

# Weekly epidemiological record

## Relevé épidémiologique hebdomadaire

16 JULY 2004, 79th YEAR / 16 JUILLET 2004, 79<sup>e</sup> ANNÉE

No. 29, 2004, 79, 265–272

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

### Contents

- 265 Avian influenza – Current evaluation of risks to humans from H5N1 following recent reports
- 269 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 10–11 June 2004
- 272 Influenza
- 272 Corrigendum
- 272 International Health Regulations

### Sommaire

- 265 Grippe aviaire – Le point sur les risques de transmission du H5N1 à l'homme suite aux rapports récents
- 269 Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 10-11 juin 2004
- 272 Grippe
- 272 Rectificatif
- 272 Règlement sanitaire international

### Avian influenza – Current evaluation of risks to humans from H5N1 following recent reports

In the past three weeks, avian influenza appears to have re-emerged in poultry in several countries in Asia. These outbreaks could either be new outbreaks of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus, or a continuation of the outbreaks first reported earlier in the year.<sup>1</sup> These events, in addition to two new research reports – about the virus becoming increasingly pathogenic and more widespread in birds in the region – fuel the World Health Organization's concern about the threat that the virus poses to human health.

Avian influenza is an infectious disease of birds caused by type A strains of the influenza virus. Symptoms in birds range from mild illness to a highly contagious and rapidly fatal disease. The latter is known as “highly pathogenic avian influenza”. This form is characterized by sudden onset, severe illness, and rapid death, with a mortality that can approach 100%.

The quarantining of infected farms and destruction of infected or potentially exposed flocks are standard control measures aimed at preventing spread to other farms and eventual establishment of the virus in a country's poultry population. Apart from being highly contagious, avian influenza viruses are readily transmitted from farm to farm by mechanical means, such as by contaminated equipment, vehicles, feed, cages, or clothing. Highly pathogenic viruses can survive for long periods in the environment, especially when tempera-

### Grippe aviaire – Le point sur les risques de transmission du H5N1 à l'homme suite aux rapports récents

Au cours de ces trois dernières semaines, la grippe aviaire semble être réapparue dans des exploitations avicoles de plusieurs pays d'Asie. Ces flambées pourraient être de nouvelles flambées de virus grippal aviaire A(H5N1) hautement pathogène, ou s'inscrire dans la suite des flambées signalées pour la première fois il y a quelques mois.<sup>1</sup> Ces événements, auxquels viennent s'ajouter deux nouveaux rapports de recherche indiquant que ce virus est de plus en plus pathogène et très répandu chez les oiseaux de la région, alimentent les inquiétudes de l'Organisation mondiale de la Santé concernant la menace que représente ce virus pour la santé de l'homme.

La grippe aviaire, provoquée par une souche A du virus grippal, est une maladie infectieuse affectant les oiseaux. Elle peut avoir des symptômes très variés chez les oiseaux, allant d'une forme bénigne à une maladie très contagieuse et rapidement mortelle qui provoque de graves épidémies. On parle alors de grippe aviaire hautement pathogène, qui se caractérise par une apparition brutale, de graves symptômes et une évolution rapide vers la mort, le taux de mortalité pouvant avoisiner les 100%.

La mise en quarantaine des élevages contaminés et la destruction des volailles infectées ou potentiellement exposées sont les mesures classiques de lutte qui visent à éviter la propagation à d'autres fermes et l'installation du virus dans les populations de volailles d'un pays. En dehors de leur forte contagiosité, les virus grippaux aviaires se transmettent facilement d'une ferme à l'autre par des moyens mécaniques: matériel, véhicules, aliments, cages ou vêtements contaminés. Les virus hautement pathogènes peuvent survivre longtemps dans l'environnement, notamment si la température est basse. Des

**WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

5.500 7.2004

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

<sup>1</sup> See No. 21, 2004, pp. 203–204<sup>1</sup> Voir N° 21, 2004, pp. 203–204.

tures are low. Stringent sanitary measures on farms can, however, confer some degree of protection.

In the absence of prompt control measures backed by good surveillance, epidemics can last for years. For example, an epidemic of H5N2 avian influenza, that began in Mexico in 1992 started with low pathogenicity, evolved to the highly fatal form, and was not controlled until 1995.

### **A constantly mutating virus**

All type A influenza viruses are genetically labile. This results in constant, permanent and usually small changes in the antigenic composition of influenza A viruses, known as antigenic "drift".

This tendency necessitates annual adjustments in the composition of influenza vaccines.

Influenza viruses have a second characteristic of great public health concern: influenza A viruses can swap or "reassort" genetic materials and merge. This process, known as antigenic "shift", results in a novel subtype different from both parent viruses. As populations will have no immunity to the new subtype, and as no existing vaccines can confer protection, antigenic shift has historically resulted in highly lethal pandemics.

### **Human infection with avian influenza viruses: a timeline**

Avian influenza viruses do not normally infect species other than birds and pigs. The first documented infection of humans with an avian influenza virus occurred in Hong Kong, Special Administrative Region of China (SAR) in 1997, when the H5N1 strain caused severe respiratory disease in 18 humans, of whom 6 died. The infection of humans coincided with an epidemic of highly pathogenic avian influenza, caused by the same strain, in Hong Kong's poultry population. Rapid destruction – within three days – of the entire poultry population, estimated at around 1.5 million birds, reduced opportunities for further direct transmission to humans, and may have averted a pandemic.

That event alarmed public health authorities, as it marked the first time that an avian influenza virus was transmitted directly to humans and caused severe illness with high mortality. Alarm mounted again in February 2003, when an outbreak of H5N1 avian influenza in Hong Kong SAR caused 2 cases and 1 death in members of a family who had recently travelled to southern China. Another child in the family died during that visit, but the cause of death is not known.

Two other avian influenza viruses have recently caused illness in humans. An outbreak of highly pathogenic H7N7 avian influenza, which began in the Netherlands in February 2003, caused the death of one veterinarian two months later, and mild illness in 83 other persons. Mild cases of avian influenza H9N2 in children occurred in Hong Kong SAR in 1999 (two cases) and in mid-December 2003 (one case). H9N2 is not highly pathogenic in birds.

The most recent cause for alarm occurred in January 2004, when laboratory tests confirmed the presence of H5N1 avian influenza virus in human cases of severe respiratory disease in the northern part of Viet Nam.

mesures sanitaires rigoureuses appliquées aux fermes peuvent néanmoins assurer une certaine protection.

Si des mesures de lutte ne sont pas prises rapidement en s'appuyant sur une surveillance de qualité, les épidémies peuvent durer pendant des années. Une épidémie de virus H5N2 a ainsi commencé au Mexique en 1992. Faiblement pathogène au départ, elle a évolué vers une forme entraînant une mortalité élevée et n'a pas été endiguée avant 1995.

### **Un virus en mutation constante**

Tous les virus grippaux de type A sont génétiquement instables. Il en résulte que leur composition génétique change. On appelle «glissement» antigénique ces modifications constantes, permanentes et en général mineures des virus grippaux A.

Cette tendance oblige à ajuster chaque année la composition des vaccins antigrippaux.

Les virus grippaux présentent une seconde caractéristique très préoccupante pour la santé publique: les virus A peuvent échanger, c'est-à-dire «réassortir» leur matériel génétique et fusionner. Ce processus entraîne une «variation antigénique majeure» qui aboutit à la création d'un nouveau sous-type, différent des deux virus dont il est issu. Comme les populations n'ont aucune immunité contre ce nouveau sous-type et qu'aucun vaccin ne permet de s'en protéger, ces variations antigéniques majeures ont entraîné dans le passé l'apparition de pandémies avec une mortalité élevée.

### **Historique des infections humaines par des virus grippaux aviaires**

Les virus aviaires n'infectent pas normalement d'autres espèces que les oiseaux et les porcs. Le premier cas documenté d'infection humaine s'est produit à Hong Kong, Région administrative spéciale de la Chine (RAS), en 1997, lorsqu'une souche H5N1 a provoqué une affection respiratoire sévère chez 18 personnes et la mort de 6 d'entre elles. Cette infection a coïncidé avec une épidémie de grippe aviaire hautement pathogène, provoquée par la même souche, affectant les volailles de Hong Kong. L'abattage rapide – en trois jours – de toutes les volailles, soit environ un million et demi d'oiseaux selon les estimations, a diminué les possibilités de nouvelles transmissions directes à l'homme et pourrait avoir permis d'éviter une pandémie.

Cet événement a alarmé les autorités sanitaires: c'était en effet la première fois qu'un virus grippal aviaire se transmettait directement à l'être humain et provoquait une maladie grave avec une mortalité élevée. Ces inquiétudes se sont ravivées en février 2003, lorsqu'une flambée de virus aviaire H5N1 à Hong Kong RAS a entraîné deux cas et un décès dans une famille qui s'était récemment rendue en Chine du sud. Un autre enfant de la famille est mort au cours de cette visite, mais la cause du décès est inconnue.

Deux autres virus aviaires ont récemment entraîné des maladies chez l'homme. Une flambée de grippe aviaire H7N7 hautement pathogène a démarré aux Pays-Bas en février 2003. Elle a provoqué deux mois plus tard la mort d'un vétérinaire et s'est manifestée par une forme bénigne chez 83 personnes. Des cas bénins de grippe aviaire H9N2 se sont produits chez des enfants de Hong Kong RAS en 1999 (deux cas) et à la mi-décembre 2003 (un cas). H9N2 n'est pas hautement pathogène pour l'oiseau.

C'est en janvier 2004 qu'a eu lieu l'alerte la plus récente, lorsque des analyses de laboratoire ont confirmé la présence d'un virus aviaire H5N1 chez des personnes souffrant d'affection respiratoire sévère dans le nord du Viet Nam.

## Why H5N1 is of particular concern

Of the 15 avian influenza virus subtypes, H5N1 is of particular concern for several reasons. It mutates rapidly and has a known propensity to acquire genes from viruses infecting other animal species. Its ability to cause severe disease in humans has now been documented on two occasions. In addition, laboratory studies have demonstrated that isolates of this virus have a high pathogenicity and can cause severe disease in humans. Birds that survive infection excrete virus for at least 10 days, orally and in faeces, thus facilitating further spread at live poultry markets and by migratory birds.

The epidemic of highly pathogenic avian influenza caused by H5N1, which began in mid-December 2003 in the Republic of Korea and is now being seen in other Asian countries, is therefore of particular public health concern. H5N1 variants demonstrated a capacity to directly infect humans in 1997, and have done so again in Viet Nam in January 2004. The spread of infection in birds increases the opportunities for direct infection of humans. If more humans become infected over time, the likelihood also increases that humans, if concurrently infected with human and avian influenza strains, could serve as the "mixing vessel" for the emergence of a novel subtype with sufficient human genes to be easily transmitted from person to person. Such an event would mark the start of an influenza pandemic.

Today, two research reports have added to our understanding of this virus. First, members of China's Ministry of Agriculture and their colleagues reported two weeks ago in *Proceedings of the National Academy of Sciences* that the virus appears to be widespread in domestic ducks in southern China. Further, the scientists found that the virus is causing increasingly severe disease in a mammalian model; however, the trials were done in mice and may not have a direct implication for humans.

A second report, published a week later in *Nature*, indicates that domestic and wild birds in the region may have contributed to the increasing spread of the virus and suggests that the virus is gaining a stronger foothold in the region. These observations suggest that control of the virus may be even more difficult than was thought in the spring.

Effective risk management tools exist to control outbreaks of influenza A(H5N1) when they are detected in poultry operations. An immediate priority is to halt further spread of epidemics in poultry populations to reduce opportunities for human exposure to the virus. Vaccination of persons at high risk of exposure to infected poultry, using vaccines effective against currently circulating human influenza strains, can reduce the likelihood of co-infection of humans with avian and influenza strains, and thus reduce the risk that genes will be exchanged. Workers involved in the culling of poultry flocks must be protected against infection by proper clothing and equipment, and should be given antiviral drugs as a prophylactic measure.

China, for example, was quick to employ these tools two weeks ago when an outbreak was discovered in Anhui province. While this approach can still take months or even years to contain the virus completely, these methods have been effective in the past.

## Pourquoi le H5N1 est-il aussi inquiétant?

Sur les 15 sous-types de virus grippal aviaire, le H5N1 est le plus inquiétant pour plusieurs raisons. Il mute rapidement et il a une propension avérée à acquérir les gènes des virus infectant d'autres espèces. On a établi à deux occasions sa capacité à provoquer chez l'homme de graves infections. En plus, les études de laboratoire ont démontré que les isolats de ce virus sont hautement pathogènes et peuvent être à l'origine de graves maladies chez l'homme. Les oiseaux qui survivent à cette infection, excrètent le virus pendant 10 jours au moins, par voie orale et dans les fèces, ce qui facilite sa propagation sur les marchés de volailles vivantes et par les oiseaux migrateurs.

L'épidémie de grippe aviaire hautement pathogène due au virus H5N1 qui a commencé à la mi-décembre 2003 en République de Corée et que l'on observe désormais dans d'autres pays asiatiques, suscite donc des inquiétudes particulièrement vives pour la santé publique. Les variants de H5N1 ont montré leur capacité à infecter directement l'homme en 1997 et ont récidivé au Viet Nam en janvier 2004. La propagation de l'infection chez les oiseaux augmente les possibilités d'infection directe de l'homme. Si le nombre des cas d'infection humaine augmente dans le temps, la probabilité s'accroît aussi que des personnes, infectées simultanément par des souches humaines et aviaires, servent de «creuset» pour l'apparition d'un nouveau sous-type ayant suffisamment de gènes provenant du virus humain pour avoir la possibilité de se transmettre facilement d'une personne à l'autre. Cela marquerait alors le début d'une pandémie.

Aujourd'hui, deux rapports de recherche nous ont permis de mieux comprendre ce virus. Tout d'abord, des membres du Ministère chinois de l'Agriculture et leurs collègues ont signalé il y a deux semaines dans le *Compte rendu de l'Académie nationale des Sciences*, que ce virus semblait être très répandu chez les canards domestiques du sud de la Chine. Par ailleurs, les scientifiques se sont aperçus qu'il causait une maladie de plus en plus grave chez le modèle mammalien. Toutefois, les essais dont il s'agit ont été réalisés chez la souris et ne sont peut-être pas directement transposables à l'homme.

Un deuxième rapport a été publié une semaine plus tard par *Nature*, indiquant que les oiseaux domestiques et sauvages de la région ont peut-être contribué à accroître la propagation de ce virus, laissant à penser que ce dernier est en train de s'implanter durablement dans la région. Ces observations portent à croire qu'il va peut-être être plus difficile de lutter contre ce virus qu'on ne le pensait au printemps.

Il existe des instruments efficaces de gestion du risque pour lutter contre les flambées de grippe A(H5N1) lorsqu'on les détecte dans les exploitations avicoles. La priorité immédiate consiste à stopper toute propagation dans les populations de volailles. Cette stratégie contribue à restreindre les possibilités d'exposition de l'homme au virus. L'administration de vaccins efficaces contre les souches humaines en circulation à ce moment-là aux personnes fortement exposées au risque d'être en contact avec des volailles infectées peut réduire la probabilité de co-infection chez l'homme par des souches aviaires et humaines et donc le risque d'échanges de gènes. Il faut aussi protéger de l'infection ceux qui travaillent à l'abattage des poulets en les équipant des habits et du matériel adéquats. Ils devraient également recevoir des antiviraux à titre prophylactique.

La Chine, par exemple, a rapidement employé ces instruments il y a deux semaines, lorsqu'une flambée a été découverte dans la province d'Anhui. Ces mesures de gestion du risque comprennent l'abattage des oiseaux infectés ou exposés, des mesures strictes de sécurité biologique et la vaccination. Si avec cette approche il va tout de même falloir des mois, voire des années pour endiguer complètement le virus, elle fait appel à des méthodes qui ont été efficaces dans le passé.

However, tools to assess the risk to human health are less well developed. While recent reports indicate the virus has been present consistently in the environment for the past several years, it has still not acquired the ability to infect humans easily. Why? Is there something about this virus that resists this development? Given the recent reports, WHO urges that risk assessment activities, including surveillance in animals and humans, and strain analysis, be undertaken as soon as possible, and offers assistance in these endeavours.

More knowledge of the virus could be acquired if WHO had full access to all virus isolates and clinical specimens from recent outbreaks. All H5N1 viruses are not the same, and how they differ could provide important insights. For example, the recent report in *Nature* suggests that the Indonesian avian influenza virus, while belonging to the same genotype as the viruses seen in Viet Nam and Thailand, is also distinct. What, if any, impact does this difference have? With this information, public health planners would know that they are confronting the same virus in all of the recent outbreaks in Asia. This is another set of the many questions that urgently need to be answered.

Pandemic preparedness activities started by WHO in the wake of the outbreaks reported earlier this year continue. Three weeks ago, WHO hosted a meeting in Kuala Lumpur with experts from 13 countries and areas of the Asia-Pacific region. Among other activities, the meeting participants were provided with a WHO preparedness self-assessment tool. WHO is collaborating with scientists and the pharmaceutical community on a global surveillance system to monitor changes in the susceptibility of the virus to known antivirals. Finally, pandemic vaccine development continues. Two vaccine manufacturers, both based in the United States, have produced a supply of trial vaccine which will be tested for safety and efficacy in humans.

In summary, recent developments suggest that:

- The virus is more widespread than was previously thought, is found in wild birds, and may therefore be more difficult to eliminate.
- Virus isolates and specimens from all recent outbreaks need to be shared with the WHO laboratory network to monitor the circulating viruses and to assess the adequacy of the current pandemic vaccine strain.
- All people, especially culling workers, exposed to infected birds need to be protected from infection (e.g. through measles, goggles, clothing) and should be provided with antivirals.
- As control measures are strengthened, national governments are encouraged to provide human influenza vaccinations to culling workers.
- Clinical trials of experimental influenza pandemic vaccines for humans should be accelerated.
- While early identification of avian influenza cases in humans is difficult, intensified surveillance for early detection of the disease in humans is essential.

The risk of emergence of a new human pandemic virus will remain as long as the avian influenza virus exists in the environment. WHO's concern and activities continue at a

En revanche, les instruments permettant d'évaluer le risque pour la santé de l'homme sont moins bien développés. Alors que les rapports récents indiquent que ce virus a été régulièrement présent dans l'environnement au cours des quelques dernières années, il n'a toujours pas acquis la capacité d'infecter facilement l'homme. Pourquoi? Y a-t-il quelque chose dans ce virus qui l'en empêche? Compte tenu de ces mêmes rapports, l'OMS invite instamment à entreprendre dès que possible ces activités d'évaluation du risque, y compris l'instauration d'une surveillance chez l'homme et chez l'animal, et propose pour cela son aide.

Ce virus pourrait être mieux connu si l'OMS avait pleinement accès à l'ensemble des isolations et prélèvements cliniques effectués lors des flambées récentes. Tous les virus H5N1 ne sont pas les mêmes et les différences qu'ils présentent pourraient fournir des indications importantes. Par exemple, le rapport publié récemment dans *Nature* laisse à penser que le virus indonésien de la grippe aviaire, s'il appartient au même génotype que les virus observés au Viet Nam et en Thaïlande, s'en distingue également. Quels sont les effets de ces différences, s'il y en a? S'ils disposaient de cette information, les planificateurs de la santé publique sauraient qu'ils sont aux prises avec le même virus dans toutes les flambées qui ont eu lieu récemment en Asie. Il s'agit là de questions qui viennent s'ajouter aux nombreuses autres auxquelles il faut répondre de façon urgente.

Les activités de préparation aux pandémies initiées par l'OMS dans le sillage des flambées signalées précédemment au cours de l'année se poursuivent. Il y a trois semaines, l'OMS a accueilli une réunion à Kuala Lumpur, à laquelle assistaient des experts de 13 pays et territoires de la région Asie Pacifique. Entre autres activités, on a fourni aux participants à la réunion de quoi effectuer une auto évaluation par rapport aux activités de préparation préconisées par l'OMS. Par ailleurs, l'OMS, en collaboration avec des spécialistes scientifiques et avec la communauté pharmaceutique, étudie un système de surveillance mondiale permettant de suivre les modifications de la sensibilité du virus à des antiviraux connus. Enfin, la mise au point d'un vaccin contre cette pandémie se poursuit. Deux fabricants, installés tous les deux aux Etats Unis d'Amérique, ont produit une certaine quantité d'un vaccin destiné à des essais, dont l'innocuité et l'efficacité chez l'homme vont être testées.

En résumé, les développements récents laissent à penser que:

- Le virus est plus répandu qu'on ne le pensait auparavant, qu'on le retrouve chez les oiseaux sauvages et que, par conséquent, il sera peut-être plus difficile à éliminer.
- Les isolations viraux et prélèvements cliniques effectués lors de toutes les flambées récentes devraient être partagés avec le réseau des laboratoires OMS afin de surveiller les virus circulant et de déterminer si la souche vaccinale utilisée pour lutter contre la pandémie actuelle est adaptée.
- Tous les gens, et en particulier les personnels d'abattage exposés à des oiseaux infectés, devraient être protégés des risques d'infection en portant, par exemple, des masques, des lunettes ou des vêtements protecteurs, et devraient recevoir des antiviraux.
- Les mesures de lutte étant renforcées, les autorités nationales sont encouragées à vacciner contre la grippe humaine les personnels d'abattage.
- Les essais cliniques de vaccins expérimentaux pour les humains contre cette pandémie de grippe devraient être accélérés.
- Alors qu'une identification précoce des cas de grippe aviaire chez l'homme est difficile, il est indispensable d'intensifier la surveillance pour pouvoir les dépister précocement.

Le risque d'émergence d'un nouveau virus susceptible de provoquer une pandémie chez l'homme demeurera aussi longtemps que le virus de la grippe aviaire existera dans l'environnement. Suite

high level following recent reports. Because the H5N1 threat is unlikely to be resolved in the short term, WHO is working with other international agencies, including the Food and Agricultural Organization of the United Nations (FAO), and World Organization for Animal Health (OIE), to monitor events. ■

## Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 10–11 June 2004

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) is an expert clinical and scientific advisory body to WHO established to deal independently and with scientific rigour to vaccine safety issues of global importance.<sup>1</sup> GACVS held its tenth meeting in Geneva on 10–11 June 2004 and considered, *inter alia*, the following vaccine safety and policy issues.

### Safety of adjuvants<sup>2</sup>

This section of the meeting involved scientists from academia and industry and experts in vaccine regulation. The Committee heard presentations on the current status of the scientific development of a number of novel adjuvants and considered the potential constraints to their review by national regulatory authorities. Current WHO requirements for production, quality control, preclinical and clinical evaluation of vaccines with respect to adjuvants, as published in the WHO Technical Report Series, were presented to the Committee. Regulatory guidelines relevant to adjuvants in vaccines were discussed, including those of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products the Committee for Proprietary Medicinal Products, and Vaccine Expert Group, draft guidelines on adjuvants in vaccines, and WHO guidelines on preclinical and clinical evaluation of vaccines.

During the past decade, a large number of novel adjuvants have been developed and evaluated clinically. Those considered by the Committee at its meeting included oil-based emulsions such as MF59 and Montanide ISA 720, immunostimulators such as monophosphoryl lipid A, CpG oligonucleotides, saponins such as QS21, and mucosal adjuvants based on bacterial exotoxins that have been developed for nasal and oral delivery. Several adjuvants are already contained in licensed vaccines, and others are likely to be available in coming years. A number will have a bearing on the scientific development, efficacy, safety and quality of new vaccines developed for HIV/AIDS, tuberculosis, malaria, leishmaniasis and other conditions. Increasingly, adjuvants will be developed to facilitate vaccine delivery to other sites in the body, such as mucosal surfaces.

Safety issues will require a thorough understanding of the effects of adjuvants on the immune response and related mechanisms. Current regulatory approaches will have to take into account the new scientific data available on vaccine adjuvants. Adjuvant safety is an important and neglected field. Since adjuvants have their own pharmacological properties, which might affect both the immunogenicity and the safety of vaccines, safety assessment is essential.

<sup>1</sup> See No. 41, 1999, pp. 337–338.

<sup>2</sup> The discussions on the safety of adjuvants took place with additional experts who presented evidence, information and opinion, and participated in the discussions. However, the conclusions and recommendations reflected below are those of Committee members alone, taken in closed session.

aux rapports récents, l'OMS continue à s'intéresser de près à la question et poursuit ses activités à haut niveau. Parce que la menace que représente le H5N1 a peu de chances d'être éliminée à court terme, l'OMS s'est associée avec d'autres institutions internationales, notamment avec l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE), afin de surveiller la situation. ■

## Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 10-11 juin 2004

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) est un organe scientifique et clinique chargé de donner des avis consultatifs à l'OMS; il a été créé pour traiter en toute indépendance et avec la rigueur scientifique nécessaire les problèmes de sécurité vaccinale ayant une importance mondiale.<sup>1</sup> Le GACVS a tenu sa dixième réunion à Genève les 10 et 11 juin 2004 et a examiné, entre autres, les questions de sécurité et de politique vaccinale suivantes.

### Sécurité des adjuvants<sup>2</sup>

Cette partie de la réunion s'est tenue avec des chercheurs de l'université et de l'industrie ainsi qu'avec des experts en matière de réglementation des vaccins. Le Comité a écouté les présentations faisant le point sur le développement scientifique d'un certain nombre d'adjuvants nouveaux et a débattu des éventuelles difficultés d'examen des dossiers par les autorités nationales de réglementation. Les normes actuelles de l'OMS publiées dans la Série de Rapports techniques et concernant la production, le contrôle de qualité et l'évaluation clinique et pré-clinique des vaccins pour ce qui est des adjuvants, ont été présentées au Comité. Les réglementations applicables aux adjuvants présents dans les vaccins ont été examinées, dont celles comme de l'Agence européenne pour l'Évaluation des Médicaments, du Comité des spécialités pharmaceutiques et du groupe d'experts sur les vaccins, ainsi que les projets de directives sur les adjuvants vaccinaux et les recommandations OMS sur l'évaluation pré-clinique et clinique des vaccins.

Au cours des dix dernières années, un grand nombre d'adjuvants nouveaux ont été mis au point et évalués cliniquement. Lors de sa réunion, le Comité a examiné le cas des adjuvants suivants: des émulsions huile/eau, comme le MF59 et le Montanide ISA 720, des immunostimulants comme le monophosphoryl lipid A, les oligonucleotides contenant la CpG, les saponines telles que le QS21, ainsi que des adjuvants mucosal constitués d'exotoxines bactériennes développées pour l'administration nasale et orale. Différents adjuvants existent déjà dans des vaccins ayant reçu une autorisation de mise sur le marché. D'autres devraient être disponibles dans les prochaines années. Quelques uns joueront un rôle dans le développement scientifique, l'efficacité, l'innocuité et la qualité des nouveaux vaccins mis au point contre plusieurs affections, notamment le VIH/SIDA, la tuberculose, le paludisme, la leishmaniose et d'autres maladies. De plus en plus, les adjuvants serviront à faciliter d'autres modes d'administration des vaccins, au niveau des muqueuses par exemple.

Les questions concernant l'innocuité exigeront une connaissance approfondie des effets des adjuvants sur la réponse immunitaire et les mécanismes associés. La réglementation actuelle devra tenir compte des données scientifiques nouvelles concernant les adjuvants. L'innocuité des adjuvants est un domaine important et négligé. Dans la mesure où les adjuvants ont leurs propres propriétés pharmacologiques, susceptibles de modifier l'immunogénicité et la sécurité des vaccins, l'évaluation de leur innocuité est indispensable.

<sup>1</sup> Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

<sup>2</sup> D'autres experts, lesquels ont exposé des données, des informations et des avis, ont participé aux discussions sur la sécurité des adjuvants. Cependant, les conclusions et les recommandations ci-dessous ont été formulées uniquement par les membres du Comité, à huis clos.

The meeting concluded that WHO will have an important role in facilitating dialogue between the scientific community, industry and regulatory agencies, and in establishing standards published in the Technical Report Series, to ensure a consistent regulatory approach in this complex area. Adverse events attributable to adjuvants need to be documented and reviewed, and the information made available. That is another important role for WHO. Since many of the new adjuvants are likely to be used in vaccines for conditions endemic in developing countries, scientists from those countries should be involved in these considerations. Systems for safety monitoring and the necessary training will be required.

In considering a framework for safety studies of adjuvants, attention was drawn to the limitations of animal models in predicting adjuvant safety. A number of the traditional methods and interpretations used in animal studies of (non-vaccine) drug safety are unlikely to apply in the specialized field of adjuvant safety. Nevertheless, animals cannot be dispensed with in the early consideration of a safety profile. No single experimental animal can provide the answer, nor do conventional dose-increment safety studies adequately address the immunological aspects of adjuvant safety (including tolerance effects, hypersensitivity and generation of autoimmunity). Validated animal models for adjuvant safety testing do not exist, yet they will be required for future vaccine research and development. Short-term and long-term safety evaluation and prediction are important, as is the evaluation of the pharmacokinetics of the adjuvant alone. WHO might promote research and further develop guidelines on adjuvant safety.

Safety testing of new adjuvants, once combined with a vaccine, necessitates improved and consistent standards for safety monitoring boards, post-licensure signal generation and evaluation, and surveillance of adverse immunological events. This includes unexpected safety issues. Phase IV studies should accommodate adverse reactions that cannot be anticipated from the biological actions of the vaccine and its adjuvant, including the rare and unusual adverse reactions that are not detected in animal work or in small pre-registration human studies. For this, clear case definitions are needed. All this requires a new clinical, scientific and regulatory approach, with attention to the short- and long-term safety of adjuvants.

It was suggested that WHO might serve as a repository for safety reports and as a forum for dialogue and guidance for the technical and scientific standards for adjuvants and their safety, for setting standards for such work, and for defining principles governing regulatory issues in adjuvant safety. The GACVS might collate such information, which should be evaluated and made widely available.

### **Dengue vaccine safety**

Dengue virus is a flavivirus with four serotypes and type-specific protective immunity. At least eight vaccines against dengue virus infection are currently under development; two are at the stage of advanced clinical evaluation. Sensitization to severe dengue illness through pre-existing immunity is a serious safety concern for vaccination. Such sensi-

Les participants à la réunion ont conclu que l'OMS aura un rôle important en facilitant le dialogue entre la communauté scientifique, l'industrie et les organismes de réglementation, et en fixant des normes qui seront publiées dans la Série de Rapports techniques, afin de garantir une réglementation cohérente dans ce domaine complexe. La survenue d'événements indésirables attribuables aux adjuvants doit être documentée et analysée, puis l'information diffusée. C'est là un autre rôle important pour l'OMS. Un grand nombre de nouveaux adjuvants seront probablement utilisés dans des vaccins destinés à lutter contre des affections endémiques des pays en développement; il est donc souhaitable que les chercheurs de ces pays soient impliqués. Des systèmes de surveillance de l'innocuité et une formation adéquate seront nécessaires.

En examinant un cadre possible pour les études d'innocuité des adjuvants, l'attention a été attirée sur les difficultés de prévision de l'innocuité à partir des modèles animaux. Parmi les méthodes et les interprétations classiques utilisées dans les études animales pour tester la sécurité des médicaments (hors vaccins), un certain nombre risquent de ne pas s'appliquer au domaine particulier qu'est l'innocuité des adjuvants. Il est cependant impossible de se passer des animaux au début des études d'innocuité. Aucune espèce animale de laboratoire ne peut à elle seule donner la solution; les études d'innocuité classiques à dose croissante ne permettent pas non plus d'examiner correctement les aspects immunologiques de la sécurité des adjuvants (notamment l'induction d'une tolérance, d'une hypersensibilité et de réactions auto immunes). Il n'existe pas de modèle animal validé pour tester la sécurité des adjuvants; un tel modèle serait cependant indispensable à la recherche et au développement des futurs vaccins. L'évaluation et la prévision de la sécurité à court terme et à long terme sont importantes, ainsi que l'évaluation de la pharmacocinétique de l'adjuvant. L'OMS pourrait encourager la recherche, et ultérieurement mettre au point des recommandations plus spécifiques sur la sécurité des adjuvants.

L'étude de la sécurité des nouveaux adjuvants, une fois associés à un vaccin, exige des normes améliorées et cohérentes qui serviront au Comité de contrôle de la sécurité, au signalement des effets indésirables et à leur évaluation après mise sur le marché, et à la surveillance des événements indésirables de nature immunitaire, y compris d'éventuels problèmes de sécurité imprévus. Les études de phase IV devraient être conçues pour envisager la survenue de réactions indésirables qui ne peuvent pas être prévues sur la base des effets biologiques du vaccin et de ses adjuvants et prendre en compte les réactions indésirables rares et inhabituelles qui ne sont pas décelées chez l'animal, ni dans les études cliniques conduites sur un petit nombre de personnes qui précèdent l'autorisation de mise sur le marché. Pour ceci, des définitions spécifiques de cas sont nécessaires. Cette évolution exige une nouvelle approche clinique, scientifique et réglementaire, considérant à la fois la sécurité à court et à long terme des adjuvants.

Il a été proposé que l'OMS centralise les données concernant la sécurité et serve d'instance chargée d'assurer le dialogue et le conseil relatifs aux normes techniques et scientifiques sur les adjuvants et leur innocuité, d'élaborer les normes correspondantes et de définir les principes qui régissent la réglementation applicable à la sécurité des adjuvants. Le GACVS pourrait réunir l'information, qui devrait être évaluée et rendue largement disponible.

### **Innocuité du vaccin contre la dengue**

Le virus de la dengue est un flavivirus qui compte quatre sérotypes et l'immunité protectrice est spécifique de type. Huit vaccins au moins sont actuellement en cours de mise au point; deux d'entre eux sont arrivés au stade de l'évaluation clinique avancée. L'existence d'une sensibilisation déclenchant une forme grave de dengue en raison d'une immunité préexistante pose un problème grave d'innocuité de

zation has been observed in the course of sequential dengue epidemics by different virus strains in Cuba. From this and other data, the relative risk of severe disease following secondary heterotypic infection has been estimated to be 15–80. The occurrence of dengue hemorrhagic fever (DHF) in infants of immune mothers, as well as data from in vitro models, provides additional indication of a possible sensitization to severe DHF as a result of immunity. While host genetic as well as viral virulence factors might contribute to severe DHF, viral load (infectious pressure) and concentration of antibody also appear to play a role.

One of the implications of sensitization to DHF is that dengue vaccines need to elicit a balanced immunity to all four dengue serotypes. The 4–5-year follow-up of a tetravalent vaccine currently under clinical evaluation has not revealed a risk of severe disease among vaccine recipients, but the database is still comparatively small. It will be important to study the early immune response and its kinetics, and the relationship of these to vaccine-induced memory. Long-term follow-up is required. The seroepidemiology of dengue fever should be determined in order to evaluate dengue vaccine safety before and after general introduction of the vaccine, with special attention to the impact of herd immunity.

### **Effect of diphtheria–tetanus–pertussis (DTP) vaccination on child survival**

This issue has been the subject of previous deliberations and review by GACVS.<sup>3</sup> At its December 2003 meeting,<sup>4</sup> GACVS commissioned a special task force, independent of the Committee, to review the evidence for a deleterious effect (if any) of DTP vaccination on child survival. The terms of reference of the task force were to determine whether, from published work and any other sources known to the task force, evidence exists to support a nonspecific increased mortality in infants caused by DTP vaccination in the first year of life. On the basis of its findings and conclusions, the task force was charged to advise: (i) whether WHO should recommend changes in vaccination policies, with particular reference to DTP vaccination; and (ii) what further work, if any, might be done to resolve the matter.

The review group considered published papers, and unpublished work that had been supplied to WHO by the authors, relevant to the hypothesis that DTP vaccination might adversely influence subsequent child mortality. The group considered seven papers from the group involved with the study in Guinea-Bissau, published in the *British Medical Journal* in 2000, in which a deleterious effect of DTP on child survival had been postulated, nine papers from other investigators in other countries and one review article.

Members were unanimous that the totality of evidence provided in all the material before the task force did not support a deleterious effect of DTP vaccination on child survival; indeed, the papers provide substantial evidence against such a conclusion. The task force also concluded that the potential effects of DTP and OPV cannot be distinguished when the two vaccines are given together, as happened in the majority of settings.

la vaccination. Une telle sensibilisation a été observée à Cuba au cours d'épidémies successives de dengue dues à différentes souches virales. Le risque relatif d'affection grave après infection secondaire hétérotypique est estimé d'après les données disponibles à 15–80.

La survenue d'une dengue hémorragique chez des nourrissons dont la mère est immunisée et les données des modèles in vitro sont des indications supplémentaires d'une éventuelle sensibilisation résultant d'une immunité acquise entraînant une forme grave de dengue hémorragique. Si les facteurs génétiques de l'hôte et les facteurs viraux de virulence sont susceptibles de jouer un rôle dans ces formes de dengue hémorragique, la charge virale (pression infectieuse) et le titre en anticorps semblent également intervenir.

Cette sensibilisation vis-à-vis de la dengue hémorragique a pour conséquence que les vaccins contre cette maladie doivent susciter une immunité équilibrée vis-à-vis des quatre sérotypes du virus de la dengue. Les 4–5 années de suivi d'un vaccin tetravalent actuellement en cours d'évaluation clinique n'ont pas révélé de risque de survenue d'une forme grave chez les vaccinés; toutefois, la base de données est encore relativement peu étoffée. Il sera important d'étudier la réponse immunitaire précoce et sa cinétique, ainsi que les relations de cette dernière avec la mémoire suscitée par le vaccin. Le suivi doit être de longue durée. La séro-épidémiologie de la dengue sera précisée pour pouvoir évaluer la sécurité du vaccin contre la maladie, avant et après l'introduction généralisée du vaccin, et plus particulièrement l'impact de l'immunité collective.

### **Effets de la vaccination antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheuse (DTC) sur la survie de l'enfant**

Cette question a déjà été l'objet de délibérations lors d'un examen antérieur par le GACVS.<sup>3</sup> A sa réunion de décembre 2003,<sup>4</sup> le GACVS a chargé un groupe de travail spécial, indépendant du Comité, de réexaminer les données concernant les effets dangereux (éventuels) du DTC sur la survie de l'enfant. Le mandat du groupe spécial consistait à déterminer si, d'après les travaux publiés et toutes les autres sources de données connues du groupe de travail, il existe des arguments indiquant une augmentation de la mortalité non spécifique des nourrissons due à la vaccination par le DTC au cours de leur première année de vie. S'appuyant sur ses observations et ses conclusions, le groupe de travail spécial était chargé de formuler un avis sur la question de savoir: i) si l'OMS devrait recommander des changements des politiques de vaccination, concernant le DTC en particulier et; ii) si des études supplémentaires devraient éventuellement être mises en œuvre pour élucider la question.

Le groupe a examiné les articles publiés et les travaux non publiés fournis à l'OMS par leurs auteurs, relatifs à l'hypothèse d'un effet indésirable de la vaccination par le DTC sur la mortalité de l'enfant. Le groupe a examiné sept articles ayant pour auteur le groupe de l'étude réalisée en Guinée-Bissau, publiés dans le *British Medical Journal* en 2000 et dans lesquels l'hypothèse d'un effet nuisible du DTC sur la survie de l'enfant avait été avancée, neuf articles provenant d'autres investigateurs d'autres pays et un article de synthèse.

Les membres du groupe de travail spécial étaient unanimes dans leur vue que l'ensemble des données contenues dans tous les documents qui leurs avaient été fournis ne soutenaient pas l'hypothèse d'un effet nuisible du DTC sur la survie de l'enfant; en fait, les articles fournissent des arguments sérieux contre une telle conclusion. Le groupe spécial de travail a conclu en outre que les effets éventuels du DTC et du VPO ne peuvent pas être distingués les uns des autres quand les deux vaccins sont administrés ensemble, comme cela a souvent été le cas.

<sup>3</sup> See No. 47, 2002, pp. 389–394 and No. 32, 2003, pp. 282–284.

<sup>4</sup> See No. 3, 2004, pp. 16–20.

<sup>3</sup> Voir N° 47, 2002, pp. 389-394 et N° 32, 2003, pp. 282-284.

<sup>4</sup> Voir N° 3, 2004, pp. 16-20.

Advised by the report of the task force, GACVS decided to regard the issue of a deleterious effect on childhood survival of DTP vaccination as not supported by the evidence and to set the matter aside unless new and persuasive evidence were to emerge in the future. GACVS restated the importance of keeping an open mind on the unexpected outcomes of immunization and of the necessity of doing so through a comprehensive system of signal generation, collation of evidence and review of causality. The Committee stressed the importance of evaluating signals through rigorous studies responding to a priori research and clinical questions.

The Committee will keep a watching brief on any evidence suggesting other nonspecific effects of vaccination.

More detail on the report and conclusions of the task force, and updates on other vaccine safety issues that are regularly considered by the Committee, can be found on the GACVS web site ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/en](http://www.who.int/vaccine_safety/en)). ■

Informé par le rapport du groupe de travail spécial, le GACVS a décidé que les données ne permettaient pas de conclure à un effet nuisible de la vaccination par le DTC sur la survie de l'enfant et que la question serait mise de côté à moins que des arguments nouveaux et convaincants n'émergent dans le futur. Le GACVS a rappelé qu'il importait de rester attentif à la survenue de réactions inattendues à la vaccination et de recourir pour ce faire à un système généralisé de signalement, de collecte des données et d'analyse des liens de causalité. Le Comité a souligné qu'il est important d'évaluer les signaux par des études rigoureuses répondant à une recherche a priori et aux questions cliniques.

Le Comité continuera à surveiller tous les indices évoquant d'autres effets non spécifiques de la vaccination.

On trouvera sur le site Web du GACVS de plus amples renseignements sur le rapport et les conclusions du groupe spécial, ainsi que les toutes dernières informations sur d'autres problèmes de sécurité des vaccins régulièrement examinés par le Comité ([http://www.who.int/vaccine\\_safety/en](http://www.who.int/vaccine_safety/en)). ■

## Influenza

Except in Chile, where a regional outbreak associated with influenza A(H3N2) viruses occurred in Santiago, influenza activity remained low in most parts of the world in weeks 24–26.

**Argentina.**<sup>1</sup> Influenza activity declined and was reported as sporadic in weeks 25–26.

**Chile.**<sup>2</sup> Influenza activity has remained high since week 19, although the number of influenza A viruses identified decreased significantly in weeks 24–25. The number of influenza B viruses detected has increased slightly since week 19.

**Hong Kong Special Administrative Region of China.**<sup>1</sup> Influenza activity remained moderate. Most influenza viruses identified were A(H3N2) viruses.

**Other reports.** During weeks 24–26, low influenza activity was reported from Canada,<sup>2</sup> Madagascar,<sup>2</sup> New Caledonia,<sup>1</sup> New Zealand,<sup>1</sup> South Africa,<sup>1</sup> Thailand,<sup>1</sup> the United Kingdom,<sup>1</sup> the United States<sup>1</sup> and Uruguay<sup>1</sup>. To date, there have been very few confirmed cases of influenza in Australia.<sup>3</sup> ■

<sup>1</sup> See No. 25, 2004, p. 235-236.

<sup>2</sup> See No. 19, 2004, p.192.

<sup>3</sup> See No. 4, 2004, p. 40.

## Grippe

L'activité grippale est restée faible pratiquement partout dans le monde au cours des semaines 24-26, sauf au Chili, à Santiago, où il y a eu une flambée régionale liée aux virus grippaux A(H3N2).

**Argentine.**<sup>1</sup> L'activité grippale a baissé, et a été signalée comme étant sporadique au cours des semaines 25-26.

**Chili.**<sup>2</sup> L'activité grippale s'est maintenue à un niveau élevé depuis la semaine 19, bien que le nombre de virus grippaux de type A identifiés ait considérablement diminué au cours des semaines 24-25. Le nombre de virus grippaux de type B dépistés a légèrement augmenté depuis la semaine 19.

**Hong Kong RAS de la Chine.**<sup>1</sup> L'activité grippale est restée modérée. La plupart des virus grippaux identifiés étaient des virus de type A(H3N2).

**Autres rapports.** Au cours des semaines 24-26, une faible activité grippale a été signalée par le Canada,<sup>2</sup> Madagascar,<sup>2</sup> la Nouvelle-Calédonie,<sup>1</sup> la Nouvelle-Zélande,<sup>1</sup> l'Afrique du Sud,<sup>1</sup> la Thaïlande,<sup>1</sup> le Royaume-Uni,<sup>1</sup> les Etats-Unis<sup>1</sup> et l'Uruguay.<sup>1</sup> A ce jour il n'y a eu que très peu de cas confirmés de grippe en Australie.<sup>3</sup> ■

<sup>1</sup> Voir N° 25, 2004, p.235-236.

<sup>2</sup> Voir N° 19, 2004, p.192.

<sup>3</sup> Voir N° 4, 2004, p. 40.

### CORRIGENDUM, TO No. 28, 2004

Please read as follows (changes shown in *bold italics*).

#### Notifications of diseases received from 2 to 8 July 2004 / Notifications des maladies reçues du 2 au 8 juillet 2004

Cholera / Choléra	Cases /	Deaths
	Cas /	Décès
<b>Asia / Asie</b>		
Japan / Japon	27.I-22.VI <b>18 (i)</b>	<b>0</b>

### RECTIFICATIF AU N° 28, 2004

Prière de lire comme suit (changements indiqués en *gras italique*).

## INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

#### Notifications of diseases received from 9 to 15 July 2004 / Notifications de maladies reçues du 9 au 15 juillet 2004

Cholera / Choléra	Cases / Deaths		Cases / Deaths		Cases / Deaths
	Cas / Décès		Cas / Décès		Cas / Décès
<b>Africa / Afrique</b>					
Burundi	19.VI-4.VII	United Republic of Tanzania / République-Unie de Tanzanie	26.VI-2.VII	<b>Asia / Asie</b>	
.....	82 4	.....	12 0	Singapore / Singapour	16-16.VI
		Zimbabwe	21-27.VI	.....	1(i) 0
		.....	1 0		