



World Health  
Organization

Organisation mondiale de la Santé

# Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

23 JANUARY 2009, 84th YEAR / 23 JANVIER 2009, 84<sup>e</sup> ANNÉE

No. 4, 2009, 84, 29–36

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

## Contents

- 29 Outbreak news  
– Yellow fever, Guinea
- 30 Meeting of the Diarrhoeal and Enteric Vaccines Advisory Committee, October 2008 – executive summary

## Sommaire

- 29 Le point sur les épidémies  
– Fièvre jaune, Guinée
- 30 Réunion du Comité consultatif sur les Vaccins contre les Maladies diarrhéiques et entériques, octobre 2008 – résumé d'orientation



## OUTBREAK NEWS

### Yellow fever, Guinea

On 31 December 2008, the Ministry of Health of Guinea reported 2 laboratory-confirmed cases of yellow fever in the health district of Faranah. Both cases were reported by the yellow fever surveillance system and presented with symptoms of fever and jaundice. The initial case was a 40-year-old man from Faranah Koura and the second case, another 40-year-old man, from the sector of Nianfourando; both localities belong to Faranah centre area. The onset of symptoms for both cases was the beginning of November 2008.

The cases were confirmed at the WHO Collaborating Centre for yellow fever (the Pasteur Institute in Dakar, Senegal) where a differential diagnosis for other haemorrhagic fevers was carried out. Additionally, another 21 clinical yellow fever suspected cases were reported, of which 3 died.

In response to the outbreak investigation, on 26 January 2009, the Ministry of Health will carry out a reactive mass vaccination campaign in some strategic areas of the health district of Faranah, targeting 60 485 people. The Ministry of Health has submitted a request for yellow fever vaccines from the global emergency stockpile, which is managed by the International Coordinating Group on Vaccine Provision for Yellow Fever Control (YF-ICG). The emergency stockpile is financed by the GAVI Alliance and managed by the YF-ICG. The YF-ICG comprises representatives from UNICEF, Médecins Sans Frontières, the International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, and WHO, which acts as its secretariat. ■



## LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

### Fièvre jaune, Guinée

Le 31 décembre 2008, le Ministère de la Santé guinéen a signalé 2 cas de fièvre jaune confirmés en laboratoire dans le district sanitaire de Faranah. Ces 2 cas ont été notifiés par le système de surveillance de la fièvre jaune et se sont manifestés avec des symptômes de fièvre et d'ictère. Le cas initial est un homme de 40 ans habitant Faranah Koura et le second cas est un autre homme de 40 ans, dans le secteur de Nianfourando, 2 localités appartenant à la zone centrale de Faranah. Dans les deux cas, les symptômes sont apparus au début du mois de novembre 2008.

Le centre collaborateur de l'OMS pour la fièvre jaune, l'Institut Pasteur à Dakar (Sénégal), a confirmé les cas et procédé au diagnostic différentiel des autres fièvres hémorragiques. On a signalé en outre 21 cas suspects de fièvre jaune, dont 3 mortels.

Sur la base de l'enquête sur cette flambée, le Ministère de la Santé a décidé d'organiser le 26 janvier 2009 une campagne de masse dans certaines zones stratégiques du district sanitaire de Faranah pour vacciner 60 485 personnes. Le Ministère de la Santé a soumis une demande pour obtenir des vaccins anti-amarils de la réserve mondiale d'urgence, administrée par le Groupe international de coordination (GIC) pour l'approvisionnement en vaccin anti-amaril. La réserve d'urgence est financée par l'Alliance et gérée par le GIC. Celui-ci se compose de représentants de l'UNICEF, de Médecins Sans Frontières, de la Fédération internationale de la Croix-Rouge et de l'OMS, qui fait office de secrétariat. ■

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

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

01.2009  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

## Meeting of the Diarrhoeal and Enteric Vaccines Advisory Committee, October 2008 – executive summary

The Diarrhoeal and Enteric Vaccines Advisory Committee (DEVAC) held its annual meeting on 7–9 October 2008 at WHO headquarters in Geneva, Switzerland. DEVAC comprises 12 members with expertise in those enteric vaccines that have been prioritized by the WHO Initiative for Vaccine Research (IVR) – namely, vaccines against rotavirus, cholera, typhoid, *Shigella* and enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC). Members also share expertise in other disciplines including epidemiology, immunology, microbiology and laboratory technology. DEVAC aims to achieve a proactive and coordinating mission regarding studies of enteric vaccines and related epidemiology. In addition, DEVAC maintains an independent role in global leadership and coordinating activities with other partner agencies working in this field.

The meeting began with introductory comments from the chairperson, who outlined that the purpose of the meeting was to review progress in clinical studies on rotavirus in developing countries and to develop a strategic plan in areas related to the 5 high-burden pathogens – rotavirus, cholera, typhoid, *Shigella* and ETEC – and possible additional enteric pathogens. Other purposes of the meeting were to revise the research priorities of the IVR in the area of enteric vaccines and mucosal immunization and to plan new meetings that will help advance the field.

### Current activities

The role of DEVAC in funding specific research activities has declined in recent years with the introduction of significant funding from several relevant donors in various programmes and institutions working in this critical field. The general activities of DEVAC, as developed during the 2006 and 2007 annual meetings, include reviewing activities and developments in the field of enteric vaccines; keeping abreast of ongoing activities and formulating unmet needs with specific research questions; supporting networking in the field of enteric pathogen epidemiology and vaccine development; coordinating activities with other WHO and partner agency groups; providing recommendations and support for epidemiological studies and vaccine-related studies; harmonizing efforts for implementing vaccines for children across different parts of the world; and assisting funding agencies in review of grant applications in the field of enteric vaccines.

Some specific and current activities of DEVAC that illustrate the above include (i) coordinating international consultative meetings to review specific issues in the field, to develop broad consensus of the important re-

## Réunion du Comité consultatif sur les Vaccins contre les Maladies diarrhéiques et entériques, octobre 2008 – résumé d'orientation

Le Comité consultatif sur les Vaccins contre les Maladies diarrhéiques et entériques a tenu sa réunion annuelle du 7 au 9 octobre 2008 au Siège de l'OMS, à Genève (Suisse). Ce Comité est composé de 12 membres qui connaissent bien les vaccins contre les infections entériques auxquels l'Initiative OMS pour la recherche sur les vaccins (IVR) a accordé la priorité – à savoir les vaccins antirotavirus, anticholériques, antityphoïdiques, anti-*Shigella* et anti-*Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC). Ces membres ont également des compétences dans d'autres disciplines, notamment en épidémiologie, en immunologie, en microbiologie et en technologie de laboratoire. Le Comité vise à exercer un mandat de prospection et de coordination des études sur les vaccins contre les maladies entériques et sur l'épidémiologie qui leur est liée. En outre, ce Comité conserve un rôle indépendant dans les activités mondiales d'encadrement et de coordination avec les autres organismes partenaires travaillant dans ce domaine.

La réunion a débuté par des observations préliminaires du Président indiquant que le but de cette réunion était d'examiner les progrès accomplis dans les études cliniques sur le rotavirus dans les pays en développement et d'élaborer un plan stratégique dans les domaines liés aux 5 germes hautement pathogènes – rotavirus, vibron cholérique, *Salmonella typhi*, *Shigella* et ETEC – et peut-être contre d'autres germes entéro-pathogènes. Les autres objectifs de la réunion étaient de réviser les priorités de l'IVR dans le domaine des vaccins contre les maladies entériques et de l'immunisation muqueuse et de prévoir de nouvelles réunions qui permettront de progresser dans ce domaine.

### Activités actuelles

Le rôle du Comité dans le financement d'activités de recherches spécifiques a diminué ces dernières années avec l'introduction d'un financement important provenant de plusieurs donateurs s'intéressant à divers programmes et institutions travaillant dans ce domaine essentiel. Les activités générales du Comité, telles qu'élaborées au cours des réunions annuelles de 2006 et de 2007, supposent d'examiner les activités et développements survenus dans le domaine des vaccins contre les maladies entériques; de suivre le rythme des activités en cours et de présenter les questions de recherche précises auxquelles une réponse n'a pu être encore apportée; de soutenir la mise en réseau dans le domaine de l'épidémiologie des germes entéro-pathogènes et de la mise au point des vaccins; de coordonner les activités avec d'autres groupes de l'OMS et appartenant à des organismes partenaires; de fournir des recommandations et un soutien pour les études épidémiologiques et les études en rapport avec les vaccins; d'harmoniser les efforts visant à mettre en oeuvre l'introduction des vaccins destinés aux enfants dans les différentes parties du monde; et d'aider les organismes de financement à examiner les demandes de bourses dans le domaine des vaccins contre les maladies entériques.

Certaines des activités particulières en cours du Comité illustrent ce qui précède, à savoir: i) la coordination des réunions consultatives internationales visant à examiner des problèmes spécifiques rencontrés sur le terrain, afin de parvenir à un

search questions and to consider policy issues for these vaccines; (ii) supporting studies of disease burden and epidemiology and developing generic protocols; (iii) providing technical advice to the Expanded Programme on Immunization (EPI), which in turn supports WHO regional offices in establishing surveillance networks for epidemiological studies; (iv) developing guidelines and recommendations concerning microbiological diagnostic methods for use in epidemiological studies and vaccine trials; (v) providing manuals of standard operating procedures of recommended methods to assess immune responses and protective efficacies in clinical trials; (vi) recommending resource laboratories that can provide reference strains and reagents and perform quality control analyses; (vii) ensuring that comparable methods and protocols are used for vaccine studies in a given disease, allowing comparison of different candidate vaccines.

## **Cholera**

The cholera vaccine project in Zanzibar, current knowledge on cholera vaccines and a proposal for the introduction of cholera vaccine in Bangladesh were reviewed.

The Zanzibar project, to which the WHO Global Taskforce on Cholera Control has made important contributions, is a collaborative venture between WHO, the International Vaccine Institute (IVI) the Swiss Tropical Institute (STI) and the Ministry of Health and Social Welfare of Zanzibar, United Republic of Tanzania. The project is designed to gather evidence in favour of a potential pre-emptive use of oral cholera vaccine to prevent the predictable seasonal outbreaks observed in endemic regions and to improve understanding of the required information for the eventual constitution of a vaccine stockpile. Pre-vaccination surveillance and census mapping of the population were due to begin in October or November 2008; mass vaccination is planned to start in January 2009. Several answers are expected from this project, which includes an effectiveness study following mass vaccination using Dukoral (Crucell-SBL vaccines). Results on the potential additional indirect protection resulting from the effects of herd protection as well as on the duration of protection are important expected outcomes. Detailed objectives and a plan of the project were presented describing the location, health system and demographic and socioeconomic indicators in Zanzibar.

Zanzibar was selected for this project in consultation with the Ministry of Health and Social Welfare, Zanzibar, which had requested support from the Global Task Force for Cholera Control to find new approaches for improving control of this disease. The following points were made in discussion: (i) any local solution requires social mobilization to support the acceptance of vaccine use; (ii) the committee considered that the use of a rapid diagnostic tool could be quite valuable in supporting the local evidence of cholera. It was noted that

consensus général sur les questions importantes pour la recherche et d'étudier les politiques à mener concernant ces vaccins; ii) le soutien aux études relatives à la charge de morbidité et à l'épidémiologie de ces maladies et l'élaboration de protocoles génériques; iii) la fourniture d'un avis technique au Programme élargi de vaccination (PEV), qui à son tour soutient les bureaux régionaux de l'OMS pour la mise en place des réseaux de surveillance destinés aux études épidémiologiques; iv) l'élaboration de lignes directrices et de recommandations relatives aux méthodes de diagnostic microbiologique à utiliser dans les études épidémiologiques et les essais de vaccins; v) la fourniture de manuels relatifs aux modes opératoires normalisés pour les méthodes recommandées destinées à évaluer les réponses immunitaires et l'efficacité protectrice dans les essais cliniques; vi) le fait de recommander des laboratoires de référence pouvant fournir les souches et réactifs de référence et effectuer des analyses de contrôle de la qualité; vii) le contrôle exercé pour veiller à ce que des méthodes et protocoles comparables soient utilisés pour toutes les études vaccinales concernant une maladie donnée, de manière à permettre la comparaison des différents vaccins candidats.

## **Choléra**

Le projet de vaccin anticholérique de Zanzibar, les connaissances actuelles sur les vaccins anticholériques et une proposition relative à l'introduction du vaccin anticholérique au Bangladesh ont été examinés.

Le projet Zanzibar, auquel le Groupe spécial mondial OMS de lutte contre le choléra a grandement contribué, est une initiative concertée de l'OMS, de l'International Vaccine Institute (IVI), de l'Institut tropical suisse (ITS) et du Ministère de la Santé et des Affaires sociales de Zanzibar (République-Unie de Tanzanie). Ce projet vise à rassembler des éléments en faveur d'une utilisation préventive potentielle du vaccin anticholérique buccal contre les flambées saisonnières prévisibles observées dans les régions d'endémie et à faire mieux comprendre les informations dont on a besoin si l'on veut finalement constituer un stock de vaccins. La surveillance avant vaccination et la cartographie de la population d'après le recensement devaient débuter en octobre ou en novembre 2008; une vaccination de masse devrait débuter en janvier 2009. On attend plusieurs réponses de ce projet, qui comprend une étude d'efficacité faisant suite à une vaccination de masse par le Dukoral (vaccins Crucell-SBL). Les résultats relatifs à la possible protection indirecte supplémentaire résultant des effets de la protection collective ainsi que la durée de cette protection sont des résultats attendus importants. Un plan du projet et ses objectifs précis ont été présentés, indiquant l'endroit, le système de santé et les indicateurs démographiques et socio-économiques de Zanzibar.

Zanzibar a été choisie pour ce projet en consultation avec le Ministère de la Santé et des Affaires sociales de l'île, qui avait demandé un soutien du Groupe spécial mondial de lutte contre le choléra afin de trouver de nouvelles stratégies permettant de mieux lutter contre cette maladie. Les points suivants ont été dégagés lors des discussions: i) toute solution locale exige une mobilisation sociale pour que l'utilisation d'un vaccin soit acceptée; ii) le Comité a estimé que l'utilisation d'un outil de diagnostic rapide pouvait être tout à fait précieuse pour confirmer la présence du choléra localement. Il a été noté qu'un test

a rapid dipstick test evaluated by the Global Task Force at the National Institute for Cholera and Enteric Diseases (NICED) in Calcutta, India had demonstrated some variability in results but that efforts were invested into improving this important new tool.

Progress on other cholera vaccines was also reviewed. The Vietnamese bivalent oral cholera vaccine was reformulated recently with IVI's support. The major changes involved the removal from the composition of the 569B strain, which unfortunately increased the toxicity of the vaccine, and the addition of the Inaba Cairo 48 and Ogawa Cairo 50 strains, which were included in the original Swedish composition, in order to increase the LPS content. To comply with WHO requirements, the vaccine's LPS antigen content was standardized using an ELISA assay. This most recent formulation was evaluated in Vietnamese adults and proven safe and highly immunogenic 14 days after administration of the second dose. Similar results were obtained when the vaccine was evaluated for safety and immunogenicity in Calcutta, with a difference in baseline titres (higher in Calcutta residents than those in Viet Nam). A cluster randomized Phase III study was conducted in Calcutta by NICED in collaboration with IVI. Recipient groups were aged from 1 year to adulthood (total 69 000 recipients). Results on 2-year protection will be known soon. Surveillance will continue for 3 years. This vaccine candidate holds promise for use in developing countries because of its ease of delivery, its expected relatively low price and its safety and efficacy profile. In addition, technology transfer to an Indian manufacturer is under way. Other promising vaccines include a new live attenuated vaccine candidate (Peru-15) and the Orochol vaccine (CVD103HgR), previously commercialized by Crucell-Berna.

Vaccination against cholera was presented as an important public health priority by DEVAC members from Bangladesh, India and Pakistan. A cluster randomized trial for effectiveness evaluation is planned for Bangladesh in 2009, for which funding is being secured. Members agreed that the global situation for cholera vaccines has changed with the latest GAVI Alliance decision to potentially include cholera vaccines in their portfolio of priority vaccines, with new cholera vaccine developments and funding opportunities, and with an increased body of evidence on their potential use. Members of DEVAC proposed that financing of vaccination in endemic areas should be further discussed with the GAVI Alliance. It was further recommended that cholera immunization, as an option for control of the disease, should be presented at the World Health Assembly in the near future.

## Rotavirus

The Program for Appropriate Technology in Health (PATH) presented an update on the current position held by WHO; the immunogenicity and efficacy studies in Africa and Asia, including the preliminary efficacy analysis for Rotarix (the GlaxoSmithKline Biologicals vaccine) in South Africa and Malawi;<sup>1</sup> safety data of this

rapide à l'aide d'un bâtonnet réactif évalué par le Groupe spécial mondial au *National Institute for Cholera and Enteric Diseases* (NICED) de Calcutta (Inde) avait montré une certaine variabilité dans les résultats, mais que des efforts ont été consentis pour améliorer ce nouvel outil important.

Les progrès accomplis concernant d'autres vaccins anticholériques ont également été examinés. Le vaccin anticholérique bivalent pour voie orale vietnamien a été récemment reformulé avec l'aide de l'IVI. Les principales modifications ont porté sur le fait de retirer de sa composition la souche 569B qui, malheureusement, augmentait la toxicité du vaccin, et d'ajouter les souches Inaba Cairo 48 et Ogawa Cairo 50 qui figuraient dans la composition suédoise originale, de façon à accroître la teneur en LPS. Pour satisfaire aux exigences de l'OMS, la teneur en antigène LPS du vaccin a été normalisée au moyen d'une méthode ELISA. Cette formulation très récente a été évaluée chez des adultes vietnamiens et s'est avérée sûre et hautement immunogène 14 jours après l'administration de la deuxième dose. Des résultats analogues ont été obtenus lorsqu'on a évalué l'innocuité et l'immunogénicité de ce vaccin à Calcutta, où l'on a noté une différence dans les titres de départ (plus élevés chez les résidents de Calcutta qu'au Viet Nam). Une étude randomisée en grappes de phase III a été effectuée par le NICED à Calcutta en collaboration avec l'IVI. Les groupes recevant le vaccin étaient âgés de 1 an à l'âge adulte (69 000 receveurs au total). Les résultats relatifs à la protection à 2 ans seront connus d'ici peu. La surveillance se poursuivra pendant 3 ans. Ce vaccin candidat est prometteur pour les pays en développement étant donné sa facilité d'administration, son prix escompté relativement faible et son profil d'innocuité et d'efficacité. En outre, un transfert de technologie vers un fabricant indien est en cours. Parmi les autres vaccins prometteurs, on peut citer un nouveau vaccin candidat vivant atténué (Peru-15) et le vaccin Orochol (CVD103HgR), auparavant commercialisé par Crucell-Berna.

La vaccination contre le choléra a été présentée comme une priorité de santé publique importante par les membres du Comité venant du Bangladesh, de l'Inde et du Pakistan. Un essai randomisé en grappes visant à évaluer son efficacité est prévu en 2009 au Bangladesh, dont le financement est en train d'être assuré. Les membres ont convenu que la situation mondiale des vaccins anticholériques avait évolué du fait de la dernière décision de l'Alliance GAVI de peut-être les inclure dans leur éventail de vaccins prioritaires, au vu des nouveaux développements et possibilités de financement de ces vaccins et de l'ensemble accru de données relatives à leur utilisation potentielle. Les membres du Comité ont proposé que le financement de la vaccination dans les zones d'endémie soit évoqué plus en détail avec l'Alliance GAVI. En outre, il a été recommandé que la vaccination anticholérique, en tant qu'option de lutte contre la maladie, soit présentée à l'Assemblée mondiale de la Santé dans un futur proche.

## Rotavirus

Le Programme de technologie appropriée pour la santé (PATH) a fait le point de la position actuelle de l'OMS; des études d'immunogénicité et d'efficacité réalisées en Afrique et en Asie, y compris l'analyse préliminaire de l'efficacité du Rotarix (vaccin de GlaxoSmithKline Biologicals) en Afrique du Sud et au Malawi;<sup>1</sup> des données relatives à l'innocuité de ce vaccin chez

<sup>1</sup> The preliminary analyses from Malawi were only made available later and were discussed by telephone conference call with DEVAC on 30 October 2008, a week before the SAGE meeting.

<sup>1</sup> Les analyses préliminaires provenant du Malawi n'ont été disponibles que plus tardivement et ont été évoquées au cours d'une conférence téléphonique avec le Comité le 30 octobre 2008, une semaine avant la réunion du SAGE.

vaccine in HIV-infected infants and data from interference studies with oral poliovirus vaccine (OPV) for both Rotarix and RotaTeq (manufacturer by Merck & Co, Inc.).

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) last reviewed rotavirus vaccines in November 2005, at which time safety and efficacy data of rotavirus vaccines were presented. At that time, SAGE made several recommendations for rotavirus vaccines, including (i) the need for efficacy trials in representative populations with low socioeconomic status in Africa and Asia; (ii) the need to obtain data on the co-administration of rotavirus vaccines with EPI vaccines, especially OPV; and (iii) that a phased approach for introducing rotavirus vaccine would be appropriate in regions where the successful Phase III trials had been undertaken.<sup>2</sup>

Much information has been generated in the intervening 3 years. DEVAC has continued to monitor and review progress with rotavirus vaccine research, including the Phase III efficacy trials with the GlaxoSmithKline monovalent human rotavirus vaccine in Malawi and South Africa, and a Phase II safety and immunogenicity study in HIV-infected infants in South Africa. In addition, IVR hosted an international consultative meeting in November 2007 to consider the ongoing Phase III clinical trials in 5 countries in Africa and 2 countries in Asia, to provide guidance for evaluating and extrapolating the Phase III clinical trial data on rotavirus vaccines and to direct the agenda for future research.<sup>3</sup>

DEVAC was requested to examine the current status of rotavirus vaccines, including the most recent data from the pharmaceutical industry for the 2 licensed rotavirus vaccines, to ratify the outcomes of the various WHO meetings and to provide guidance for SAGE deliberations in November 2008.

After oral presentations by representatives from PATH, the United States Centers for Disease Control and Prevention, GlaxoSmithKline and Merck & Co. Inc., and extensive discussion of the issues, DEVAC members endorsed the following points:

- In response to the 2005 WHO recommendation, clinical trials of rotavirus vaccines in representative developing country populations in Asia and Africa, including those with high infant mortality, poor sanitary conditions and high maternal HIV prevalence, are either completed or expected to be completed in 2009.
- Rotavirus vaccines do not interfere with the immune response to OPV vaccines.
- While there is some effect of OPV vaccines on rotavirus vaccine-induced antibody levels, the clinical significance of this interaction is uncertain and best determined through effectiveness studies. In Latin America, efficacy estimates from trials with and

les nourrissons infectés par le VIH et des données des études d'interférences avec le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO), aussi bien concernant le Rotarix que le RotaTeq (fabriqués par Merck & Co, Inc.).

Le Groupe consultatif stratégique d'experts (SAGE) a examiné les vaccins antirotavirus pour la dernière fois en novembre 2005, des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité de ces vaccins ayant été présentées. A l'époque, le SAGE avait formulé plusieurs recommandations relatives aux vaccins antirotavirus, notamment: i) la nécessité d'effectuer les essais d'efficacité dans des populations représentatives ayant un faible niveau socio-économique en Afrique et en Asie; ii) la nécessité d'obtenir des données sur la co-administration des vaccins antirotavirus et des vaccins du PEV, en particulier du VPO; et iii) sur le fait qu'une introduction progressive du vaccin antirotavirus serait appropriée dans les Régions où des essais de phase III avaient été couronnés de succès.<sup>2</sup>

Beaucoup d'informations ont été obtenues au cours des 3 ans écoulés depuis lors. Le Comité a continué de surveiller et de passer en revue les progrès de la recherche sur les vaccins antirotavirus, notamment les essais d'efficacité de phase III menés avec le vaccin antirotavirus humain monovalent de GlaxoSmithKline au Malawi et en Afrique du Sud et une étude d'innocuité et d'immunogénicité de phase II menée chez des nourrissons infectés par le VIH dans ce dernier pays. De plus, l'IVR a accueilli une réunion consultative internationale en novembre 2007 afin d'analyser les essais cliniques de phase III en cours dans 5 pays d'Afrique et 2 pays d'Asie et de fournir des orientations pour l'évaluation et l'extrapolation des données des essais cliniques de phase III des vaccins antirotavirus, et de guider le programme des recherches futures.<sup>3</sup>

Il a été demandé au Comité d'examiner l'état actuel des vaccins antirotavirus, notamment les données les plus récentes de l'industrie pharmaceutique concernant les 2 vaccins antirotavirus homologués, afin de ratifier les résultats des diverses réunions de l'OMS et de donner des orientations pour les délibérations du SAGE en novembre 2008.

Après les exposés des représentants du PATH, des *Centers for Disease Control and Prevention* des Etats-Unis, de GlaxoSmithKline et de Merck & Co. Inc., et après une analyse détaillée des questions soulevées, les membres du Comité ont approuvé les points suivants:

- Conformément à la recommandation de l'OMS de 2005, les essais cliniques des vaccins antirotavirus menés dans des populations représentatives de pays en développement d'Asie et d'Afrique, y compris ceux ayant une forte mortalité infantile, de mauvaises conditions d'hygiène et une prévalence élevée du VIH chez les mères, sont achevés ou en passe de l'être en 2009.
- Les vaccins antirotavirus n'interfèrent pas avec la réponse immunitaire aux VPO.
- S'il existe un certain effet des VPO sur les titres d'anticorps induits par les vaccins antirotavirus, on ignore quelle est la signification clinique de cette interaction, que des études d'efficacité permettraient sans doute de mieux apprécier. En Amérique latine, les estimations relatives à l'efficacité réali-

<sup>2</sup> See No. 1, 2006, pp. 2-11.

<sup>3</sup> See No. 43, 2008, pp. 385-388.

<sup>2</sup> Voir N° 1, 2006, pp. 2-11.

<sup>3</sup> Voir N° 43, 2008, pp. 385-388.

without concomitant OPV administration are similar.

- Rotarix vaccine was well tolerated and immunogenic in HIV-infected infants and showed no safety concerns with respect to the HIV status of the child.
- An interim analysis of the study of Rotarix vaccine demonstrated an efficacy in South Africa comparable to that reported in Latin American populations against severe rotavirus gastroenteritis. These initial results are highly encouraging of the potential for rotavirus vaccines to reduce the significant morbidity and mortality caused by rotavirus diarrhoea in the world's poorest children. Although the preliminary analysis of results from Malawi demonstrates a reduced point efficacy, the overall public health impact in this population was much higher due to the higher attack rates in Malawi than in South Africa.
- The cost of the vaccines will effect their uptake and the sustainability of rotavirus vaccine programmes at the country level. Coordinated efforts with GAVI, the manufacturers and other international partners are needed to ensure the affordability of rotavirus vaccines for low-income and lower-middle income countries.

Of note is the fact that monitoring of the introduction of RotaTeq in the United States has not identified any increased risk of intussusception with this vaccine. In addition, rotavirus immunization in the United States has demonstrated a notable impact by delaying the onset of the annual rotavirus season and with a dramatic decrease in the magnitude of hospitalizations attributable to rotavirus.

Given the importance of the preliminary results discussed, DEVAC supported the presentation of these new data to SAGE in November 2008. Other results from Asia and Africa are expected at later dates in 2009. However, the Committee recommended that a complete analysis of the completed Rotarix trials in Africa should be presented to SAGE in April 2009, with the assumption that this information may warrant a recommendation for global use of the vaccine.

### **Bacterial enteric vaccines**

Vaccine development for ETEC, which continues to be a leading cause of diarrhoea among children aged <5 years and adults, is challenging. Hospital surveillance shows ETEC accounting for 11–26% of diarrhoeal cases in Bangladesh, Egypt and Guatemala, and data are limited from other countries. Repeated ETEC infections may be associated with malnutrition and growth retardation. A range of vaccine candidates are under development, and studies are under way to improve the immunogenicity of ETEC vaccines in children in developing countries. The urgent needs for vaccine development were identified as (i) simple and reliable laboratory methods for identifying ETEC and its major virulence factors in countries with endemic disease; (ii) updating the burden of disease in different geographical settings; (iii) identifying suitable methods for assessing

sée lors des essais avec et sans administration concomitante du VPO sont semblables.

- Le vaccin Rotarix a été bien toléré et s'est avéré immunogène chez des nourrissons infectés par le VIH et n'a suscité aucune préoccupation quant à son innocuité chez ces enfants.
- Une analyse intermédiaire de l'étude du Rotarix a mis en évidence en Afrique du Sud une efficacité comparable à celle rapportée dans les populations d'Amérique latine contre la gastro entérite grave à rotavirus. Ces premiers résultats sont extrêmement encourageants quant au potentiel qu'ont ces vaccins antirotavirus de réduire la morbidité et la mortalité importantes dues à la diarrhée à rotavirus chez les enfants les plus défavorisés du monde. Bien que l'analyse préliminaire des résultats du Malawi montre une efficacité ponctuelle réduite, l'effet général sur la santé publique dans cette population a été bien plus important parce que les taux d'atteinte sont plus élevés au Malawi qu'en Afrique du Sud.
- Le coût des vaccins aura une incidence sur leur utilisation et sur la durabilité des programmes d'administration des vaccins antirotavirus à l'échelle nationale. Des efforts coordonnés avec l'Alliance GAVI, les fabricants et autres partenaires internationaux sont nécessaires pour veiller à ce que les vaccins antirotavirus soient vendus à un prix abordable aux pays à revenu faible ou intermédiaire.

Il est intéressant de constater que la surveillance de l'introduction du RotaTeq aux Etats-Unis n'a pas mis en évidence un quelconque risque accru d'invagination lié à ce vaccin. D'autre part, la vaccination antirotavirus dans ce pays a révélé un effet remarquable qui est de retarder le début de la saison des infections à rotavirus avec une baisse spectaculaire du nombre d'hospitalisations qui leur sont imputables.

Etant donné l'importance des résultats préliminaires évoqués, le Comité a appuyé la présentation de ces nouvelles données au SAGE en novembre 2008. D'autres résultats provenant d'Asie et d'Afrique sont attendus à des dates ultérieures, en 2009. Toutefois, le Comité a recommandé qu'une analyse complète des essais du Rotarix en Afrique soit présentée au SAGE en avril 2009, en partant du principe que cette information pourrait justifier une recommandation relative à l'utilisation mondiale de ce vaccin.

### **Vaccins contre les entérobactéries**

La mise au point d'un vaccin anti-ETEC, qui continue d'être la principale cause de diarrhée chez les enfants de <5 ans et chez les adultes, est difficile. La surveillance hospitalière montre que les ETEC sont responsables de 11% à 26% des cas de diarrhée au Bangladesh, en Egypte et au Guatemala, et les données sont limitées pour les autres pays. Des infections répétées à ETEC peuvent être associées à la malnutrition et à un retard de croissance. Une série de vaccins candidats est à l'étude et des travaux sont en cours afin d'améliorer l'immunogénicité des vaccins anti-ETEC chez les enfants des pays en développement. En matière de développement de ce vaccin, les besoins urgents sont les suivants: i) des méthodes de laboratoire simples et fiables permettant d'identifier les ETEC et leurs principaux facteurs de virulence dans les pays où la maladie est endémique; ii) le point sur la charge de morbidité dans les différents contextes géographiques; iii) la détermination de méthodes convenant à l'évaluation

intestinal immune responses to ETEC antigens and identifying suitable immunological markers of protection; and (iv) developing effective vaccine candidates with broad potential coverage for evaluation in clinical trials.

The disease burden of *Shigella* has been debated over the past few years, although current preliminary evidence from epidemiological studies supports the heavy burden caused by this pathogen. A number of promising *Shigella* vaccine candidates are being developed, including live attenuated and subunit vaccines; a conjugate vaccine against *Shigella sonnei* was reported to have good protective efficacy in a trial in Israeli children. Future research needs in this field require a better understanding of the disease burden in Africa and Asia, the correlates of protection and additional clinical trials in developing country populations.

The Enteric Vaccine Initiative of PATH has a comprehensive vaccine development strategy for *Shigella* and ETEC and is pursuing a promising portfolio of candidates. The initiative shares goals with DEVAC and can help elevate awareness and support for an integrated approach to control of diarrhoeal diseases.

DEVAC members were of the strong opinion that sufficient evidence exists to rapidly introduce typhoid vaccines into high-burden countries. SAGE made new recommendations for use of typhoid vaccines in November 2007, and the WHO Position Paper was updated accordingly.<sup>4</sup> WHO has committed to take the agenda forward in 2009 in the regions most affected by the disease. Drafting of a white paper that strengthens the recommendation for the need for typhoid vaccination in highly endemic countries was also discussed.

### **Global enteric multi-centre study (GEMS)**

GEMS is a multi-country study of diarrhoeal diseases with 5 sites in Africa and 3 in Asia, funded by the Bill & Melinda Gates Foundation and coordinated by the Center for Vaccine Development, University of Maryland. It will provide pathogen-specific morbidity and mortality data for children with moderate-to-severe diarrhoea, with the aim of prioritizing vaccine control efforts. The study also paves the way for evaluating sustainable, low-technology water and sanitation interventions. The study's aims and some very preliminary outcomes were presented and discussed during the meeting.

### **WHO portfolio of enteric agents**

A session on prioritizing additional enteric pathogens focused on *Helicobacter pylori*, human caliciviruses (also known as noroviruses and sapoviruses), enteric

des réponses immunitaires intestinales vis-à-vis des antigènes d'ETEC et l'identification de marqueurs immunologiques appropriés de la protection; et iv) la mise au point de vaccins candidats efficaces ayant une couverture potentiellement étendue, qui puissent être évalués dans des essais cliniques.

La charge de morbidité des infections à *Shigella* a fait l'objet de discussions au cours des dernières années, bien qu'actuellement les données préliminaires des études épidémiologiques aillent dans le sens d'une charge de morbidité élevée due à ce germe pathogène. Un certain nombre de vaccins candidats anti-*Shigella* prometteurs sont en cours d'élaboration, notamment des vaccins vivants atténués et des vaccins sous-unité; un vaccin conjugué contre *Shigella sonnei* semble avoir eu une bonne efficacité protectrice dans un essai effectué chez des enfants israéliens. Pour définir la recherche future dans ce domaine, il faut que l'on ait une meilleure connaissance du poids de la maladie en Afrique et en Asie, des indicateurs de protection, et que des essais cliniques supplémentaires soient menés dans les populations des pays en développement.

L'Initiative pour des vaccins contre les entérobactéries du PATH comprend une stratégie complète de mise au point de vaccins contre *Shigella* et les ETEC et tente de se doter d'une série de candidats prometteurs. Elle partage les mêmes buts que le Comité et peut aider à mieux sensibiliser les intervenants à une approche intégrée de la lutte contre les maladies diarrhéiques et à obtenir pour cela leur soutien.

Les membres du Comité ont la ferme conviction qu'il existe suffisamment de données pour introduire rapidement les vaccins antityphoïdiques dans les pays où cette maladie présente une forte charge de morbidité. Le SAGE a formulé de nouvelles recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antityphoïdiques en novembre 2007, et l'article sur la position de l'OMS a été mis à jour en conséquence.<sup>4</sup> L'OMS s'est engagée à faire progresser le programme en 2009 dans les Régions les plus touchées par cette maladie. La rédaction d'un livre blanc qui renforcerait la recommandation relative à la nécessité de la vaccination antityphoïdique dans les pays de forte endémie a également été évoquée.

### **Etude multicentrique mondiale des germes entériques (GEMS)**

GEMS est une étude multipays des maladies diarrhéiques menée dans 5 sites en Afrique et 3 en Asie, financée par la Fondation Bill & Melinda Gates et coordonnée par le *Center for Vaccine Development*, Université de Maryland. Elle fournira des données relatives à la morbidité et à la mortalité de chaque germe pathogène pour les enfants atteints de diarrhée modérée à grave, l'objectif étant de donner la priorité aux efforts de lutte faisant appel aux vaccins. En matière d'eau et d'assainissement, cette étude ouvre également la voie à l'évaluation d'interventions durables et ne faisant pas appel à une technologie complexe. Les objectifs de cette étude et certains résultats tout à fait préliminaires ont été présentés et examinés au cours de la réunion.

### **Eventail des germes entéropathogènes intéressant l'OMS**

Une séance visant à donner un degré de priorité élevé à d'autres germes entéropathogènes s'est intéressée à *Helicobacter pylori*, aux calicivirus humains (également connus sous le nom de

<sup>4</sup> See No. 6, 2008, pp. 49-59.

<sup>4</sup> Voir N° 6, 2008, pp. 49-59.

parasites and non-typhoidal salmonellae. Candidate vaccines are under development, some at advanced stages, for all of these. *H. pylori* infection has been shown to enhance other gastrointestinal diseases. A major challenge to developing a norovirus vaccine is the disease's uncertain global epidemiology, for which simplified diagnostic tools and surveillance studies in developing countries are necessary. DEVAC will continue to monitor developments in this arena.

### Mucosal immunology

New methods and tools, including circulating memory B-cells, to study immune responses to bacterial enteric pathogens were discussed. Circulating memory B-cells may be a promising correlate of protection against rotavirus, but further studies are warranted. Tools are becoming available to better understand the relative roles of mucosal and systemic immunity, as well as new assays to help better define correlates of protection and new approaches to vaccine delivery. For many vaccines against enteric pathogens, routes of administration and use of adjuvants can be modulated to enhance mucosal immune responses.

### Future activities

A number of meetings proposed in 2009 are considered important for diarrhoeal and enteric diseases and vaccines, in which WHO and specifically DEVAC can play a strategic role. Topics include diagnostics for enteric pathogens, issues of buffers and formulations, optimal delivery strategies for enteric vaccines, gut mucosal immunology and enteric vaccines, regulatory issues for enteric vaccines and diagnostics for and immune responses to *Shigella* vaccines.

DEVAC plays an important role in bringing together experts from diverse fields towards achieving a common goal in the field of enteric vaccines from different perspectives. Its unique role in promoting enteric vaccines focuses on setting the research agenda and removing obstacles and barriers to implementation of existing enteric vaccines.

Members recommended that, given the various ongoing programmes and activities for enteric vaccines, there is a strong need for WHO to play a role as an impartial and independent body in advocating and setting policy on the use of enteric vaccines in children in developing countries. Global leadership by DEVAC has the critical potential to support implementation activities. ■

norovirus et de sapovirus), aux parasites entériques et aux salmonelles non typhoïdiennes. Des vaccins candidats sont à l'étude, dont certains à des stades avancés, contre tous ces germes. On a montré que l'infection à *H. pylori* exacerbe d'autres maladies gastro-intestinales. Un obstacle important à la préparation d'un vaccin anti-norovirus est le fait que l'on connaît mal l'épidémiologie mondiale de cette maladie, pour laquelle des outils diagnostiques simplifiés et des études de surveillance dans les pays en développement sont nécessaires. Le Comité continuera de surveiller les développements dans ce domaine.

### Immunologie muqueuse

De nouvelles méthodes et instruments ont été examinés pour étudier les réponses immunitaires à l'infection par des bactéries entéro-pathogènes, notamment les lymphocytes B mémoires circulants. Ceux-ci pourraient être des indicateurs de protection contre le rotavirus prometteurs, mais des études plus poussées sont nécessaires. On commence à disposer d'outils permettant de mieux comprendre les rôles respectifs de l'immunité muqueuse et de l'immunité systémique, de même que de nouveaux dosages permettent de mieux définir les indicateurs de protection et les nouvelles stratégies d'administration des vaccins. Pour de nombreux vaccins contre des germes entéro-pathogènes, les voies d'administration et le recours à des adjuvants peuvent être modulés pour renforcer les réponses immunitaires muqueuses.

### Activités futures

On estime qu'un certain nombre de réunions proposées en 2009 sont importantes s'agissant des maladies diarrhéiques et entériques et des vaccins, réunions dans lesquelles l'OMS et plus précisément le Comité peuvent jouer un rôle stratégique. Les sujets abordés comprennent les produits diagnostiques utilisés pour les germes entéro-pathogènes, les problèmes liés aux tampons et à la formulation, les stratégies optimales d'administration des vaccins entériques, l'immunologie de la muqueuse intestinale et les vaccins contre les infections entériques, les questions de réglementation applicables à ces vaccins et, enfin, les outils diagnostiques et les réponses immunitaires aux vaccins anti-*Shigella*.

Le Comité joue un rôle important en rassemblant des experts de divers domaines en vue de parvenir à un objectif commun sur la question des vaccins contre les infections entériques à partir de points de vue différents. Son rôle très spécifique de mise en avant de ces vaccins est axé sur l'établissement du programme de recherche et l'élimination des obstacles et difficultés qui font que les vaccins existants ne sont pas utilisés.

Les membres du Comité ont recommandé qu'au vu des divers programmes et activités en cours concernant les vaccins contre les infections entériques, l'OMS joue le rôle d'organisme impartial et indépendant chargé de sensibiliser et de mettre en place une politique relative à l'utilisation de ces vaccins chez l'enfant dans les pays en développement. En tant que chef de file mondial, le Comité joue potentiellement un rôle essentiel pour soutenir les activités de mise en application. ■