

Update on human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection, 2011

This report describes the epidemiology of the 62 laboratory confirmed human infections with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus that were reported to WHO from 5 countries during 2011. Of these reported cases, 51 occurred as sporadic cases, with 12 (including 1 in early 2012) occurring in 5 clusters in 3 countries.

Temporal and geographical distribution

Of the 62 cases, 39 occurred in Egypt, 12 in Indonesia, 8 in Cambodia, 2 in Bangladesh and 1 in China. These are all countries from which human cases have previously been reported and within which the virus is believed to be circulating in poultry. Of these, Bangladesh was the only country that had not reported human cases in 2010.

As observed previously, although cases occurred throughout the year, there was marked seasonal variation with the peak occurring between December and March, during the northern hemisphere winter (*Figure 1*). This seasonal variation parallels that of outbreaks in birds.

Distribution by age and sex

Most cases occurred in children and young adults; 94% (58/62) were in people aged <40 years and 45% (28/62) in children <10 years. The age of cases was 1–55 years with a median of 13 years; this was lower than the median age of 25 years observed in 2010 and the overall median of 19 years since 2003. The median age of cases in Egypt has been notably higher in the last few years. The median age in Egypt throughout 2009 was 3 years,¹ but in 2010 it rose sharply to 27² and remained high at 21 years throughout 2011. The median

Le point sur les cas humains d'infection par le virus de la grippe aviaire A (H5N1) hautement pathogène, 2011

Le présent rapport expose l'épidémiologie des 62 cas humains confirmés en laboratoire d'infection par le virus de la grippe aviaire A (H5N1) hautement pathogène notifiés à l'OMS en 2011 par 5 pays. Parmi ces 62 cas, 51 sont apparus de manière sporadique, tandis que 12 autres (dont 1 cas notifié début 2012) se sont déclarés au sein de 5 groupes de cas, répartis sur 3 pays.

Répartition géographique et temporelle

Parmi les 62 cas considérés, 39 sont apparus en Égypte, 12 en Indonésie, 8 au Cambodge, 2 au Bangladesh et 1 en Chine. Tous ces pays avaient précédemment notifié des cas chez l'homme et on pense que le virus circule chez les volailles dans chacun d'eux. Le seul de ces pays à avoir notifié des cas humains en 2010 est le Bangladesh.

Comme on l'a observé précédemment, même si des cas sont apparus tout au long de l'année, une variation saisonnière se dessine nettement, avec un pic entre décembre et mars au cours de l'hiver dans l'hémisphère Nord (*Figure 1*). Cette variation saisonnière suit un cours parallèle à l'évolution des flambées chez les oiseaux.

Répartition par âge et par sexe

La plupart des cas se sont produits chez des enfants et de jeunes adultes; 94% (58/62) ont touché des personnes de <40 ans et 45% (28/62) des enfants de <10 ans. L'âge des cas se situait entre 1 et 55 ans, avec un âge médian de 13 ans, inférieur à l'âge médian de 25 ans observé en 2010 et à l'âge médian général de 19 ans, déterminé pour l'ensemble des cas survenus depuis 2003. Au cours des dernières années, l'âge médian des cas égyptiens a été nettement supérieur. Pour l'année 2009, l'âge médian en Égypte avait été de 3 ans,¹ mais il est passé brusquement à 27 ans² en 2010, puis

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

03.2012

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

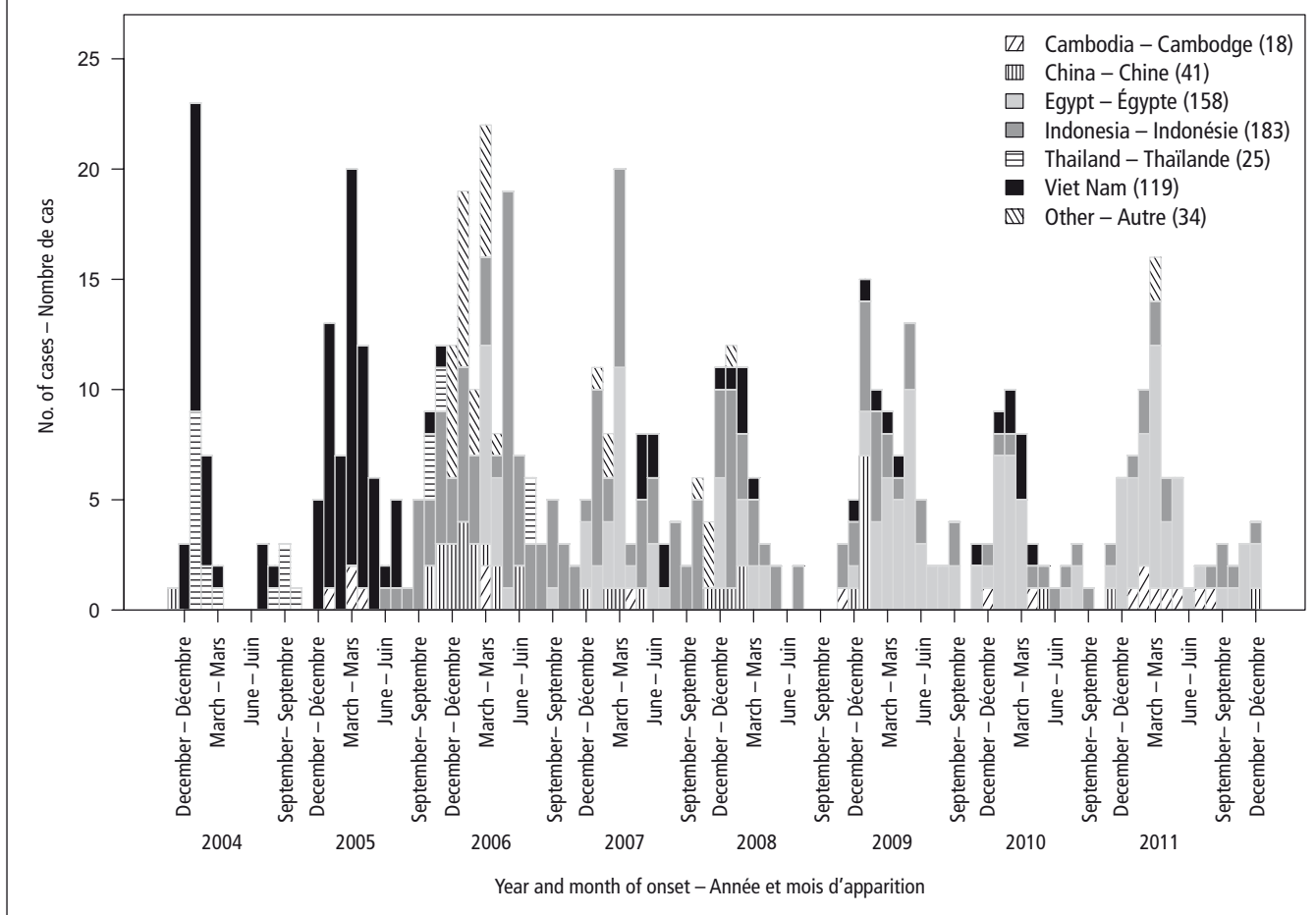
¹ See No. 7, 2010, pp. 49–56.

² See No. 17, 2011, pp. 161–166.

¹ Voir N° 7, 2010, pp. 49–56.

² Voir N° 17, 2011, pp. 161–166.

Figure 1 **Number of confirmed human cases of infection with influenza A(H5N1) virus by month and country, 2003–2011**
 Figure 1 **Nombre de cas humains confirmés d'infection par le virus grippal A (H5N1) par mois et par pays, 2003-2011**



age for all cases reported in Egypt since 2003 now stands at 14 years, rising from 10 during 2003–2010. By contrast, the opposite pattern is emerging in Indonesia where, in 2011, the median age of cases was 9 years, compared with 34 years in 2010 and 20 since 2003.

In 2011, more cases were female (37 cases) than male (25) although this pattern was not uniform across countries or different age groups. The sex difference was most prominent in Indonesia (ratio of males to females, 1:3) and Cambodia (1:7), while in Egypt there was an almost even sex distribution. Data from all cases reported during 2003–2011 show a male:female ratio of 1:1.2.

Outcomes

In 2011, there were 34 deaths – 55% of all confirmed cases reported to WHO – which is higher than in the previous 2 years (44% in 2009 and 50% in 2010). The proportion of confirmed cases with fatal outcome varied between countries; the case-fatality rate (CFR) in reported cases was 83% in Indonesia and 100% in Cambodia, while in Egypt it was 38%. Among all cases reported in 2011, the highest CFR (83%) was in the age group 20–29 years, while the lowest was observed in

est resté à une valeur élevée (21 ans) sur l'année 2011. L'âge médian pour l'ensemble des cas notifiés en Égypte depuis 2003 est maintenant de 14 ans, en augmentation par rapport à l'âge médian de 10 ans pour la période 2003-2010. En revanche, un schéma inverse se dégage en Indonésie où, en 2011, l'âge médian des cas était de 9 ans, contre 34 ans en 2010 et 20 ans sur l'ensemble des années écoulées depuis 2003.

En 2011, il y a eu davantage de cas de sexe féminin (37) que de cas de sexe masculin (25), même si ce schéma ne s'applique pas uniformément à l'ensemble des pays ou aux différentes tranches d'âge. La différence entre les sexes est plus marquée en Indonésie (rapport du nombre de cas de sexe masculin au nombre de cas de sexe féminin = 1:3) et au Cambodge (1:7), tandis qu'en Égypte, la répartition des cas entre les sexes est pratiquement équilibrée. Si l'on considère l'ensemble des cas apparus sur la période 2003-2011, on relève un rapport hommes/femmes de 1:1,2.

Issue de la maladie

En 2011, 34 des cas confirmés et notifiés à l'OMS (soit 55%) sont décédés, chiffre plus élevé que pour les 2 années précédentes (44% en 2009 et 50% en 2010). La proportion de décès parmi les cas confirmés est variable selon les pays, le taux de létalité (TL) chez les cas notifiés étant de 83% en Indonésie et de 100% au Cambodge, contre 38% en Égypte. Parmi tous les cas notifiés en 2011, c'est dans la tranche d'âge 20-29 ans qu'on relève le TL le plus élevé (83%), tandis que le TL le plus bas

cases aged <10 years (35%). The difference in outcome was most marked in Egypt where all cases <10 years old ($n=14$) survived, while 40% of those >10 years of age survived. In Indonesia, the only survivors were children aged <10 years and in Bangladesh, where the 2 reported cases survived, both occurred in children aged <10 years. The exception is Cambodia where all cases died including cases aged <10 years ($n=6$). When considering all 578 cases since 2003, cases aged ≥ 10 years are more likely to have a fatal outcome ($275/399=69\%$) than those aged <10 years ($65/179=36\%$) (odds ratio [OR], 3.9; 95% confidence interval [CI], 2.6–5.6).

In 2011, overall the CFR was slightly higher in women than in men (57% versus 52%; OR, 1.2; 95% CI, 0.4–3.4) however, this difference has not been observed in every country. The proportion of fatal cases in females <30 years of age (61%) was notably higher than in males (37%), as was the proportion of fatal cases in males aged >30 years (100%) compared with females (50%) but this difference is mainly driven by Egypt. For all 578 cases since 2003, the CFR for females ($199/311=64\%$) is higher than in males ($141/267=52\%$); however, this difference has not been observed consistently in all affected countries.

Time from onset to hospitalization and start of oseltamivir

Of the 62 cases reported in 2011, 4 cases were not hospitalized (3 were detected through influenza-like illness sentinel surveillance and 1 fatal case had refused hospitalization). For all 58 cases hospitalized in 2011, data on the time from onset of illness to hospitalization was available and ranged from 0–13 days (median, 5 days). Cases with fatal outcome were admitted to hospital later (median, 6 days) than those who survived (median, 4 days). For all 481 cases since 2003, for which hospitalization data are available, those who died were admitted to hospital later than those who survived (median 5 days versus median 2 days). In 2011, the cases were more likely to survive if they were hospitalized ≤ 2 days than >2 days (CFR, $1/12[8\%]$ versus $32/46[70\%]$; OR, 25; 95% CI, 3–214). Since 2003 there has been 28% ($39/139$) fatality in cases hospitalized ≤ 2 days after onset, and 71% ($244/342$) in those hospitalized later than 2 days (OR, 6.4; 95% CI, 4–10).

Since 2003, 38% of children aged <10 years were hospitalized within 2 days of onset versus 25% for older cases. In addition, 49% of cases in Egypt were hospitalized within 2 days of onset versus 20% in all other countries. When all years are considered, even when children aged <10 years and Egyptian cases are excluded, the probability of survival if hospitalized within 2 days of onset remains significantly higher.

Information on duration between onset and start of oseltamivir treatment is available for 91 cases since

s'observe chez les <10 ans (35%). C'est en Égypte que l'issue de la maladie varie le plus fortement en fonction de la tranche d'âge: tous les cas de <10 ans ($n = 14$) y ont survécu, alors que le taux de survie n'est que de 40% parmi les <10 ans. En Indonésie, les seuls survivants sont les enfants de <10 ans et au Bangladesh, les 2 cas notifiés qui ont survécu sont aussi des enfants de <10 ans. Le Cambodge fait exception, avec le décès de tous les cas, y compris ceux de <10 ans ($n = 6$). Si l'on considère l'ensemble des cas (578) survenus depuis 2003, la probabilité d'issue fatale de la maladie ($275/399 = 69\%$) est plus forte pour les individus de ≥ 10 ans que pour ceux de <10 ans ($65/179 = 36\%$) (odds ratio [OR]: 3,9; intervalle de confiance [IC] à 95%: 2,6-5,6).

En 2011, le TL a été globalement un peu supérieur chez les femmes que chez les hommes (57% contre 52%; OR: 1,2; IC à 95%: 0,4-3,4), néanmoins cette différence n'est pas observée dans tous les pays. La proportion de cas mortels chez les femmes de <30 ans (61%) était nettement plus élevée que chez les hommes (37%), tandis que la proportion de cas mortels chez les hommes de >30 ans (100%) est supérieure à cette proportion chez les femmes (50%), mais cette différence résulte principalement de la situation en Égypte. Pour l'ensemble des 578 cas notifiés depuis 2003, le TL chez les femmes ($199/311 = 64\%$) est plus élevé que chez les hommes ($141/267 = 52\%$); mais cette différence n'est pas systématiquement observée dans chaque pays touché.

Temps écoulé entre l'apparition de la maladie et l'hospitalisation et la mise en route du traitement par l'oseltamivir

Parmi les 62 cas notifiés en 2011, 4 n'ont pas été hospitalisés (dont 3 cas détectés par la surveillance sentinelle des syndromes de type grippal et 1 cas mortel ayant refusé l'hospitalisation). Pour les 58 cas hospitalisés en 2011, on dispose de données sur le temps écoulé entre l'apparition de la maladie et l'hospitalisation, qui se situait entre 0 et 13 jours (valeur médiane: 5 jours). Les cas mortels ont été admis à l'hôpital plus tardivement (valeur médiane du délai: 6 jours) que les cas survivants (valeur médiane du délai: 4 jours). Sur l'ensemble des 481 cas notifiés depuis 2003 et pour lesquels on dispose de données d'hospitalisation, les cas mortels ont été admis à l'hôpital plus tard que ceux qui ont survécu (valeur médiane du délai: 5 jours contre 2 jours). En 2011, les cas avaient une plus grande probabilité de survivre s'ils étaient hospitalisés dans un délai ≤ 2 jours que s'ils l'étaient au-delà de 2 jours [TL: $1/12$ (8%) contre $32/46$ (70%); OR: 25; IC à 95%: 3-214]. Depuis 2003, on observe une létalité de 28% ($39/139$) parmi les cas hospitalisés dans les 2 jours suivant l'apparition de la maladie et de 71% ($244/342$) chez ceux hospitalisés dans un délai supérieur à 2 jours (OR: 6,4; IC à 95%: 4-10).

Depuis 2003, 38% des cas de <10 ans ont été hospitalisés dans les 2 jours suivant l'apparition de la maladie alors que cette proportion est de 25% parmi les cas plus âgés. En outre, 49% des cas égyptiens ont été hospitalisés dans un délai de 2 jours après l'apparition de la maladie contre 20% des cas pour l'ensemble des autres pays. Si l'on prend en compte l'ensemble des années 2003 à 2011 et même si l'on exclut les enfants de <10 ans et les cas égyptiens, la probabilité de survie reste significativement plus élevée en cas d'hospitalisation dans les 2 jours suivant l'apparition de la maladie.

Le temps écoulé entre l'apparition de la maladie et le début du traitement par l'oseltamivir est connu pour 91 cas depuis 2003.

2003. Patients who started early antiviral treatment (on day 4 or sooner after onset of symptoms) were more likely to survive than cases starting therapy later (after 4 days) (CFR, 8/46[17%] versus 31/45[69%]; OR, 10; 95% CI, 3.9–28.2). This difference was also observed in the data available for 40 cases in 2011 (CFR, 4/17[23%] versus 14/23[61%]; OR, 5; 95% CI, 1.2–20.4). However, these data are not systematically reported and do not include information on dosage and compliance.

Exposure

Data on exposure were available for 58 cases. Exposure to sick or dead poultry was again the predominant reported exposure, accounting for 44 of 58 cases. Of these cases, 7 were reported as having slaughtered birds and 2 were reported to have played with birds. Other reported exposure included visits to live-bird markets and dead poultry in the neighbourhood. Two cases were associated with occupational exposure (1 cook and 1 butcher). For 4 cases, information on exposure was inconclusive or unavailable.

Virological information

Viruses characterized from human cases belonged to clade 1.1 (Cambodia), clade 2.2.1 (Egypt), clade 2.1.3.2 (Indonesia), clade 2.3.2.1 (China), and clade 2.2.2 (Bangladesh).^{3,4} The clades of viruses isolated from humans were also circulating in birds in the respective countries. This confirms the continuing genetic and antigenic evolution of influenza A(H5N1) viruses.

Clusters of cases

Clusters are groups of epidemiologically linked human cases, where transmission may or may not be direct from human to human. In 2011, 5 clusters comprising 12 cases (1 with onset in 2012) were reported in 3 countries (Egypt, Cambodia, and 3 in Indonesia). Clusters make up 17% of all cases (11/62). All but one cluster involved both adults and young children. The cluster size was relatively small with 3 clusters of 2 cases each and 2 of 3 cases each. In the clusters there were twice as many female cases as male, although when all cluster cases since 2003 are taken into account the sex distribution is almost equal.

The median age of cases in clusters was 14.5 years which is similar to the median age (15 years) for cluster cases during 2003–2009. Of these cases 83% (10/12) were fatal, higher than the 64% seen in cluster cases reported during 2003–2009.⁵ Both surviving cases were 1 year of age; one was the second case in a cluster of 3 cases in Egypt

Les malades ayant débuté précocement le traitement antiviral (dans les 4 jours suivant l'apparition des symptômes) avaient une plus forte probabilité de survivre que les cas placés plus tardivement sous traitement (après 4 jours) [TL: 8/46 (17%) contre 31/45 (69%); OR: 10; IC à 95%: 3,9-28,2]. Cette différence est également observable sur les données disponibles pour 40 cas en 2011 [TL: 4/17 (23%) contre 14/23 (61%); OR: 5; IC à 95%: 1,2 20,4]. Cependant, ces données ne sont pas systématiquement rapportées et ne donnent pas d'indication sur la posologie et l'observance.

Exposition

On dispose de données concernant l'exposition pour 58 cas. Encore une fois, l'exposition à des volailles malades ou mortes est la voie d'exposition prédominante parmi celles rapportées, avec 44 cas sur 58. Parmi les cas soumis à ce type d'exposition, 7 avaient indiqué avoir participé à l'abattage de volatiles et 2 avoir joué avec des volailles. Parmi les autres types d'exposition rapportés, figuraient la fréquentation de marchés commercialisant des oiseaux vivants et la présence de volailles mortes dans le voisinage. Deux cas sont associés à une exposition professionnelle (1 cuisinier et 1 boucher). Pour 4 cas, les données d'exposition ne permettent pas de conclure ou ne sont pas disponibles.

Données virologiques

Les virus caractérisés à partir des cas humains appartenaient aux clades 1.1 (Cambodge), 2.2.1 (Égypte), 2.1.3.2 (Indonésie), 2.3.2.1 (Chine) et 2.2.2 (Bangladesh).^{3,4} Les clades des virus isolés à partir des cas humains circulaient aussi chez les oiseaux dans les pays concernés. Cette constatation confirme l'évolution génétique et antigénique permanente des virus grippaux A (H5N1).

Groupes de cas

Il s'agit de groupes de cas humains entre lesquels il existe un lien épidémiologique et pour lesquels la transmission peut avoir été ou ne pas avoir été interhumaine directe. En 2011, 5 groupes de cas représentant au total 12 cas (dont l'un est apparu en 2012) ont été notifiés dans 3 pays (Égypte, Cambodge, 3 en Indonésie). Les groupes de cas totalisaient 17% des cas (11/62). Tous sauf un incluaient à la fois des adultes et des jeunes enfants. La taille des groupes était relativement réduite, avec 3 groupes de 2 cas et 2 groupes de 3 cas. Les groupes comprenaient 2 fois plus de cas féminins que de cas masculins, mais si l'on considère tous les groupes de cas apparus depuis 2003, la répartition par sexe est pratiquement équilibrée.

L'âge médian des cas dans les groupes de cas était de 14,5 ans, valeur similaire à l'âge médian (15 ans) déterminé pour les groupes de cas apparus sur la période 2003-2009. Sur l'ensemble de ces cas, 83% (10/12) ont été mortels, ce qui représente un TL plus élevé que celui (64%) relevé pour l'ensemble des groupes de cas notifiés sur la période 2003-2009.⁵ Les 2 cas

³ Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness, September 2011 (http://www.who.int/influenza/resources/documents/2011_09_h5_h9_vaccinevirusupdate.pdf, accessed March 2012).

⁴ Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness, February 2012 http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201202_h5_h9_vaccinevirusupdate.pdf, accessed March 2012).

⁵ See No. 3, 2010, pp. 13–20.

³ Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine virus for pandemic preparedness, September 2011, http://www.who.int/influenza/resources/documents/2011_09_h5_h9_vaccinevirusupdate.pdf, consulté en mars 2012).

⁴ Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine virus for pandemic preparedness, February 2012, http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201202_h5_h9_vaccinevirusupdate.pdf, consulté en mars 2012).

⁵ Voir N° 3, 2010, pp. 13-20.

and the other the second case in a cluster of 2 cases in Indonesia. When all clusters since 2003 are considered, the CFR was slightly higher in primary cases (73%) than for subsequent cluster cases (57%). A blood link was established among the cases within each of the 5 clusters. In each cluster, all cases had the possibility of a common non-human source of exposure and epidemiological investigations of the clusters do not strongly suggest human-to human transmission.

Discussion

The laboratory-confirmed human cases of A(H5N1) virus infection in 2011 follow trends of previous years. All cases appeared in countries where H5N1 viruses are known to be circulating in animals and most occurred sporadically with some small clusters. H5N1 virus infections in humans remain rare despite frequent and widespread contact with infected poultry and contaminated environments. There continue to be substantial differences in the demographics, epidemiology and clinical course of human cases in different countries. Overall, disease outcomes appear more favourable in children. The early detection of infection and hospitalization and/or treatment of cases continue to be associated with an increased probability of survival.

The proportion of reported fatal human cases of H5N1 virus infection meeting the WHO case definition remains high. Among all WHO-reported cases since 2003, 58% have been fatal (340/578). The CFR differs from country to country, ranging from 0% to 100%. Factors that may contribute to this variability include differences in countries' health systems, surveillance systems and diagnostic capacity. In some countries, case detection focuses on severe disease (hospitalized patients, cases of severe acute respiratory infection), thus mild H5N1 virus infections might be missed. The incidental discovery of at least 3 cases of mild infection through influenza-like sentinel surveillance suggests that more intensive surveillance would likely find more mild cases. However, intensive case investigation around confirmed H5N1 cases has until now uncovered only small numbers of additional cases for which the likelihood of fatal outcome was the same as that of the case(s) primarily reported in each cluster.

Seroprevalence studies that identify H5N1 infection by detection of H5N1 antibodies in individuals without correcting for rates of cross-reactive antibodies in the population are difficult to interpret. A recent review⁶ of H5N1 seroprevalence studies found little evidence that many cases of H5N1 infection are missed. It is also likely that some severe and fatal cases are never tested for influenza and therefore go unreported. The balance between underreporting of asymptomatic or mild cases and underreporting of severe or fatal cases is unknown.

survivants étaient âgés d'un an. L'un était le deuxième cas dans un groupe de 3 cas apparu en Égypte et l'autre le deuxième cas dans un groupe de 2 cas identifié en Indonésie. Si l'on considère tous les groupes de cas apparus depuis 2003, on observe un TL légèrement supérieur chez les cas primaires (73%) que chez les cas suivants (57%). Un lien de parenté a été établi entre les cas appartenant à chacun des 5 groupes de cas. Dans chacun de ces groupes, il est possible que tous les cas aient eu une source d'exposition non humaine commune et les investigations épidémiologiques n'orientent pas fortement vers une transmission interhumaine.

Discussion

En 2011, les cas humains confirmés en laboratoire d'infection par le virus H5N1 obéissent aux mêmes tendances que les années précédentes. Tous les cas sont apparus dans des pays où l'on savait que le virus H5N1 circulait chez des animaux et la plupart d'entre eux se sont déclarés sporadiquement, avec quelques petits groupes de cas seulement. Les infections par ce virus restent rares chez l'homme en dépit des contacts fréquents et étendus avec des volailles infectées et des environnements contaminés. Il subsiste des différences substantielles dans la démographie, l'épidémiologie et l'évolution clinique des cas humains entre les différents pays. Globalement, l'issue de la maladie semble plus favorable chez les enfants. La détection et l'hospitalisation précoce des cas et/ou leur traitement continuent d'être associés à une plus grande probabilité de survie.

La proportion de cas humains d'infection par le virus H5N1 notifiés et répondant à la définition de cas de l'OMS qui sont décédés reste élevée. Parmi l'ensemble des cas notifiés à l'OMS depuis 2003, 58% ont été fatals (340/578). Le TL diffère d'un pays à l'autre et varie de 0% à 100%. Parmi les facteurs pouvant contribuer à cette variabilité figurent les différences dans les systèmes sanitaires, les systèmes de surveillance et les capacités de diagnostic des pays. Dans certains d'entre eux, le dépistage est axé sur les cas sévères (malades hospitalisés, cas d'infection respiratoire aiguë sévère), de sorte que des formes bénignes d'infection par le virus H5N1 pourraient passer inaperçues. La découverte fortuite de 3 cas au moins d'infection bénigne par la surveillance sentinelle des syndromes de type grippal laisse à penser qu'une surveillance plus intensive pourrait probablement repérer plus de cas bénins. Néanmoins, les investigations intensives menées autour des cas confirmés d'infection par le virus H5N1 n'ont jusqu'à présent mis en évidence qu'un petit nombre de cas supplémentaires, dont la probabilité de décès était la même que celle des cas apparus initialement dans chaque groupe de cas.

Les études de séroprévalence qui identifient la prévalence de l'infection par le virus H5N1 en recherchant les anticorps anti-H5N1 chez les individus, mais sans pratiquer de correction pour tenir compte des taux d'anticorps apparus dans la population du fait d'une réactivité croisée, sont difficiles à interpréter. Une revue récente⁶ des études de séroprévalence du H5N1 a trouvé peu d'éléments étayant la possibilité que de nombreux cas d'infection par ce virus passent inaperçus. Il est également probable que certains cas sévères ou fatals ne sont jamais testés pour la grippe et donc notifiés. L'équilibre qui s'établit entre la

⁶ Van Kerkhove et al. *Highly pathogenic avian influenza (H5N1): pathways of exposure at the animal-human interface, a systematic review.* PLoSONE, 6 (2011), p. e14582

⁶ Van Kerkhove et al. *Highly pathogenic avian influenza (H5N1): pathways of exposure at the animal-human interface, a systematic review.* PLoSONE, 6 (2011), p. e14582.

Prospective studies of exposed groups are needed, using a combination of polymerase chain reaction testing and serological assays in acutely infected and convalescent individuals with varying clinical presentation.

Surveillance of cases occurring in epidemiologically linked clusters continue to be of great importance in assessing the public health threat from H5N1, since clusters provide vital information on the potential transmission of the virus between humans and the likelihood of genetic susceptibility. The persistent finding of a blood link between cases within clusters remains intriguing. Familial clustering as well as the relative absence of non-familial clusters^{7,8,9} suggests the existence of a host genetic influence on susceptibility to infection. While common exposures within families could explain most clusters, the association between exposure and infection is inconsistent, as shown by the relative absence of reported H5N1 infection in heavily exposed people such as poultry workers in affected areas and poultry cullers, veterinarians involved in H5N1 poultry outbreaks, unprotected health-care workers treating confirmed H5N1 human cases as well as the absence of reported exposure to infected poultry in many confirmed human cases of H5N1 infection.⁶ This suggests that there is varying susceptibility to the virus among the human population. It is clear that the relation between genetic susceptibility and infection needs to be further explored.

Avian influenza H5N1 viruses continue to circulate endemically in poultry in a few countries and sporadic outbreaks in poultry and infections in wild birds occur in other countries. Because there is a risk of infection whenever people are exposed to the viruses in poultry or contaminated environments, especially in households, sporadic human cases and small clusters will continue to be reported as long as the virus is circulating. Ongoing evolution of these viruses is also expected and is not thought to indicate any increase in public health risk.¹⁰

Improved communication between local, national and regional animal and human health sectors, and establishing joint activities at the human-animal interface such as mechanisms for joint risk assessments and

sous-notification des cas asymptomatiques ou bénins et celle des cas sévères ou fatals n'est pas connu. Il serait souhaitable de disposer d'études prospectives menées sur des groupes exposés et appliquant une combinaison de tests PCR et d'épreuves sérologiques à des individus en phase aiguë de l'infection ou convalescents avec diverses présentations cliniques.

La surveillance des cas apparaissant au sein de groupes de cas épidémiologiquement liés continue de revêtir une grande importance pour l'évaluation de la menace que fait peser le virus H5N1 sur la santé publique car ces groupes fournissent des informations essentielles sur l'éventuelle transmission interhumaine du virus et la probabilité d'une susceptibilité génétique. Le fait de retrouver de manière persistante un lien de parenté entre les cas appartenant à certains groupes demeure intrigant. La présence de groupes familiaux et la relative absence de groupes non familiaux^{7,8,9} suggèrent l'existence chez l'hôte d'une influence génétique sur la susceptibilité à l'infection. Si la possibilité d'une exposition commune à l'intérieur des familles pourrait expliquer la plupart des groupes de cas, la relative absence d'infection notifiée par le virus H5N1 parmi les personnes fortement exposées comme les ouvriers volaillers des zones touchées, le personnel d'abattage ou les vétérinaires participant à la riposte aux flambées de H5N1 chez les volailles et les agents de santé non protégés traitant des cas humains confirmés d'infection par ce virus, ainsi que l'absence d'exposition signalée à des volailles infectées pour de nombreux cas humains confirmés d'infection par le H5N1 montrent qu'il existe une association impossible à mettre en évidence de manière systématique entre exposition et infection.⁶ Cela laisse à penser que la susceptibilité de la population humaine à ce virus est variable. Il est clair que la relation entre susceptibilité génétique et infection doit être étudiée de manière plus approfondie.

Les virus de la grippe aviaire H5N1 continuent de circuler de manière endémique parmi les volailles dans un petit nombre de pays, tandis que dans d'autres, on observe des flambées sporadiques chez les volailles et des infections chez certains oiseaux sauvages. Compte tenu du risque d'infection, que les personnes soient exposés aux virus dans des environnements contaminés ou dans d'autres contenant des volailles, notamment au sein des ménages, des cas humains sporadiques et de petits groupes de cas continueront d'être notifiés tant que les virus seront en circulation. On s'attend aussi à ce que ces virus évoluent en permanence, sans toutefois considérer que cette évolution soit l'indication d'un risque accru pour la santé publique.¹⁰

Une meilleure communication entre les secteurs locaux, nationaux et régionaux de la santé humaine et animale et la mise en place d'activités menées conjointement à l'interface homme-animal, telles que des mécanismes pour l'évaluation conjointe

⁷ Aditama TY et al. Risk factors for cluster outbreaks of avian influenza A H5N1 infection, Indonesia. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 53(12): 1237–1244.

⁸ P Horby et al. What is the evidence of a role for host genetics in susceptibility to influenza A/H5N1? *Epidemiology and Infection*, 2010, 138 (11): 1550–1558.

⁹ Sedyaningsih et al. Epidemiology of cases of H5N1 virus infection in Indonesia, July 2005–June 2006. *The Journal of Infectious Diseases*, 2007:196.

¹⁰ *Evolution of H5N1 avian influenza virus does not increase risk to public health* (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/h5n1-2011_08_30/en/index.html, accessed March 2012).

⁷ Aditama TY et al. Risk factors for cluster outbreaks of avian influenza A H5N1 infection, Indonesia. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 53 (12): 1237–1244.

⁸ P Horby et al. What is the evidence of a role for host genetics in susceptibility to influenza A/H5N1? *Epidemiology and Infection*, 2010, 138 (11): 1550–1558.

⁹ Sedyaningsih et al. Epidemiology of cases of H5N1 virus infection in Indonesia, July 2005–June 2006. *The Journal of Infectious Diseases*, 2007: 196.

¹⁰ *Evolution of H5N1 avian influenza virus does not increase risk to public health* (http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/h5n1-2011_08_30/en/index.html, consulté en mars 2012), consulté en mars 2012).

development of science-based risk management schemes, are crucial to enable public health risks from avian influenza viruses to be reduced in affected countries and countries at risk. In endemic areas, efforts to improve early detection and decrease mortality include: strengthening disease surveillance systems, increasing awareness among clinicians and the community, rapid and inexpensive diagnostic tools, availability of antiviral treatment, and appropriate case management.

WHO reminds member states that it is an obligation under the International Health Regulations (IHR) to report to WHO all human cases of infection with influenza viruses that are not currently circulating seasonally in human populations,¹¹ and to conduct epidemiological investigations around each case to identify or rule out any onward human-to-human spread that could indicate emergence of a more transmissible virus. WHO will continue to share information about variant influenza viruses with the international public health community in accordance with its obligations under the IHR.

WHO also urges that all unsubtypeable influenza A specimens should be immediately sent for diagnosis and further characterization to specialized laboratories or one of the 6 WHO Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza.¹² This is important for early identification of emerging viruses with the potential to threaten global public health. ■

des risques et le développement de schémas de gestion des risques reposant sur des bases scientifiques, sont indispensables pour parvenir à réduire les risques pour la santé publique que représentent les virus de la grippe aviaire dans les pays touchés et à risque. Dans les zones d'endémie, les efforts pour améliorer la détection précoce et faire diminuer la mortalité comprennent le renforcement des systèmes de surveillance de la maladie, une sensibilisation accrue des cliniciens et de la communauté, l'acquisition d'outils diagnostiques rapides et peu coûteux, la disponibilité du traitement antiviral et la prise en charge appropriée des cas.

L'OMS rappelle aux états membres qu'en vertu du Règlement sanitaire international (RSI), ils sont tenus de lui notifier tous les cas humains d'infection par des virus grippaux qui ne sont pas actuellement en circulation de manière saisonnière parmi les populations humaines,¹¹ et de mener des investigations épidémiologiques autour de chaque cas pour identifier ou exclure toute propagation interhumaine susceptible d'indiquer l'émergence d'un virus plus facilement transmissible. L'OMS continuera de partager avec la communauté internationale de la santé publique les informations sur les variants de virus grippaux, conformément à ses obligations au titre du RSI.

L'OMS demande aussi instamment que tous les échantillons de virus non sous typable de la grippe A soient expédiés immédiatement pour diagnostic et caractérisation plus poussée à des laboratoires spécialisés ou à l'un des 6 centres collaborateurs de l'OMS de référence et de recherche sur la grippe.¹² Cette démarche est importante pour l'identification précoce des virus émergents susceptibles de représenter une menace pour la santé publique mondiale. ■

¹¹ Case definitions for the four diseases requiring notification to WHO in all circumstances under the IHR (2005). Available at http://www.who.int/ihr/surveillance_response/case_definitions/en/index.html, accessed March 2012).

¹² WHO Information for the molecular diagnosis of influenza virus in humans - update. Available at http://www.who.int/influenza/resources/documents/diagnostic_recommendations/en/index.html, accessed March 2012).

¹¹ Définitions de cas relatives aux 4 maladies devant être notifiées en toutes circonstances en vertu du Règlement sanitaire international (2005). Disponible à l'adresse http://www.who.int/ihr/surveillance_response/case_definitions/fr/index.html, consulté en mars 2012).

¹² WHO Information for the molecular diagnosis of influenza virus in humans – update. Disponible à l'adresse [http://www.who.int/influenza/resources/documents/diagnostic_recommandationsrecommandations/en/index.html](http://www.who.int/influenza/resources/documents/diagnostic_recommendationsrecommandations/en/index.html), consulté en mars 2012).