

WHO influenza surveillance

Background

WHO was established in 1948, 3 decades after influenza had caused the most deadly epidemic ever recorded. The panic, fear and helplessness it provoked were in vivid memory of the designers of the future world health programmes. Hopes attached to the breakthrough of isolating the virus and producing a vaccine in the 1930s were dimmed when in 1946-1947 a new influenza virus appeared which rendered the vaccine useless. Influenza was therefore high on the list of priorities of diseases requiring international collaboration along with cholera, plague, poliomyelitis, smallpox and yellow fever.

The beginning

A group of experts which met in conjunction with the International Congress on Microbiology in Copenhagen in July 1947 recommended the establishment of an international centre to collect and distribute information, coordinate laboratory work on influenza and train laboratory workers. The National Institute for Medical Research in London accepted to host the World Influenza Centre and this was the beginning of the WHO Influenza Programme. Its objective was formulated "to assist in plans against the possible recurrence of a pandemic, and in devising control methods to limit the spread, severity, and consequences of the disease." National laboratories able to diagnose influenza, isolate the virus and willing to share their findings and isolates with WHO and the World Influenza Centre were recruited as a complement.

Development

The role of the national centres as early detectors of influenza virus that may cause epidemics was immediately

La surveillance de la grippe à l'OMS

Historique

L'OMS a été créée en 1948, 3 décennies après l'épidémie de grippe la plus meurtrière que le monde ait jamais connue. La peur, voire la panique, et le désespoir qu'elle suscita dans la population restèrent dans la mémoire de ceux qui avaient la charge d'élaborer les futurs programmes mondiaux de santé publique. L'isolement du virus et la production de vaccin dans les années 30 avaient suscité des espoirs qu'il fallut tempérer en 1946-1947 lorsque l'apparition d'un nouveau virus grippal rendit le vaccin inutile. On comprendra dans ces conditions que la grippe ait figuré en bonne place sur la liste des maladies appelant une collaboration internationale, à côté du choléra, de la peste, de la poliomyélite, de la variole et de la fièvre jaune.

Les débuts

Un groupe de spécialistes réuni en juillet 1947 à Copenhague dans le cadre du Congrès international de Microbiologie recommanda la création d'un centre international qui serait chargé de recueillir et de diffuser des renseignements sur la grippe, de coordonner les travaux de laboratoire et de former le personnel de laboratoire. Le *National Institute for Medical Research* de Londres accepta d'abriter le Centre mondial de la Grippe et ce furent là les débuts du programme OMS de lutte contre la grippe. Il avait pour objectif de concourir à l'établissement d'un plan contre l'éventuel retour d'une pandémie grippale et d'imaginer des méthodes de lutte permettant de limiter la propagation, la gravité et les conséquences de la maladie. Cette structure fut ensuite complétée par l'adjonction de laboratoires nationaux capables de diagnostiquer la grippe et d'isoler le virus, mais également désireux de partager leurs observations et leurs isolements avec l'OMS et le Centre mondial de la Grippe.

Développement

Le rôle des centres nationaux en tant que postes d'alerte avancée pour la détection des virus susceptibles de causer des épidémies fut

acknowledged and early efforts of the programme were directed towards the development and standardization of techniques and reagents for diagnosis. The need to expand the network towards global coverage was another programme priority – after 4 years of operation the network already comprised 60 laboratories in 40 countries. To handle the rapidly increasing volume of virus isolates, a second international reference centre was established in the Strain Study Center for the Americas in New York, United States of America.

40 years later

Today's network of 110 laboratories in 80 countries relies on the reference services of 3 WHO Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza. The National Institute for Medical Research in London remains the host for the reference centre in the United Kingdom. The Strain Study Center for the Americas was transferred to the United States Public Health Services and eventually found its present location at the Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, Georgia. These 2 centres retain the main responsibility for strain characterization. A third centre was established in the early 1990s, the former Commonwealth Serum Laboratories, now CSL Limited in Melbourne, Australia to service laboratories in the southern hemisphere. A WHO Collaborating Centre on Influenza and Respiratory Viruses at the National Institute of Virology in Tokyo, Japan is also supporting the activities.

Operations

Before the expected start of the influenza season in the northern hemisphere, the National Influenza Centres are provided with a kit of laboratory diagnostic reagents which should enable them to determine the type of influenza virus (influenza A or B) and the subtype of the influenza A viruses (currently H1N1 or H3N2). The reagents should also allow the laboratories to establish whether the isolates resemble the variants most commonly encountered in the past season.

The information national laboratories are asked to report to WHO every week during the season contributes towards a global picture of the current influenza epidemiology: geographical location, timing and extent of activity, age groups affected and laboratory results.

The information from the national laboratories is analysed and published by WHO. The main vehicles to disseminate information are the *Weekly Epidemiological Record*, a fax service during the high season and, more informally, a summary of country reports made available via Internet (<http://www.who.ch/programmes/emc/flu>).

Isolates are sent to the WHO Collaborating Centres for further characterization and comparisons with isolates from other laboratories. Viruses which do not resemble isolates encountered previously are subjected to a detailed investigation to establish their structure and reaction patterns, including reactions with antibodies induced by the current vaccine. The Collaborating Centres exchange strains, reagents and information to complete the understanding of influenza during the season.

immédiatement reconnu et les premiers efforts du programme portèrent sur la mise au point de techniques et de réactifs pour le diagnostic. L'expansion du réseau de laboratoires en vue de lui assurer une couverture mondiale s'imposa également comme une priorité du programme et, au bout de 4 ans, le réseau comprenait déjà 60 laboratoires implantés dans 40 pays. Pour pouvoir étudier sans délai des isolements toujours plus nombreux, on créa un deuxième centre international de référence au *Strain Study Center for the Americas* de New York, Etats-Unis d'Amérique.

40 ans plus tard

Aujourd'hui, le réseau compte 110 laboratoires dans 80 pays et bénéficie des services de 3 Centres collaborateurs OMS de référence et de recherche pour la grippe. Le *National Institute for Medical Research* de Londres abrite toujours le Centre de référence du Royaume-Uni. Le *Strain Study Center for the Americas* a été transféré aux *United States Public Health Services* avant de trouver sa place actuelle aux *Centers for Disease Control and Prevention* d'Atlanta, Géorgie. Ce sont ces 2 centres qui sont essentiellement chargés de caractériser les souches. Un troisième centre a été mis en place au début des années 90; il s'agit des anciens *Commonwealth Serum Laboratories*, actuellement connus sous la désignation de CSL Limited, de Melbourne, Australie, qui ont la charge de desservir les laboratoires de l'hémisphère austral. Un Centre collaborateur OMS pour la grippe et les virus respiratoires auprès de l'Institut national de Virologie de Tokyo, Japon, appuie aussi les activités.

Activités

Avant le début prévisible de la saison grippale dans l'hémisphère nord, les Centres nationaux de la Grippe reçoivent un assortiment de réactifs destiné à la détermination du type viral (A ou B), et du sous-type dans le cas d'un virus A (actuellement H1N1 ou H3N2). Ces réactifs doivent également permettre aux laboratoires de déterminer dans quelle mesure les isolements ressemblent aux variants les plus fréquemment rencontrés au cours de la saison précédente.

Les renseignements que les laboratoires nationaux ont pour mission de transmettre chaque semaine à l'OMS au cours de la saison grippale permettent de dresser le tableau, à l'échelle mondiale, de l'épidémie de grippe en cours: sa localisation géographique, l'ampleur de son activité et son évolution dans le temps, les groupes d'âge affectés et les résultats de laboratoire.

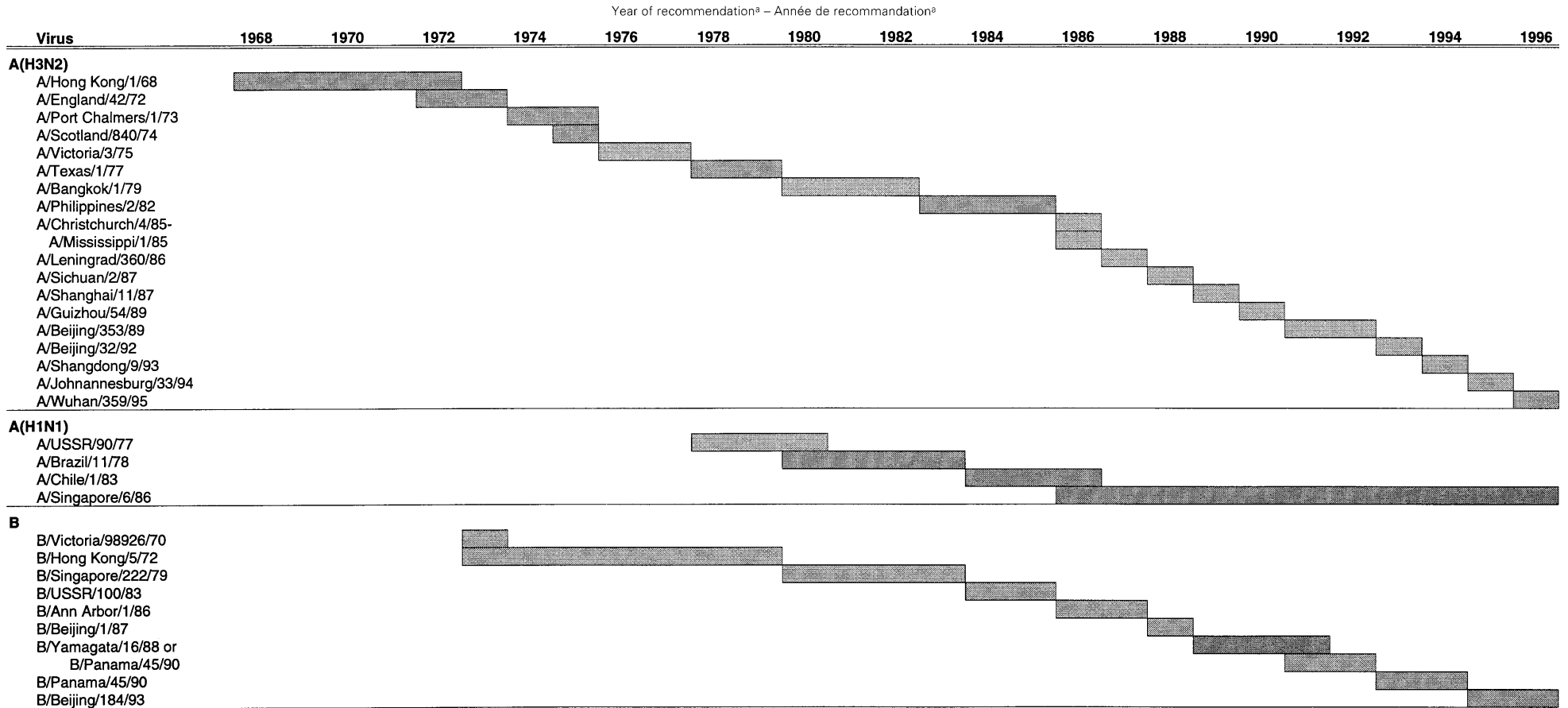
L'OMS analyse et publie les données que lui communiquent les laboratoires nationaux. Ces renseignements sont principalement diffusés dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, par un service de fax au cœur de la saison, et, de façon plus informelle, sous la forme de récapitulatifs par pays disponibles sur Internet (<http://www.who.ch/programmes/emc/flu>).

Les isolements sont ensuite envoyés aux Centres collaborateurs de l'OMS pour une caractérisation plus poussée et une comparaison avec les isolements en provenance d'autres laboratoires. Les virus qui ne ressemblent pas aux isolements obtenus au cours de la saison précédente sont soumis à une étude détaillée afin d'en établir la structure et les réactions, notamment vis-à-vis des anticorps suscités par le vaccin actuel. Les Centres collaborateurs procèdent à des échanges de souches, de réactifs et de données au cours de la saison, afin de compléter leurs connaissances sur la maladie en cours.

Fig. 1 Viruses recommended for inclusion in the influenza virus vaccines, 1968-1996

Fig. 1 Virus recommandés pour inclusion dans les vaccins antigrippaux, 1968-1996

Figure 1. Viruses recommended for inclusion in the influenza virus vaccines, 1968-1996



^a Formal WHO recommendations first issued in 1973. – Recommandations formelles de l'OMS publiées pour la première fois en 1973.

Results

Influenza viruses have been the focus of the WHO Influenza Surveillance Programme – to detect new variants early, compare them with isolates from other parts of the world and other seasons, evaluate their potential to cause epidemics and how well the old vaccine or existing antibodies in the population would protect against a new variant. These questions are addressed each year in mid-February, a time chosen as a compromise between the need to see the season through for maximum information and the time needed to produce the new vaccine to be ready ahead of the coming season. It is not fully satisfactory, but in most years the vaccine has corresponded well with the virus(es) circulating and it has been available in time to vaccinate those in need.

The WHO recommendations regarding virus types to use in the production of the vaccine were offered on an *ad hoc* basis until the early 1970s. Since 1973, the WHO recommendations have been published annually. *Fig. 1* illustrates the frequent changes in vaccine composition.

Limitations of the programme

More than half of the National Influenza Centres are part of the national public health service and have access to information on influenza activity in the community. The remainder, which serve hospitals or research and teaching functions, will not normally be able to provide such information which helps estimate the epidemiological impact of a new virus. The evaluation of the epidemiological information is a problem; there are no global baseline data or international criteria to guide the reporting from laboratories. Most will agree on the definition of a single sporadic case but “local outbreak(s)”, “regional activity”, “epidemic”, “epidemic threshold” will mean different things in different laboratories. A more basic concern is the diagnostic criteria used to report a case as “influenza”. In the absence of internationally adopted criteria and definitions for influenza reporting it is impossible to formalize the analysis and interpretation of the information.

Official notifications of influenza morbidity and mortality do not provide a useful measure of the actual impact of influenza. Only a small proportion of cases seek medical care and of these only a small proportion will be notified officially. The degree of reporting varies from country to country, between individual notifiers and according to the time of the year. On the other hand, many diseases present influenza-like symptoms and unless cases are diagnosed in the laboratory it is impossible to certify that it is truly influenza. Once the epidemic is established in the community it is in general fair to assume that cases of influenza-like illness are indeed truly influenza.

Prospects for improvements

Regional efforts to improve surveillance are on the agenda of several organizations. The Pacific Basin Respiratory Virus Research Group was formed in 1988 to stimulate research on influenza in this part of the world. Laborato-

Résultats

Le programme de l'OMS pour la surveillance de la grippe fait principalement porter son effort sur les virus grippaux en s'attachant à déceler sans retard les nouveaux variants, à les comparer aux isolements originaires d'autres régions du monde ou obtenus lors de saisons précédentes, à évaluer leur capacité à provoquer des épidémies et à déterminer dans quelle mesure les vaccins antérieurs ou les anticorps dont est porteuse la population sont capables de la protéger contre tel ou tel nouveau variant. Tous ces problèmes sont abordés chaque année à la mi-février, époque qui constitue un bon compromis entre la nécessité d'attendre la fin de la saison pour obtenir le maximum d'informations et le délai nécessaire à la production d'un nouveau vaccin avant l'arrivée de la saison suivante. Ce compromis n'est pas entièrement satisfaisant, mais le plus souvent le vaccin correspond bien aux virus qui sont en circulation et peut être mis à temps à la disposition des personnes à vacciner.

Jusqu'au début des années 70, les recommandations de l'OMS sur les types de virus à inclure dans le vaccin ont été diffusées selon les besoins du moment. Depuis 1973, ces recommandations sont publiées chaque année. La *Fig. 1* montre les fréquentes variations dans la composition des vaccins.

Limites du programme

Plus de la moitié des Centres nationaux de la Grippe sont intégrés au service national de santé publique et ont accès aux données concernant l'activité grippale dans la collectivité. Les autres, qui ont des fonctions hospitalières, des fonctions de recherche ou d'enseignement, ne sont pas normalement en mesure de fournir des renseignements susceptibles de permettre une estimation de l'impact épidémiologique d'un nouveau virus. L'évaluation des données épidémiologiques pose problème; il n'existe pas de données de référence mondiales ni de critères internationaux dont les laboratoires puissent s'inspirer pour leurs rapports. S'il y a un quasi-consensus au sujet de la définition d'un cas sporadique unique, des expressions telles que «flambée(s) locale(s)», «activité régionale», «épidémie», «seuil épidémique» n'ont pas forcément le même sens pour les différents laboratoires. Les critères de diagnostic utilisés pour la notification d'un cas considéré comme un cas de «grippe» posent un problème encore plus sérieux. Faute de critères et de définitions adoptés au niveau international pour la notification des cas de grippe, il est impossible d'analyser et d'interpréter les données de manière méthodique.

La notification officielle de la morbidité et de la mortalité grippales ne constitue pas une mesure utile de l'impact effectif de la maladie. Seuls quelques malades consultent un médecin et ils sont encore moins nombreux à faire l'objet d'une notification officielle. Le taux de notification varie d'un pays à l'autre, d'un agent notificateur à l'autre et selon l'époque de l'année. D'un autre côté, il est vrai que nombre de maladies entraînent des symptômes d'allure grippale et à moins d'un diagnostic confirmé en laboratoire, il est impossible d'affirmer qu'il s'agit véritablement d'une grippe. Une fois que l'épidémie s'est installée dans la communauté, on peut généralement admettre que les malades présentant un syndrome d'allure grippale constituent effectivement des cas de grippe.

Perspectives d'amélioration

Un certain nombre d'organismes envisagent d'ores et déjà d'améliorer la surveillance au niveau régional. C'est ainsi qu'en 1988 a été créé le *Pacific Basin Respiratory Virus Research Group* (Groupe pour la recherche sur les virus des voies respiratoires dans le Pacifique),

ries are strengthened in Asia, particularly China, to look for influenza viruses in man and animals. Several European initiatives aim at strengthening and streamlining influenza surveillance on a national or regional basis. The advent and increased use of fax and telecommunications provide vehicles for a true and timely exchange of information across the world.

The traditional influenza virus strain surveillance of the WHO Influenza Programme was in the past mainly to ensure an optimal composition of the influenza vaccines. However, the Programme could extend its scope in the service of public health – to alert national authorities of an anticipated increased demand of health care services, to advise about vaccination and other preventive measures and therapy at the approach of new influenza viruses, to estimate the impact of influenza on morbidity and mortality and to identify population groups at increased risk of complications for influenza.

en vue de stimuler la recherche sur la grippe dans cette région du monde. En Asie, et notamment en Chine, les laboratoires seront dotés de moyens plus importants pour rechercher la présence de virus grippaux chez l'homme et les animaux. Plusieurs initiatives ont été prises au niveau européen en vue de renforcer et de rationaliser la surveillance de la grippe au niveau national ou régional. Le développement des télécommunications et en particulier de la télécopie permet un échange rapide et fiable des informations d'un bout du monde à l'autre.

La surveillance traditionnelle des souches de virus grippaux, telle qu'elle a été pratiquée jusqu'ici dans le cadre du programme OMS de lutte contre la grippe, avait principalement pour objet d'assurer la production d'un vaccin de composition optimale. Le programme pourrait cependant étendre son domaine d'activités au service de la santé publique, par exemple en alertant les autorités nationales d'une augmentation probable de la demande de soins de santé, en émettant des avis sur la vaccination et autres mesures de prévention et de traitement à l'approche de nouveaux virus, en évaluant la part de la grippe dans la morbidité et la mortalité générales et en recensant les groupes de population qui sont davantage exposés au risque de complications.