



Contents

- 61 Influenza A(H1N1) 2009 virus: current situation and post-pandemic recommendations
- 66 Safety of rotavirus vaccines: postmarketing surveillance in the WHO Region of the Americas

Sommaire

- 61 Virus grippal A (H1N1) 2009: situation actuelle et recommandations pour la période postpandémique
- 66 Innocuité des vaccins antirrotavirus: surveillance après la mise sur le marché dans la Région OMS des Amériques

Influenza A(H1N1) 2009 virus: current situation and post-pandemic recommendations

Since its emergence in April 2009, pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus has affected all parts of the world, causing the first influenza pandemic since 1968. Following the observation that 1 or 2 epidemic periods had occurred in most countries and in most WHO Regions, WHO declared on 10 August 2010 that the world was moving into the post-pandemic period. Based on experiences with past pandemics, the pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus was expected to take on the behaviour of a seasonal influenza virus and continue to circulate. However, localized outbreaks or epidemics that include serious disease in younger age groups were expected to continue during the immediate post-pandemic period.¹ At the time of WHO's announcement, India, New Zealand and several countries in the Caribbean were experiencing widespread, and in some places intense, transmission of the pandemic influenza A(H1N1) 2009, while other countries were reporting active circulation of seasonal influenza A(H3N2) and type-B viruses.²

Current situation – January 2011

The northern hemisphere is now in the winter period for the circulation of seasonal influenza viruses. As was seen during 2010 in the southern hemisphere winter season, a mixed pattern is being observed.³ Influenza activity in North America has been primarily associated with

Virus grippal A (H1N1) 2009: situation actuelle et recommandations pour la période postpandémique

Depuis son émergence en avril 2009, le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 s'est répandu partout dans le monde, provoquant la première pandémie de grippe depuis 1968. Suite à l'observation selon laquelle 1 ou 2 périodes épidémiques se sont produites dans la plupart des pays et des Régions de l'OMS, cette dernière a déclaré le 10 août 2010 que le monde entrait dans la période postpandémique. D'après l'expérience que l'on a des pandémies qui ont sévi dans le passé, on s'attendait à ce que le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 adopte le comportement d'un virus grippal saisonnier et continue de circuler. Toutefois, on s'attendait aussi à ce que des flambées ou des épidémies localisées comprenant des cas de maladie grave dans des classes d'âge jeunes continuent de survenir au cours de la période postpandémique immédiate.¹ Au moment où l'OMS a fait son annonce, l'Inde, la Nouvelle-Zélande et plusieurs pays des Caraïbes étaient le théâtre d'une transmission étendue, voire intense dans certains endroits, du virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009, tandis que d'autres pays rapportaient une circulation active des virus des gripes A (H3N2) et B.²

Situation actuelle-janvier 2011

L'hémisphère Nord est actuellement dans sa période hivernale de circulation des virus grippaux saisonniers. Comme on l'a vu au cours de l'hiver 2010 dans l'hémisphère Sud, c'est une évolution contrastée que l'on observe.³ L'activité grippale en Amérique du Nord a été principalement associée au virus

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

02.2011
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ *H1N1 in post-pandemic period: Director-General's opening statement at virtual press conference, 10 August 2010.* Geneva, World Health Organization (http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html; accessed January 2011).

² *Influenza: update 113.* Geneva, World Health Organization (http://www.who.int/csr/don/2010_08_13/en/index.html; accessed January 2011).

³ See http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_01_28_GIP_surveillance/en/index.html; accessed January 2011.

¹ *H1N1: le monde est entré dans la période postpandémique. Allocution d'ouverture du Directeur général à la conférence de presse virtuelle, 10 août 2010.* Genève, Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/fr/index.html; consulté en janvier 2011).

² *Influenza: update 113.* Genève, Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/csr/don/2010_08_13/en/index.html; consulté en janvier 2011).

³ Voir http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_01_28_GIP_surveillance/en/index.html, consulté en janvier 2011.

influenza A(H3N2) virus with some cocirculation of influenza type-B virus. In the United Kingdom, severe and fatal cases of influenza have been reported, associated predominantly with pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus, and up to 25% of intensive-care beds in the United Kingdom have been occupied by influenza patients.

Severe disease associated with pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus, and to a lesser extent with influenza type-B, has also been increasingly reported on the European continent and in areas of the Middle East. In the tropics, several countries in southern Asia have seen increasing activity during January 2011, mainly associated with the pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus. Other tropical areas of the world and the temperate countries of the southern hemisphere are currently reporting little circulation of influenza virus.

Laboratory data indicate that the recommended trivalent vaccines are still well matched to the circulating viruses, and resistance to oseltamivir remains infrequent and sporadic.³

WHO recommendations for the post-pandemic period

While the level of concern has now diminished, vigilance on the part of national health authorities remains important. Such vigilance is especially critical in the immediate post-pandemic period, when the behaviour of the pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus as a seasonal virus cannot be reliably predicted. WHO has published several recommendations for activities to be undertaken during the post-pandemic period; these are summarized below.

1. Surveillance

The purpose of surveillance during the post-pandemic period is to provide information that will enable the timely detection of an epidemic or pandemic, detect changes in the behaviour of circulating viruses, inform decisions on health policy and clinical management, and guide the selection of strains for vaccines.⁴

The early detection activities that individual Member States carry out will vary according to their resources. Specific signal events that should trigger an investigation include:

- abrupt, unexpected changes in the trend of severe respiratory disease observed by routine surveillance systems;
- clusters of severe respiratory disease or pneumonia occurring in families, workplaces or social networks;
- an unexpected pattern of respiratory disease or pneumonia, such as an increase in apparent mortality, a shift in the age group associated with

grippal A (H3N2) avec une circulation conjointe du virus grippal de type B. Au Royaume-Uni, des cas graves et mortels de grippe ont été notifiés, principalement associés au virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009; jusqu'à 25% des lits de soins intensifs du Royaume-Uni ont été occupés par des patients grippés.

Une pathologie grave associée au virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 et, dans une moindre mesure, au virus grippal de type B, a également été notifiée de plus en plus souvent sur le continent européen et dans certaines zones du Moyen Orient. Sous les tropiques, plusieurs pays d'Asie méridionale ont observé une activité grippale accrue en janvier 2011, principalement associée au virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009. D'autres zones tropicales du monde et les pays tempérés de l'hémisphère Sud notifient actuellement une faible circulation des virus grippaux.

Les données de laboratoire indiquent que les vaccins trivalents recommandés correspondent toujours bien aux virus circulants et la résistance à l'oseltamivir reste rare et sporadique.³

Recommandations de l'OMS pour la période postpandémique

Si le degré de préoccupation est désormais moins élevé, il est important pour les autorités nationales de la santé de rester vigilantes. Cette vigilance est tout particulièrement critique au cours de la période postpandémique immédiate, lorsqu'on ne peut prédire avec certitude à quel moment le virus pandémique va changer et se comporter comme un virus saisonnier. L'OMS a publié plusieurs recommandations relatives aux activités à entreprendre au cours de la période postpandémique; elles sont résumées ci-dessous.

1. Surveillance

Au cours de la période postpandémique, la surveillance a pour objectif de fournir des informations qui permettront de détecter en temps voulu une épidémie ou une pandémie, des changements de comportement des virus circulants, de prendre des décisions éclairées sur les politiques de santé et la prise en charge clinique et de guider le choix des souches destinées à la préparation des vaccins.⁴

Les activités de dépistage précoce menées par chaque État Membre vont varier en fonction des ressources dont il dispose. Les événements particuliers qui serviront de signal pour déclencher une étude approfondie sont les suivants:

- une modification brutale et inattendue de la tendance montrée par les maladies respiratoires graves, observée par les systèmes de surveillance systématique;
- des groupes de cas de maladie respiratoire ou de pneumonie grave survenant dans des familles, sur des lieux de travail ou dans des réseaux sociaux;
- une caractéristique inattendue d'une maladie respiratoire ou d'une pneumonie, par exemple une augmentation de la mortalité apparente, un changement de la classe d'âge

⁴ *Surveillance recommendations for Member States in the post pandemic period: 12 August 2010.* Geneva, World Health Organization (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/surveillance_post_pandemic.pdf, accessed January 2011).

⁴ *Surveillance recommendations for Member States in the post pandemic period: 12 août 2010.* Genève, Organisation mondiale de la Santé (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/surveillance_post_pandemic.pdf, consulté en janvier 2011).

severe influenza, or a change in the pattern of the clinical presentation of influenza-associated disease;

- health-care workers developing severe respiratory disease;
- unusually high levels of sales of pharmaceuticals used to treat respiratory disease;
- respiratory disease in humans that is associated with illness in animals;
- human cases of infection with an influenza virus not currently circulating in human populations.

If the results of an investigation meet the reporting criteria as defined by International Health Regulations 2005, the event should be reported within 24 hours to the WHO focal point for these regulations.

Routine surveillance for respiratory disease plays a critical role in defining expected baseline rates of disease, understanding the overall burden of illness relative to other diseases, and describing the groups at risk for severe disease. Routine monitoring will also provide data that are useful for health-care planning. Member States are encouraged to use standard WHO case definitions for surveillance.^{5, 6, 7}

Routine surveillance systems should collect at least a limited set of epidemiological and clinical data including:

- the number of cases of influenza-like illness, severe acute respiratory infection, acute respiratory infection or pneumonia detected by sentinel sites, depending on the surveillance strategy adopted by the Ministry of Health;
- the number of deaths from respiratory illness detected at each sentinel site;
- data on risk factors, including the proportion of severe cases with pre-existing respiratory disease, heart disease, diabetes, neurological disorders, liver disease or immunodeficiency, or were pregnant;
- the total number of outpatients seen and inpatients admitted at the above sentinel sites (this will provide the denominator data for calculating the proportion of patients who have respiratory disease) or the population of the catchment area of the sentinel sites.

Member States are requested to share these data globally.

touchée par la grippe grave ou une modification du tableau clinique associé à la grippe;

- l'apparition d'une maladie respiratoire grave chez les agents de soins de santé;
- des ventes inhabituellement élevées de produits pharmaceutiques utilisés pour le traitement des maladies respiratoires;
- la survenue chez l'homme d'une maladie respiratoire associée à une maladie chez les animaux;
- des cas humains d'infection par un virus grippal ne circulant pas actuellement dans les populations humaines.

Si les résultats de l'étude satisfont aux critères de notification tels qu'ils sont définis par le Règlement sanitaire international (2005), l'événement doit être notifié dans les 24 heures au point focal de l'OMS pour le Règlement sanitaire.

La surveillance systématique des maladies respiratoires joue un rôle essentiel pour établir la fréquence de base attendue d'une maladie, comprendre la charge de morbidité générale de celle-ci par rapport à d'autres maladies et décrire les groupes exposés à un risque de maladie grave. Le suivi systématique fournira également des données utiles pour la planification des soins de santé. Les États Membres sont encouragés à utiliser les définitions de cas normalisées de l'OMS utilisées pour la surveillance.^{5, 6, 7}

Les systèmes de surveillance systématique doivent recueillir au minimum une série limitée de données épidémiologiques et cliniques, à savoir:

- le nombre de cas de syndrome de type grippal, d'infection respiratoire aiguë sévère, d'infection respiratoire aiguë ou de pneumonie dépistés par les sites sentinelles, selon la stratégie de surveillance adoptée par le ministère de la santé;
- le nombre de décès par maladie respiratoire détectés dans chaque site sentinelle;
- des données sur les facteurs de risque, notamment la proportion de cas graves qui avaient une maladie respiratoire, une cardiopathie, un diabète, des troubles neurologiques, une maladie hépatique ou une immunodéficience préexistante, ou qui touchaient des femmes enceintes;
- le nombre total de patients vus en ambulatoire et de patients hospitalisés dans les sites sentinelles précédemment mentionnés (qui fournira le dénominateur dans le calcul de la proportion de patients présentant une maladie respiratoire) ou la population de la zone couverte par les sites sentinelles.

Il est demandé aux États Membres de partager ces données avec le reste du monde.

⁵ WHO Regional Office for Europe guidance for influenza surveillance in humans, Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf, accessed January 2011).

⁶ PAHO-CDC generic protocol for influenza surveillance, 2006. Washington DC, Pan American Health Organization (PAHO) (<http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/flu-snl-gpis.htm>, accessed February 2011).

⁷ A practical guide to harmonizing virological and epidemiological influenza surveillance. Manila, WHO Regional Office for the Western Pacific, 2008 (<http://www.wpro.who.int/internet/resources.ashx/CSR/Publications/GuideToHarmonizingInfluenzaSurveillance-revised2302.pdf>, accessed January 2011).

⁵ WHO Regional Office for Europe guidance for influenza surveillance in humans, Copenhagen. Bureau régional de l'Europe de l'Organisation mondiale de la Santé, Copenhagen (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf, consulté en janvier 2011).

⁶ PAHO-CDC generic protocol for influenza surveillance, 2006. Washington, DC, Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) (<http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/flu-snl-gpis.htm>, consulté en février 2011).

⁷ A practical guide to harmonizing virological and epidemiological influenza surveillance. Manille, Bureau régional OMS du Pacifique occidental, 2008 (<http://www.wpro.who.int/internet/resources.ashx/CSR/Publications/GuideToHarmonizingInfluenzaSurveillance-revised2302.pdf>, consulté en janvier 2011).

2. Laboratory and virology

The collection and submission of clinical samples during the post-pandemic period should follow procedures similar to those of the pre-pandemic period. Samples should be collected and tested during routine epidemiological surveillance (described above). Detailed information on methods for detecting and characterizing pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus, influenza A(H3N2) and influenza B viruses is available from WHO.^{8,9} Representative specimens should be submitted to the WHO collaborating centres for influenza for additional characterization and analysis.

The criteria for selecting specimens or virus isolates to send to the collaborating centres are available from WHO¹⁰ and should include:

- representative⁸ specimens collected within 4–6 weeks or virus isolates;
- all viruses that yield lower titres than expected in the haemagglutination inhibition (HI) test;
- any virus that cannot be subtyped (these should be sent to a WHO collaborating centre as quickly as possible);
- a subset of clinical specimens or isolates from severe cases and unusual outbreaks.

The laboratory results of testing should be shared with WHO through the FluNet¹¹ global reporting system or through the regional databases linked with FluNet, such as EuroFlu.¹²

Member States are encouraged to continue to test for antiviral resistance in pandemic influenza A(H1N1) 2009 viruses.⁸ Events of epidemiological and virological significance relevant to monitoring the antiviral susceptibility of pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus that should be reported to the WHO include:

- any indication of person-to-person transmission of pandemic influenza A(H1N1) 2009 that are resistant to antiviral medicines, including the occurrence of clusters of cases;
- changes in the results of routine virological surveillance – for example, detecting higher than normal instances of antiviral resistance in pandemic influenza A(H1N1) 2009 viruses;
- detection of novel mutations and genetic markers for antiviral resistance.

It is also important to document complementary clinical information, such as the clinical background of the cases in which resistance was detected. Viruses found

2. Laboratoire et virologie

Le recueil et l'analyse d'échantillons cliniques au cours de la période postpandémique doivent suivre des procédures analogues à celles utilisées au cours de la période pré-pandémique. Les échantillons doivent être recueillis et testés au cours de la surveillance épidémiologique systématique (décrite ci-dessus). Des informations détaillées sur les méthodes utilisées pour dépister et caractériser le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009, le virus grippal A (H3N2) et le virus grippal B sont disponibles auprès de l'OMS.^{8,9} Des échantillons représentatifs doivent être adressés aux centres collaborateurs de l'OMS pour caractérisation et analyse complémentaires.

Les critères de sélection des spécimens ou des isolaments viraux à envoyer aux centres collaborateurs de l'OMS sont disponibles auprès de l'OMS¹⁰ et doivent comprendre:

- des échantillons représentatifs⁸ recueillis dans les 4 à 6 semaines ou des isolaments viraux;
- tous les virus qui donnent des titres inférieurs à ce qu'on attendait lors du test d'inhibition de l'hémagglutination;
- tout virus ne pouvant être sous-typé (qui doit alors être envoyé à un centre collaborateur de l'OMS aussi vite que possible);
- une sous-saisie d'échantillons cliniques ou d'isolaments provenant de cas graves et de flambées inhabituelles.

Les résultats de laboratoire doivent être partagés avec l'OMS via le système mondial de notification FluNet¹¹ ou par l'intermédiaire des bases régionales reliées au FluNet, par exemple EuroFlu.¹²

Les États Membres sont encouragés à continuer de tester la résistance aux antiviraux des virus pandémiques A (H1N1) 2009.⁸ Les événements importants sur le plan épidémiologique et virologique, ayant trait à la surveillance de la sensibilité du virus pandémique aux antiviraux, et qui doivent être notifiés à l'OMS sont les suivants:

- toute indication d'une transmission d'homme à homme de virus pandémiques A (H1N1) 2009 résistants aux antiviraux, notamment la survenue de groupes de cas;
- tout changement dans les résultats de la surveillance virologique systématique – par exemple le fait de détecter plus de cas de résistance des virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 aux antiviraux qu'en temps normal;
- la détection de nouvelles mutations et de marqueurs génétiques de la résistance aux antiviraux.

Il est également important de documenter les données cliniques complémentaires, par exemple les antécédents cliniques des cas chez qui une résistance a été détectée. Les virus soupçonnés

⁸ WHO information for laboratory diagnosis of pandemic (H1N1) 2009 virus in humans: revised. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/WHO_Diagnostic_Recommendations-H1N1_20090521.pdf, accessed January 2011).

⁹ See No. 46, 2010, pp. 453–460.

¹⁰ Selection of clinical specimens for virus isolation and of viruses for shipment from National Influenza Centres to WHO Collaborating Centres: revised. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/csr/disease/influenza/influenza-network/2010_12_06_clinical_specimens_for_virus_isolation_and_virus_for_shipment_from_nic_to_who_collaborating_center.pdf, accessed January 2011).

¹¹ See <http://www.who.int/flu-net>; accessed January 2011.

¹² See <http://www.euroflu.org>; accessed January 2011.

⁸ WHO information for laboratory diagnosis of pandemic (H1N1) 2009 virus in humans: revised. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/WHO_Diagnostic_RecommendationsH1N1_20090521.pdf, consulté en janvier 2011).

⁹ Voir N° 46, 2010, pp. 453–460.

¹⁰ Selection of clinical specimens for virus isolation and of viruses for shipment from National Influenza Centres to WHO Collaborating Centres: revised. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (http://www.who.int/csr/disease/influenza/influenzanetwork/2010_12_06_clinical_specimens_for_virus_isolation_and_virus_for_shipment_from_nic_to_who_collaborating_center.pdf).

¹¹ Voir <http://www.who.int/flu-net>, consulté en janvier 2011.

¹² Voir <http://www.euroflu.org>, consulté en janvier 2011.

or suspected to be resistant to antiviral medicines should be sent to a WHO collaborating centre for further characterization.

3. Vaccination

WHO strongly recommends vaccination to protect against pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus^{13, 14} as well as the other seasonal influenza strains¹⁵ in keeping with national priorities and with regard to groups recognized to be at higher risk of severe disease. The principal aim of vaccination is to reduce morbidity and mortality, and to reduce transmission of the virus within communities.

Trivalent vaccines are designed to protect against all 3 currently circulating influenza viruses.^{16, 17} For individuals targeted for immunization, WHO recommends annual revaccination because (i) the duration of protection is uncertain and may be shorter in groups considered to be at higher risk, such as elderly people and immunocompromised patients, and (ii) viruses usually drift antigenically so that protection from prior vaccination cannot be assured from one season to the next.

Where the trivalent vaccine is not available, the monovalent A(H1N1) 2009-based vaccine may be used for protection, but this vaccine will not protect against other circulating seasonal strains.

4. Clinical management

Pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus continues to cause severe illness and death in all age groups and in otherwise healthy individuals. Other seasonal strains of influenza are also associated with severe illness and death,¹⁸ although these outcomes are less common among younger age groups. Early recognition and prompt treatment of severe, or potentially severe, cases remain important, and WHO guidelines for the use of antiviral medicines, which refer to both seasonal and pandemic influenza, should continue to be followed.¹⁹ In particular, WHO recommends that patients who have severe or deteriorating clinical illness should be treated with oseltamivir as soon as possible. Patients with uncomplicated illness who are in a group known to be at higher risk of developing severe or complicated influenza should be treated with oseltamivir or zanamivir as soon as possible. These recommendations apply to all groups of patients, including women who are pregnant, postpartum or breastfeeding. The WHO guidance

d'être résistants aux antiviraux ou qui le sont doivent être envoyés à un centre collaborateur de l'OMS pour une caractérisation approfondie.

3. Vaccination

L'OMS recommande vivement la vaccination pour se protéger contre le virus grippal A (H1N1) 2009^{13, 14} et contre les autres souches de la grippe saisonnière¹⁵ tout en respectant les priorités nationales et en tenant compte des groupes dont on sait qu'ils sont exposés à un risque plus élevé de maladie grave. Le but principal de la vaccination est de réduire la morbidité et la mortalité et de réduire la transmission des virus au sein des communautés.

Les vaccins trivalents visent à protéger contre les 3 virus grippaux circulant actuellement.^{16, 17} Pour les sujets ciblés par la vaccination, l'OMS recommande la revaccination annuelle parce que: i) la durée de la protection est mal connue et peut être plus courte dans les groupes considérés comme exposés à un risque plus élevé, par exemple les personnes âgées et les sujets immunodéprimés, et ii) les virus présentent en général une dérive antigénique de sorte que la protection conférée par une vaccination ne peut être garantie d'une saison grippale à l'autre.

Là où le vaccin trivalent n'est pas disponible, le vaccin monovalent contre le virus A (H1N1) 2009 peut être utilisé, mais ce vaccin ne protégera pas contre les autres souches saisonnières circulantes.

4. Prise en charge clinique

Le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 continue de provoquer des cas de maladie grave et des décès dans toutes les classes d'âge et chez des sujets par ailleurs en bonne santé. D'autres souches saisonnières de virus grippaux sont également associées à des cas de maladie grave et à des décès,¹⁸ bien que ces derniers soient moins fréquents dans les classes d'âge plus jeunes. La reconnaissance précoce et le traitement rapide des cas graves ou potentiellement graves restent importants, et les lignes directrices de l'OMS relatives à l'utilisation des antiviraux, qui font référence à la grippe saisonnière et à la grippe pandémique, doivent continuer d'être suivies.¹⁹ L'OMS recommande en particulier que les patients présentant une maladie clinique grave ou qui s'aggrave soient traités par l'oseltamivir dès que possible. Les patients présentant une maladie non compliquée et qui appartiennent à un groupe connu pour présenter un risque plus élevé de grippe grave ou compliquée doivent être traités par l'oseltamivir ou le zanamivir dès que possible. Ces recommandations s'appliquent à tous les groupes de patients, y compris les femmes enceintes, qui viennent d'ac-

¹³ See No. 30, 2009, pp. 301–304.

¹⁴ See No. 22, 2010, pp. 197–212.

¹⁵ See No. 33, 2005, pp. 279–287.

¹⁶ See No. 10, 2010, pp. 81–92.

¹⁷ See No 41, 2010, pp. 402–412.

¹⁸ Ellis J et al. Virological analysis of fatal influenza cases in the United Kingdom during the early wave of influenza in winter 2010/11. *Euro Surveillance*, 2011; 16(1):pii=19760 (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19760>, accessed January 2011).

¹⁹ *WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html, accessed January 2011).

¹³ Voir N° 30, 2009, pp. 301-304.

¹⁴ Voir N° 22, 2010, pp. 197-212.

¹⁵ Voir N° 33, 2005, pp. 279-287.

¹⁶ Voir N° 10, 2010, pp. 81-92.

¹⁷ Voir N° 41, 2010, pp. 402-412.

¹⁸ Ellis J et al. Virological analysis of fatal influenza cases in the United Kingdom during the early wave of influenza in winter 2010/11. *Euro Surveillance*, 2011; 16(1): pii=19760 (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19760>, consulté en janvier 2011).

¹⁹ *WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html, consulté en janvier 2011).

on other aspects of clinical management for severely ill patients should continue to be followed.^{20, 21}

Conclusions

Experience during the 2010–2011 influenza season in the northern hemisphere has demonstrated that pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus is still circulating and, importantly, still causing severe disease in younger people. Continued vigilance is imperative, and the appropriate surveillance, control and treatment practices that allow for the control of both established seasonal influenza strains and pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus should be maintained during the post-pandemic period. ■

²⁰ *Clinical management of adult patients with complications of pandemic influenza A(H1N1) 2009: emergency guidelines for the management of patients with severe respiratory distress and shock in district hospitals in limited-resource settings.* Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/imai_h1n1.pdf, accessed January 2011).

²¹ *Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance.* Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html, accessed January 2011).

coucher, ou qui allaitent leur enfant au sein. Les recommandations de l'OMS relatives à d'autres aspects de la prise en charge clinique des patients gravement atteints doivent continuer d'être suivies.^{20, 21}

Conclusions

Au cours de la saison grippale 2010-2011 dans l'hémisphère Nord, l'expérience a montré que le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 circule encore et, ce qui est plus important, provoque encore des cas de maladie grave chez les jeunes. Il est impératif d'exercer une vigilance de tous les instants et les pratiques de surveillance, de lutte et de traitement appropriées permettant de maîtriser aussi bien les souches établies de la grippe saisonnière que le virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 devraient être maintenues au cours de la période postpandémique. ■

²⁰ *Clinical management of adult patients with complications of pandemic influenza A (H1N1) 2009: emergency guidelines for the management of patients with severe respiratory distress and shock in district hospitals in limited-resource settings.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/imai_h1n1.pdf, consulté en janvier 2011).

²¹ *Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/H1N1_21_May_2009_fr.pdf, consulté en janvier 2011).

Safety of rotavirus vaccines: postmarketing surveillance in the WHO Region of the Americas

Context

Worldwide, rotavirus diseases are estimated to cause >500 000 deaths each year among children aged <5 years. The first oral rotavirus vaccine (tetravalent human-rhesus reassortant vaccine) licensed in the United States of America in 1998 had to be withdrawn owing to the risk of intussusception. New vaccines are available and have been shown to be safe and effective in prelicensure trials. Clinical trials for these vaccines included cohorts large enough to exclude a risk of intussusception comparable to that associated with the human-rhesus reassortant vaccine (that is, in the range of 1 case/10 000 doses administered). However, there is still the possibility of a lower risk or of an adverse effect occurring, particularly in subgroups of children. In addition, the safety profile of new products needs to be continually monitored after they are introduced. The 2 rotavirus vaccines currently available include a monovalent human vaccine (Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals) and a pentavalent bovine-human reassortant product (RotaTeq, Merck & Co., Inc.). The monovalent human vaccine requires 2 doses; the pentavalent bovine-derived vaccine requires 3 doses. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) concluded that the first dose of both vaccines should be administered to children between the ages of 6 weeks and 15 weeks, and the last dose before age 32 weeks.¹

Innocuité des vaccins antirotavirus: surveillance après la mise sur le marché dans la Région OMS des Amériques

Contexte

On estime que, chaque année dans le monde, les maladies à rotavirus provoquent >500 000 décès d'enfants de <5 ans. Le premier vaccin antirotavirus oral (vaccin tétravalent réassorti humain (rhésus)) homologué aux États-Unis en 1998 a dû être retiré en raison du risque d'invagination intestinale. De nouveaux vaccins sont disponibles et ont apporté la preuve de leur innocuité et de leur efficacité au cours des essais avant homologation. Les essais cliniques pour ces vaccins ont porté sur des cohortes suffisamment importantes pour pouvoir exclure un risque d'invagination comparable à celui associé au vaccin réassorti humain (rhésus), c'est-à-dire de l'ordre de 1 cas/10 000 doses administrées. Il subsiste néanmoins la possibilité d'un faible risque d'effet indésirable, notamment dans des sous-groupes d'enfants. De plus, le profil d'innocuité des nouveaux produits doit être surveillé en permanence après leur introduction sur le marché. Les deux vaccins antirotavirus disponibles actuellement sont un vaccin monovalent humain (Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals) et un produit pentavalent réassorti bovin-humain (RotaTeq, Merck & Co., Inc.). Il faut administrer 2 doses pour le vaccin monovalent et 3 pour le vaccin pentavalent dérivé de la souche bovine. Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a conclu que, pour les deux vaccins, la première dose devait être administrée aux enfants entre les âges de 6 et 15 semaines et la dernière dose avant l'âge de 32 semaines.¹

¹ See No. 32, 2009, pp. 325–332.

¹ Voir N° 32, 2009, pp. 325–332.

The SANEVA network

Since 2006, several countries in the Region of the Americas have introduced the new rotavirus vaccines into their national immunization programmes. The Safety of New Vaccines (SANEVA) network was developed by the Pan American Health Organization (PAHO) in 2006 when 5 countries (Argentina, the Bolivarian Republic of Venezuela, Brazil, Mexico and Panama) joined forces to monitor any type of adverse events related to new vaccines; Ecuador, Honduras, Peru and the Plurinational State of Bolivia joined the network later. Their initial objectives were: to strengthen the passive surveillance systems already in place; ensure that data collected by these systems were critically analysed; develop an active surveillance system in the region; and develop a modern system of cooperation that includes the capacity to obtain information, share experiences, and use up-to-date information technology.²

The initial focus of the network's activities has been to introduce rotavirus vaccines and monitor intussusception in order to determine the magnitude and profile of adverse events. The countries participating in the network met in Mexico during November 2008 to discuss the progress that has been made in developing their postmarketing surveillance systems and other experiences encountered during vaccine introduction. Several other countries in the region that use the vaccine also participated, as did representatives from 3 of the WHO Regional Offices where the introduction of rotavirus vaccine is being considered.

At the time of the meeting, Guyana and Nicaragua used the pentavalent bovine-derived vaccine; the Bolivarian Republic of Venezuela, Brazil, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Mexico, Peru, Panama, Paraguay and the Plurinational State of Bolivia used the monovalent human vaccine. The United States of America used both vaccines.

General principles of postmarketing surveillance

Worldwide, the quality of postmarketing surveillance systems varies substantially. As a result, data about vaccine safety obtained from routine surveillance systems may be difficult to interpret and to compare, and may be inadequate to guide vaccination policy. GACVS and other expert groups have recommended that a standardized approach be used to address the potential safety issues that may accompany the introduction of rotavirus vaccines, particularly in developing countries where the capacity to support such surveillance activities may be limited. Developing a standardized approach requires coordination between national vaccine regulatory authorities, national immunization programmes and the rotavirus vaccine manufacturer, and it may also involve collaboration with international partners.

Le réseau SANEVA

Depuis 2006, plusieurs pays de la Région des Amériques ont introduit les nouveaux vaccins antirotavirus dans leurs programmes nationaux de vaccination. Le réseau Safety of New Vaccines (SANEVA) a été mis sur pied par l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) en 2006, lorsque 5 pays (Argentine, Brésil, Mexique, Panama et République bolivarienne du Venezuela) ont uni leurs forces pour prendre en charge les manifestations post-vaccinales indésirables associées aux nouveaux vaccins; l'Équateur, l'État plurinational de Bolivie, le Honduras et le Pérou ont rejoint le réseau plus tard. Ils ont eu pour objectifs initiaux de renforcer les systèmes de surveillance passive déjà en place, de garantir une analyse critique des données recueillis par ces systèmes, de développer un système de surveillance active dans la région et d'établir un modèle moderne de coopération comprenant la capacité d'obtenir des informations, d'échanger les expériences et d'utiliser les technologies de l'information les plus récentes.²

Le réseau a initialement axé ses activités sur l'introduction des vaccins antirotavirus et sur la surveillance des invaginations pour déterminer l'ampleur et le profil des manifestations indésirables. Les pays participants se sont rencontrés au Mexique en novembre 2008 pour discuter des progrès accomplis dans la mise en place de leurs systèmes de surveillance après la mise sur le marché et des autres expériences faites au cours de l'introduction du vaccin. Plusieurs autres pays de la région utilisant le vaccin ont également participé à cette réunion, de même que des représentants de 3 bureaux régionaux de l'OMS envisageant d'introduire les vaccins antirotavirus.

Au moment de la réunion, le Guyana et le Nicaragua utilisaient le vaccin pentavalent bovin; le Brésil, la Colombie, l'Équateur, l'État plurinational de Bolivie, le Guatemala, le Mexique, le Pérou, le Panama, le Paraguay, la République bolivarienne du Venezuela et le Salvador utilisaient le vaccin monovalent humain. Les États-Unis utilisaient les deux vaccins.

Principes généraux de la surveillance après la mise sur le marché

Dans le monde, la qualité des systèmes de surveillance après la mise sur le marché varie considérablement. En conséquence, il peut être difficile d'interpréter et de comparer les données sur l'innocuité des vaccins obtenues à partir des systèmes de surveillance systématique et celles-ci peuvent être insuffisantes pour orienter les politiques vaccinales. Le GACVS et d'autres groupes d'experts ont recommandé de recourir à une approche standardisée pour étudier les problèmes potentiels d'innocuité susceptibles de se produire avec l'introduction des vaccins antirotavirus, en particulier dans les pays en développement qui peuvent avoir des capacités limitées pour soutenir de telles activités de surveillance. L'élaboration d'une approche standardisée suppose une coordination entre les autorités nationales de réglementation des vaccins, les programmes nationaux de vaccination et les fabricants de vaccins antirotavirus et elle peut aussi impliquer la collaboration avec des partenaires internationaux.

² For additional information about the network, see http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1033&Itemid=1179&lang=en.

² Pour en savoir plus sur ce réseau, consulter : http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1033&Itemid=1179&lang=en.

WHO has developed a manual to guide the development of postmarketing surveillance for rotavirus vaccines.³ The proposed approach relies on enhancing passive surveillance as well as conducting time-limited active surveillance efforts. It is particularly important that surveillance methods be harmonized among countries to allow comparison of data. Surveillance systems for rotavirus vaccines should use standard case definitions, such as those developed by the Brighton collaboration⁴ for intussusception. Active approaches to surveillance include using sentinel sites to develop case-control studies and self-control case-series. Standardized forms should be used to collect data; and data should include variables on patients, clinical and epidemiological data, as well as health facility identification.

Introducing the monovalent human vaccine

Studies of the vaccine's impact are continuing in all of the countries that have already introduced the monovalent human vaccine into their immunization programmes. Early data suggest that a decrease in morbidity and mortality is already apparent in many countries. In particular, data from Mexico confirm a significant decrease in mortality from diarrhoea occurring as early as 2008.⁵

At the time of the meeting, all countries participating in the SANEVA network, including Argentina where the vaccine was offered only through the private sector, had passive postmarketing surveillance systems. To prepare for introducing the vaccine, health-care workers were trained to detect and report intussusception, and the importance of completing the series before the child is 32 weeks of age was emphasized.

Since the beginning of the project all countries in the SANEVA network have been using the Brighton Collaboration's case definition for intussusception. Because of the importance of monitoring for this adverse event, countries established the baseline of intussusception at sentinel sites prior to vaccine introduction. Data from each country are analysed locally, shared with PAHO, and discussed at network meetings. All of the countries have also established review committees to monitor adverse effects following vaccination; these committees regularly review and analyse data, and case classification as appropriate. Finally, all countries exchange information with the manufacturers; this collaboration has resulted in a modification of product labelling after early data made it apparent that, on occasion, there had been confusion about the route of administration.

By the time of the 2008 meeting in Mexico, the countries in the SANEVA network had reported 171 cases of intus-

L'OMS a préparé un manuel pour orienter la mise en place de la pharmacovigilance pour les vaccins antirotavirus.³ L'approche proposée s'appuie sur le renforcement de la surveillance passive et sur des efforts de surveillance active limités dans le temps. Il est particulièrement important d'harmoniser les méthodes de surveillance entre les pays pour permettre la comparaison des données. Pour les vaccins antirotavirus, les systèmes de surveillance devraient recourir à des définitions standardisées du cas, comme par exemple celle élaborée par la Brighton Collaboration⁴ pour les invaginations. Les méthodes de surveillance active comportent le recours à des sites sentinelles pour mettre sur pied des études cas-témoins et des analyses de séries de cas. Il faudrait utiliser des formulaires standardisés pour collecter les données et celles-ci devraient comporter des variables sur les patients, comme des données cliniques et épidémiologiques, et permettre d'identifier les établissements de santé.

Introduction du vaccin monovalent humain

Les études sur l'impact du vaccin se poursuivent dans tous les pays qui ont déjà introduit le vaccin monovalent humain dans leurs programmes de vaccination. Selon les premières données, il y aurait déjà une baisse apparente de la morbidité et de la mortalité dans de nombreux pays. Les données du Mexique en particulier confirment une diminution sensible de la mortalité par diarrhée dès 2008.⁵

Au moment de la réunion, tous les pays participant au réseau SANEVA, dont l'Argentine – où le vaccin n'a été proposé que dans le secteur privé –, avaient des systèmes de surveillance passive après la mise sur le marché. Pour préparer l'introduction du vaccin, les agents de santé ont été formés à la détection et à la notification des invaginations et on a insisté sur l'importance de terminer la série de vaccinations avant l'âge de 32 semaines.

Depuis le début du projet, tous les pays du réseau SANEVA utilisent la définition de cas de la Brighton Collaboration pour l'invagination. En raison de l'importance de la surveillance de cet événement indésirable, les pays ont établi une valeur de base pour la fréquence des invaginations dans des sites sentinelles avant l'introduction du vaccin. Les données de chaque pays sont analysées localement, communiquées à l'OPS, puis discutées lors des réunions du réseau. Tous les pays ont également mis en place des comités d'examen pour surveiller les manifestations post-vaccinales indésirables; ils examinent et analysent régulièrement les données et discutent le cas échéant de la classification des cas. Enfin, tous les pays échangent des informations avec les fabricants et cette collaboration a abouti à la modification de l'étiquetage des produits, certaines données ayant fait rapidement apparaître que de temps en temps il y avait eu des confusions quant à la voie d'administration.

Au moment de la réunion de 2008 au Mexique, les pays du réseau SANEVA avaient notifié 171 cas d'invagination intesti-

³ *Postmarketing surveillance of rotavirus vaccine safety* (WHO/IVB 09.01). World Health Organization, 2009. Available from http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_09.01_eng.pdf, accessed January 2011.

⁴ Bines JE et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*, 2004, 22:569–574.

⁵ Richardson V et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:299–305.

³ *Postmarketing surveillance of rotavirus vaccine safety* (WHO/IVB 09.01). Organisation mondiale de la Santé, 2009. Disponibles sur: http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_09.01_eng.pdf, consulté en janvier 2011.

⁴ Bines JE et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*, 2004, 22:569–574.

⁵ Richardson V et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362:299–305.

susception. There was no clustering of cases within the first week of vaccination after either dose. Therefore, the data are reassuring and it appears that no signal of intussusception has been identified; however continued monitoring is needed, given the rarity of intussusception and the potential for underreporting.

Pentavalent bovine-derived vaccine in the United States

The pentavalent rotavirus vaccine was introduced in the United States in 2006. As of September 2008, the manufacturer had distributed about 21 million doses of the vaccine. The monovalent human vaccine was introduced in 2009 and therefore data collection for this product will require at least one more year. Several systems are in place to monitor vaccine safety. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) collects descriptions of adverse health events related to the use of specific vaccines or vaccine products. The system provides information on reactions to the vaccine observed shortly after vaccination. Cases may be analysed by age, vaccine dose and time since vaccination.

The Vaccine Safety Datalink (VSD) project analyses information from computerized databases in which the illnesses and vaccinations of patients seen by 8 managed care organizations are recorded. The data can be used to conduct cohort studies to test hypotheses about rare events. The risk of intussusception following vaccination with the pentavalent rotavirus vaccine was evaluated using both of these systems.⁶⁻⁷

A total of 328 cases of intussusception had been reported through VAERS as of August 2008.⁶ Assuming that 75% of the distributed doses were administered and 75% of the cases were reported, these data did not indicate a signal after rotavirus vaccination. However, a grouping of cases within the first week after dose 1 of the pentavalent vaccine caused concern and monitoring should be continued to exclude a low-level risk during this period. Data from the VSD have been summarized. At this point no increased risk of intussusception with the pentavalent rotavirus vaccine has been identified through the VSD.^{7,8} However, because intussusception is rare, particularly when children are aged 6–15 weeks when the first dose is administered, the VSD data from the United States are not yet sufficiently powerful to exclude a lower-level risk of intussusception (<1/50 000 children vaccinated); continued monitoring is therefore necessary.

Active surveillance systems in Brazil and Mexico

Active surveillance for intussusception during which cases are identified independently of vaccination status,

nale. Il n'y avait pas de groupes de cas dans la première semaine suivant la vaccination, qu'il s'agisse de la première dose ou d'une dose ultérieure. Ces informations sont donc rassurantes et il apparaît qu'aucun signe d'invagination n'a été identifié. Il n'en reste pas moins que la poursuite de la surveillance est nécessaire, compte tenu de la rareté des invaginations et du risque potentiel de sous-notification.

Vaccin pentavalent dérivé de la souche bovine aux États-Unis

Le vaccin antirotavirus pentavalent a été introduit aux États-Unis en 2006. En septembre 2008, le fabricant en avait distribué environ 21 millions de doses. Le vaccin monovalent humain a été introduit en 2009 et la collecte des données pour ce produit nécessitera donc au moins une année de plus. Plusieurs systèmes sont en place pour surveiller l'innocuité des vaccins. Le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS: Système de notification des manifestations indésirables associées aux vaccins) collecte les descriptions des manifestations indésirables liées à l'utilisation de vaccins ou produits vaccinaux spécifiques. Il donne des informations sur les réactions aux vaccins observées peu après la vaccination. Les cas peuvent être analysés selon l'âge, la dose vaccinale ou le temps écoulé depuis la vaccination.

Le projet Vaccine Safety Datalink (VSD) analyse les informations provenant de bases de données informatisées dans lesquelles sont enregistrées les maladies et les vaccinations de patients observées par 8 organisations de soins. Ces données peuvent servir à faire des études de cohortes pour tester des hypothèses sur des événements rares. Le risque d'invagination après l'administration du vaccin antirotavirus pentavalent a été évalué à l'aide de ces 2 systèmes.⁶⁻⁷

Au total, 328 cas d'invagination ont été notifiés par le biais du VAERS jusqu'en août 2008.⁶ En partant du principe que 75% des doses distribuées ont été administrées et que 75% des cas ont été notifiés, ces données n'indiquent pas de signal après la vaccination antirotavirus. Toutefois, un groupe de cas au cours de la première semaine après l'administration de la première dose du vaccin pentavalent a suscité des inquiétudes et la surveillance devra se poursuivre pour exclure un risque de faible niveau au cours de cette période. Après synthèse de ses données, le projet VSD n'a pas identifié, à ce stade, de risque accru d'invagination avec le vaccin antirotavirus pentavalent.^{7,8} Néanmoins, comme les invaginations sont rares, en particulier chez les enfants âgés de 6 à 15 semaines, au moment de l'administration de la première dose, les données du VSD en provenance des États-Unis n'ont pas encore la robustesse suffisante pour exclure un faible risque (<1/50 000 enfants vaccinés); il est donc nécessaire de maintenir la surveillance.

Systèmes de surveillance active au Brésil et au Mexique

La surveillance active des invaginations, au cours de laquelle on identifie des cas indépendamment du statut vaccinal, dans

⁶ Haber P et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics*, 2008, 121:1206–1212.

⁷ Patel M et al. Intussusception and rotavirus vaccination: a review of the available evidence. *Expert Review of Vaccines*, 2009, 8:1555–1564.

⁸ Belongia EA et al. Real-time surveillance to assess risk of intussusception and other adverse events after pentavalent, bovine-derived rotavirus vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29: 1–5.

⁶ Haber P et al. Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics*, 2008, 121:1206–1212.

⁷ Patel M et al. Intussusception and rotavirus vaccination: a review of the available evidence. *Expert Review of Vaccines*, 2009, 8:1555–1564.

⁸ Belongia EA et al. Real-time surveillance to assess risk of intussusception and other adverse events after pentavalent, bovine-derived rotavirus vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29: 1–5.

at sentinel hospitals for example, also allows for an efficient assessment of risk after vaccination. Data from active surveillance are conducive to analyses such as a self-control case-series or a case-control study, both of which are less sensitive to reporting biases and baseline incidence of disease than are analyses of data from passive reporting systems. Post-licensure epidemiological studies in countries with large birth cohorts provide opportunities to assess lower levels of risk than those assessed by the clinical trials.

Since 2007, PAHO has collaborated with ministries of health, the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Program for Appropriate Technology in Health (PATH) to evaluate the risk of intussusception after routine use of the monovalent rotavirus vaccine in Brazil and Mexico. Preliminary analyses of the data as of September 2008 have identified a cluster of 18 hospitalizations following intussusception (none of which were fatal) occurring during the first 7 days after vaccination with the first dose in Mexico; this corresponds to a rate of intussusception about 4–5 times higher than that occurring later after vaccination, after adjusting for age. No clustering was observed after the first dose in Brazil. If these findings in Mexico are confirmed, they would correspond to a risk of about 1–2 additional hospitalizations for intussusception per 100 000 children vaccinated, or about 20–40 additional cases per year nationwide at current vaccination rates (the Mexican birth cohort is approximately 2 million).⁹

A similar study sponsored by GlaxoSmithKline Biologicals in a different population in Mexico also found a possible 1.7-fold increase in risk during the 30 days following the first dose of the monovalent vaccine, with a clustering of cases occurring during the first week after vaccination. In the United States, data from both the CDC and from an evaluation sponsored by Merck & Co., Inc., do not show evidence of an increased risk of intussusception with the pentavalent vaccine; however, the population of children under active surveillance in the United States who have received the pentavalent vaccine is not yet large enough to rule out the level of risk during the first week after vaccination suggested by preliminary analyses of active surveillance of the monovalent vaccine in Mexico.

Limitations of postmarketing surveillance systems

This early experience with postmarketing surveillance provides an encouraging example of how the safety of newly introduced vaccines can be monitored. It also illustrates some of the challenges faced in developing international pharmacovigilance networks. Systems based on passive surveillance (or spontaneous reporting) of adverse effects following vaccination are characterized by a low level of sensitivity. With the exception of Panama, the detection of intussusception cases was well below the expected background rates of 4–5 cases per 10 000 infants per year. It is preferable to use proper monitoring at sentinel sites with a specific case defini-

des hôpitaux sentinelles par exemple, permet aussi d'évaluer efficacement le risque après la vaccination. Les données qui en résultent sont propices à faire des analyses de séries de cas ou des études cas-témoins qui, dans les deux cas, résistent mieux aux biais de notifications et à l'incidence de base des maladies que des analyses de données provenant de systèmes de notification passive. Les études épidémiologiques après homologation dans les pays ayant de grandes cohortes sont l'occasion d'évaluer des risques de plus faible niveau que ceux que l'on peut étudier avec les essais cliniques.

Depuis 2007, l'OPS a collaboré avec les ministères de la santé, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des États-Unis et le programme de technologie appropriée pour la santé (PATH) pour évaluer le risque d'invagination après l'administration systématique du vaccin antirotavirus monovalent au Brésil et au Mexique. Les analyses préliminaires des données en date de septembre 2008 ont trouvé un groupe de 18 hospitalisations après des invaginations (aucune mortelle) qui se sont produites dans les 7 jours après l'administration de la première dose vaccinale au Mexique. Cela correspond à une fréquence 4 à 5 fois plus élevée que celle constatée par la suite après la vaccination, après ajustement sur l'âge. Aucun groupe de cas n'a été observé après la première dose au Brésil. Si les résultats du Mexique se confirment, ils se traduiraient par un risque d'une ou 2 hospitalisations supplémentaires pour invagination par 100 000 enfants vaccinés, soit 20 à 40 cas supplémentaires par an à l'échelle du pays au taux actuel de vaccination (la cohorte des naissances au Mexique est d'environ 2 millions d'enfants).⁹

Une étude similaire, parrainée par GlaxoSmithKline Biologicals dans une population différente au Mexique, a également mis à jour une augmentation possible du risque d'un facteur de 1,7 au cours des 30 jours suivant l'administration de la première dose du vaccin monovalent, avec un groupe de cas survenant au cours de la première semaine. Aux États-Unis en revanche, les données des CDC et d'une évaluation parrainée par Merck & Co., Inc., ne montrent pas de signes d'un accroissement du risque d'invagination avec le vaccin pentavalent, mais la population d'enfants couverts par la surveillance active aux États-Unis et ayant reçu le vaccin pentavalent n'est pas encore suffisamment importante pour pouvoir exclure le niveau de risque au cours de la première semaine que les analyses préliminaires de la surveillance active du vaccin monovalent au Mexique semblent indiquer.

Limitations des systèmes de surveillance après la mise sur le marché

Cette expérience préliminaire de la surveillance après la mise sur le marché donne un exemple encourageant sur la manière dont on peut contrôler l'innocuité des vaccins nouvellement introduits. On y retrouve aussi l'illustration de certains des défis à relever pour développer des réseaux internationaux de pharmacovigilance. Les systèmes basés sur la surveillance passive (notifications spontanées) des manifestations postvaccinales indésirables se caractérisent par un faible niveau de sensibilité. À l'exception du Panama, la détection des cas d'invagination est restée bien en deçà des taux de base escomptés, qui vont de 4 à 5 cas pour 10 000 nourrissons par an. Il est donc préférable d'utiliser une surveillance adéquate sur des sites sentinel-

⁹ See No. 1–2, 2011, pp. 1–16.

⁹ Voir N° 1-2, 2011, pp. 1-16.

tion (as proposed with the Brighton Collaboration's case definitions) because it allows for the reliable analysis of cases and indicates the timing of vaccine administration in relation to disease occurrence.

A recurring challenge for postmarketing surveillance systems is the limited availability of well trained staff. It is necessary that staff be trained to ensure that monitoring for adverse effects is conducted properly and consistently, especially at the service-delivery level. The lack of trained staff may be addressed by explicitly identifying focal points for immunization-safety activities at all levels in the system. The irregular communication of data on adverse events and the provision of only limited feedback from surveillance systems are other issues that should be addressed. Although all countries in the network have made collaborative efforts to address rotavirus vaccine safety, the roles and responsibilities of programme staff and regulatory authorities remain insufficiently defined.

Collaboration on surveillance for rotavirus vaccine safety with regional or global initiatives implemented beyond the Region of the Americas remains limited. With prospects for the introduction of rotavirus vaccine in other parts of the world, efforts will be made to exchange information among regions on a regular basis.

Implications for other WHO Regions

The experiences of PAHO and its Member States provide examples of solutions developed at country level to monitor the safety of new rotavirus vaccines. The models developed by PAHO (SANEVA network and an active surveillance system in Brazil and Mexico) can be expanded to other parts of the world. The cornerstone of effective monitoring of vaccine safety is the development of close collaboration within a country between the immunization programme and regulatory agencies. The models developed by PAHO may be emulated in any country introducing these vaccines. It is important to note that a country which finds low levels of intussusception similar to that identified in Mexico will need to conduct active surveillance in regions with high birth cohorts; this level of risk is unlikely to be identified through passive reporting systems.

Setting up a new surveillance system requires a careful evaluation of priorities. In particular, the possibility of taking advantage of synergies with existing systems must be considered as new models are being developed. Because surveillance for intussusception will remain a critical element of monitoring the safety of rotavirus vaccines in the near future, it should be a priority for countries to collect baseline data from sentinel sites to ensure that intussusception is consistently and reliably diagnosed. This information will strengthen the data used to characterize the safety profile of rotavirus vaccines. These vaccines will be introduced in other parts of the world, among different populations with different dietary habits, epidemiology of rotavirus disease and performance of immunization programmes. Surveil-

les, avec une définition spécifique des cas (comme celle proposée avec les définitions de cas de la Brighton Collaboration), car elle permet alors une analyse fiable des cas et indique le moment de l'administration du vaccin en relation avec la survenue de la maladie.

La limitation en nombre du personnel qualifié est l'une des difficultés récurrentes auxquelles sont confrontés les systèmes de surveillance après la mise sur le marché. Il est nécessaire que le personnel soit bien formé pour garantir une surveillance correcte et régulière des effets indésirables, en particulier au niveau de la prestation des services. On pourrait remédier à la pénurie de personnel qualifié en désignant explicitement des points focaux pour les activités portant sur l'innocuité de la vaccination à tous les niveaux du système. L'irrégularité de la transmission des données sur les manifestations indésirables et un retour d'information limité de la part des systèmes de surveillance sont d'autres problèmes à résoudre. Bien que les pays du réseau aient fait des efforts pour collaborer sur la question de l'innocuité du vaccin antirotavirus, les rôles et responsabilités des personnels des programmes et des autorités de réglementation ne sont pas encore suffisamment bien définis.

La collaboration pour la surveillance de l'innocuité des vaccins antirotavirus avec des initiatives régionales ou mondiales mises en œuvre en dehors de la Région des Amériques reste limitée. Dans la perspective d'introduire les vaccins antirotavirus dans d'autres régions du monde, des efforts seront faits pour échanger régulièrement des informations entre les régions.

Implications pour d'autres régions de l'OMS

Les expériences de l'OPS et de ses États Membres fournissent des exemples de solutions élaborées au niveau des pays pour surveiller l'innocuité des nouveaux vaccins antirotavirus. Les modèles mis au point par l'OPS (le réseau SANEVA et un système de surveillance active au Brésil et au Mexique) peuvent être étendus à d'autres régions du monde. La pierre angulaire d'une surveillance efficace de l'innocuité des vaccins consiste à instaurer dans les pays une étroite collaboration entre le programme de vaccination et les organismes de réglementation. Les modèles mis au point par l'OPS peuvent être imités par tout pays introduisant ces vaccins. Il est important de noter ici que tout pays découvrant de faibles niveaux d'invagination, semblables à ceux retrouvés au Mexique, devra mener une surveillance active dans les régions avec des cohortes de naissances nombreuses. Il est en effet improbable que ce niveau de risque soit identifié au moyen de systèmes de surveillance passive.

La mise en place d'un nouveau système de surveillance suppose une évaluation soignée des priorités. Il faut en particulier envisager la possibilité de tirer partie de synergies entre les systèmes existants lorsqu'on met au point de nouveaux modèles. Comme la surveillance des invaginations restera un élément crucial pour la surveillance de l'innocuité des vaccins antirotavirus dans un proche avenir, la collecte de données de référence à partir de sites sentinelles devrait être une priorité dans les pays pour s'assurer de la fiabilité et de la régularité du diagnostic de l'invagination. Ces informations renforceront les données utilisées pour caractériser le profil d'innocuité des vaccins antirotavirus. Ces vaccins vont être introduits dans d'autres régions du monde, dans diverses populations où les habitudes alimentaires, l'épidémiologie des infections à rotavirus et le fonctionnement des programmes de vaccination diffèrent. Par consé-

lance systems similar to those developed by PAHO should therefore be developed in other countries for continual monitoring of rotavirus vaccine safety. Additionally, it will be important for all countries to address the safety of administering these vaccines to children aged >6 months, particularly in view of the findings from Mexico.

Next steps

The SANEVA network is expanding to other PAHO Member States and to other vaccines, and it will be merged into the existing surveillance systems for Events Supposedly Attributable to Vaccination or Immunization (ESAVI).^{*} PAHO's ultimate aim is to continuously strengthen all the safety surveillance systems in place in the countries in order to maintain public trust in the immunization programmes. An important element in the continued strengthening of the safety systems will be to share common protocols and reporting forms, and to use standardized case definitions and operating procedures. It will be a priority in several countries to strengthen the national committees that review adverse events following vaccination. The SANEVA network has already taken advantage of the existence of other global initiatives to provide standards and harmonized tools and methods – for example, by agreeing to use the Brighton Collaboration's case definition for intussusception. In order to allow rare events occurring in multiple populations to be analysed, countries will also report their surveillance data to the Uppsala Monitoring Centre, which is the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. This will allow systematic research on vaccine safety signals to be conducted, and provide a reporting system for other vaccines. WHO is developing a global network for the postmarketing surveillance of prequalified vaccines, and it is expected that some of the PAHO member countries will contribute to the development of a global system to monitor vaccine safety.

The models developed by PAHO to detect adverse events associated with rotavirus vaccines should be disseminated to all countries that are considering the introduction of these vaccines. Among the important lessons learnt in the countries which introduced the vaccine at an early stage is that proper planning and the training of staff to conduct pharmacovigilance must take place before the vaccine is introduced. It is also important to establish the baseline incidence of intussusception at sentinel sites and to use epidemiological studies, such as the self-control case-series, to assess the safety of rotavirus vaccines. ■

^{*} ESAVI is equivalent to the term AEFI (adverse events following immunization), which is generally used in other WHO Regions.

quent, des systèmes de surveillance ressemblant à ceux qui ont été élaborés par l'OPS pour surveiller en permanence l'innocuité des vaccins devraient être élaborés dans d'autres pays. De plus, il sera très important pour les pays de se pencher sur l'innocuité de l'administration de ces vaccins à des enfants âgés de >6 mois, compte tenu notamment des observations au Mexique.

Prochaines étapes

Le réseau SANEVA est en train de s'étendre à d'autres États Membres de l'OPS ainsi qu'à d'autres vaccins et il va être intégré dans les systèmes de surveillance déjà existants pour les manifestations postvaccinales indésirables. Le but ultime de l'OPS est de continuellement renforcer tous les systèmes de surveillance mis en place dans les pays afin de maintenir la confiance du grand public dans les programmes de vaccination. Le partage de protocoles et de formulaires communs, avec l'utilisation de définitions de cas et de modes opératoires normalisés, constitue l'élément important du système de renforcement continu. Dans plusieurs pays, l'une des priorités sera de renforcer les comités nationaux qui examinent les manifestations postvaccinales indésirables. Le réseau SANEVA a déjà mis à profit l'existence d'autres initiatives mondiales pour proposer des normes ainsi que des outils et méthodes harmonisées, par exemple en se mettant d'accord sur la définition du cas de la Brighton Collaboration pour l'invagination. Afin de pouvoir analyser les événements rares se produisant dans plusieurs populations, les pays transmettront aussi leurs données au Centre de Surveillance d'Uppsala, Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments. Cela permettra de faire une recherche systématique des signaux sur l'innocuité des vaccins et fournira un système de notification pour d'autres vaccins également. L'OMS est en train de mettre sur pied un réseau mondial pour la surveillance après commercialisation des vaccins présélectionnés et espère que certains des pays de l'OPS apporteront leur contribution à l'établissement d'un système mondial pour la surveillance de l'innocuité des vaccins.

Les modèles mis au point par l'OPS pour détecter les manifestations indésirables associées aux vaccins antirotavirus devraient être diffusés auprès de tous les pays envisageant l'introduction de ces vaccins. Parmi les enseignements importants à retenir des pays ayant introduit tôt ces vaccins, on soulignera qu'avant de procéder à une introduction, il faut d'abord avoir mis en place une bonne planification et la formation du personnel pour assurer la pharmacovigilance. Il est également important d'établir l'incidence de base de l'invagination dans des sites sentinelles et, éventuellement, de recourir à des études épidémiologiques, comme les analyses de séries de cas auto-contrôlés, pour évaluer l'innocuité des vaccins antirotavirus. ■