

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.¹ 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.¹ 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

¹ See No. 21, 2004, pp. 203–204

¹ 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. ■

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. ■