



Contents

- 325 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17–18 June 2009

Sommaire

- 325 Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport de la réunion des 17 et 18 juin 2009

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17–18 June 2009

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 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 The committee held its twentieth meeting in Geneva, Switzerland, during 17–18 June 2009.² The committee reviewed the safety profile of a malaria vaccine entering phase III clinical development, updated the safety profiles of rotavirus vaccines and human papillomavirus (HPV) vaccines, discussed preparedness for novel influenza virus vaccines and completed a review of the safety of using measles vaccines in people infected with HIV.

Safety of experimental malaria vaccine RTS,S/AS01

The committee reviewed clinical safety data from phase I and phase II trials of the candidate malaria vaccine RTS,S/AS01 (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium). The designation "RT" refers to approximately 190 amino acids from the carboxy terminus of the *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein, and "S" refers to the hepatitis-B surface antigen. RTS,S virus-like particles form when the RTS malaria-hepatitis B fusion protein is co-expressed with S antigen alone in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*). The adjuvant AS01 consists of liposomes plus MPL plus QS21. An earlier version of the RTS,S

Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale, rapport de la réunion des 17 et 18 juin 2009

Le Comité consultatif mondial de la Sécurité vaccinale (GACVS), composé de spécialistes des questions scientifiques et cliniques, a été créé par l'OMS pour traiter, en toute indépendance et avec la rigueur scientifique voulue, des problèmes de sécurité vaccinale pouvant avoir une importance mondiale.¹ Le Comité a tenu sa vingtième réunion à Genève (Suisse), les 17 et 18 juin 2009.² Il s'est penché sur le profil d'innocuité d'un vaccin contre le paludisme arrivant en phase III du développement clinique, a actualisé les profils d'innocuité des vaccins antirotavirus et des vaccins anti-papillomavirus humain (HPV), a discuté de la préparation des vaccins contre le nouveau virus grippal et a terminé un examen de l'innocuité des vaccins antirougeoleux chez les personnes infectées par le VIH.

Innocuité du vaccin antipaludique expérimental RTS,S/AS01

Le Comité a passé en revue les données des essais en phases I et II du vaccin candidat contre le paludisme RTS,S/AS01 (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique) concernant son innocuité clinique. La partie «RT» de l'appellation renvoie aux 190 acides aminés environ de l'extrémité carboxy-terminale de la protéine circumsporozoïte de *Plasmodium falciparum* et le «S» à l'antigène de surface de l'hépatite B. Des particules RTS,S de type viral se forment lorsque la protéine de fusion RTS paludisme-hépatite B est co-exprimée avec l'antigène S seul dans les cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*). L'adjuvant AS01 se compose de liposomes plus

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

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

08.2009
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² The committee invited additional experts to present evidence on the safety of influenza, rotavirus, measles, malaria and human papillomavirus vaccines. Depending on the session, these experts were affiliated with the United States Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA; the Johns Hopkins University and the University of Maryland, Baltimore, MD, USA; Bern University, Berne, Switzerland; the European Medicines Agency, London, United Kingdom; Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA; and GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium.

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337–338.

² Le GACVS a invité d'autres experts à présenter des données relatives à l'innocuité des vaccins contre la grippe, les rotavirus, la rougeole, le paludisme et les papillomavirus humains. Selon la question abordée, ces experts étaient affiliés aux Centers for Disease Control and Prevention d'Atlanta (Géorgie, États-Unis); à l'Université John Hopkins et à l'Université du Maryland, Baltimore (Maryland, États-Unis); à l'Université de Berne (Suisse); à l'Agence européenne du médicament, Londres (Royaume-Uni); aux Laboratoires de recherche Merck de West Point, (Pennsylvanie, États-Unis); et à GlaxoSmith-Kline Biologicals de Rixensart (Belgique).

vaccine was adjuvanted with AS02 (an oil-water emulsion plus MPL plus QS21). The paediatric dose of RTS,S for the phase III trial is 25 µg using a 3-dose schedule delivered intramuscularly at the ages of 0 months, 1 month and 2 months. The current RTS,S/AS01 vaccine has completed phase II trials in children aged 5–17 months and also in trials using the Expanded Programme on Immunization (EPI) for children aged 6–14 weeks; multicentre phase III trials in infants and young children started in May 2009 in sub-Saharan Africa.

Phase II studies have shown consistent efficacy for the vaccine, and the committee evaluated its safety in anticipation of licensure for the prevention of *P. falciparum* malaria in young children in regions where it is endemic. Safety parameters included reactogenicity observed during 7 days following vaccination and unsolicited symptoms recorded during 30 days after inoculation with doses 1, 2 and 3 in delivery schedules administered at 0 months, 1 month and 2 months and for schedules administered at 0 months, 1 month and 7 months. Comparator vaccines given for control were cell-culture rabies vaccine and pentavalent diphtheria-tetanus-whole-cell pertussis plus hepatitis B vaccine plus *Haemophilus influenzae* type b vaccine. A total of 1147 study participants (including 340 in the age range recommended by EPI) who received 2 or 3 doses of RTS,S/AS01 were evaluated. In general, injection-induced local inflammatory signs and systemic signs and symptoms occurring during the 7 days and 30 days following vaccination were similar between study and control vaccines. Of those receiving study vaccines, 2 children had convulsions, which were assessed as febrile. One sign – skin rash – appeared in excess (statistically significant) during the 7-day interval in study children, and further detailed description of the nature of the rash is necessary to assess its clinical significance. This observation is particularly important in view of the earlier observations of skin lesions (including urticaria and immunoglobulin E response characteristic of immediate-type hypersensitivity, which may lead to anaphylaxis) and delayed-type hypersensitivity detected by skin testing in a few participants who received other experimental malaria vaccines.³ These other malaria vaccines used different antigens (for example, linear circumsporozoite antigen in doses of 200–2000 µg) and different adjuvants (that is, not AS01 or AS02).

The committee concluded that the RTS,S/AS01 vaccine has an acceptable safety profile, although data are available only on a relatively small number of children. During the course of presentations, the safety profile of the AS01 adjuvant was reviewed; this adjuvant is delivered with a number of experimental vaccines, mostly in adult volunteers during phase I studies. This review gave additional assurance of the safety of the vaccine under consideration.

MPL plus QS21. Dans une version antérieure du vaccin RTS,S, l'adjuvant était l'AS02 (une émulsion huile-eau plus MPL plus QS21). La dose pédiatrique du RTS,S pour l'essai en phase III est de 25 µg, en administrant par voie intramusculaire 3 doses à l'âge de 0, 1 et 2 mois. Pour le vaccin actuel RTS,S/AS01, les essais en phase II sont terminés chez les enfants de 5–17 mois, ainsi que les essais s'appuyant sur le Programme élargi de Vaccination (PEV) chez les enfants de 6-14 semaines; des essais multicentriques en phase III ont commencé en mai 2009 chez les nourrissons et les jeunes enfants en Afrique subsaharienne.

Les études en phase II ont révélé une efficacité régulière du vaccin et le Comité a évalué son innocuité en anticipation de son homologation pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chez les jeunes enfants dans les régions où il est endémique. Les paramètres d'innocuité ont été la réactogénicité observée au cours des 7 jours suivant la vaccination et des symptômes inattendus, enregistrés dans les 30 jours suivant l'inoculation des doses 1, 2 et 3 pour le calendrier d'administration à 0, 1 et 2 mois et à 0, 1 et 7 mois. Les vaccins de comparaison administrés aux témoins étaient le vaccin antirabique obtenu par culture cellulaire et le vaccin pentavalent diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers plus hépatite B plus *Haemophilus influenzae* type b. Au total, 1147 sujets participant à l'étude (dont 340 dans la tranche d'âge recommandée par le PEV) et ayant reçu 2 ou 3 doses de RTS,S/AS01 ont été évalués. En général, les signes inflammatoires locaux induits par l'injection et les signes et symptômes systémiques au cours des 7 jours et 30 jours suivant la vaccination ont été les mêmes pour le vaccin à l'étude et les vaccins témoins. Parmi les sujets ayant reçu le vaccin à l'étude, 2 enfants ont eu des convulsions, évaluées comme étant de type fébrile. Un signe – l'érythème cutané – est apparu en excès (c'est-à-dire d'une manière statistiquement significative) pendant la période de 7 jours chez les enfants de l'étude; une description plus détaillée de la nature de l'éruption cutanée est nécessaire pour en évaluer l'importance clinique. Cette constatation est particulièrement importante, compte tenu des observations antérieures de lésions cutanées (dont de l'urticaire et une réaction de l'immunoglobine E caractéristique de l'hypersensibilité immédiate pouvant conduire à un choc anaphylactique) et une hypersensibilité retardée détectée par une épreuve cutanée chez quelques participants ayant reçu d'autres vaccins expérimentaux contre le paludisme.³ Ces autres vaccins utilisaient des antigènes différents (par exemple, l'antigène circumsporozoïte linéaire aux doses de 200–2000 µg) et d'autres adjuvants (c'est-à-dire ni AS01, ni AS02).

Le Comité a conclu que le vaccin RTS,S/AS01 a un profil d'innocuité acceptable, même s'il n'existe des données que sur un nombre relativement réduit d'enfants. Au cours des présentations, le profil d'innocuité de l'adjuvant AS01 a été examiné; celui-ci est délivré avec un certain nombre de vaccins expérimentaux, la plupart du temps chez des adultes volontaires pendant les études en phase I. Le présent examen a donné une assurance supplémentaire de l'innocuité du vaccin à l'étude.

³ Edelman R et al. Immediate-type hypersensitivity and other clinical reactions in volunteers immunized with a synthetic multi-antigen peptide vaccine (PfCS-MAP-1NYU) to *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Vaccine*, 2002, 21:269–280.

³ Edelman R et al. Immediate-type hypersensitivity and other clinical reactions in volunteers immunized with a synthetic multi-antigen peptide vaccine (PfCS-MAP1NYU) to *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Vaccine*, 2002, 21: 269–280.

Age of administration of rotavirus vaccines

In April 2009, WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) reviewed recent data on the effectiveness and safety of 2 rotavirus vaccines the pentavalent RV5 (RotaTeq,[®] Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, USA) and the monovalent RV1 (Rotarix,[®] GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium). Based on its review of the evidence, SAGE recommended that vaccination against rotavirus be included for infants in all national immunization programmes. Introduction of the vaccine is strongly recommended in countries where deaths from diarrhoeal diseases account for $\geq 10\%$ of mortality among children aged < 5 years.⁴

In pivotal trials with RotaTeq, children were vaccinated with dose 1 between 6 weeks and 12 weeks of age; with Rotarix, children were vaccinated between 6 weeks and 14 weeks of age (in Latin America) or between 6 weeks and 15 weeks of age (in Europe). RotaTeq is delivered in a 3-dose schedule; Rotarix requires only 2 doses. The maximum age recommended for the last dose of RotaTeq is 32 weeks; it is 24 weeks and 6 days for Rotarix. In the United States, where RotaTeq has been generally administered at ages corresponding to those studied in the pivotal trials, post-licensure safety data do not suggest an increased risk of intussusception.

Based on these data, and in order to harmonize schedules between the vaccines, SAGE recommended that the first dose of either Rotarix or RotaTeq be administered at between 6 weeks to 15 weeks of age, and the maximum age recommended for administering the last dose of either vaccine should be 32 weeks. SAGE noted that this expansion of the age range for use of these vaccines might potentially increase coverage of the first dose in developing countries, from about 57% to 70%, and full-course coverage from about 36% to 54%.

The committee supported SAGE's recommendation to expand the age eligibility for rotavirus vaccination. Administration of rotavirus vaccines at the recommended ages early in infancy would provide high protection from rotavirus diarrhoea among vaccinated children. However, in many developing countries, not all children receive immunizations according to recommended dosing schedules, and the challenges of delivering timely immunization may be most acute in countries with high rates of early childhood mortality. The data on Rotarix and RotaTeq support the safety and effectiveness of both new rotavirus vaccines. The level of risk of intussusception identified with the previous vaccine (RotaShield,[®]) can be ruled out with confidence, and there may be no increased risk since neither Rotarix nor RotaTeq has given a signal of increased risk. It has been hypothesized that giving rotavirus vaccines outside of the recommended ages may be associated with an increased risk of intussusception. No adequate data directly support this hypothesis, and the committee concluded that even if there were a theoretical increase in risk, the benefits of vaccination would exceed any possible risk of intussusception. Therefore, the commit-

Âge d'administration des vaccins antirotavirus

En avril 2009, le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS (SAGE) a examiné les données récentes sur l'efficacité et l'innocuité de 2 vaccins antirotavirus, le RV5 pentavalent (RotaTeq,[®] Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, États-Unis) et le RV1 monovalent (Rotarix,[®] GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgique). Sur la base de cet examen, le Groupe a recommandé d'inclure la vaccination des nourrissons contre les rotavirus dans tous les programmes nationaux. L'introduction de ce vaccin est vivement recommandée dans les pays où les décès imputables aux affections diarrhéiques représentent $\geq 10\%$ de la mortalité des enfants < 5 ans.⁴

Dans les essais pivots, les enfants ont été vaccinés avec la première dose à un âge situé entre 6 et 12 semaines pour le RotaTeq et entre 6 et 14 semaines pour le Rotarix (en Amérique latine) ou 15 semaines (en Europe). Le RotaTeq est administré selon un calendrier de trois doses, alors qu'il n'y a besoin que de 2 doses pour le Rotarix. L'âge maximal préconisé pour la dernière dose est de 32 semaines pour le RotaTeq et de 24 semaines et 6 jours pour le Rotarix. Aux États-Unis où, en général, le RotaTeq a été administré à des âges correspondant à ceux étudiés dans les essais pivots, les données recueillies dans le cadre de la surveillance post-commercialisation n'indiquent pas de risque accru d'invagination.

Sur la base de ces renseignements et pour harmoniser les calendriers des différents vaccins, le SAGE recommande d'administrer la première dose de RotaTeq ou de Rotarix à un âge compris entre 6 et 15 semaines. L'âge maximum recommandé pour l'administration de la dernière dose est de 32 semaines. Le SAGE a noté que l'extension des limites d'âge pourrait avoir pour conséquence d'accroître la couverture réelle de la première dose dans les pays en développement, qui passerait d'environ 57% à 70%, et la couverture de la série complète de vaccinations de 36% à 54%.

Le Comité soutient la recommandation du SAGE d'étendre les limites d'âge pour la vaccination antirotavirus. L'administration de ces vaccins aux âges préconisés permettrait de conférer aux enfants vaccinés une protection élevée contre les diarrhées à rotavirus. Néanmoins, dans bien des pays en développement, beaucoup d'enfants ne reçoivent pas leurs vaccinations conformément aux calendriers recommandés et la difficulté de les vacciner à temps pourrait être la plus grande dans les pays ayant des taux de mortalité infantile très élevés. Les données sur le Rotarix et le RotaTeq confirment l'innocuité et l'efficacité de ces deux nouveaux vaccins. On peut exclure avec certitude le niveau de risque d'invagination observé avec le vaccin précédent (RotaShield,[®]) et il pourrait ne pas y avoir d'augmentation du risque puisque ni le Rotarix, ni le RotaTeq n'ont donné le moindre signe en ce sens. On a émis l'hypothèse que l'administration des vaccins antirotavirus en dehors des âges recommandés pouvait s'associer à un accroissement du risque d'invagination, mais aucune donnée suffisante ne vient étayer directement cette hypothèse et le Comité a conclu que, même s'il existait une augmentation théorique du risque, les avantages de la vaccination dépasseraient de loin tout risque possible d'invagination. Il a donc recommandé d'étendre les limites d'âges pour cette vaccination au-delà de celles recommandées par le

⁴ See, No. 84, 2009, pp. 232–236.

⁴ Voir N° 84, 2009, pp. 232–236.

tee recommended expanding the age eligibility for vaccination beyond the maximum age recommended by SAGE in order to maximize coverage of the vaccines, especially in countries with high rates of early childhood mortality caused by diarrhoeal illness.

Although data support the safety and effectiveness of both Rotarix and RotaTeq, ongoing evaluation is needed to provide additional data for the expanded age groups. National immunization programmes that elect to extend age eligibility for the first dose of rotavirus vaccine to infants aged >15 weeks or the last dose beyond 32 weeks of age should be encouraged to initiate monitoring for effectiveness and safety. Rates of intussusception in unvaccinated children are higher among older infants, and even without an increased risk associated with vaccination, cases of intussusception in temporal association with vaccination are more likely to occur in infants vaccinated when aged >15 weeks than in younger infants. A systematic approach to monitoring intussusception will be essential in order to interpret the significance of these cases and reported rates. Effective risk-communication strategies will also be essential.

Safety of human papillomavirus vaccines

The committee reviewed the safety of HPV vaccines. By March 2009, >60 million doses of the quadrivalent or bivalent HPV vaccine had been distributed either as part of national immunization programmes in 21 countries or by private physicians. Data from post-marketing surveillance were reviewed from countries that introduced the vaccine early, from regulatory authorities and from manufacturers. Additional data were reviewed from 4 demonstration studies undertaken in developing countries that were conducted by the nongovernmental organization PATH (the Program for Appropriate Technology in Health) and from recently completed and ongoing studies conducted by manufacturers on the vaccination of young males and the concomitant use of HPV vaccine with other vaccines in young girls.

The accumulating evidence on the safety of HPV vaccines is reassuring. The most common adverse events were reactions at the injection site and muscle pain. Allergic reactions have also been reported. The potential risk of injury after vaccination resulting from dizziness and syncope has been added to the label of 1 of the vaccines. Several different signals were observed in countries introducing HPV vaccination but none, other than syncope, was judged to be causally related to vaccination. The limited data on the inadvertent administration of HPV vaccines shortly before pregnancy or during pregnancy are reassuring. They do not establish a relationship between HPV vaccination and miscarriage, but the data are insufficient to rule out a small effect, in particular if conception occurs shortly after vaccination. The committee considers that further studies should be encouraged, given the limited data.

The committee noted with satisfaction that studies on HPV immunization have been initiated in Africa, in-

SAGE, afin d'optimiser la couverture de ces vaccins, notamment dans les pays où l'on observe des taux élevés de mortalité infantile imputables aux affections diarrhéiques.

Bien que les données dont nous disposons confirment l'innocuité et l'efficacité du Rotarix comme du RotaTeq, les évaluations doivent se poursuivre pour fournir des informations complémentaires concernant l'extension des limites d'âge et les groupes concernés. Il convient d'encourager les programmes nationaux de vaccination qui choisissent d'étendre la limite d'âge pour la première dose des vaccins antirotavirus chez les nourrissons au-delà de 15 semaines ou, pour la dernière dose, au-delà de 32 semaines, à mettre sur pied un contrôle de l'efficacité et de l'innocuité. Les taux d'invagination chez l'enfant non vacciné sont plus élevés chez les nourrissons plus âgés, et même sans accroissement du risque lié à la vaccination, il y a une plus forte probabilité après l'âge de 15 semaines qu'avant que des cas d'invagination se produisent chez les nourrissons vaccinés. Il sera donc essentiel d'adopter une méthode systématique de surveillance de l'invagination, afin d'interpréter la signification de ces cas et les taux notifiés. Une stratégie efficace de communication sur les risques sera également indispensable.

Innocuité des vaccins contre le papillomavirus humain (HPV)

Le Comité a examiné l'innocuité des vaccins contre le HPV. En mars 2009, >60 millions de doses de vaccin quadrivalent ou bivalent avaient été distribuées, soit dans le cadre des programmes nationaux de vaccination de 21 pays, soit par des médecins privés. Les données de la surveillance post-commercialisation ont été examinées. Elles provenaient des pays ayant introduit rapidement le vaccin, des autorités réglementaires et des fabricants. Des données complémentaires ont été intégrées à l'examen à partir de quatre études de démonstration entreprises dans les pays en développement et menées par l'organisation non gouvernementale PATH (le Programme de technologie appropriée pour la santé) et d'études achevées récemment ou en cours, menées par les fabricants sur la vaccination des hommes jeunes et sur l'utilisation concomitante du vaccin contre le HPV avec d'autres vaccins chez les jeunes filles.

Les données de plus en plus nombreuses sur l'innocuité des vaccins contre le HPV sont rassurantes. Les événements indésirables les plus courants ont été des réactions sur le site d'injection et des douleurs musculaires. On a également signalé des réactions allergiques. Le risque potentiel de traumatisme après la vaccination, résultant de vertiges et de syncopes, a été ajouté à l'étiquetage de l'un des vaccins. On a observé divers signaux dans les pays introduisant la vaccination anti-HPV mais on n'a jugé qu'aucun, mis à part la syncope, n'était en lien direct avec la vaccination. Les données limitées sur l'administration fortuite des vaccins contre le HPV peu avant ou pendant la grossesse sont rassurantes. Elles n'établissent pas de lien entre cette vaccination et des fausses couches, mais elles sont insuffisantes pour exclure de petits effets, en particulier si la conception intervient peu après la vaccination. Le Comité pense donc qu'il faut faire de nouvelles études à ce sujet, compte tenu des données limitées.

Le Comité a relevé avec satisfaction que des études sur la vaccination contre le HPV, dont quelques-unes chez des femmes

cluding some among HIV-positive women. As preparation for introducing HPV vaccines, capacity building for surveillance for adverse events is being addressed. While the safety profile of HPV vaccine is reassuring, the collection of high-quality safety data from different geographical locations and epidemiological settings where the vaccine is being introduced remain a high priority.

Assessing the safety of novel influenza vaccines

The committee reviewed 2 potential safety issues related to pandemic influenza vaccines: the previous experience with Guillain-Barré syndrome following administration of swine flu vaccines and the adjuvants used in influenza vaccines. The swine influenza vaccines used in the United States in 1976 were associated with a small but significant risk of Guillain-Barré syndrome developing during the 8 weeks after immunization. The attributable risk among those who were vaccinated was approximately 1 case/100 000 people vaccinated. The underlying reasons for the association are unknown. Studies of other influenza vaccines since 1976 have shown either no association with Guillain-Barré syndrome or, in some studies, a very small risk (for example, an attributable risk of approximately 1 case/1 000 000 vaccinations). Because the new H1N1 influenza virus is derived in part from a swine lineage, the committee discussed the importance of preparing for active surveillance of cases of Guillain-Barré syndrome in individuals vaccinated with the novel H1N1 vaccines. Surveillance should include developing common protocols, case definitions and assessments of suspected cases to learn more about Guillain-Barré syndrome. It will be important to obtain baseline rates of the syndrome occurring among unvaccinated populations, particularly in developing countries, and to be prepared to assess whether there is an association between Guillain-Barré syndrome and vaccination with novel H1N1 vaccines, as well as between Guillain-Barré syndrome and influenza illness caused by the novel H1N1 virus. Health authorities in countries capable of conducting active surveillance for the syndrome should collaborate and communicate to develop common approaches, and results should be shared with WHO so that other countries using similar vaccines may benefit from the information. It may also be possible to expand surveillance for acute flaccid paralysis to all ages in an effort to capture cases of Guillain-Barré syndrome in some low-income and middle-income countries. However, the committee emphasized that such surveillance should be limited to settings where assessment would not interfere with ongoing polio eradication activities. There was also discussion about which additional laboratory assessments might be conducted as part of clinical trials of novel H1N1 vaccines to potentially elucidate mechanisms of aberrant immune responses that may predispose people to Guillain-Barré syndrome.

There was discussion about adjuvants for influenza vaccines, including the limited safety data for certain populations, such as children aged <3 years and pregnant women; the limited information on interactions be-

séropositives pour le VIH, ont été entreprises en Afrique. Dans le cadre de la préparation à l'introduction des vaccins contre le HPV, on étudie le renforcement des capacités pour la surveillance des effets indésirables. Même si le profil d'innocuité de ces vaccins est rassurant, la collecte de données de qualité sur l'innocuité en provenance de divers lieux géographiques et différentes situations épidémiologiques où le vaccin est introduit, reste une grande priorité.

Évaluation de l'innocuité des vaccins contre le nouveau virus grippal

Le Comité a examiné 2 problèmes potentiels d'innocuité en relation avec les vaccins contre la grippe pandémique: les antécédents de syndrome de Guillain-Barré suivant l'administration de vaccins contre la grippe porcine et les adjuvants utilisés pour les vaccins antigrippaux. Les vaccins contre la grippe porcine, utilisés aux États-Unis en 1976, ont été associés à un risque faible, mais significatif, d'apparition d'un syndrome de Guillain-Barré dans les 8 semaines suivant la vaccination. Ce risque était d'environ 1 cas/100 000 vaccinations. On ignore les causes sous-jacentes de cette association. Les études portant sur d'autres vaccins antigrippaux depuis 1976 n'ont établi soit aucune association avec le syndrome de Guillain-Barré soit, pour quelques-unes d'entre elles, qu'un très faible risque (environ 1 cas/1 000 000 vaccinations par exemple). Comme le nouveau virus grippal H1N1 dérive en partie d'une lignée porcine, le Comité a discuté de l'importance de préparer une surveillance active des cas de syndrome de Guillain-Barré chez les personnes vaccinées contre ce nouveau virus. La surveillance doit comporter la mise au point de protocoles communs, de définitions de cas et des évaluations des cas suspects pour en savoir plus sur le syndrome de Guillain-Barré. Il sera important d'obtenir des taux de référence concernant la survenue de ce syndrome dans les populations non vaccinées, en particulier dans les pays en développement, et de se préparer à évaluer s'il y a effectivement un lien entre le syndrome de Guillain-Barré et la vaccination contre le nouveau virus grippal H1N1, ainsi qu'entre ce syndrome et la grippe provoquée par ce virus. Les autorités sanitaires des pays capables de mener une surveillance active de ce syndrome doivent collaborer et communiquer entre elles pour mettre au point des approches communes. Les résultats doivent être transmis à l'OMS, de façon à ce que d'autres pays utilisant des vaccins du même type puissent bénéficier de ces informations. Il pourrait être également possible d'étendre la surveillance de la paralysie flasque aiguë à tous les âges pour pouvoir saisir les cas de syndrome de Guillain-Barré dans certains pays à revenu faible ou intermédiaire. Néanmoins, le Comité a insisté sur le fait que cette surveillance doit se limiter alors aux situations dans lesquelles l'évaluation n'est pas susceptible d'interférer avec les activités en cours pour éradiquer la poliomyélite. Il a également discuté des évaluations supplémentaires susceptibles d'être faites en laboratoire dans le cadre des essais cliniques des nouveaux vaccins contre le H1N1 et d'expliquer potentiellement le mécanisme des réponses immunitaires singulières pouvant prédisposer au syndrome de Guillain-Barré.

Des discussions ont eu lieu à propos des adjuvants pour les vaccins antigrippaux y compris les données insuffisantes sur l'innocuité dans certains groupes de population, comme les enfants de moins de 3 ans ou les femmes enceintes; les informations limitées sur les interactions entre les conservateurs et

tween preservatives and oil-in-water adjuvants; and the need to develop post-marketing surveillance requirements for the vaccines. There may be significant challenges to addressing certain potential concerns, such as adverse autoimmune events, if there is a long latency period between vaccination and events. Another issue is whether there might be an increased risk of febrile convulsions occurring in young children, given the increased reactogenicity of adjuvanted vaccines, which highlights the need for monitoring. At the moment, there are no data on the safety or immunogenicity on the interchangeability of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccine used for either the first or the second dose.

It is anticipated that the range of H1N1 vaccines will be heterogeneous in formulation, antigen presentation and the substrates used for manufacturing, and these vaccines may have significantly different safety profiles. In view of what is likely to be their widespread use in all age groups and the required 2-dose schedule, there may also be differences from the well established safety profiles of licensed seasonal influenza vaccines. The choice of which post-marketing surveillance strategy should be applied to H1N1 vaccines will depend on how much time is available to institute modified monitoring systems for adverse events following immunization and the capacity of countries to conduct active surveillance for selected, potentially serious adverse events in addition to Guillain-Barré syndrome. Baseline rates should also be obtained for other conditions that are anticipated to occur coincidentally in populations targeted for vaccination.

In view of the use of H1N1 vaccines, countries should carefully assess the capacity of their systems to monitor vaccine effectiveness and safety, and to enhance rapid detection of potential signals. It is of paramount importance to develop robust and efficient mechanisms for notifying cases of adverse events following immunization that are linked with global networks for analysis and risk communication. Strengthening the monitoring of seasonal influenza vaccines offers an opportunity to test the functionality of the systems. Timely reporting and analysis of adverse events following immunization are of utmost importance. Auxiliary monitoring systems may be required when H1N1 vaccines are used in sub-populations who may be at enhanced risk; these systems may include perinatal registries that capture pregnancy outcomes in immunized pregnant women and monitoring of responses of HIV-positive people who are vaccinated.

Safety of measles vaccine in children infected with HIV

The committee commissioned a systematic review and meta-analysis to identify and synthesize evidence about the safety, immunogenicity and efficacy of measles vaccination in children infected with HIV. A total of 8 electronic databases were searched for studies published until February 2009 relating to measles vaccination in HIV-positive children. Altogether, 723 articles were iden-

les adjuvants huile dans eau; et la nécessité de mettre au point des normes de surveillance post-commercialisation pour les vaccins. Certains problèmes potentiels pourraient être ardues à traiter, comme les réactions auto-immunes indésirables, s'il y a une longue période de latence entre la vaccination et la survenue de l'événement. Une autre question est celle de savoir s'il pourrait y avoir une augmentation du risque de convulsions fébriles chez le jeune enfant, compte tenu de la réactogénicité accrue des vaccins adjuvés, ce qui souligne la nécessité du suivi. Actuellement, il n'existe pas de données sur l'innocuité ou l'immunogénicité, ni sur l'interchangeabilité des vaccins antigrippaux adjuvés ou non adjuvés, utilisés pour la première ou la seconde dose.

On pense que la gamme des vaccins anti-H1N1 sera hétérogène au niveau de la formulation, de la présentation de l'antigène et des substrats utilisés pour la fabrication et que ces vaccins auront donc des profils d'innocuité différents. Compte tenu de leur usage probable dans tous les groupes d'âges et des 2 doses requises, il pourrait y avoir aussi des différences par rapport aux profils d'innocuité bien établis pour les vaccins homologués contre la grippe saisonnière. Le choix de la stratégie de surveillance post-commercialisation à appliquer aux vaccins anti-H1N1 dépendra du temps disponible pour instaurer des systèmes modifiés de surveillance des manifestations post-vaccinales indésirables et de la capacité des pays à faire une surveillance active pour certains événements indésirables potentiellement graves, en plus du syndrome de Guillain-Barré. Il faudra également obtenir des données de référence pour d'autres pathologies, dont on pense qu'elles surviennent en parallèle dans les populations ciblées pour la vaccination.

En vue de l'utilisation des vaccins anti-H1N1, les pays devraient évaluer attentivement la capacité de leurs systèmes pour surveiller l'efficacité et l'innocuité de ces vaccins, ainsi que pour renforcer la détection rapide de signaux potentiels. Il est d'une importance primordiale de mettre au point des dispositifs solides et efficaces de notification des cas de manifestations post-vaccinales indésirables et de les associer aux réseaux mondiaux pour l'analyse et la communication sur les risques. Le renforcement de la surveillance pour les vaccins contre la grippe saisonnière donne la possibilité de tester la fonctionnalité des systèmes. La notification en temps voulu et l'analyse des manifestations post-vaccinales indésirables ont une importance extrême. Des systèmes auxiliaires de suivi pourront s'avérer nécessaires quand les vaccins anti-H1N1 seront utilisés dans des sous-groupes de population susceptibles d'être exposés à un risque accru; ces systèmes pourraient comporter des registres pour saisir les issues des grossesses chez les femmes enceintes vaccinées et le suivi des réactions chez les sujets séro-positifs pour le VIH.

Innocuité du vaccin antirougeoleux chez l'enfant infecté par le VIH

Le Comité a demandé un examen systématique et une méta-analyse pour trouver des données sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de la vaccination antirougeoleuse chez les enfants infectés par le VIH et en faire une synthèse. Les études publiées sur ce thème jusqu'en février 2009 ont été recherchées dans 8 bases de données électroniques au total. En tout, 723 articles ont été retrouvés et il en est ressorti que 25 études avec

tified, of which 25 studies with comparison groups (involving 4519 vaccinated children) and 1 case-report were eligible for inclusion. Another 13 studies without comparison groups (involving 690 vaccinated children) were also examined for data on adverse events.

Adverse events were not mentioned in 20 of 39 studies. In the 19 studies that described adverse events, 17 reported no serious or severe adverse events. In 2 prospective studies that reported on adverse events and allowed comparative analysis, there was no increased risk of vaccine-related serious adverse events in HIV-positive children when compared with HIV-exposed but uninfected children or children not exposed to HIV. A total of 8 hospitalizations were reported after vaccination in 457 HIV-positive children enrolled in prospective studies, excluding those events explicitly stated by the authors to be unrelated to vaccination. There were 55 deaths in 387 HIV-positive children who had been vaccinated. Serological assessments of measles antibody titres after vaccination showed that measles vaccination at the age of 6 months resulted in similar levels of antibody in HIV-positive children and children who had not been exposed to HIV; by the age of 9 months, fewer HIV-positive children (with severity of disease ranging from no clinical signs of AIDS to groups where 71% were symptomatic) responded to measles vaccine than did children who had not been exposed to HIV. After measles vaccination at age 6 months, children who had initially tested HIV-positive owing to maternal antibodies but were subsequently found to be uninfected, were slightly more likely to have developed antibodies than children who had not been exposed to HIV. Two studies suggested that the antibody response in HIV-positive children waned faster than it did in children who were not infected with HIV. There were scant data about the effects of highly active antiretroviral treatment (HAART) on responses to measles vaccination, and the possibility of comparing vaccinated children to unvaccinated HIV-positive children was limited. Data relating to clinical efficacy against measles were also scarce.

Based on these findings the committee drew the following conclusions.

- The evidence does not demonstrate a serious risk in using measles vaccine in HIV-positive children. Although millions of doses of measles vaccine have been administered to HIV-positive children, only 1 case report was identified that suggested possible severe adverse events following immunization. However, ascertainment of such events may be incomplete.
- The literature review documented higher mortality among HIV-positive children who received measles vaccine than among children who were not infected with HIV and who received measles vaccine. However, it seems plausible that most or all of this effect is due to HIV infection alone rather than to measles vaccination. There are many confounding factors that could explain a higher rate of death or severe adverse events following measles vaccination in this population. One possible approach to resolving this issue would be to recommend systematic follow up

des groupes de comparaison (portant sur 4519 enfants vaccinés) et un rapport de cas remplissaient les critères d'inclusion. Par ailleurs, 13 autres études sans groupes de comparaison (portant sur 690 enfants vaccinés) ont été également examinées pour trouver des données sur les événements indésirables.

Sur 39 études, 20 n'ont pas mentionné d'événements indésirables. Sur les 19 autres, 17 n'ont pas décrit d'événements indésirables graves ou sévères. Dans 2 études prospectives ayant signalé des événements indésirables et permettant une analyse comparative, il n'y avait pas de risque accru de manifestations post-vaccinales indésirables graves chez les enfants séropositifs pour le VIH, par rapport à des enfants exposés au VIH mais séronégatifs ou des enfants non exposés au VIH. Au total, 8 hospitalisations ont été signalées après la vaccination de 457 enfants séropositifs pour le VIH et recrutés dans des études prospectives, en excluant les événements décrits explicitement par les auteurs comme étant sans rapport avec la vaccination. Sur 387 enfants séropositifs et vaccinés, il y a eu 55 décès. Les titrages sérologiques des anticorps anti-rougeole après la vaccination à l'âge de 6 mois ont montré que celle-ci donnait des titres similaires d'anticorps chez les enfants séropositifs et les enfants non exposés au VIH; à l'âge de 9 mois, moins d'enfants séropositifs (avec une gravité de l'infection allant d'aucun signe clinique du sida à des groupes où 71% des sujets étaient symptomatiques) que d'enfants n'ayant pas été exposés au VIH ont réagi à la vaccination antirougeoleuse. Après la vaccination à l'âge de 6 mois, les enfants ayant donné initialement un test positif pour le VIH en raison de la présence d'anticorps maternels mais s'étant révélés par la suite indemnes de l'infection, ont eu une probabilité légèrement plus forte de développer des anticorps que les enfants qui n'ont pas été exposés au VIH. Deux études semblent indiquer que la réponse en anticorps chez les enfants séropositifs disparaît plus vite que chez les enfants qui n'ont pas été infectés par le VIH. Il n'existe que de rares données concernant les effets des traitements antirétroviraux hautement actifs sur la réponse à la vaccination antirougeoleuse et la possibilité de comparer les enfants séropositifs vaccinés et non vaccinés est donc limitée. Les données relatives à l'efficacité clinique contre la rougeole sont également rares.

Sur la base de ces constatations, le Comité a tiré les conclusions suivantes.

- Rien n'indique que l'administration du vaccin anti-rougeoleux aux enfants séropositifs pour le VIH s'associe à un risque sérieux. Bien qu'on ait administré des millions de doses à des enfants séropositifs, on n'a retrouvé qu'un seul rapport de cas évoquant la possibilité d'une manifestation post-vaccinale indésirable sévère après la vaccination. Néanmoins, il est possible qu'on ne connaisse pas tous les événements de ce type.
- L'examen de la littérature scientifique établit une mortalité plus élevée chez les enfants séropositifs vaccinés contre la rougeole que chez les enfants vaccinés et non infectés par le VIH. Il semble néanmoins plausible que cet effet soit imputable, en totalité ou pour la plus grande part, à la seule infection par le VIH, plutôt qu'à la vaccination antirougeoleuse. De nombreux facteurs de confusion pourraient expliquer un taux plus élevé de mortalité ou de manifestations post-vaccinales indésirables dans cette population. L'une des méthodes possibles pour élucider cette question consisterait à recommander un suivi systématique des enfants vaccinés

of children vaccinated against measles in populations with a high prevalence of HIV and to conduct case-control studies of all cases with severe adverse events following measles vaccination in order to assess the possible part played by HIV infection.

- Measles vaccine appears to be immunogenic in the majority of HIV-positive children. Important areas for further research include determining the duration of immunity and protection, and whether there is a benefit to administering a second dose of measles vaccine to HIV-positive children.
- On the basis of the literature reviewed, the committee considers that there is no need to modify WHO's recommendation on measles vaccination in HIV-positive children.
- The recommendation on the use of measles vaccines indicates that it is contraindicated in people who are severely immunocompromised. This reflects the risk-benefit ratio, since children with low CD4 cell counts might derive little benefit from the vaccine.
- Studies should be conducted to investigate remaining concerns. These include studies to determine the etiology of pneumonia in HIV-positive infants (no studies have examined for measles virus as the etiological agent of pneumonia in HIV-positive children), to compare morbidity and mortality among HIV-positive children with and without measles vaccination, to determine the immunogenicity of measles vaccine in HIV-positive children on HAART, and to evaluate the duration of immunity and whether there is an added benefit in administering a second dose of measles vaccine to HIV-positive children. ■

contre la rougeole dans les populations où il y a une forte prévalence du VIH et de faire des études cas-témoins dans tous les cas de manifestations post-vaccinales indésirables sévères, afin d'évaluer le rôle éventuel joué par l'infection par le VIH.

- Le vaccin contre la rougeole semble immunogène pour la majorité des enfants séropositifs. Parmi les questions importantes nécessitant de nouveaux travaux de recherche, il faut déterminer la durée de l'immunité et de la protection conférée par le vaccin et l'avantage d'administrer une seconde dose aux enfants séropositifs pour le VIH.
- Sur la base des articles examinés, le Comité pense qu'il n'est pas nécessaire de modifier la recommandation de l'OMS sur la vaccination contre la rougeole pour les enfants séropositifs pour le VIH.
- Cette recommandation indique que la vaccination est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une immunodépression sévère. Elle découle du rapport entre les risques et les avantages, dans la mesure où les enfants ayant une faible numération en CD4 tireraient peu de bénéfices de l'administration du vaccin.
- Des études doivent être entreprises pour résoudre les questions en suspens, parmi lesquelles des travaux pour déterminer l'étiologie de la pneumonie chez l'enfant séropositif (aucune étude ne s'est penchée sur le virus de la rougeole en tant qu'agent étiologique dans ce cas), la comparaison de la morbidité et de la mortalité entre les enfants séropositifs vaccinés contre la rougeole et ceux qui ne sont pas vaccinés, la détermination de l'immunogénicité du vaccin antirougeoleux chez l'enfant séropositif sous traitement antirétroviral hautement actif et l'évaluation de la durée de l'immunité, ainsi que de la valeur ajoutée éventuelle d'administrer une seconde dose aux enfants séropositifs. ■

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to listserv@who.int. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à listserv@who.int en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

WWW access • <http://www.who.int/wer/>

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

Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85

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

Accès WWW • <http://www.who.int/wer/>

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

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

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