être induites (administration des vaccins dans la toute petite enfance ou à un âge plus élevé, calendriers accélérés ou s'étendant sur une période plus longue) et à l'effet de facteurs tels que la malnutrition ou l'exposition à des germes pathogènes ou des antigènes environnementaux qui peuvent différer en fonction des diverses situations des pays.

Le Comité reconnaît la difficulté qu'il y a à communiquer des connaissances scientifiques complexes et l'utilité des études répondant aux préoccupations publiques. Il a conclu en indiquant que des études épidémiologiques supplémentaires visant à évaluer la présence d'une association entre vaccination et infections ou dermatite atopique récurrentes chez le nourrisson seraient les bienvenues. Si l'on peut démontrer l'absence de tels risques cela renforcera la confiance des prestataires de soins de santé, si ce n'est du grand public, dans la vaccination du nourrisson.

Les données disponibles examinées par le GACVS ne viennent pas conforter l'hypothèse selon laquelle les vaccins, tels qu'ils sont utilisés actuellement, affaiblissent le système immunitaire ou lui sont

continue, and changes in vaccine schedules or introduction of new vaccines may provide opportunities to perform randomized studies to identify any possible harm posed by infant vaccines or to strengthen the evidence indicating a lack of harm. This is of crucial importance in helping national authorities respond to public concerns and support immunization programmes.

Safety of pandemic influenza vaccines

At its request, GACVS was presented with historical experience from the 1976 swine influenza A (H1N1) outbreak and vaccination efforts initiated at the time in the United States. A number of lessons learnt from this experience should be taken into consideration in preparation for a potential pandemic. Vaccines from different manufacturers may behave differently in terms of safety or immunogenicity due to use of different viral strains, formulation or manufacturing processes. Possible high-risk shortcuts in response to a potential emergency would be difficult to justify prior to the actual occurrence of the emergency. Effectiveness of pandemic vaccines will not be known before the pandemic and possibly only after it is over. In addition, unexpected adverse events, whether coincidental or vaccine-related, will occur that may lead to anxiety and may affect vaccine uptake. It will be important to try to obtain appropriate baseline data in different age groups before the use of the vaccines or the onset of pandemic, to conduct a careful and independent regulatory review, updated, as new information becomes available. In this respect, WHO could play a critical role in assisting Member States and reviewing data from various sources for the evaluation of the available safety evidence. Clear communication on risks and benefits of immuno-prophylaxis is critical. A comprehensive set of the lessons and action points can be accessed on the web site at http://www.who.int/vaccine_safety/topics/en/.

The GACVS reviewed possible actions to overcome obstacles relating to the use of newly formulated vaccines for emergency use, some of which will contain new adjuvants. These include strengthening rapid detection systems for identification of AEFIs, testing and improving existing national and global networks for sharing of such information, and strong national regulatory oversight of the production facilities. The Committee was informed of a process initiated for the development of post-marketing surveillance protocols for pandemic influenza vaccine. The protocol and international information-sharing should be tested and harmonized during the forthcoming and subsequent influenza seasons. WHO's role in gathering information on the safety profile of candidate pandemic vaccines from clinical trials should be enhanced. With regard to efficacy and safety testing, use of individual and cluster randomized trials was discussed from both practical and ethical standpoints. Such trials offer best quality of evidence and should be considered in the situation of limited vaccine supply. Internationally coordinated preparatory work for these trials should start immediately, as little time would be available for putting the

nocifs. La surveillance doit se poursuivre et la modification des calendriers vaccinaux ou l'introduction de nouveaux vaccins pourraient fournir des occasions d'effectuer des études randomisées afin d'identifier un effet nocif éventuel dû aux vaccins administrés aux nourrissons, ou au contraire de renforcer les éléments indiquant l'absence de danger. C'est d'une importance capitale pour aider les autorités nationales à répondre aux préoccupations publiques et à soutenir les programmes de vaccination.

Innocuité des vaccins contre la grippe pandémique

A sa demande, le GACVS s'est vu exposer l'historique de la flambée de grippe A (H1N1) porcine de 1976 et des efforts de vaccination initiés à l'époque aux Etats-Unis. Un certain nombre d'enseignements tirés de cette expérience devraient être pris en compte dans la préparation à une pandémie possible. Les vaccins des différents fabricants peuvent se comporter différemment sur le plan de l'innocuité ou de l'immunogénicité du fait de l'utilisation de souches virales, de formulations ou de procédés de fabrication différents. Il serait difficile de justifier d'éventuels raccourcis à haut risque dans la réponse à une urgence potentielle avant que cette urgence ne se présente véritablement. On ne connaîtra pas l'efficacité des vaccins contre la grippe pandémique avant que la pandémie ne se déclare et peut-être qu'on ne la connaîtra qu'une fois celle-ci terminée. En outre, des manifestations indésirables inattendues, qu'elles soient le fruit d'une coïncidence ou qu'elles soient liées au vaccin se produiront, qui provoqueront des inquiétudes et risquent d'affecter l'utilisation des vaccins. Il sera important d'essayer d'obtenir des données de départ appropriées pour les différentes classes d'âge avant d'utiliser les vaccins ou avant le début de la pandémie, afin d'effectuer un examen réglementaire soigneux et indépendant, sans cesse actualisé au fur et à mesure que les données sont disponibles. A cet égard, l'OMS pourrait jouer un rôle essentiel en aidant les Etats Membres et en examinant les données provenant de diverses sources afin d'évaluer les éléments d'appréciation disponibles concernant l'innocuité. Une communication claire sur les risques et les avantages de l'immunoprophylaxie est essentielle. L'éventail complet des enseignements tirés et des éléments d'intervention peut être consulté sur le site Web de l'OMS à l'adresse suivante: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/fr/index.html.

Le GACVS a examiné les mesures qu'il serait possible de prendre pour surmonter les obstacles auxquels se heurte l'utilisation des vaccins nouvellement formulés à utiliser en cas d'urgence, dont certains vont contenir de nouveaux adjuvants. Parmi elles figurent le renforcement des systèmes de détection rapide permettant d'identifier les MAPI, le fait de tester et d'améliorer les réseaux nationaux et mondiaux existants de partage de cette information, et une surveillance très attentive des établissements de production par les autorités nationales de réglementation. Le Comité a été informé de ce qu'un processus avait été lancé pour l'élaboration de protocoles de surveillance des vaccins contre la grippe pandémique après commercialisation. Ces protocoles et le système international de partage de l'information doivent être testés et harmonisés au cours de la prochaine saison de grippe et des saisons ultérieures. Le rôle de l'OMS pour rassembler l'information sur le profil d'innocuité des vaccins candidats contre la grippe pandémique à partir d'essais cliniques doit être renforcé. En ce qui concerne les tests d'efficacité et d'innocuité, l'utilisation d'essais randomisés isolés ou groupés a été évoquée d'un point de vue à la fois pratique et éthique. Ces essais offrent des données de la meilleure qualité qui soit et doivent être envisagés dans la situation où l'approvisionnement en vaccin est limité. Un travail préparatoire coordonné au

needed infrastructure in place after the start of the pandemic.

Pregnant women are considered at special risk for influenza infection based on morbidity and mortality from previous pandemic events and from intense influenza seasons. The Committee reviewed the use of inactivated seasonal flu vaccine in 2003[5] and concluded that the risk–benefit of influenza vaccination during all stages of pregnancy should be reconsidered, given the high risk to the mother – and thus to the fetus – of the disease itself, and the likely small risk to mother and fetus of the inactivated influenza vaccine. There are currently no data on the safety profile of candidate pandemic influenza vaccines when administered during pregnancy. Where appropriate (e.g. with use of novel adjuvants), reproductive toxicity studies using animal models should be conducted. It is expected that inadvertent immunization during pregnancy may occur during the pre-pandemic phase of vaccine use. These pregnancies should be followed up and pregnancy outcomes (with or without adverse events) reported to pharmacovigilance centres. Pregnancy and congenital malformation registries should be scrutinized for ability to provide information on immunization events during pregnancy and linked to other databases enabling the review of safety outcomes in mothers and infants exposed to pandemic influenza vaccine during pregnancy.

Safety issues of varicella vaccines

As part of its systematic effort to review potential safety issues of all vaccines, including new vaccines and vaccines still under development, GACVS reviewed the accumulated experience with respect to the use of varicella vaccine.

Safety issues with varicella vaccination are unique given that both the wild and vaccine-virus strains establish latency in humans. In the United States, universal childhood immunization has been under way since 1995, with about 50 million doses administered. Data collected through passive surveillance in the United States (VAERS) are valuable in assessing the safety of vaccination against varicella. In the United States, since introduction of varicella immunization, there has been a clear decrease in morbidity and mortality caused by varicella. The vaccine coverage for the age group 19–35 months in 2004 was estimated to be 88%. About 50% of all AEFI reports received at VAERS are in children aged 12–24 months. In 70% of reports, varicella vaccine was given concomitantly with other vaccines.

Some potential safety issues are common to other live attenuated viral vaccines including the effect of vaccination on pregnant women inadvertently immunized as well as the risk of secondary transmission of the attenuated virus vaccine strain from vaccinees to their contacts. To date, the data provide no cause for concern.

The rate of reported adverse events following concomitant administration of varicella and measles, mumps and rubella (MMR) vaccine is in line with what would be expected

[5] See No. 79, 2004, pp. 16–20.

plan international doit immédiatement commencer pour ces essais, car on disposerait de peu de temps pour mettre l'infrastructure nécessaire en place après le début de la pandémie.

S'agissant de la grippe, les femmes enceintes sont considérées comme étant particulièrement à risque, d'après les données relatives à la morbidité et à la mortalité des pandémies antérieures et des années de grippe saisonnière intense. Le Comité a examiné l'utilisation du vaccin antigrippal inactivé en 2003[5] et a conclu que le rapport risque-avantage de la vaccination contre la grippe saisonnière au cours de tous les stades de la grossesse doit être réexaminé, étant donné le risque élevé pour la mère – et donc pour le foetus – que représente la maladie elle-même, et le risque probablement faible pour la mère et le foetus que présente le vaccin antigrippal inactivé. On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur le profil d'innocuité des vaccins candidats contre la grippe pandémique lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse. Le cas échéant (par exemple, si l'on utilise de nouveaux adjuvants), des études de toxicité génésique devront être effectuées sur des modèles animaux. On s'attend à ce qu'il y ait des vaccinations par mégarde de femmes enceintes au cours de la phase d'utilisation du vaccin précédant la pandémie. Ces grossesses devront être suivies et leurs issues (avec ou sans manifestations indésirables) notifiées aux centres de pharmacovigilance. Les registres des grossesses et des malformations congénitales devront être examinés à la loupe pour voir s'ils peuvent fournir des informations sur des manifestations liées à la vaccination pendant la grossesse et être reliés à d'autres bases de données pour pouvoir examiner la question de l'innocuité chez les mères et les nourrissons exposés à un vaccin contre la grippe pandémique pendant la grossesse.

Problèmes liés à l'innocuité des vaccins antivaricelleux

Dans le cadre de son examen systématique des éventuels problèmes de sécurité soulevés par l'ensemble des vaccins, y compris les nouveaux vaccins et les vaccins encore à l'étude, le GACVS a examiné les données d'expérience accumulées concernant l'utilisation du vaccin antivaricelleux.

Les problèmes de sécurité posés par la vaccination antivaricelleuse sont uniques étant donné que les souches de virus sauvages et de virus vaccins ont toutes deux une période de latence chez l'homme. Aux Etats-Unis, la vaccination universelle des enfants est en cours depuis 1995, avec près de 50 millions de doses administrées. Les données recueillies par la surveillance passive aux Etats-Unis (VAERS) sont précieuses pour évaluer l'innocuité de la vaccination contre la varicelle. Dans ce pays, depuis l'introduction de cette vaccination, il y a eu une nette diminution de la morbidité et de la mortalité dues à la varicelle. La couverture vaccinale dans la classe d'âge des 19-35 mois a été estimée à 88% en 2004. Près de 50% de tous les rapports faisant état de MAPI reçus par le VAERS concernent des enfants âgés de 12 à 24 mois. Dans 70% des rapports, le vaccin varicelleux a été administré en même temps que d'autres vaccins.

Certaines questions de sécurité potentielles sont communes à d'autres vaccins viraux vivants atténués, notamment l'effet de la vaccination sur les femmes enceintes vaccinées par mégarde, ainsi que le risque de transmission secondaire de la souche de virus vaccins atténués des personnes vaccinées à leurs contacts. A ce jour, les données recueillies ne donnent aucune raison de s'inquiéter.

Le taux de manifestations indésirables notifiées suite à l'administration concomitante du vaccin antivaricelleux et du vaccin anti-rougeoleux-anti-ourlien-antirubéoleux (ROR) correspond à ce à

[5] Voir N° 3, 2004, pp. 16-20.

based on the administration of MMR or varicella vaccine administered alone.

An important safety issue related to the varicella vaccine is the impact on the epidemiology of herpes zoster both in vaccinees as well as in individuals previously infected with wild-type varicella. Mathematical models have predicted that the limited circulation of wild virus as a result of ongoing universal varicella immunization programmes could lead to an increased incidence of herpes zoster for many years before an eventual decline over decades. The US data do not show signs of such an increase after 11 years of observation. However, given the natural history of reactivation, it is likely that decades of observation will be required before any conclusions can be drawn regarding the long-term impact on herpes zoster epidemiology.

In view of the potential impact of these long-term effects, it is recommended that any countries planning to introduce varicella vaccine programmes should collect baseline data on the age-specific incidence of herpes zoster. These observations should be shared and continuously reviewed.

Modus operandi of the Committee and additional information

The scope of the Committee's work and past decisions, recommendations and actions, as well as its modus operandi, have been published in the *American Journal of Public Health*.[6] More information in relation to the above-mentioned topics and others can be found on the GACVS web site at http://www.who.int/vaccine_safety/en/. ■

[6] 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.

quoi on pouvait s'attendre d'après ce que l'on sait de l'administration isolée du ROR ou du vaccin antivaricelleux.

Un problème de sécurité important lié au vaccin antivaricelleux est son effet sur l'épidémiologie du zona chez les sujets vaccinés, ainsi que chez les sujets précédemment infectés par un virus de la varicelle de type sauvage. Les modèles mathématiques ont permis de prédire que la circulation limitée du virus sauvage qui résulterait des activités des programmes de vaccination universelle contre la varicelle en cours pourrait conduire à une incidence accrue du zona pendant de nombreuses années avant qu'on puisse observer finalement une diminution sur des décennies. Les données des Etats-Unis ne montrent aucun signe d'une telle augmentation au bout de 11 ans d'observation. Toutefois, étant donné l'histoire naturelle de la réactivation de ce virus, il est probable que des décennies d'observation seront nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions quelconques concernant l'effet à long terme de la vaccination sur l'épidémiologie du zona.

Compte tenu des répercussions potentielles de ces effets à long terme, il est recommandé que tout pays planifiant l'introduction de programmes de vaccination contre la varicelle recueille des données de base sur l'incidence par âge du zona. Ces observations doivent être partagées et continuellement examinées.

Mode de fonctionnement du Comité et renseignements supplémentaires

Le champ d'application des travaux du Comité et ses décisions, recommandations et mesures passées, ainsi que son mode de fonctionnement, ont été publiés dans l'*American Journal of Public Health*.[6] De plus en plus d'informations concernant les sujets mentionnés plus haut et d'autres peuvent être consultées sur le site Web du GACVS à l'adresse suivante: http://www.who.int/vaccine_safety/fr/index.html. ■

[6] 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.

International meeting on preventing and controlling plague: the old calamity still has a future

An international meeting on preventing and controlling plague was held on 7–11 April 2006 in Antananarivo, Madagascar. A total of 70 participants from 24 countries gathered under the auspices of WHO; scientific support was provided by Madagascar's Institut Pasteur and the Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases, which is based in Almaty.

Since the mid-20th century, the availability of antibiotics and improvements in hygiene have meant that devastating plague epidemics appear to be a thing of the past; however, the disease is far from eradicated and trends show that it is expanding or re-emerging in many countries. Moreover, in the context of increasing concern over bioterrorism, interest in the plague bacteria is growing in developed countries. Unfortunately, this interest does not benefit countries where the disease is endemic. Surveillance and control activities in these countries suffer from a lack of financial support. The economic impact of plague can be real: a large plague outbreak in India in 1994 was the origin of a

Réunion internationale sur la lutte contre la peste: cette calamité ancienne a encore de l'avenir

Une réunion internationale sur la lutte contre la peste s'est tenue du 7 au 11 avril 2006 à Antananarivo (Madagascar). Au total, 70 participants provenant de 24 pays se sont rassemblés sous les auspices de l'OMS ; le soutien scientifique a été fourni par l'Institut Pasteur de Madagascar et par le Centre scientifique kazakh de la Quarantaine et des Maladies zoonosiques, basé à Almaty.

Depuis le milieu du XX^{e} siècle, le recours possible aux antibiotiques et les progrès de l'hygiène ont fait que les épidémies de peste dévastatrices semblent appartenir au passé ; cependant, cette maladie est loin d'être éradiquée et les tendances actuelles montrent qu'elle se développe ou réapparaît dans de nombreux pays. En outre, dans le contexte de la préoccupation grandissante liée au bioterrorisme, l'intérêt porté au bacille pesteux va croissant dans les pays développés. Malheureusement il ne bénéficie pas aux pays dans lesquels la maladie est endémique. Les activités de surveillance et de lutte dans ces pays souffrent d'un manque de soutien financier. Les répercussions économiques de la peste peuvent être bien réelles : une grande flambée de peste qui a sévi en Inde en 1994 a été à l'origine

US$ 3 billion loss as a result of an inadequate and delayed response at the national level as well as the overreaction of the international community, which imposed restrictions on international travel and commercial exchanges.

The objectives of the April meeting were to review the epidemiological situation of the disease as well as to update recommendations for surveillance and control, including devising a new case definition (*Box 1*) that takes into account the latest laboratory techniques.

d'une perte de US$ 3 milliards suite à des mesures de riposte insuffisantes et tardives à l'échelle nationale et d'une réaction disproportionnée de la communauté internationale, qui a imposé des restrictions aux voyages internationaux et aux échanges commerciaux.

Les objectifs de la réunion du mois d'avril étaient d'examiner la situation épidémiologique de la maladie et de mettre à jour les recommandations relatives à la surveillance et à la lutte, notamment d'élaborer une nouvelle définition du cas (*Encadré 1*) qui prenne en compte les techniques de laboratoire les plus récentes.

Box 1 **Standard case definition of plague**

Suspect case

– compatible clinical presentation;

and

– consistent epidemiological features, such as exposure to infected animals or humans and/or evidence of flea bites and/or residence in or travel to a known endemic focus within the previous 10 days.

Presumptive case

Meets the definition for suspect case *plus:*

Putative new or re-emerging focus

At least 2 of the 4 following tests must be positive:

– microscopy: material from bubo, blood or sputum contains Gram-negative coccobacilli, bipolar after Wayson or Giemsa staining;
– F1 antigen detection in bubo aspirate, blood or sputum;
– a single anti-F1 serology without evidence of previous *Yersinia pestis* infection or vaccination;
- PCR detection of *Y. pestis* in bubo aspirate, blood or sputum.

Known endemic focus:

At least 1 of the following tests must be positive:

– *microscopic evidence from bubo, blood or sputum sample of Gram-negative or Wayson or Giemsa bipolar coccobacilli;*
– *or* a single anti-F1 serology without evidence of previous plague infection or vaccination;
– *or* F1 antigen detection in bubo aspirate, blood or sputum;
– *or* PCR detection of *Y. pestis* in bubo aspirate, blood or sputum.

Confirmed case

Meets the definition for suspect case *plus:*

– an isolate from a clinical sample identified as *Y. pestis* (colonial morphology *and* 2 of the 4 following tests must be positive: phage lysis of cultures at 20–25 °C and 37 °C; F1 antigen detection; PCR; *Y. pestis* biochemical profile;
– *or* a 4-fold rise in anti-F1 antibody titre in paired serum samples;
– *or* (in endemic areas when no other confirmatory test can be performed) a positive rapid diagnostic test using immunochromatography to detect F1 antigen.

The occurrence of a suspect case in an area not known to be endemic for plague is an event to be notified to WHO in accordance with the revised *International Health Regulations* (which come into effect in June 2007). This notification triggers a verification process that includes the consultation of an expert committee. The expert committee may confirm the occurrence of plague based on the available evidence and additional laboratory investigations may be recommended.

Case definitions assume that all diagnostic tests have been validated for diagnosis of *Y. pestis* in clinical specimens.

Encadré 1 **Définition standard du cas de peste**

Cas suspect

– Tableau clinique compatible;

et

– des caractéristiques épidémiologiques compatibles, par exemple une exposition à des animaux ou à des personnes infectés et/ou des signes de piqûres de puces et/ou une résidence ou un voyage dans un foyer d'endémie connu au cours des 10 jours précédents.

Cas présumé

Satisfait à la définition du cas suspect *plus*.

Foyer potentiellement nouveau ou réémergent

Au moins 2 des 4 tests suivants doivent être positifs:

– examen microscopique: matériel provenant d'un bubon, prélèvement de sang ou crachat contenant des coccobacilles à Gram négatif, bipolaires après une coloration de Wayson ou de Giemsa;
– détection de l'antigène F1 dans un aspirat de bubon, un prélèvement de sang ou un crachat;
– une sérologie anti-F1 unique sans signe d'une infection antérieure par *Yersinia pestis* ni d'une vaccination;
– détection de *Y. pestis* par PCR dans un aspirat de bubon, un prélèvement de sang ou un échantillon de crachat.

Foyer d'endémie connu

Au moins 1 des tests suivants doit être positif:

– mise en évidence à l'examen microscopique d'un prélèvement de bubon, de sang ou d'un échantillon de crachat de coccobacilles à Gram négatif ou bipolaires en coloration de Wayson ou de Giemsa;
– *ou* une sérologie anti-F1 unique sans signe d'infection ni de vaccination contre la peste antérieure;
– *ou* détection de l'antigène F1 dans un aspirat de bubon, un prélèvement de sang ou un échantillon de crachat;
– *ou* détection de *Y. pestis* par PCR dans un aspirat de bubon, un prélèvement de sang ou un échantillon de crachat.

Cas confirmé

Satisfait à la définition du cas suspect *plus.*

– Un isolement provenant d'un échantillon clinique a été identifié comme étant *Y. pestis* (morphologie de la colonie *et* 2 des 4 tests suivants doivent être positifs: lyse des phages des cultures à 20-25°C et 37°C; détection de l'antigène F1; PCR; profil biochimique de *Y. pestis*);
– *ou* une multiplication par 4 du titre d'anticorps anti-F1 dans des échantillons de sérum appariés;
– *ou* (dans les régions d'endémie lorsqu'aucun autre test de confirmation ne peut être pratiqué) un test de diagnostic rapide faisant appel à l'immunochromatographie pour détecter l'antigène F1 positif.

La survenue d'un cas suspect dans une région où la peste n'est pas connue pour être endémique est un évènement à notifier à l'OMS conformément à la version révisée du *Règlement sanitaire international* (qui entre en vigueur en juin 2007). Cette notification déclenche un processus de vérification qui comprend la consultation d'un comité d'experts. Celui-ci peut confirmer la survenue de la peste d'après les données disponibles, et des analyses de laboratoire supplémentaires peuvent être recommandées.

Les définitions des cas partent du principe que tous les tests diagnostiques ont été validés pour le diagnostic de *Y. pestis* dans des échantillons cliniques.

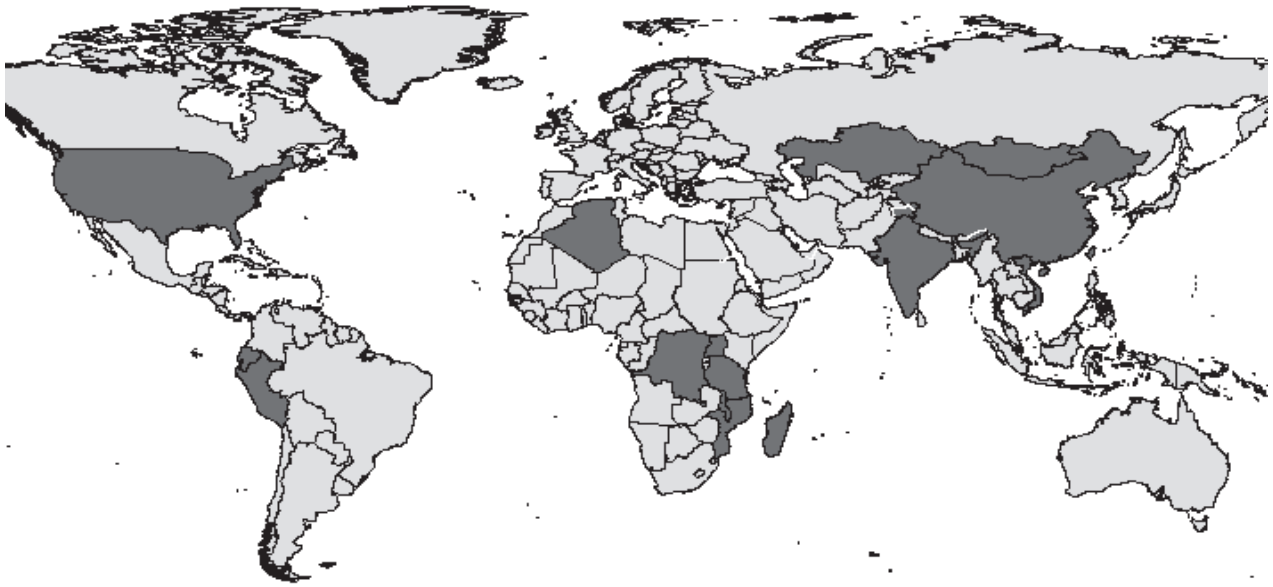
Epidemiology

Every year, numerous natural foci cause sporadic cases in humans as well as outbreaks (*Map 1*). Silent periods, during which few or no human cases occur, may lead to the erroneous belief that plague has been eradicated until a new outbreak occurs as a result of contact between wild and peridomestic rodents.

Epidémiologie

Chaque année, de nombreux foyers naturels de la maladie provoquent chez l'homme des cas sporadiques et des flambées (*Carte 1*). Les périodes silencieuses, au cours desquelles peu ou pas de cas sont enregistrés chez l'homme, peuvent faire croire que la peste a été éradiquée jusqu'à ce qu'une nouvelle flambée survienne suite à des contacts entre rongeurs sauvages et péridomestiques.

Map 1 **Countries that notified cases of human plague to WHO, 2002–2005**
Carte 1 **Pays ayant notifié à l'OMS des cas de peste chez l'homme, 2002-2005**



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

In **Africa,** plague remains a disease of major public health importance. More than 90% of all cases are now notified by African countries. Recent outbreaks have shown that plague may re-emerge in areas after a long period of silence. The African countries most affected are the Democratic Republic of the Congo (DRC), Madagascar, Mozambique, Uganda and the United Republic of Tanzania. The DRC and Madagascar are the most endemic countries in the world. The average annual incidence in Madagascar is 900 cases, of which a third are laboratory confirmed. Globally, the case-fatality rate is 19 deaths per 100 cases. In the DRC, plague is now a major concern in the Orientale Province, in the north-eastern part of the country, where civil war and political crisis have adversely affected most control activities. About 1000 cases are reported annually in the DRC, all of which occur in the Orientale Province, but few are confirmed because of a lack of resources. An intense outbreak erupted on May 2006 and caused more than 100 pneumonic cases and an undetermined number of bubonic cases within 1 month. The existing focus in Ituri is extending, as shown by a previous large outbreak of pulmonary plague having occurred in a camp for mine-workers in 2005, causing 134 cases and 57 deaths. In the United Republic of Tanzania, no cases of plague among humans have been reported during 2003–2006. However, surveillance of vectors and reservoirs shows that the bacteria is still circulating. In 2003, plague re-emerged in Algeria, in 2 villages south of Oran. The origin of this outbreak remains unclear, but the occurrence of bubonic plague among the human population there demonstrates that the bacteria has been circulating among animals in this area.

En **Afrique**, la peste reste une maladie ayant une grande importance en matière de santé publique. Plus de 90% de tous les cas sont désormais notifiés par les pays africains. Les flambées récentes ont montré que la peste peut réémerger dans des régions après une longue période de silence. Les pays africains les plus touchés sont Madagascar, le Mozambique, l'Ouganda, la République démocratique du Congo (RDC) et la République-Unie de Tanzanie. Madagascar et la République démocratique du Congo sont les pays au monde où l'endémie est la plus forte. L'incidence annuelle moyenne à Madagascar est de 900 cas, dont un tiers est confirmé au laboratoire. Le taux de létalité mondial est de 19 décès pour 100 cas. En République démocratique du Congo, la peste constitue désormais une préoccupation majeure dans la province orientale, située au nord-est du pays, où la guerre civile et la crise politique ont désorganisé la plupart des activités de lutte. Près de 1000 cas de peste pulmonaire sont notifiés chaque année dans ce pays, qui se déclarent tous dans la province orientale, mais peu d'entre eux sont confirmés à cause du manque de ressources. Une violente flambée s'est déclarée en mai 2006 et a provoqué plus de 100 cas de peste pulmonaire et un nombre indéterminé de cas de peste bubonique en 1 mois. Le foyer existant à Ituri est en train de s'étendre, comme on l'a vu lors de la grande flambée antérieure de peste pulmonaire qui s'est produite dans un camp de mineurs en 2005, provoquant 134 cas et entraînant 57 décès. En République-Unie de Tanzanie, aucun cas de peste humaine n'a été notifié entre 2003 et 2006. Toutefois, la surveillance des vecteurs et des réservoirs montre que le bacille circule encore. En 2003, la peste est réapparue en Algérie dans 2 villages situés au sud d'Oran. L'origine de cette flambée reste mal connue, mais la survenue de cas de peste bubonique dans la population à cet endroit montre que le bacille a circulé chez les animaux de la région.

Central Asia is known to have active plague foci in the desert, mountains and steppe. The most active focus is the desert, which includes regions in Kazakhstan, Turkmenistan and Uzbekistan. However, the only countries still reporting human plague cases to WHO are Kazakhstan and Mongolia. The modes of transmission are flea bite or direct contact with infected camels. Close to 30% of the vast Mongolian territory constitutes natural plague foci. Human infection occurs after flea bites or during the skinning of marmots. Altogether, 90% of plague cases present as the bubonic form; more than 40% of primary cases of bubonic plague develop secondary pneumonic plague. The high mortality observed (up to 70%) is a result of treatment being unavailable in remote areas and the low density of health structures. In China, plague foci are distributed across 19 provinces and autonomous regions. Since the 1990s, the incidence has been rapidly increasing. Two main foci exist. The first exists in the southern region, where transmission is mainly due to flea bites causing the bubonic form of plague with a low mortality. The second exists in the western and northern provinces, where contamination happens while skinning infected animals; most of those infected with plague in this area develop septicaemic or primary pneumonic plague, the case-fatality rate is >50 deaths per 100 cases.

Permanent plague foci exist in the **Americas** among native rodent and flea populations in Brazil, Bolivia, Ecuador, Peru and the United States. Large epidemics have occurred in Peru: 1248 cases were reported between 1992 and 1994. Ecuador experienced a small outbreak of pneumonic plague in 1998. There may be a risk of plague spreading from the Andes to other regions through trade and travel.

In 1994, a large plague outbreak affected the cities of Surat and Beed in **India**, killing 54 of the 876 reported cases. As a result of the panic created among the population during the outbreak, the Indian health sector was strengthened after this episode, and the sector responded more efficiently to the pneumonic plague outbreak in 2002 in Himachal Pradesh.

Early treatment remains key

Streptomycin, tetracyclines and sulfonamides remain the main treatments. Gentamicin offers the advantage of a single daily dose and was successfully used to control a large pneumonic plague outbreak in the DRC in 2005. Fluoroquinolones are effective in vitro and in animal studies, but data on human use are limited. Only 2 resistant strains have been reported; however, the potential impact of the spread of such strains justifies the maintenance of epidemiological and biological surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Yersinia pestis*.

Individual prevention

Indications for chemoprophylaxis are: having close contact with a patient who has pneumonic plague, being exposed to *Y. pestis*-infected fleas or having direct contact with *Y. pestis*. Current preventive options are sulfonamides, tetracyclines or chloramphenicol.

The immunization option remains valid because the mortality rate from plague is significant, and vaccination is

L'**Asie centrale** est connue pour avoir des foyers de peste actifs dans ses zones de désert, de montagnes et de steppe. Les foyers les plus actifs se trouvent dans le désert, qui comprend des régions du Kazakhstan, du Turkménistan et de l'Ouzbékistan. Toutefois, les seuls pays notifiant encore des cas de peste humaine à l'OMS sont le Kazakhstan et la Mongolie. Les modes de transmission sont les suivants: les piqûres de puces ou contact direct avec des chameaux infectés. Près de 30% du vaste territoire de la Mongolie constituent le foyer naturel de la peste. L'homme est infecté par des piqûres de puces ou lorsqu'il dépouille des marmottes. Dans l'ensemble, 90% des cas de peste se présentent sous la forme bubonique; plus de 40% des cas de peste bubonique primaire évoluent vers une peste pulmonaire secondaire. La forte mortalité observée (jusqu'à 70%) est due au fait que le traitement n'est pas disponible dans les régions reculées où la densité des structures sanitaires est faible. En Chine, les foyers de peste sont répartis dans 19 provinces et régions autonomes. Depuis les années 90, l'incidence a augmenté rapidement. Deux foyers principaux existent, le premier dans la région méridionale où la transmission est principalement due aux piqûres de puces qui provoquent la forme bubonique dont la mortalité est faible, et le second dans les provinces de l'Ouest et du Nord, où la contamination se fait lorsque l'on dépouille des animaux infectés; la plupart des gens infectés par le bacille pesteux dans cette région présentent une peste septicémique ou pulmonaire, dont le taux de létalité est >50 décès pour 100 cas.

Des foyers de peste permanents existent dans les **Amériques** parmi les populations autochtones de rongeurs et de puces du Brésil, de la Bolivie, de l'Equateur, du Pérou et des Etats-Unis. De grandes épidémies ont sévi au Pérou: 1248 cas ont été notifiés entre 1992 et 1994. L'Equateur a été le théâtre d'une petite flambée de peste pulmonaire en 1998. Il se pourrait qu'il y ait un risque de propagation de la peste à partir des Andes vers d'autres régions par le biais des échanges commerciaux et des voyages.

En 1994, une grande flambée de peste a touché les villes de Surat et de Beed en **Inde**, tuant 54 des 876 malades dont les cas avaient été notifiés. Suite à la panique déclenchée dans la population par la flambée, le secteur sanitaire indien a été renforcé après cet épisode et a répondu plus efficacement à la flambée de peste pulmonaire de 2002, qui a eu lieu dans l'Himachal Pradesh.

Le traitement précoce reste essentiel

La streptomycine, les tétracyclines et les sulfamides restent les principaux traitements à appliquer. La gentamicine offre l'avantage de ne nécessiter qu'une dose unique quotidienne et a été utilisée avec succès pour lutter contre une grande flambée de peste pulmonaire dans la République démocratique du Congo en 2005. Les fluoroquinolones sont efficaces *in vitro* et dans les études chez l'animal, mais les données relatives à leur utilisation chez l'homme sont limitées. Seules 2 souches résistantes ont été signalées; toutefois, les conséquences potentielles de la propagation de telles souches justifient le maintien d'une surveillance épidémiologique et biologique de la sensibilité de *Yersinia pestis* aux antimicrobiens.

Prévention individuelle

Les indications d'une chimioprophylaxie sont les suivantes: être en contact étroit avec un malade atteint de peste pulmonaire, être exposé à des puces infectées par *Y. pestis* ou être en contact direct avec *Y. pestis*. Les possibilités de prévention actuelles font appel aux sulfamides, aux tétracyclines ou au chloramphénicol.

La vaccination reste une solution valable parce que le taux de mortalité de la peste est important et que la vaccination est meilleur

cheaper than treatment. However, no vaccine confers long-lasting protection against bubonic plague nor is there a vaccine that protects against pneumonic plague. Most vaccines under development are composed of a combination of 2 antigens: the F1 antigen and LcrV. Different forms and galenic formulations have been successfully tested on mice, but results on primates vary depending on the species. Human trials have successfully passed phase I testing.

Steps forward in the laboratory

Biological diagnosis of plague remains a challenge because most human cases appear in remote areas, where access to the health system is difficult. The 2 confirmation techniques are retrospective and require a minimum of 4 days for *Y. pestis* culture or 7 days for seroconversion plus specimen transport. The drawbacks are that the culture requires specific equipment and expertise, and obtaining 2 serum samples from patients is often a problem.

The main approaches used to diagnose plague are: microscopic observation of a smear after Gram or Wayson stain; F1 antigen detection by direct fluorescence assay or enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); serology (detection of anti-F1 antibody) by ELISA, agglutination test or immunoblotting; and *Y. pestis* culture and identification.

Rapid diagnostic tests for detecting F1 antigen have been developed, produced and evaluated. Many rapid tests can be used in the field, and they may be relevant tools to help to confirm a clinical diagnosis, to perform large-scale focus surveys and to trigger alerts. After 2 years of routine use of rapid diagnostic tests in Madagascar, the confirmation rate increased from <30% to close to 60%. However, despite being easy to use, rapid tests need to be handled by trained health staff. The Institut Pasteur in Madagascar and WHO are producing a video to train health staff to use the test.

Immunological methods play an important part in confirming diagnoses when the causative agent cannot be isolated, as occurred during the last pneumonic plague outbreak in the DRC in 2005. Confirmation is provided by evidence of seroconversion of the anti-F1 IgG titre in paired serum samples. A rapid test that can be used to detect antibodies is being developed and could be of interest for surveillance of foci.

Molecular tools are commonly used in research laboratories for *Y. pestis* genotyping. Real-time polymerase chain reaction (PCR) amplification with *Y. pestis*-specific probes has been shown to be sensitive and the results reproducible, but it still needs to be evaluated under conditions in the field.

Understanding vector and reservoir dynamics

The emergence, re-emergence and focus enlargement of plague have complex causes. Climatic phenomena, such as "El Nino", may play an important part in these effects, as they may have in Ecuador where a possible connection between an increase in cases among humans and "El Nino" has been reported.

marché que le traitement. Toutefois, aucun vaccin ne confère une protection à long terme contre la peste bubonique et il n'existe pas non plus de vaccin qui protège contre la peste pulmonaire. La plupart des vaccins à l'étude sont composés d'une association de 2 antigènes: l'antigène F1 et l'antigène LcrV. Les différentes formes galéniques et formulations ont été testées avec succès chez la souris, mais les résultats chez les primates varient en fonction de l'espèce. Les essais de phase I chez l'homme ont été couronnés de succès.

Avancées enregistrées au laboratoire

Le diagnostic biologique de la peste reste une gageure parce que la plupart des cas chez l'homme se produisent dans les régions reculées, où l'accès au système de santé est difficile. Les 2 techniques de confirmation sont rétrospectives et nécessitent un minimum de 4 jours pour la culture de *Y. pestis* ou de 7 jours pour la séroconversion plus le transport de l'échantillon. Les inconvénients sont que la mise en culture nécessite un matériel et des compétences particulières et que le fait d'obtenir 2 échantillons de sérum des malades pose souvent des problèmes.

Les principales méthodes utilisées pour diagnostiquer la peste sont les suivantes: observation au microscope d'un frottis après coloration de Gram ou de Wayson; détection de l'antigène F1 par immunofluorescence directe ou par titrage avec un immuno-adsorbant lié à une enzyme (ELISA); sérologie (détection de l'anticorps anti-F1) par ELISA, test d'agglutination ou immunotransfert; et mise en culture et identification de *Y. pestis*.

Des tests de diagnostic rapide pour la détection de l'antigène F1 ont été mis au point, produits et évalués. De nombreux tests rapides peuvent être utilisés sur le terrain et ils s'avèrent des outils utiles pour confirmer un diagnostic clinique, effectuer des enquêtes ciblées à grande échelle et déclencher l'alerte. Au bout de 2 ans d'utilisation systématique des tests de diagnostic rapides à Madagascar, le taux de confirmation est passé de moins de 30% à près de 60%. Cependant, bien qu'ils soient faciles à utiliser, les tests rapides doivent être effectués par un personnel de santé qualifié. L'Institut Pasteur de Madagascar et l'OMS mettent actuellement au point une vidéo devant servir à former le personnel de santé à l'utilisation du test.

Les méthodes immunologiques jouent un rôle important dans la confirmation du diagnostic lorsque l'agent causal ne peut être isolé, ce qui a été le cas au cours de la dernière flambée de peste pulmonaire survenue en République démocratique du Congo, en 2005. La confirmation est fournie par la mise en évidence d'une séroconversion du titre d'IgG anti-F1 dans des échantillons de sérum appariés. Un test rapide qui peut être utilisé pour détecter les anticorps est en cours d'élaboration et pourrait s'avérer intéressant pour la surveillance des foyers de la maladie.

Les outils moléculaires sont communément employés dans les laboratoires de recherche pour le génotypage de *Y. pestis*. On a montré que l'amplification génique (PCR) en temps réel au moyen de sondes spécifiques de *Y. pestis* était une méthode sensible dont les résultats sont reproductibles, mais elle doit encore être évaluée dans les conditions du terrain.

Comprendre la dynamique du vecteur et du réservoir

L'émergence, la réémergence et le développement des foyers de peste ont des causes complexes. Les phénomènes climatiques comme «El Niño» peuvent jouer un rôle important dans ces effets, comme cela a pu être le cas en Equateur où un lien possible entre une augmentation du nombre de cas chez l'homme et «El Niño» a été rapporté.

Rodent and vector surveillance are useful tools in detecting plague circulation among reservoir populations, to assess epidemic risk factors and to survey flea susceptibility to insecticides. In addition to routine surveillance activities, new strategies integrating the use of geographical information systems, climatic and ecological data, and mathematical models are being developed to help predict outbreaks. Mathematical modelling has been successfully used by the United States Centers for Disease Control and Prevention to identify potential risk areas in Canada, Mexico, Kazakhstan and the United States. This tool may reduce the costs of plague surveillance by allowing high-risk areas to be targeted.

In Brazil, 9 wild plague foci have been identified. Since 1986, *Y. pestis* has not been isolated from rodents or fleas but few laboratory-confirmed cases among humans were reported. However, serological surveys indicate that plague is still circulating in sentinel seropositive animals, mainly dogs. Plague is a rare disease in the United States, occurring in an average of 11 cases per year. All cases have occurred in the western states after a flea bite or handling infected rodents, domestic cats or game. Public health programmes routinely analyse samples collected from wild rodents, fleas, rodent-consuming carnivores and domestic cats and dogs.

In the Caucasus, local epizootic sites have been detected in Dagestan, the Chechen Republic and Stavropol Kray, and *Y. pestis* strains are regularly isolated in the mountain areas of Karachaevo–Circassia and Kabardino–Balkaria. In Kazakhstan, gerbils are the primary reservoir. Active surveillance and vector control in burrows has proven successful but is labour intensive.

Urban outbreaks: the past, the future

Most cases of plague in humans occur in rural areas; however, recent urban plague outbreaks in India and Madagascar prove that urban risk should be taken seriously. Global exchanges, such as travel and the shipment of goods, constitute risk factors for the re-emergence of plague in urban areas, especially in towns and ports maintaining regular connections with plague-endemic areas. This is the case in Odessa, Ukraine, which several times over the past 2 centuries was the entranceway for plague that spread inland. Through long-distance fishing activities, Odessa has regular contact with endemic countries, such as Madagascar. Therefore, close epidemiological and zoological surveillance is performed around international transportation. Data from the past 10 years have identified a significant increase in the number of rodents aboard boats, and the reappearance of *Rattus rattus*.

In 2003, an inventory of small mammals and their ectoparasites was performed in Kinshasa, DRC: the main actors of a potential urban plague cycle were found to be present in the capital. The risk of plague being imported to the capital cannot be ruled out because it is connected by road to the densely populated area of Kisangani and the plague-endemic province of Ituri. Therefore, sanitary measures to

La surveillance des rongeurs et des vecteurs sont des instruments utiles pour détecter la circulation du bacille pesteux dans les populations réservoirs, évaluer les facteurs de risque épidémiques et étudier la sensibilité des puces aux insecticides. En plus des activités de surveillance systématique, de nouvelles stratégies intégrant l'utilisation des systèmes d'information géographique, les données climatiques et écologiques et des modèles mathématiques sont en cours d'élaboration pour aider à prévoir les flambées. La modélisation mathématique a été utilisée avec succès par les *Centers for Disease Control and Prevention* des Etats-Unis pour identifier les zones potentiellement à risque au Canada, au Mexique, au Kazakhstan et aux Etats-Unis. Cet instrument pourrait réduire les coûts de la surveillance de la peste en permettant de cibler les zones à haut risque.

Au Brésil, 9 foyers de peste sauvage ont été identifiés. Depuis 1986, *Y. pestis* n'a pas été isolé chez les rongeurs ni chez les puces mais quelques cas de peste confirmés au laboratoire ont été notifiés chez l'homme. Cela étant, les enquêtes sérologiques indiquent que la peste circule encore chez les animaux sentinelles séropositifs, surtout chez les chiens. La peste est une maladie rare aux Etats-Unis, où l'on recense en moyenne 11 cas par an. Tous sont survenus dans les Etats de l'Ouest suite à une piqûre de puce ou à la manipulation de rongeurs, de chats domestiques ou de gibier infectés. Les programmes de santé publique analysent systématiquement des échantillons prélevés chez des rongeurs sauvages, des puces, des carnivores consommateurs de rongeurs et des chats et chiens domestiques.

Dans le Caucase, les sites d'épizooties locales ont été détectés dans le Daguestan, la République Tchétchène et le Stavropol Kray, et des souches de *Y. pestis* sont régulièrement isolées dans les zones montagneuses de Karatchevo-Circassia et Kabardino-Balkaria. Au Kazakhstan, les gerbilles constituent le réservoir principal de la maladie. Une enquête diligente et l'application de mesures de lutte antivectorielle dans les terriers ont été couronnées de succès mais exigent une main-d'œuvre abondante.

Flambées urbaines: le passé, l'avenir

Actuellement, la plupart des cas de peste se déclarent dans des régions rurales; toutefois, de récentes flambées de peste urbaines en Inde et à Madagascar prouvent que le risque urbain doit être pris au sérieux. Les échanges mondiaux, comme les voyages et la circulation des biens, constituent des facteurs de risque de la réémergence de la peste dans les zones urbaines, surtout dans les villes et les ports qui entretiennent des liaisons régulières avec les zones d'endémie de la peste. C'est le cas d'Odessa, en Ukraine, qui, à plusieurs reprises au cours des 2 derniers siècles, a été la porte d'entrée de la peste qui s'est propagée à l'intérieur des terres. De par ses activités de pêche au long cours, Odessa a des contacts réguliers avec des pays d'endémie comme Madagascar. Par conséquent, une surveillance épidémiologique et zoologique étroite est effectuée autour du transport international. Les données de ces 10 dernières années ont permis de mettre en évidence un accroissement important du nombre de rongeurs présents à bord des bateaux et la réapparition de *Rattus rattus*.

En 2003, un inventaire des petits mammifères et de leurs ectoparasites a été effectué à Kinshasa (République démocratique du Congo): les principaux acteurs d'un cycle potentiel de peste urbaine ont été retrouvés dans la capitale. Le risque que la peste puisse être importée dans la capitale ne peut être écarté, car celle-ci est reliée par la route à la région de Kisangani densément peuplée et à la province d'Ituri, où la peste est endémique. Par conséquent, des mesures sanitaires pour

control the rodent and flea populations should be implemented to prevent importation along the Congo River and the ports in Kinshasa.

In Madagascar, the risk of an epidemic of urban plague is high among the districts of Mahajanga and Antananarivo where sanitary facilities are lacking. In Mahajanga, a harbour city, human plague re-emerged in 1991. A survey conducted in the town showed that an abundance of shrews and their fleas was clearly linked with the occurrence of plague in humans. The detection in February 2006 of a seropositive shrew shows that plague is still present.

Plague is also endemic in the capital Antananarivo, where the disease re-emerged in 1980. Urban reservoirs and vectors are *Rattus norvegicus* and *Xenopsylla cheopis*. Surveillance of reservoirs and vectors showed that the bacteria is still circulating in the capital. Rodent and vector control are efficient means of controlling urban plague outbreaks and extensions, but flea resistance to insecticides dictates that these chemicals be used cautiously and appropriately.

In Algeria in 2003, after more than 50 years of silence, cases of human plague were reported in 2 villages south of Oran. The origin of the outbreak – reactivation of a silent wild focus or recent importation – could not be clarified. However, the bubonic presentation of the cases implies that an animal focus existed. Until the outbreak was contained the area of the port of Oran, which is active in international trading, was a great concern because of the potential risk of urban plague extension and further international spread.

Plague remains a real public health concern in many endemic countries. However, non-endemic countries should also be concerned by the possible emergence of new natural foci, the increasing risk of urban outbreaks, as well as the potential for international spread through increasing commercial exchanges. Non-endemic countries should continue to support control efforts in countries in need. ■

lutter contre les populations murines et de puces devraient être mises en œuvre afin de prévenir l'importation du bacille le long du fleuve Congo et dans la zone portuaire de Kinshasa.

A Madagascar, le risque d'une épidémie de peste urbaine est élevé dans les districts de Mahajanga et d'Antananarivo où les installations sanitaires manquent. A Mahajanga, une ville portuaire, la peste est réapparue chez l'homme en 1991. Une enquête effectuée dans la ville a montré que l'abondance des musaraignes et des puces qu'elles transportaient était clairement liée à la survenue de cas de peste chez l'homme. La détection en février 2006 d'une musaraigne séropositive montre que la peste y est toujours présente.

La peste est également endémique à Antananarivo, la capitale, où la maladie est réapparue en 1980. Les réservoirs et vecteurs urbains de la maladie sont *Rattus norvegicus* et *Xenopsylla cheopis*. La surveillance des réservoirs et des vecteurs a montré que le bacille circule encore dans la capitale. La lutte contre les rongeurs et les vecteurs constitue un moyen efficace pour maîtriser les flambées de peste urbaines et limiter leur ampleur, mais la résistance des puces aux insecticides indique qu'il faut utiliser ces produits chimiques avec prudence et de manière appropriée.

En Algérie, en 2003, après un peu plus de 50 ans de silence, des cas de peste humaine ont été notifiés dans 2 villages situés au sud d'Oran. L'origine de la flambée – réactivation d'un foyer sauvage silencieux ou importation récente – n'a pu être élucidée. Cependant, le tableau de peste bubonique présenté par les cas implique qu'il existait un foyer animal de la maladie. Jusqu'à ce que la flambée soit endiguée, la zone portuaire d'Oran, qui est une zone de commerce international intense, a suscité des préoccupations importantes à cause du risque potentiel d'extension de la peste urbaine et de sa propagation internationale.

La peste reste une préoccupation réelle de la santé publique dans de nombreux pays d'endémie. Toutefois, les pays de non-endémie devraient également s'inquiéter de l'émergence possible de nouveaux foyers naturels, du risque croissant de flambées urbaines, ainsi que du potentiel de propagation internationale par le biais des échanges commerciaux croissants. Ils devraient continuer à soutenir les efforts de lutte dans les pays qui en ont besoin. ■

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 7 to 13 July 2006 / Notifications de maladies reçues du 7 au 13 juillet 2006

Cholera / Choléra

Africa / Afrique	Cases / Deaths Cas / Décès			Cases / Deaths Cas / Décès		**Americas / Amériques**	Cases / Deaths Cas / Décès	
Angola	24.VI-04.VII		Zimbabwe	22.V-18.VI		United States of America/		
	1168	39		84	5	Etats-Unis d'Amérique	21-30.V	
Democratic Republic of the Congo/République Démocratique du Congo	05-11.VI						1(i)	0
	177	0				i = imported cases – cas importés		