



WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD

RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE

21 MAY 1999 • 74th YEAR

<http://www.who.int/wer>74^e ANNÉE • 21 MAI 1999

Viral haemorrhagic fever/Marburg, Democratic Republic of the Congo¹

Latest information from the coordination committee in Durba²

Two additional cases of Marburg fever have now been confirmed, bringing the total to 3 (the first confirmed case being the medical officer who died on 23 April). To date, 72 suspected cases of VHF based on a revised case definition have been reported.

The exact number of deaths due to VHF has not been established, owing to the lack of precise information about the clinical picture of those who have died during the past several months. According to some reports, over 60 deaths had been attributed to the disease, but it is currently difficult, and may be impossible, to determine accurately the proportion due to haemorrhagic fever. All 3 confirmed Marburg cases have died.

Of the 2 new cases, 1 was a woman who died on 7 May. She reportedly had lived 20-30 km from Durba, and preliminary investigation has not established a link with other haemorrhagic fever cases or with mining activities. Additional data about this case are being collected.

On 17 May, the National Institute for Virology (South Africa) reported the confirmation of the third Marburg case, a miner who died on 13 May. This is the first death in a miner, linking Marburg fever with the cluster of deaths previously reported among the gold miners.

The outbreak has featured unusual deaths among young men, the majority of whom were involved in mining activities in Durba. There have also been reports from several families of chains of transmission, including a significant number of deaths. On 10 May, a survivor of a similar outbreak which took place in 1994 was confirmed positive for IgG against Marburg virus by the National Institute for Virology (South Africa).

¹ See No. 19, 1999, p. 145.

² The coordination committee is composed of experts from: the Ministry of Health and local health authorities; WHO headquarters and the African Region; UNDP; *Médecins sans frontières* (Belgium and Netherlands); Centers for Disease Control and Prevention, United States; Institut Pasteur (France, French Guiana and Madagascar); Institute of Tropical Medicine (Belgium).

Fièvre hémorragique virale/Marburg, République démocratique du Congo¹

Dernières nouvelles du comité de coordination à Durba²

Deux cas supplémentaires de fièvre Marburg ont désormais été confirmés, ce qui fait un total de 3 (le premier cas confirmé étant celui du médecin décédé le 23 avril). A ce jour, 72 cas présumés de FHV basés sur une révision de la définition de cas ont été signalés.

Le nombre exact de décès dus à la FHV n'a pas été établi, car on manque d'informations quant aux signes cliniques de ceux qui sont décédés ces derniers mois. D'après certains rapports, plus de 60 décès avaient été attribués à la maladie, mais il est actuellement difficile, voire impossible, de déterminer avec exactitude la proportion qui serait due à la fièvre hémorragique. Les 3 cas de Marburg confirmés sont tous décédés.

Sur les 2 nouveaux cas, 1 était une femme qui est décédée le 7 mai. D'après les informations disponibles, elle vivait à 20-30 km de Durba, et l'enquête préliminaire n'a établi aucun lien avec les autres cas de fièvre hémorragique ou avec les activités minières. On recherche des données supplémentaires sur ce cas.

Le 17 mai, le *National Institute for Virology* (Afrique du Sud) a signalé la confirmation du troisième cas de Marburg, un mineur qui est décédé le 13 mai. Cela est le premier décès de mineur, établissant ainsi le lien entre la fièvre Marburg et la grappe de décès déjà signalée parmi les orpailleurs.

La flambée a été caractérisée par des décès hors du commun parmi des hommes jeunes, la majorité desquels étaient impliqués dans des activités minières à Durba. Il y a également eu des rapports de plusieurs familles faisant état de chaînes de transmission, y compris un nombre important de décès. Le 10 mai, un survivant d'une flambée analogue qui a eu lieu en 1994 a été confirmé positif pour l'IgG contre le virus Marburg par le *National Institute for Virology* (Afrique du Sud).

¹ Voir N° 19, 1999, p. 145.

² Le comité de coordination est composé d'experts provenant: du Ministère de la santé et des autorités sanitaires locales; de l'OMS (Siège et Bureau régional de l'Afrique); du PNUD; de *Médecins sans frontières* (Belgique et Pays-Bas); des *Centers for Disease Control and Prevention*, Etats-Unis; de l'Institut Pasteur (France, Guyane française et Madagascar); de l'Institut de médecine tropicale (Belgique).

CONTENTS

Viral haemorrhagic fever/Marburg, Democratic Republic of the Congo	157
Child and adolescent health and development – Technical briefings at WHO headquarters	158
New frontiers in the development of vaccines against enterotoxinogenic and enterohaemorrhagic <i>E. coli</i> infections – Part III	160
Influenza	162
Outbreak news	162
Diseases subject to the Regulations	164

SOMMAIRE

Fièvre hémorragique virale/Marburg, République démocratique du Congo	157
Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent – Réunions d'information au Siège de l'OMS	158
Nouveaux développements dans la mise au point de vaccins contre les infections à <i>E. coli</i> entérotoxigène et entérohémorragique – Partie III	160
Grippe	162
Le point sur les épidémies	162
Maladies soumises au Règlement	164

A broad serological survey among the population of the affected area (approx. 1 000 persons) began on 17 May, and an isolation unit was set up in Watsa (in addition to the one in Durba). Control efforts are now focusing on finding active and convalescent cases to obtain laboratory confirmation of the diagnosis of VHF, and tracking contacts. Investigations will also aim to determine the original source of the outbreak and risk factors, to follow up on reports of deaths from VHF and to document secondary transmission. Cases are being actively followed up in Durba, and an intensive public information campaign is under way. The surveillance and advance warning systems in the province are being reinforced. In addition, an ecological team³ has started collecting specimens from animals for virological studies.

³ The ecological team is composed of experts from the National Institute for Virology (South Africa) and the Pest Infection Laboratory (Denmark).

Child and adolescent health and development

Technical briefings at WHO headquarters

The WHO department of child and adolescent health and development (CAH), which includes the former division of child health and development and the former programme on adolescent health and development, conducts regular technical briefings, in English, for those who wish to become better acquainted with the work of the department. The briefings give participants an up-to-date overview of the department's approaches and methodologies with regard to planning and management of health programmes in developing countries, and to research and development projects undertaken. The briefings primarily focus on the integrated management of childhood illness (IMCI) strategy, reserving 1 afternoon for topics in adolescent health. The following issues are discussed at each briefing:

Global overview

History, objectives, and evolution of strategies for the control of major childhood diseases from single-disease approaches to IMCI; progress in controlling diarrhoeal diseases (CDD) and acute respiratory infections (ARI); progress in improving breastfeeding practices; progress and achievements in introducing IMCI in countries; research and development priorities to prevent and control major childhood illnesses and to promote healthy growth and development in both children and adolescents.

Technical support to countries

Planning/replanning

Orientation to IMCI, planning for the introduction of IMCI including the adaptation of guidelines and training materials; review and replanning of IMCI activities using focused programme review and short programme review methodologies.

Training

Inservice case management training (including the IMCI course for health workers at first-level facilities and breastfeeding counselling training); preservice training in medical schools and in other schools for health professionals.

IMCI in the community

Developing and testing key health messages using focused ethnographic studies, local adaptation protocols and maternal comprehension protocols; strengthening the com-

Une vaste enquête sérologique parmi la population de la zone touchée (environ 1 000 habitants) a débuté le 17 mai, et un centre d'isolement a été établi à Watsa (en plus de celui de Durba). Les efforts de lutte se concentrent désormais sur l'identification de cas actifs et convalescents afin d'obtenir une confirmation en laboratoire du diagnostic de FHV, et sur la recherche des contacts. L'enquête devra aussi établir l'origine de la flambée et les facteurs de risque, et faire suite aux rapports concernant des décès dus à la FHV et documenter la transmission secondaire. Un suivi actif des cas est en cours à Durba, ainsi qu'une campagne intense de sensibilisation de la population. Les systèmes de surveillance et d'alerte précoce dans la province vont être renforcés. En outre, une équipe d'écologistes³ a commencé le prélèvement d'échantillons sur des animaux aux fins d'études virologiques.

³ L'équipe d'écologistes est composée d'experts provenant du *National Institute for Virology* (Afrique du Sud) et du *Pest Infection Laboratory* (Danemark).

Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent

Réunions d'information technique au Siège de l'OMS

Le département Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent (CAH), qui comprend l'ancienne division de la santé et du développement de l'enfant et l'ancien programme pour la santé et le développement des adolescents, organise périodiquement des réunions d'information technique en anglais à l'intention de tous ceux qui souhaitent mieux connaître ses activités. Ces réunions permettent aux participants d'avoir un aperçu des dernières conceptions et méthodes du département en matière de planification et de gestion des programmes de santé dans les pays en développement, ainsi que des projets de recherche et de développement qu'il entreprend. Elles portent essentiellement sur la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) et sa stratégie, 1 après-midi étant réservé à des questions concernant la santé de l'adolescent. Chaque réunion aborde les questions ci-après:

Aperçu mondial

Historique, objectifs et évolution des stratégies de lutte contre les principales maladies de l'enfant, depuis les programmes de lutte propres à une maladie jusqu'à la PCIME; état d'avancement de la lutte contre les maladies diarrhéiques (LMD) et les infections respiratoires aiguës (IRA); progrès des mesures prises pour améliorer l'allaitement au sein; évolution de l'introduction de la PCIME dans les pays et résultats obtenus; objectifs prioritaires des activités de recherche et de développement visant à prévenir et à combattre les principales maladies de l'enfant et à promouvoir une croissance et un développement sains tant chez l'enfant que chez l'adolescent.

Appui technique aux pays

Planification/replanification

Orientation sur la PCIME, planification de l'introduction de la PCIME, notamment adaptation des principes directeurs et des matériels d'information; examen et replanification des activités de PCIME à l'aide des méthodes d'examen ciblé et d'examen succinct du programme.

Formation

Formation en cours d'emploi à la prise en charge des cas (dont le cours sur la PCIME à l'intention des agents de santé de première ligne et la formation aux conseils en allaitement au sein); formation préalable dans les facultés de médecine et les autres établissements assurant la formation de base des diverses professions de santé.

La PCIME dans la communauté

Elaboration et expérimentation de messages sur des questions fondamentales de santé, par le biais des études ethnographiques focalisées, des protocoles d'adaptation locale et des protocoles de

munication skills of health workers; training in the use of radio and other mass media to disseminate key health messages; improving the ability of families to care for sick children at home, including increased availability of affordable and appropriate drugs; promoting actions within communities to support key family practices, including improved nutrition and child development, and improved access to resources such as insecticide-treated bed nets, clean water, sanitation and transportation.

Supervision and monitoring

Follow-up after IMCI training; monitoring the quality of training and the performance of health workers after training.

Evaluation

Definition of IMCI indicators; description of household surveys and health facility surveys.

Research and development

Health systems practices and programme management methods

Update on development projects related to improving health worker performance, including IMCI training at first-level facilities, preservice training in IMCI, and the management of severely ill or malnourished children in referral facilities and in places where referral is a problem. Development work that aims to improve aspects of health systems related to IMCI, including health sector reform, IMCI planning and management, monitoring and evaluation, and increasing the availability and rational use of drugs needed for IMCI.

Overview of research projects under way or recently completed, including studies on vitamin A supplementation, antimicrobial resistance, and improving the management of persistent diarrhoea and severe malnutrition.

Family and community practices

Studies to assess careseeking practices, adherence to treatment advice and effectiveness of feeding recommendations; review of interventions to promote healthy growth and development; reviews related to the clinical aspects of breastfeeding management; development of materials and interventions to promote the psychosocial development of children and community-based interventions to improve child nutrition; development of a guide on using information about the community to improve communication with families.

Adolescent health and development

A global, historical overview of knowledge, research and tools for adolescent health and development using participatory methodologies to discover the meaning of adolescence; rationale for paying special attention to those aged 10-19 years and different perspectives of the health problems affecting them; special emphasis on programming for adolescent health and development including an exercise on youth-friendly health services.

compréhension maternelle; amélioration de la compétence des agents de santé en matière de communication; formation à l'utilisation de la radio et des autres médias pour la diffusion des messages sanitaires fondamentaux; amélioration de l'aptitude des familles à soigner les enfants malades à domicile, notamment en mettant à leur disposition les médicaments nécessaires à un prix abordable; encouragement des activités intracommunautaires visant à soutenir les pratiques familiales d'importance fondamentale, notamment pour une meilleure alimentation et un meilleur développement de l'enfant et un accès plus facile à certains moyens ou ressources tels que les moustiquaires imprégnées d'insecticide, l'approvisionnement en eau potable, l'assainissement et les transports.

Encadrement et surveillance

Suivi de la formation à la PCIME; surveillance de la qualité de la formation et du travail des agents de santé après la formation.

Evaluation

Définition des indicateurs de la PCIME; description des enquêtes dans les ménages et dans les établissements de soins.

Recherche et développement

Pratiques des systèmes de santé et méthodes de gestion des programmes

Le point sur les projets de développement destinés à améliorer le travail des agents de santé, notamment sur les différentes méthodes de formation à la PCIME, les différentes méthodes de formation préalable à la PCIME et la prise en charge des enfants gravement malades ou dénutris dans les services de recours et là où le transfert pose un problème. Travail de développement visant à améliorer les éléments des services de santé en rapport avec la PCIME, y compris la réforme du secteur de la santé, la planification, la gestion, la surveillance et l'évaluation de la PCIME, ainsi qu'à accroître la disponibilité et l'utilisation rationnelle des médicaments nécessaires à la PCIME.

Aperçu des projets de recherche en cours ou récemment achevés, notamment d'études sur la supplémentation en vitamine A, la résistance aux anti-infectieux et l'amélioration du traitement de la diarrhée persistante et de la malnutrition grave.

Pratiques familiales et communautaires

Etudes en vue de déterminer comment on vient consulter et d'évaluer l'observance des conseils thérapeutiques et l'efficacité des recommandations en matière d'alimentation; examen des aspects cliniques de la gestion de l'allaitement au sein; élaboration d'une documentation et mise au point d'interventions en vue de favoriser le développement psychosocial de l'enfant et interventions à vocation communautaire visant à améliorer la nutrition de l'enfant; mise au point d'un guide consacré aux moyens d'utiliser l'information dont on dispose sur la communauté pour améliorer la communication avec les familles.

Santé et développement de l'adolescent

Aperçu rétrospectif des connaissances, de la recherche et des moyens disponibles dans le domaine de la santé et du développement de l'adolescent dans l'ensemble du monde, en ayant recours à des méthodes participatives pour tenter de découvrir ce que signifie l'adolescence; justification de l'attention particulière accordée aux 10-19 ans et étude des différentes perspectives sous lesquelles se présentent les problèmes de santé qui les affectent; on insistera tout particulièrement sur la réalisation de programmes relatifs à la santé et au développement de l'adolescent, avec un exercice sur les services de santé adaptés aux jeunes.

CAH and other organizations

Collaboration with other WHO departments and programmes, with other United Nations agencies, and with bilateral and nongovernmental organizations – developing common strategies and working towards common goals.

Summary

Each of the topics listed above is the subject of a presentation and a group discussion. In addition, there is a short interactive orientation to the IMCI clinical guidelines for first-level health workers. Participants receive a reference file and are encouraged to meet CAH staff and participate actively in the discussions.

Briefing dates

The forthcoming schedule of CAH briefings until the end of 1999 is as follows:

- 21-25 June 1999
- 25-29 October 1999

WHO does not cover travel or other expenses connected with participation in technical briefings, but does not require any tuition fees. Letters of interest should be sent to WHO representatives in countries; or to WHO regional offices; or to CAH, WHO headquarters, 1211 Geneva 27, Switzerland (Facsimile: +41 22 791 4853, e-mail: grillonn@who.ch or baileyr@who.ch) at least 1 month prior to the briefing date.

New frontiers in the development of vaccines against enterotoxinogenic (ETEC) and enterohaemorrhagic (EHEC) *E. coli* infections

Part III¹

Quality control

The development of appropriate laboratory methods to characterize a vaccine with respect to its component antigens, safety, immunogenicity and potency are considered an essential prerequisite to the routine clinical use of any new vaccine. Approaches to the quality control of the various types of ETEC and EHEC candidate vaccines under development include tests on the starting materials, tests carried out during production and on intermediate materials, as well as tests on the final product. The validation of the ability of production methods to remove unwanted materials is important. When chemically or genetically inactivated toxins are involved, it is essential to ensure their inactivation and the absence of revision to toxicity of the product. Attenuated vaccines expressing heterologous antigens should be based on well characterized strains having genetically defined attenuating lesions. Production should be based on master and working seed strains. Conjugate vaccines would likely follow the same detailed physicochemical approaches to quality control applied to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines.

Characterization, standardization and control of vaccine preparations during development and clinical testing are key issues. A well defined candidate vaccine offers the best chance of success. When a Phase 3 clinical study

¹ Parts I and II appeared in No. 13, 1999, pp. 98-101 and No. 14, 1999, pp. 105-111, respectively.

CAH et autres organisations

Collaboration avec d'autres départements et programmes de l'OMS, avec d'autres institutions du système des Nations Unies ainsi qu'avec des organisations bilatérales et non gouvernementales – mise au point de stratégies communes et coopération en vue d'atteindre des buts communs.

Résumé

Chacun des thèmes évoqués plus haut fera l'objet d'un exposé et d'une discussion de groupe. Il y aura en plus une brève orientation interactive sur les principes directeurs de la PCIME dans le domaine clinique établis à l'intention des agents de santé de première ligne. Les participants, qui recevront un dossier d'information, sont invités à participer activement aux débats.

Date des réunions d'information

Le calendrier des prochaines réunions d'information de CAH jusqu'à la fin 1999 est le suivant:

- 21-25 juin 1999
- 25-29 octobre 1999

L'OMS ne prend pas à sa charge les frais de voyage ou autres dépenses liées à la participation aux réunions techniques, mais ne perçoit pas non plus de frais d'inscription. Les demandes d'inscription doivent être adressées aux représentants de l'OMS dans les pays, aux bureaux régionaux de l'OMS ou à CAH, Siège de l'OMS, 1211 Genève 27, Suisse (télécopie: +41 22 791 4853, courrier électronique: grillonn@who.ch ou baileyr@who.ch) au moins 1 mois avant la date d'ouverture de la réunion.

Nouveaux développements dans la mise au point de vaccins contre les infections à *E. coli* entérotoxigène (ETEC) et entérohémorragique (EHEC)

Partie III¹

Contrôle de la qualité

L'élaboration de méthodes de laboratoire appropriées, permettant de caractériser un vaccin (antigènes constitutifs, innocuité, immunogénicité et activité), est le préalable indispensable à l'utilisation clinique systématique de tout nouveau vaccin. Les approches en matière de contrôle de la qualité des divers types de vaccins candidats contre l'ETEC et l'EHEC actuellement mis au point comprennent des tests sur les matériels de départ, des tests en cours de production et sur des matériels intermédiaires, ainsi que des tests sur le produit final. La validation de la capacité qu'ont les méthodes de production d'éliminer les matériels indésirables est importante. Lorsqu'on a affaire à des toxines chimiquement ou génétiquement inactivées, il est indispensable de parvenir à une inactivation effective en l'absence de tout retour à la toxicité du produit. Les vaccins atténués exprimant des antigènes hétérologues doivent être préparés à partir de souches bien caractérisées porteuses de lésions génétiques bien définies qui en atténuent la virulence. La production doit se faire à partir de souches mères de semence et de souches de semence de travail. On pourrait suivre les mêmes approches physico-chimiques détaillées pour contrôler la qualité des vaccins conjugués que celles appliquées aux vaccins conjugués anti-*Haemophilus influenzae* de type b.

La caractérisation, la normalisation et le contrôle des préparations vaccinales en cours d'élaboration et pendant les tests cliniques sont des éléments importants. Un vaccin candidat bien caractérisé offre les meilleures garanties de succès. Lorsqu'une étude

¹ Les parties I et II ont paru dans le N° 13, 1999 pp. 98-101 et le N° 14, 1999, pp. 105-111, respectivement.

shows a preparation to be adequately protective, then the vaccine should subsequently be produced to the same specifications as the successful preparation. In the case of an inadequately defined product, it is never certain whether differences in protection or toxicity of different batches are due to unintentional variations in vaccine preparations used, suboptimal vaccination schedules, poorly designed trials or differences in the target population. It is expected that by Phase 3 clinical study stage, there would have been comprehensive analysis and characterization of the vaccine to establish specifications and consistency of production. A more limited series of tests selected from among those used to characterize the vaccine for licensing should be proposed for routine batch-control purposes. Careful attention should be given to the selection of such tests.

Strengthening regulatory capacity

There are a number of activities involved in the appropriate development of a vaccine product: these go from proof of principle, through the development process and all phases of clinical trials. Therefore it is important to assure that the final product will be suitable for international use from the point of view of safety, efficacy and consistency of production. It is important to have a competent national regulatory authority to ensure high-quality vaccines.

Traditionally, the vaccine development process has been done in countries that have strong regulatory oversight to ensure that it will ultimately be possible to license the vaccine. For "orphan" vaccines, although the same sequence for product development is used, the vaccine may not be developed from start to finish in a country that can ensure that these regulatory steps are in place. The public sector may have been involved in specific parts of the development process, and in running the Phase 3 trials. Because of limited or less profitable markets for these orphan products, there has recently been a tendency to work more with developing countries, as these countries will constitute the major market for the vaccine. But these are the very countries that may not be able to ensure the needed regulatory oversight.

Thus it is legitimate to ask what steps must be taken throughout the process to ensure that the vaccine will be available for global use:

- Will there be adequate regulatory involvement and documentation of the product destined for clinical studies?
- Will the final product be licensed in any other country besides that in which it was developed?
- How can the product resulting from R&D in one country be used or produced internationally if the critical steps in its development or testing were not followed?
- What regulatory and production steps must be taken to turn a given developing country technology into an internationally usable vaccine?
- What is the role of the regulatory agencies, including WHO?

There are 4 proposed approaches for WHO action, all of which should be followed in parallel:

- (1) Update WHO guidelines for clinical trials to take into account the special properties of vaccines.
- (2) Strengthen national regulatory authorities according to defined criteria and identify those that are functioning well.

clinique de phase 3 montre qu'une préparation confère une bonne protection, le vaccin doit ensuite être produit selon les mêmes spécifications que la préparation en question. Dans le cas d'un produit qui n'est pas suffisamment bien caractérisé, rien ne permet jamais de dire avec certitude que les différences observées dans le degré de protection conféré ou la toxicité des différents lots sont dues à des variations non intentionnelles des préparations vaccinales utilisées, à des calendriers de vaccination suboptimaux, à des essais mal conçus ou à des différences dans la population cible. Au stade des études cliniques de phase 3 on s'attend à ce qu'il y ait eu une analyse et une caractérisation complètes du vaccin, de façon à en établir les spécifications et à obtenir une uniformité de la production. Des séries de tests plus limités, choisis parmi ceux qui sont utilisés pour caractériser le vaccin aux fins d'une autorisation de mise sur le marché, doivent être proposées pour le contrôle de routine des lots. Un soin minutieux sera apporté au choix de ces tests.

Renforcement de la capacité de réglementation

La mise au point d'un produit vaccinal comporte un certain nombre d'activités: cela va de la justification de principe et passe par la mise au point et toutes les phases d'essais cliniques. Il est donc important de faire en sorte que le produit final convienne à un usage au plan international du point de vue de l'innocuité, de l'efficacité et de l'uniformité de la production. Pour cela, il est important de disposer d'une autorité de réglementation nationale compétente, chargée de garantir la qualité des vaccins.

Traditionnellement, la mise au point des vaccins s'est faite dans les pays qui disposent d'un système strict de contrôle réglementaire, permettant de faire en sorte que le vaccin puisse être en fin de compte autorisé sur le marché. Pour les vaccins «orphelins», si l'on utilise la même séquence de développement des produits, il est possible que leur développement ne soit pas effectué du début à la fin dans un pays qui peut garantir l'existence de ces mesures de contrôle. Le secteur public participe parfois à certaines étapes précises du processus d'élaboration et à la conduite des essais de phase 3. Parce que les marchés qui s'ouvrent à ces produits orphelins sont plus limités ou moins rémunérateurs, on a observé récemment une tendance à travailler davantage avec les pays en développement, puisque ce sont eux qui constituent le principal marché de ces vaccins. Mais ce sont précisément ces pays qui ne sont parfois pas en mesure de garantir le contrôle réglementaire nécessaire.

Il est donc légitime de se demander quelles sont les mesures à prendre dans l'ensemble du processus de développement pour faire en sorte que le vaccin soit utilisable partout dans le monde:

- Y aura-t-il un contrôle réglementaire et une documentation suffisants pour le produit destiné aux études cliniques?
- Le produit final sera-t-il autorisé dans d'autres pays que celui dans lequel il a été mis au point?
- Comment un produit, issu de la recherche et du développement dans un pays, pourra-t-il être employé ou produit à l'échelle internationale si les étapes critiques de sa mise au point ou des tests qu'il doit subir n'ont pas été respectées?
- Quelles sont les mesures réglementaires et les décisions de production qu'il faut prendre pour faire de la technologie vaccinale d'un pays en développement donné un outil de production international?
- Quel est le rôle des organismes de réglementation, notamment de l'OMS?

Quatre approches ont été proposées pour mener l'action de l'OMS, qui toutes doivent être menées en parallèle:

- 1) Mettre à jour les directives OMS relatives aux essais cliniques pour tenir compte des propriétés particulières des vaccins.
- 2) Renforcer les autorités de réglementation nationales conformément à des critères précis, et recenser celles qui fonctionnent bien.

- (3) Promote viability of local vaccine producers to ensure that they have the needed infrastructure and capacity to do technology development well.
- (4) Facilitate access to patent-protected technologies in ways that encourage collaboration among viable manufacturers working according to good manufacturing practices.

Conclusions

Especially in situations in which WHO and other public sector organizations intervene in vaccine development activities in countries lacking strong regulatory oversight capabilities, there is a responsibility to ensure that the vaccines resulting from this process will meet international standards of safety, efficacy and consistency. The 4 approaches outlined above can improve the infrastructure in countries to enable them to better achieve this level of regulatory ability, and can help identify potential candidate countries where product development activities can be supported.

(Additional information is available upon request from the WHO vaccine and development unit (tel: +41 22 791 26 98; e-mail: ivanoffb@who.ch).)

Influenza

Australia (10 May 1999).¹ Early sporadic influenza A activity started in late February in the northern and southern parts of the country. During March and April, small numbers of sporadic cases of influenza B have also been diagnosed.

Chile (7 May 1999).² An isolate of influenza A(H3N2) virus was reported, an A/Sydney/05/97-like strain, in Santiago metropolitan region. Cases of influenza A and B were also diagnosed by serology in March and April.

New Zealand (12 May 1999). A total of 118 consultations for influenza-like illness were reported from 63 general practices in 16 of 24 health districts, with weekly consultation of 57.3 per 100 000 patient population. Two cases of influenza A from Auckland were confirmed by immunofluorescence.

Other reports. As of the last week of April, sporadic cases of influenza A and B continued to be reported at pre-seasonal level in Slovakia,³ the United Kingdom⁴ and the United States.⁵

¹ See No. 15, 1999, p. 119.

² See No. 11, 1999, p. 87.

³ See No. 13, 1999, p. 102.

⁴ See No. 12, 1999, p. 94.

⁵ See No. 16, 1999, p. 128.

Outbreak news

Cholera, Nigeria. An outbreak of cholera which started in late March has been reported in Kano municipal local government area (LGA), Kano State. The outbreak was traced to the interruption of the domestic water supply for some days which forced people to use any water available. A total of 815 cases with 28 deaths had been recorded up to 6 May. The outbreak has now spread to Tofa LGA where 182 cases with 19 deaths were recorded over 2 weeks beginning in late April. Control measures have been taken including management and isolation of affected patients, intensification of health education and chlorina-

- 3) Promouvoir la viabilité des producteurs de vaccins locaux pour faire en sorte qu'ils disposent des infrastructures et de la capacité nécessaires pour assurer un bon développement technique.
- 4) Faciliter l'accès aux techniques protégées par des brevets de façon à encourager la collaboration entre fabricants se conformant aux bonnes pratiques de fabrication.

Conclusions

Dans les situations où l'OMS et d'autres organisations du secteur public interviennent dans les activités de mise au point des vaccins dans des pays dépourvus de la couverture réglementaire nécessaire, leur responsabilité est de garantir que les vaccins issus de ces activités satisferont aux normes internationales d'innocuité, d'efficacité et d'uniformité. Les 4 approches mentionnées plus haut peuvent permettre d'améliorer l'infrastructure des pays de façon qu'ils parviennent à ce niveau de capacité réglementaire et peut-être d'identifier des pays candidats potentiels où ces activités de développement des produits peuvent être soutenues.

(Pour de plus amples informations, s'adresser à l'unité OMS pour la recherche et le développement en matière de vaccins, (tél.: +41 22 791 26 98; e-mail: ivanoffb@who.ch).)

Grippe

Australie (10 mai 1999).¹ Une activité grippale précoce de type A a débuté fin février dans les parties septentrionale et méridionale du pays. Pendant les mois de mars et avril, quelques cas de grippe B ont aussi été détectés.

Chili (7 mai 1999).² Un isolement de virus grippal A(H3N2) a été signalé, de souche analogue à A/Sydney/05/97, dans la région métropolitaine de Santiago. Des cas de grippe A et B ont aussi été détectés sérologiquement en mars et avril.

Nouvelle-Zélande (12 mai 1999). Un total de 118 consultations pour syndromes grippaux a été signalé par 63 médecins généralistes dans 16 des 24 districts sanitaires, avec une consultation hebdomadaire de 57,3 pour 100 000 patients. Deux cas de grippe A ont été confirmés à Auckland par immunofluorescence.

Autres rapports. A la dernière semaine d'avril, des cas sporadiques de grippe A et B étaient encore signalés à des niveaux pré-saisonniers en Slovaquie,³ au Royaume-Uni⁴ et aux Etats-Unis d'Amérique.⁵

¹ Voir N° 15, 1999, p. 119.

² Voir N° 11, 1999, p. 87.

³ Voir N° 13, 1999, p. 102.

⁴ Voir N° 12, 1999, p. 94.

⁵ Voir N° 16, 1999, p. 128.

Le point sur les épidémies

Choléra, Nigéria. Une flambée de choléra qui a débuté fin mars a été signalée dans la zone locale de gouvernement (LGA) de la municipalité de Kano, Etat de Kano. La flambée a eu lieu suite à l'interruption de l'approvisionnement en eau domestique pendant quelques jours qui a obligé les habitants à utiliser l'eau disponible. Un total de 815 cas dont 28 décès a été enregistré jusqu'au 6 mai. La flambée s'est maintenant étendue à la LGA de Tofa, où 182 cas dont 19 décès ont été enregistrés sur une période de 2 semaines à partir de fin avril. Des mesures de lutte ont été mises en œuvre, dont la gestion et l'isolement des malades, l'intensification de l'éducation sanitaire et le traitement par le chlore de tous les puits

tion of all wells in affected communities. WHO has provided technical support during the investigation and management of the outbreak as well as emergency health kits.

Cholera outbreaks also occurred recently in Adamawa State (76 cases, 18 deaths) and in Edo State (49 cases, 24 deaths). The outbreak in Adamawa State is now under control and no new cases have been reported in May. In Edo State technical assistance and transportation for the investigative team was supplied by WHO, but the lack of basic drugs and supplies for treating patients led to the high case-fatality rate. *Médecins sans frontières* (Netherlands) has set up a temporary treatment centre and 6 centres for oral rehydration and is currently organizing a broad health education campaign and training local district health personnel.

Meningococcal disease, Sudan.¹ To date, 22 000 cases and 1 600 deaths have been notified in 19 States. A total of 10.7 million doses of meningococcal vaccine have been distributed in the affected areas, where vaccination campaigns are proceeding. In addition other elements of epidemic intervention are being carried out, e.g. improved case management, social mobilization and public health information. The surveillance system and laboratory services are also being reinforced. Epidemic management is ensured by a national task force led by the Federal Ministry of Health, and including the local members of the executive subgroup of the International Coordinating Group on Vaccine Provision for Epidemic Meningitis Control (ICG).²

Yellow fever, Bolivia (update).³ Cases of sylvatic yellow fever are still occurring, bringing the total number of confirmed cases for 1999 to 53 with 21 deaths (case-fatality rate, 39.6%). All the cases occurred in the department of Santa Cruz. A majority have been in males (75.5%) and in persons aged >15 years (76.9%). No cases have been reported in children <1 year. Mass yellow fever vaccination campaigns have been carried out in the 2 municipalities that have been most affected – Cabezas and Postrevilla – achieving coverage rates of 93% and 97% respectively. The last case identified occurred on 15 April. The goal of the Ministry of Health is to vaccinate 100% of the population in the endemic yellow fever zones this year.

Yellow fever, Brazil (update).³ For 1999, the total number of confirmed sylvatic yellow fever cases has reached 18, with 3 deaths (case-fatality rate, 16.7%). The distribution of the cases by age group has been: 50% in those aged >15 years; 44.4% in children aged 1-15 years; and 5.6% (representing 1 case) in the age group <1 year. Most of the cases have occurred in males (72.2%). The outbreak appears to be concentrated in 2 municipalities – Afuá and Breves, in Pará State. Reports show that many of the cases from Afuá were identified through active surveillance and serological surveys after a death due to yellow fever occurred in February.

Although a vaccination campaign carried out in Afuá achieved 100% coverage, cases continue to occur due to the migration to the area of unimmunized people seeking work, primarily harvesting heart of palm. In the process of harvesting the trees, the habitat of the mosquitos is disrupted and contact occurs with humans (including unimmunized young children).

¹ See No. 11, 1999, p. 87.

² WHO, UNICEF, IFRC and MSF.

³ See No. 12, 1999, p. 94.

dans les communautés touchées. L'OMS a fourni un soutien technique pendant l'enquête et la gestion de la flambée, ainsi que du matériel sanitaire d'urgence.

Des flambées de choléra se sont aussi produites récemment dans l'Etat d'Adamawa (76 cas, 18 décès) et dans l'Etat d'Edo (49 cas, 24 décès). La flambée dans l'Etat d'Adamawa est désormais sous contrôle et aucun nouveau cas n'a été signalé en mai. Dans l'Etat d'Edo, l'OMS a fourni une assistance technique et des moyens de transport pour l'équipe de recherche, mais le manque de médicaments de base et de fournitures pour le traitement des malades a eu pour résultat un fort taux de létalité. Médecins sans frontières (Pays-Bas) a établi un centre de traitement temporaire et 6 centres de réhydratation orale, et organise actuellement une vaste campagne d'éducation sanitaire et une formation pour les personnels de santé locaux.

Méningococcie, Soudan.¹ A ce jour, 22 000 cas dont 1 600 décès ont été signalés dans 19 Etats. Un total de 10,7 millions de doses de vaccin antiméningococcique a été distribué dans les zones touchées, où des campagnes de vaccination sont en cours. De plus, d'autres éléments d'intervention épidémique ont été mis en œuvre, par exemple une gestion des cas améliorée, une mobilisation sociale et une information sanitaire de la population. Le système de surveillance et les services de laboratoire sont aussi renforcés. La gestion de l'épidémie est assurée par un groupe national sous la direction du Ministère fédéral de la santé, et comprenant les membres locaux du sous-groupe exécutif du Groupe international de coordination pour l'approvisionnement en vaccin antiméningococcique (GIC).²

Fièvre jaune, Bolivie (mise à jour).³ Des cas de fièvre jaune sylvatique continuent de se produire, le total des cas confirmés pour 1999 se montant à 53 dont 21 décès (taux de létalité, 39,6%). Tous les cas se sont produits dans le département de Santa Cruz. La majorité ont été chez des hommes (75,5%) et parmi ceux âgés de >15 ans (76,9%). Aucun cas n'a été signalé parmi les enfants âgés de <1 an. Des campagnes de vaccination anti-amarielle de masse ont été exécutées dans les 2 municipalités les plus touchées – Cabezas et Postrevilla – atteignant des taux de couverture de 93% et 97%, respectivement. Le dernier cas identifié s'est produit le 15 avril. L'objectif du Ministère de la santé est de vacciner dans le courant de l'année 100% de la population dans les zones endémiques pour la fièvre jaune.

Fièvre jaune, Brésil (mise à jour).³ Pour 1999, le total des cas confirmés de fièvre jaune sylvatique a atteint 18, dont 3 décès (taux de létalité, 16,7%). La répartition des cas par groupe d'âge était de: 50% chez ceux âgés de >15 ans; 44,4% chez les enfants âgés de 1-15 ans; et 5,6% (représentant 1 cas) dans le groupe d'âge <1 an. La majorité des cas s'est produite chez des hommes (72,2%). La flambée semble concentrée dans 2 municipalités – Afuá et Breves, dans l'Etat de Pará. Les rapports indiquent que de nombreux cas à Afuá ont été identifiés grâce à la surveillance active et aux études sérologiques menées suite à un décès causé par la fièvre jaune en février.

Bien qu'une campagne de vaccination à Afuá ait atteint une couverture de 100%, des cas continuent de se produire suite à la migration vers la zone de personnes non-immunes en quête de travail, surtout dans la récolte de cœurs de palmier. Le procédé de récolte perturbe l'habitat des moustiques et un contact a lieu avec les humains (y compris des jeunes enfants non-immuns).

¹ Voir N° 11, 1999, p. 87.

² OMS, UNICEF, FICR et MSF.

³ Voir N° 12, 1999, p. 94.

<p>Yellow fever, Colombia. To date in 1999, the total number of confirmed sylvatic cases is 2 and both cases were fatal. These 2 cases were in males aged 17 and 21 years, and occurred in the departments of Caqueta and Meta. No cases have been reported since January.</p> <p>Yellow fever, Peru. The first confirmed case of sylvatic yellow fever for 1999 was reported in a 25-year-old male from the department of Loreto, Amazon region, who died on 7 April. In response to this case, mass yellow fever vaccination was initiated in the area. Other cases have occurred in: San Martín department, in the districts of Alonso de Alvarado, Jepelacio and Moyobamba (26 cases); Ayacucho department in the province of La Mar, district of Anco y Santa Rosa (12 cases); Huanuco department (5 cases); and Junín department (5 cases). Of these, a total of 13 cases have been confirmed to date.</p>	<p>Fièvre jaune, Colombie. A ce jour pour 1999, le total des cas de fièvre jaune sylvatique confirmés s'élève à 2, les 2 mortels. Ces 2 cas se sont produits chez des hommes âgés de 17 et 21 ans, dans les départements de Caqueta et Meta. Aucun cas n'a été signalé depuis janvier.</p> <p>Fièvre jaune, Pérou. Le premier cas confirmé de fièvre jaune sylvatique pour 1999 a été notifié chez un homme de 25 ans, du département de Loreto, dans la région de l'Amazonie, qui est décédé le 7 avril. Suite à ce cas, une vaccination anti-amarile de masse a été mise en œuvre dans la zone. D'autres cas se sont produits dans les départements de: San Martín, districts d'Alonso de Alvarado, Jepelacio et Moyobamba (26 cas); Ayacucho dans la province de La Mar, district d'Anco y Santa Rosa (12 cas); Huanuco (5 cas); et Junín (5 cas). Parmi ces cas, un total de 13 ont été confirmés à ce jour.</p>
--	--

<p>Health administrations are reminded that under the provisions of Article 3 of the International Health Regulations they should notify the Organization within 24 hours of being informed that the first case of a disease subject to the Regulations has occurred in their territory. The infected area should be notified within the subsequent 24 hours if not already communicated.</p>	<p>Il est rappelé aux administrations sanitaires qu'aux termes de l'article 3 du Règlement sanitaire international elles doivent adresser une notification à l'Organisation dans les 24 heures, dès qu'elles sont informées qu'un premier cas d'une maladie soumise au Règlement a été signalé dans une zone de leur ressort. Dans les 24 heures qui suivent, elles adressent notification de la zone infectée si elle n'a pas encore été communiquée.</p>
---	--

DISEASES SUBJECT TO THE REGULATIONS MALADIES SOUMISES AU RÈGLEMENT

<p>Notifications received from 14 to 20 May 1999</p> <p>C – cases, D – deaths, ... – data not yet received, i – imported, r – revised, s – suspect</p> <table border="1"> <tr> <td>Cholera • Choléra</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Africa • Afrique</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Madagascar</td> <td>C</td> <td>D</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>6-12.V</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>657</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Zambia – Zambie</td> <td></td> <td>25.II-31.III</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>7 104</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>Asia • Asie</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hong Kong Special Administrative Region of China</td> <td>C</td> <td>D</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine</td> <td></td> <td>12.V</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1i</td> <td>0</td> </tr> </table>	Cholera • Choléra				Africa • Afrique				Madagascar	C	D				6-12.V				657	13	Zambia – Zambie		25.II-31.III				7 104	115	Asia • Asie				Hong Kong Special Administrative Region of China	C	D		Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine		12.V								1i	0	<p>Notifications reçues du 14 au 20 mai 1999</p> <p>C – cas, D – décès, ... – données non encore disponibles, i – importé, r – révisé, s – suspect</p> <table border="1"> <tr> <td>Japan – Japon</td> <td>4.I-25.III</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>10i</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Malaysia – Malaisie</td> <td>1-31.III</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>101</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Philippines</td> <td>1.I-31.III</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>40</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Viet Nam</td> <td>1.I-31.III</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>166</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yellow fever • Fièvre jaune</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Americas • Amériques</td> <td></td> <td>C</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>Bolivia¹ – Bolivie¹</td> <td></td> <td>11.II-15.IV</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Santa Cruz Department</td> <td></td> <td>10</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Brazil¹ – Brésil¹</td> <td></td> <td>14.II-30.IV</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pará State</td> <td></td> <td>13</td> <td>2</td> </tr> </table>	Japan – Japon	4.I-25.III				10i	0		Malaysia – Malaisie	1-31.III				101	0		Philippines	1.I-31.III				40	0		Viet Nam	1.I-31.III				166	0		Yellow fever • Fièvre jaune				Americas • Amériques		C	D	Bolivia ¹ – Bolivie ¹		11.II-15.IV		Santa Cruz Department		10	6	Brazil ¹ – Brésil ¹		14.II-30.IV		Pará State		13	2
Cholera • Choléra																																																																																																									
Africa • Afrique																																																																																																									
Madagascar	C	D																																																																																																							
		6-12.V																																																																																																							
		657	13																																																																																																						
Zambia – Zambie		25.II-31.III																																																																																																							
		7 104	115																																																																																																						
Asia • Asie																																																																																																									
Hong Kong Special Administrative Region of China	C	D																																																																																																							
Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine		12.V																																																																																																							
		1i	0																																																																																																						
Japan – Japon	4.I-25.III																																																																																																								
	10i	0																																																																																																							
Malaysia – Malaisie	1-31.III																																																																																																								
	101	0																																																																																																							
Philippines	1.I-31.III																																																																																																								
	40	0																																																																																																							
Viet Nam	1.I-31.III																																																																																																								
	166	0																																																																																																							
Yellow fever • Fièvre jaune																																																																																																									
Americas • Amériques		C	D																																																																																																						
Bolivia ¹ – Bolivie ¹		11.II-15.IV																																																																																																							
Santa Cruz Department		10	6																																																																																																						
Brazil ¹ – Brésil ¹		14.II-30.IV																																																																																																							
Pará State		13	2																																																																																																						

<p>Newly infected areas as at 20 May 1999</p> <p>For criteria used in compiling this list, see No. 13, 1999, p. 104.</p>	<p>Zones nouvellement infectées au 20 mai 1999</p> <p>Les critères appliqués pour la compilation de cette liste sont publiés dans le N° 13, 1999, p. 104.</p>
<p>Yellow fever • Fièvre jaune</p> <p>Americas • Amériques</p> <p>Peru – Pérou</p> <p>Ayacucho Department La Mar Province Anco y Santa Rosa District</p>	<p>San Martín Department San Martín Province Alonso de Alvarado District Jepelacio District Moyamba District</p>

<p>WWW access: http://www.who.int/wer E-Mail: send message subscribe wer-reh to majordomo@who.int Telex: 415416 Fax: (41-22) 791 41 98 Price of the <i>Weekly epidemiological record</i> Annual subscription Sw. fr. 230.–</p>	<p>Accès WWW: http://www.who.int/wer Courrier électronique: envoyer message subscribe wer-reh à majordomo@who.int Télex: 415416 Fax: (41-22) 791 41 98 Prix du <i>Relevé épidémiologique hebdomadaire</i> Abonnement annuel Fr. s. 230.–</p>
---	---