

Avian influenza A(H5N1)

Editorial note

Since mid-December 2003, an epidemic of highly pathogenic avian influenza in domestic fowl and a variety of other birds caused by influenza A(H5N1) has been reported in eight Asian countries (Cambodia, China, Indonesia, Japan, Lao People's Democratic Republic, Republic of Korea, Thailand, and Viet Nam). The avian epidemic is historically unprecedented in its scale, geographical spread, and economic consequences for the agricultural sector. The epidemic also has important implications for human health. H5N1 strains have a documented propensity to exchange genes with viruses from other species. Some of these strains have demonstrated a unique capacity to cause infection and severe disease in humans. Apart from the immediate risk of transmission to humans in close contact with infected birds, the widespread geographical presence of H5N1 increases opportunities for human co-infection with avian and human influenza viruses. Such events increase opportunities for genetic reassortment and the emergence of a new influenza subtype with pandemic potential.

To date, a limited number of human H5N1 infections, with high mortality, have been reported in two countries, Viet Nam and Thailand, with widespread outbreaks in domestic fowl. Articles in this issue provide preliminary clinical information on five laboratory-confirmed cases in Thailand, and give a brief overview of the epidemiology of H5N1 infection in humans in the two countries. Rapid sharing of data on human cases is essential to inform clinical decisions and guide public health actions, including preparedness

Grippe aviaire A(H5N1)

Note de la rédaction

Depuis la mi-décembre 2003, une flambée épidémique de grippe aviaire hautement pathogène due au virus A(H5N1) et affectant les volailles domestiques, ainsi que diverses espèces d'oiseaux, a été signalée dans huit pays asiatiques (Cambodge, Chine, Indonésie, Japon, République démocratique populaire lao, République de Corée, Thaïlande et Viet Nam). L'épidémie aviaire est sans précédent du point de vue de son ampleur, de son extension géographique et de ses conséquences économiques pour le secteur agricole. Elle a aussi des répercussions importantes pour la santé de l'homme. Les souches H5N1 ont une propension bien établie à échanger des gènes avec les virus d'autres espèces. Certaines d'entre elles ont prouvé qu'elles avaient la capacité unique, parmi les virus grippaux aviaires, d'infecter l'homme et de provoquer chez lui une pathologie sévère. En dehors du risque immédiat de contamination pour les personnes ayant un contact rapproché avec des oiseaux infectés, la présence généralisée de ces virus dans l'environnement augmente pour l'homme la probabilité de co-infections avec des virus grippaux aviaires et humains. Lorsqu'elles se produisent, elles accroissent les possibilités de réassortiment génétique et d'apparition d'un nouveau sous-type de virus grippal pouvant être potentiellement à l'origine d'une pandémie.

A ce jour, deux pays, le Viet Nam et la Thaïlande, ont signalé un nombre limité d'infections à H5N1 chez l'homme avec une forte mortalité, parallèlement à l'existence généralisée de flambées épidémiques dans les élevages de volaille domestique. Les articles du présent numéro donnent des informations cliniques préliminaires sur les cinq cas confirmés par les laboratoires en Thaïlande, ainsi qu'un bref aperçu de l'épidémiologie de cette infection chez l'homme dans ces deux pays. Il est essentiel d'échanger rapidement les données sur les cas humains pour étayer les

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION**
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ**
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334,—

5.500 2.2004

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

plans. WHO has issued a statement setting out public health concerns, including the absolute need for transparent reporting of human and animal disease. This statement can be consulted at: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/publichealth/en/. It can be anticipated that human cases will also be detected in other countries where outbreaks of H5N1 avian influenza in domestic fowl are rapidly spreading.

In responding to the present situation, WHO emphasizes three strategic goals: to avert an influenza pandemic, to control the present human outbreaks and prevent further spread, and to conduct the research needed for better preparedness and response, including the rapid development of an H5N1 vaccine for humans. Further information, including progress reports and technical guidelines, on all these issues is available at the WHO avian influenza web site: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/.

Preliminary clinical description of influenza A(H5N1) in Thailand

As at 9 February 2004, a total of 23 laboratory-confirmed human cases of H5N1 have been reported in Viet Nam and Thailand. Of these 18 (78%) have died. Previous clinical experience with avian H5N1 disease in humans is limited to the description of 18 patients in Hong Kong Special Administrative Region of China (Hong Kong SAR) during the 1997 outbreak.^{1,2} The H5N1 viruses identified in Asia in 2004 are antigenically and genetically distinguishable from the 1997 viruses and appear to be associated with fatal infections among poultry and also a variety of wild bird species, which is unusual.³ The current report is a preliminary clinical description of the initial five confirmed cases in Thailand to aid surveillance and clinical activities.

Of the five laboratory-confirmed cases in Thailand, four were in male children aged 6–7 years, all of whom were previously healthy. Four patients reported deaths in poultry owned by their family and two of these reported touching an ill chicken. One had ill chickens in his neighbourhood and was reported to have played near a chicken cage. None of the confirmed cases occurred among persons involved in the mass culling of chickens.

Patients presented to hospital 2–6 days after onset of fever and cough (Table 1). Other early symptoms included sore throat (4), rhinorrhoea (2), and myalgia (2). Shortness of breath was reported in all patients 1–5 days after symptom onset. On admission, clinically apparent pneumonia with chest X-ray changes was seen in all patients, with patchy infiltrates in four and interstitial infiltrates in one. Diarrhoea and vomiting were not reported. Peripheral leukocytes were normal or decreased and four patients had lymphopenia ($<1000/\square$). Mild to moderate elevations in hepatic transaminases were found in four patients.

décisions cliniques et orienter les actions de la santé publique, notamment les plans de préparation. L'OMS a publié une déclaration décrivant les préoccupations en matière de santé publique, notamment le besoin absolu d'une notification transparente des cas chez l'homme et l'animal. Cette déclaration peut être consultée sur: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/publichealth/en/. On peut s'attendre à la détection de cas humains dans les autres pays où les flambées épidémiques affectant les volailles sont en voie d'extension rapide.

Face à la situation actuelle, l'OMS met l'accent sur trois objectifs stratégiques: éviter une pandémie de grippe, endiguer les flambées chez l'homme et prévenir leur propagation, mener les recherches nécessaires pour mieux se préparer et réagir, notamment en développant rapidement un vaccin anti-H5N1 pour l'homme. Le site Web de l'OMS sur la grippe aviaire, http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/ donne de plus amples informations sur tous ces sujets, notamment des rapports de situation et des directives techniques.

Description clinique préliminaire de la grippe A(H5N1) en Thaïlande

Au 9 février 2004, le Viet Nam et la Thaïlande avaient notifié un total de 23 cas humains d'infection à H5N1 confirmés en laboratoire, dont 18 mortels (78%). L'expérience antérieure de la grippe aviaire H5N1 chez l'homme se limite à la description des 18 patients notifiés pendant la flambée épidémique de 1997 dans la Région administrative spéciale de Hong Kong (Hong Kong RAS).^{1,2} Les virus H5N1 identifiés en Asie en 2004 se distinguent du point de vue antigénique comme génétique des virus de 1997 et semblent s'associer à des infections mortelles chez la volaille et dans diverses espèces d'oiseaux sauvages, ce qui est inhabituel.³ Le présent rapport est une description clinique préliminaire des cinq cas initiaux confirmés en Thaïlande pour aider la surveillance et les activités cliniques.

Sur les cinq cas thaïlandais confirmés en laboratoire, quatre étaient des enfants de sexe masculin de 6 à 7 ans, tous en bonne santé jusque-là. Quatre patients ont signalé des morts dans les volailles appartenant à leurs familles et deux ont rapporté avoir touché un poulet malade. L'un a dit qu'il y avait des poulets malades dans le voisinage et qu'il avait joué à proximité d'une cage de poulets. Aucun des cas confirmés ne s'est produit chez des personnes chargées de l'abattage massif des poulets.

Les patients se sont présentés à l'hôpital de 2 à 6 jours après l'apparition de fièvre et de toux (Tableau 1). On trouve dans les autres symptômes précoces une irritation de la gorge (4), une rhinorrhée (2) et des myalgies (2). Une dyspnée a été constatée pour tous les patients de 1 à 5 jours après l'apparition des premiers symptômes. Au moment de l'admission à l'hôpital, une pneumonie clinique avec modification de la radiographie thoracique a été observée chez tous les patients, avec des infiltrations diffuses pour quatre d'entre eux et des infiltrations interstitielles pour le dernier. Il n'y a pas eu de diarrhées ni de vomissements. La numération leucocytaire dans le sang périphérique était normale ou légèrement diminuée, avec une lymphopénie ($<1000/\square$) pour quatre patients. On a trouvé une élévation faible à modérée des transaminases hépatiques chez quatre patients.

¹ Yuen KY et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 1998, 351:467–471.

² Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34:558–564.

³ See http://www.who.int/csr/don/2004_01_22/en/

¹ Yuen KY et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 1998, 351:467–471.

² Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34:558–564.

³ Voir http://www.who.int/csr/don/2004_01_22/en/

Table 1 **Clinical description of 5 laboratory-confirmed influenza A(H5N1) cases, Thailand^a**
 Tableau 1 **Description clinique de 5 cas de grippe A(H5N1) confirmés en laboratoire, Thaïlande^a**

Patient no. Age/Sex Underlying disease – Numéro du patient Age/sexe Maladie sous-jacente	Symptoms and signs on admission – Symptômes à l'admission	Subsequent complications – Complications ultérieures	Initial investigative findings – Résultats des premières analyses	Treatment, outcome – Traitement, issue
1. 7 years M none	Fever, cough, sore throat for 6 days. Dyspnoea on day 6; CXR bilateral interstitial infiltrates.	Respiratory failure day 10, cardiac failure, pneumothorax, ARDS, gastrointestinal bleeding	Leukocytes 4100 Lymphocytes 1440 Platelets 304 000 AST 120, ALT 52	Oseltamivir days 18–22 Died day 29
1. 7 ans, sexe M, aucune	Fièvre, toux, gorge irritée pendant 6 jours. Dyspnée au jour 6; infiltrations interstitielles bilatérales à la radio thoracique	Insuffisance respiratoire au jour 10, insuffisance cardiaque, pneumothorax, SDRA, hémorragie digestive	Leucocytes: 4 100 Lymphocytes: 1 440 Plaquettes: 304 000 AST: 120, ALT: 52	Oseltamivir: jours 18-22 Décès: jour 29
2. 6 year M none	Fever, cough, rhinorrhoea for 5 days. Dyspnoea on day 6; CXR patchy infiltrates right lower lobe	Respiratory failure day 8, hepatitis, ARDS	Leukocytes 1200 Lymphocytes 624 Platelets 89 000 AST 790, ALT 150 Proteinuria 3+	Oseltamivir days 18–20 Died day 20
2. 6 ans, sexe M, aucune	Fièvre, toux, rhinorrhée pendant 5 jours. Dyspnée au jour 6; infiltration diffuse dans le lobe inférieur droit du poumon à la radio thoracique	Insuffisance respiratoire au jour 8, hépatite, SDRA	Leucocytes: 1 200 Lymphocytes: 624 Plaquettes: 89 000 AST: 790, ALT: 150 Protéinurie: 3+	Oseltamivir: jours 18-20 Décès: jour 20
3. 6 years M none	Fever, cough, rhinorrhoea, sore throat for 4 days. Dyspnoea on day 5; CXR multifocal patchy infiltrates	Respiratory failure day 6, pneumothorax, ARDS	Leukocytes 2200 Lymphocytes 638 Platelets 150 000 AST 175, ALT 43	Died day 18
3. 6 ans, sexe M, aucune	Fièvre, toux, rhinorrhée, gorge irritée pendant 4 jours. Dyspnée au jour 5, foyers d'infiltration diffuse à la radio thoracique	Insuffisance respiratoire au jour 6, pneumothorax, SDRA	Leucocytes: 2 200 Lymphocytes: 638 Plaquettes: 150 000 AST: 175, ALT: 43	Décès : jour 18
4. 58 years F none	Fever, cough, sore throat, myalgia for 2 days. Dyspnoea on day 2; CXR multifocal patchy infiltrates	Respiratory failure day 4, cardiac failure, renal failure, ARDS	Leukocytes 5680 Lymphocytes 454 Platelets 185 000 BUN 39, Cr 2.3	Died day 8
4. 58 ans, sexe F, aucune	Fièvre, toux, gorge irritée, myalgies pendant 2 jours. Dyspnée au jour 2; foyers d'infiltration diffuse à la radio thoracique	Insuffisance respiratoire au jour 4, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, SDRA	Leucocytes: 5 680 Lymphocytes: 454 Plaquettes: 185 000 Azote uréique sanguin: 39; Cr.: 2,3	Décès: jour 8
5. 6 years M none	Fever, cough, sore throat, myalgia for 4 days. Dyspnoea on day 5; CXR multifocal patchy infiltrates	Respiratory failure day 5, cardiac failure, renal failure, ARDS	Leukocytes 2900 Lymphocytes 696 Platelets 87 000 AST 280, ALT 50 BUN 54, Cr 4.6	Oseltamivir days 5–8 Died day 8
5. 6 ans, sexe M, aucune	Fièvre, toux, gorge irritée, myalgie pendant 4 jours. Dyspnée au jour 5. Foyers d'infiltration diffuse à la radio thoracique	Insuffisance respiratoire au jour 5, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, SDRA	Leucocytes: 2 900 Lymphocytes: 696 Plaquettes: 87 000 AST: 280, ALT: 50 Azote uréique sanguin: 54, Cr.: 4,6	Oseltamivir: jours 5-8 Décès : jour 8

^a CXR = chest X-ray, ARDS = acute respiratory distress syndrome, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BUN = blood urea nitrogen, Cr = creatinine. – SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aiguë; ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; Cr = Créatinine

All patients required oxygen support and all required intubation an average of 7 days (range 4–10 days) after onset of illness. Two patients developed a pneumothorax. Decreased cardiac function requiring inotropic support developed in three patients after the onset of respiratory failure and two patients developed renal impairment as a later manifestation. None had documented evidence of secondary bacterial infections.

Tous les patients ont dû être placés sous oxygénothérapie et être intubés pendant 7 jours en moyenne (de 4 à 10 jours) après l'apparition de la maladie. Deux patients ont fait un pneumothorax. Une défaillance de la fonction cardiaque, imposant un traitement inotrope de soutien, est apparue chez trois patients après l'installation de l'insuffisance respiratoire et deux patients ont développé des troubles rénaux dans les manifestations tardives. Aucune surinfection bactérienne n'a été documentée.

Three patients were treated with oseltamivir for 3 to 5 days late in the course of illness. All received empiric broad-spectrum antibiotics for community-acquired pneumonia while their cause of illness was under investigation. Four were treated with systemic steroids for increasing respiratory distress and clinically diagnosed acute respiratory distress syndrome (ARDS) with compatible chest X-ray changes.

Three of the children died 2–4 weeks after symptom onset and one child and the adult died 8 days after onset of illness. All patients had laboratory evidence of influenza A(H5N1) by reverse transcriptase–polymerase chain reaction; in three cases the virus was isolated in tissue culture, and in three the viral antigens were identified by immunofluorescent assay.

Preliminary epidemiological summary of influenza A(H5N1), Viet Nam and Thailand

On 5 January 2004, the Viet Nam WHO country office reported to the Regional Office for the Western Pacific that, since mid-October 2003, 11 children, of whom 7 had died, had been admitted to the National Hospital for Paediatrics (NHP) in Hanoi with severe atypical respiratory illness.

On 8 January 2004, Viet Nam reported outbreaks on 3 farms of highly pathogenic avian influenza (HPAI) due to influenza A/H5 viruses to the World Organisation for Animal Health (OIE). The following day, initial laboratory testing indicated that one child had been infected with an influenza A/H5 virus, and preliminary field investigation of the 5 current patients suggested a common link to sudden chicken deaths in the previous 2 months on their own or neighbouring farms.

On 12 January 2004, the Government Virus Unit, National Influenza Centre, Hong Kong Special Administrative Region of China, a WHO reference laboratory for diagnosis of influenza viral infection, confirmed influenza A (H5N1) viral infection in 3 patients.

As at 9 February 2004, Viet Nam has reported 18 laboratory-confirmed cases of influenza A/H5 viral infection, including 13 deaths. Date of onset is available for 11 cases, the earliest being 22 December 2003 and the most recent 13 January 2004. A field investigation in Viet Nam, of a family cluster including 2 confirmed cases and an unexplained death due to acute respiratory illness, provided no conclusive evidence of human-to-human transmission.

On 23 January 2004, the Thai Ministry of Public Health reported to WHO 2 laboratory-confirmed cases of influenza A (H5N1) viral infection in children. On the same day, Thailand reported an HPAI outbreak due to influenza A/H5 virus to OIE.

As at 9 February 2004, Thailand has reported 5 laboratory-confirmed cases of influenza A/H5 viral infection, all of them fatal. The first date of onset is 3 January 2004 and the most recent is 24 January 2004. There is no reported human-to-human transmission.

Outbreaks of HPAI are currently widespread in Asia. To date, no other countries have reported human laboratory-confirmed cases of influenza A/H5.

WHO has established a standard case definition for reporting of laboratory-confirmed cases of influenza A/H5 viral

Trois des patients ont reçu de l'oseltamivir pendant 3 à 5 jours en fin d'évolution de la maladie. En attendant d'établir la véritable cause de la maladie, tous ont été traités empiriquement avec des antibiotiques à large spectre contre une pneumonie d'origine communautaire. Quatre ont reçu des corticostéroïdes par voie générale pour la détresse respiratoire croissante et le diagnostic clinique de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) concordant avec l'image thoracique.

Trois des enfants sont morts de 2 à 4 semaines après l'apparition des symptômes, tandis que le dernier enfant et l'adulte sont décédés 8 jours après le début de la maladie. Pour tous les patients, la confirmation par le laboratoire du virus grippal A(H5N1) a été obtenue par RT-PCR (*reverse transcriptase-PCR*), le virus a été isolé sur culture tissulaire pour trois cas et pour trois cas, on a identifié les antigènes viraux par immunofluorescence.

Synthèse préliminaire de l'épidémiologie au Viet Nam et en Thaïlande

Le 5 janvier 2004, le bureau de l'OMS au Viet Nam a signalé au Bureau régional du Pacifique occidental que, depuis la mi-octobre 2003, 11 enfants avaient été admis à l'hôpital national de pédiatrie à Hanoï pour une pathologie respiratoire sévère et atypique et que 7 d'entre eux étaient décédés.

Le 8 janvier 2004, le Viet Nam a notifié à l'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE) la survenue de flambées de grippe aviaire hautement pathogène due à des virus grippaux A/H5 dans 3 élevages. Le lendemain, les premières analyses de laboratoire ont indiqué qu'un des enfants avait été infecté par un virus grippal A/H5 et les enquêtes préliminaires sur le terrain pour 5 patients en cours de soins semblaient indiquer un lien commun avec des morts subites de poulets dans les deux mois précédents dans leur élevage ou des fermes voisines.

Le 12 janvier 2004, le service de virologie au Centre national de la Grippe à Hong Kong (région administrative spéciale de Chine), un laboratoire de référence de l'OMS pour le diagnostic des infections grippales, a confirmé l'infection par le virus grippal A (H5N1) pour 3 patients.

Au 9 février 2004, le Viet Nam avait notifié 18 cas confirmés en laboratoires d'infection par des virus grippaux A/H5, dont 13 mortels. On connaît la date d'apparition de la maladie pour 11 d'entre eux, la plus ancienne étant le 22 décembre 2003 et la plus récente le 13 janvier 2004. L'enquête menée sur le terrain au Viet Nam à propos d'un groupe familial de cas comprenant 2 cas confirmés et un décès inexpliqué imputable à une affection respiratoire aiguë, n'a pas apporté de preuves concluantes d'une transmission interhumaine.

Le 23 janvier 2004, le Ministère thaïlandais de la Santé publique a notifié à l'OMS deux cas confirmés en laboratoire d'infection par un virus grippal A(H5N1) chez des enfants. Le même jour, la Thaïlande a notifié à l'OIE une flambée de grippe aviaire hautement pathogène due à un virus A/H5.

Au 9 février 2004, la Thaïlande avait notifié 5 cas confirmés en laboratoire d'infection par un virus grippal A/H5, tous mortels. La date d'apparition de la maladie la plus ancienne est le 3 janvier 2004 et la plus récente le 24 janvier 2004. On ne signale pas de transmission interhumaine.

On observe actuellement un grand nombre de flambées de grippe aviaire hautement pathogène en Asie. A ce jour, aucun autre pays n'a notifié de cas humains de grippe A/H5 confirmés en laboratoire.

L'OMS a établi une définition standardisée du cas pour la notification des cas d'infection par le virus grippal A/H5 confirmés en labo-

infection. A confirmed case is an individual, alive or deceased, in whom laboratory testing demonstrates one or more of the following:

- positive viral culture for influenza A/H5;
- positive polymerase chain reaction (PCR) for influenza A/H5;
- positive immunofluorescence antibody (IFA) test for H5 antigen using H5 monoclonal antibodies;
- 4-fold rise in H5-specific antibody titre in paired serum samples.

Sex and age distributions of confirmed cases in Thailand and Viet Nam are comparable by non-parametric analyses. A summary aggregated descriptive analysis follows. Of the 23 cases, 10 (43%) are female. The median age is 13 years (mean 16 years; range 4–58 years). Of the 20 cases for which outcome is final, 18 have died. In the 12 cases for which data are available, the median time interval between onset of symptoms and death is 13 days (mean 13.5 days; range 5–31 days).

Preliminary conclusions

The 1997 outbreak of influenza A(H5N1) in Hong Kong SAR established for the first time that highly pathogenic avian influenza viruses could directly infect humans, with resulting illness that was fatal in 6 of 18 patients. The viruses were not efficiently transmitted from person to person, and human infections stopped after the culling of all chickens in Hong Kong SAR.² The current avian outbreak is far more widespread, with poultry disease reported across much of east and south-east Asia. Direct infection of humans with the current H5 viruses has now been confirmed at least in Thailand and Viet Nam, raising concerns about the potential for pandemic spread.

Despite the antigenic and genetic differences in the H5N1 viruses causing the current Asian outbreaks, many of the clinical features of the five human cases described here appear broadly similar to the earlier descriptions of the severely affected patients from Hong Kong SAR.⁴ Disease was severe, with pneumonia progressing over several days to respiratory failure and death in all five. Fever, sore throat, cough, and lymphopenia were important early distinguishing features. Other organ involvement included mild to moderate hepatitis, and later cardiac and renal impairment. By contrast with the cases reported from Hong Kong SAR, gastrointestinal symptoms were not prominent features.

Because of the severity of disease and the concern for the safety of health care personnel, the Ministry of Public Health in Thailand recommends that hospitalized patients with suspected avian influenza be cared for using airborne precautions wherever possible. Empirical treatment should include broad-spectrum antibacterial drugs to cover for the major causes of pneumonia (e.g. *Streptococcus pneumoniae*), including possible superinfection with *Staphylococcus aureus*. Preliminary testing indicates that current H5N1 strains may be resistant to amantadine and rimantadine.⁵ Therefore, treatment with neuraminidase inhibitors should be initiated as early as possible after presentation. The effectiveness of antiviral drugs against H5N1 infections and the time period after which these drugs will pro-

ratoire. Un cas confirmé est un individu, vivant ou décédé, pour lequel les tests biologiques ont donné un ou plusieurs des résultats suivants:

- culture positive du virus grippal A/H5;
- PCR (amplification génique) positive pour le virus A/H5;
- immunofluorescence (IF) avec anticorps monoclonaux anti-H5 positive pour l'antigène H5;
- Multiplication par 4 du titre en anticorps anti-H5 spécifiques dans des prélèvements de sérum appariés.

La distribution des cas confirmés par sexe et par âge est comparable par analyse non paramétrique en Thaïlande et au Viet Nam. Sur les 23 cas, 10 (43%) sont de sexe féminin. L'âge médian est de 13 ans (moyenne 16 ans, extrêmes: 4-58 ans). Sur les 20 cas dont l'issue est définitive, 18 sont morts. Dans les 12 cas pour lesquels on dispose d'informations, le temps médian entre l'apparition des symptômes et le décès est de 13 jours (moyenne: 13,5 jours, extrêmes: 5-31 jours).

Conclusions préliminaires

La flambée de grippe A(H5N1) de 1997 à Hong Kong RAS a prouvé pour la première fois que des virus hautement pathogènes de la grippe aviaire pouvaient infecter directement l'homme et provoquer une maladie mortelle dans 6 cas sur 18. Ces virus ne pouvaient pas se transmettre efficacement d'une personne à l'autre et les infections humaines ont cessé après l'abattage de tous les poulets à Hong Kong SAR.² La flambée actuelle est beaucoup plus étendue, avec des volailles contaminées dans une grande partie de l'Asie orientale et de l'Asie du Sud-Est. L'infection directe de l'homme avec les virus H5 actuels est désormais confirmée au moins en Thaïlande et au Viet Nam, ce qui suscite des inquiétudes quant au risque de pandémie.

Malgré les différences antigéniques et génétiques des virus H5N1 à l'origine des flambées épidémiques actuelles en Asie, les manifestations cliniques observées chez les cinq cas humains décrits ici ressemblent en grande partie aux descriptions faites à Hong Kong RAS pour les patients sévèrement atteints.⁴ La maladie a été grave avec une pneumonie évoluant en plusieurs jours vers l'insuffisance respiratoire et la mort pour les cinq cas. La fièvre, l'irritation de la gorge, la toux et la lymphopénie sont des signes précoces distinctifs. Les autres atteintes organiques comprennent une hépatite bénigne à modérée et des troubles cardiaques et rénaux tardifs. Contrairement aux cas de Hong Kong RAS, les symptômes digestifs ne font pas partie des manifestations notables.

En raison de la gravité de la maladie et par souci pour la sécurité du personnel soignant, le Ministère thaïlandais de la Santé publique recommande de soigner les patients hospitalisés pour une grippe aviaire présumée en prenant toutes les précautions possibles pour éviter la transmission aérienne du virus. Le traitement empirique doit comprendre des antibactériens à large spectre pour se prémunir contre les principales causes de pneumonie (*Streptococcus pneumoniae* par exemple), et éventuellement des surinfections avec *Staphylococcus aureus*. Les essais préliminaires indiquent que les souches H5N1 actuelles seraient résistantes à l'amantadine et à la rimantadine.⁵ Il faut donc administrer des inhibiteurs de la neuraminidase dès que possible après avoir vu le patient. On ne connaît pas l'efficacité des antiviraux contre les infections par le virus A(H5N1), ni le délai après lequel l'éventuel intérêt de ces

⁴ Claas EC et al. Human influenza A(H5N1) virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*, 1998, 351:472–477.

⁵ http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/

⁴ Claas EC et al. Human influenza A(H5N1) virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*, 1998, 351:472–477.

⁵ http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/

vide little or no benefit is not known. A more detailed understanding of the pathogenesis is needed to direct therapeutic approaches such as the use of immunomodulating drugs. Updated recommendations for hospital infection control and treatment should be available on the web sites of WHO⁶ or the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).⁷

The epidemiology of influenza A(H5N1) in Thailand and neighbouring countries remains incompletely described, but the confirmed human infections have occurred in geographical areas with recognized avian disease, and two of the patients reported direct physical contact with ill or dead chickens. It is noteworthy that 4 of the 5 laboratory-confirmed cases in Thailand were 6- or 7-year-old boys, perhaps identifying a group with particular high-risk behaviours. It will be important to conduct case-control studies in Thailand and Viet Nam to define specific risk factors for infection and allow for the development of strong, evidence-based public health interventions.

Control of highly pathogenic avian influenza should include surveillance for affected flocks, aggressive culling based on international guidelines to eradicate foci of infection, careful protection of cullers through the use of personal protective equipment, and the use of the currently licensed human trivalent influenza vaccine to reduce the risk of co-infection in poultry workers and cullers, which might lead to genetic reassortment of avian and human influenza viruses.^{2, 4}

Clinicians should be aware of the presenting features of the current human influenza A(H5N1) disease and the exposures of concern, so that patients can be quickly identified and appropriately managed, and health care workers protected. ■

médicaments disparaît. Une meilleure compréhension de la pathogénie permettra d'orienter les approches thérapeutiques sur le recours à des immunomodulateurs. Les recommandations actualisées pour la lutte contre l'infection en hôpital et le traitement seront publiées sur les sites Web de l'OMS⁶ et des *Centers for Disease Prevention and Control* (CDC) aux Etats-Unis.⁷

L'épidémiologie de la grippe A(H5N1) en Thaïlande et dans les pays voisins n'est pas encore totalement connue, mais les cas humains confirmés se sont produits dans des zones géographiques où la présence de la grippe aviaire est avérée; deux patients ont d'ailleurs signalé avoir été directement en contact avec des poulets malades ou morts. Il est à noter que, pour 4 des 5 cas confirmés au laboratoire en Thaïlande, il s'agit de jeunes garçons de 6 ou 7 ans, ce qui identifie peut-être un groupe particulièrement exposé pour des raisons d'ordre comportemental. Il sera important de faire des études cas-témoins en Thaïlande et au Viet Nam pour définir les facteurs de risque spécifiques et mettre sur pied de solides interventions de santé publique reposant sur des bases factuelles.

La lutte contre la grippe aviaire hautement pathogène doit comprendre la surveillance des élevages affectés, l'abattage massif en respectant les directives internationales pour éradiquer les foyers infectieux, la protection soignée du personnel chargé de cet abattage, au moyen d'un équipement de protection et l'utilisation du vaccin antigrippal trivalent actuellement homologué pour diminuer, chez les personnes travaillant dans le secteur avicole ou aux abattages, les risques de co-infections susceptibles d'entraîner un réassortiment génétique des virus grippaux aviaires et humains.^{2, 4}

Les cliniciens doivent connaître le tableau clinique de la grippe A(H5N1) actuelle chez l'homme, de façon à pouvoir identifier rapidement les patients, instaurer le traitement approprié et protéger le personnel soignant. ■

⁶ See http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/

⁷ See <http://www.cdc.gov/flu/avian/index.htm>

⁶ Voir http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/

⁷ Voir <http://www.cdc.gov/flu/avian/index.htm>