



Contents

- 237 Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009
- 244 Strategic Advisory Group of Experts: recommendations on the use of licensed human H5N1 influenza vaccines in the inter-pandemic period

Sommaire

- 237 Infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1): observations cliniques lors d'une flambée en milieu scolaire à Kobe (Japon), mai 2009
- 244 Groupe stratégique consultatif d'experts: recommandations sur l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période inter-pandémique

Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009

As of 11 June 2009, 74 countries had reported to WHO a total of 28 774 laboratory-confirmed cases of new influenza A (H1N1) virus infection, including 144 deaths. The epidemic, which originated in the Region of the Americas, has spread to all WHO regions except the African Region. Japan was among the first countries to detect sporadic imported cases in Asia; New Zealand¹ was the first country in the Western Pacific Region to report cases.

As with initial reports in other urban settings (Australia,² New York³ and the United Kingdom⁴), school-associated outbreaks of new influenza A (H1N1) virus infection in Japan occurred relatively early in its epidemiological timeline and before wider community-level transmissions with broader age distributions had ensued. The response to these outbreaks included aggressive, containment-like public health measures such as hospital isolation of suspected and confirmed cases, treatment of almost all confirmed and partially suspected cases, chemoprophylaxis of close contacts, cancellation of mass gatherings and extensive school closures.

Infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1): observations cliniques lors d'une flambée en milieu scolaire à Kobe (Japon), mai 2009

Au 11 juin 2009, 74 pays avaient notifié à l'OMS un total de 28 774 cas d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) confirmés au laboratoire, dont 144 décès. L'épidémie, qui a débuté dans la Région des Amériques, s'est propagée dans toutes les Régions de l'OMS, à l'exception de la Région africaine. Le Japon a été l'un des premiers pays à détecter des cas sporadiques importés en Asie; la Nouvelle Zélande¹ a été le premier pays de la Région du Pacifique occidental à notifier des cas.

Comme pour les premiers rapports provenant d'autres milieux urbains (Australie,² New York³ et Royaume Uni⁴), les flambées d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) en milieu scolaire au Japon sont apparues relativement tôt sur le plan épidémiologique et avant qu'une transmission plus étendue à l'échelon communautaire, avec une distribution selon l'âge plus large, n'ait lieu. La riposte à ces flambées s'est faite au moyen de mesures de santé publique énergiques visant à endiguer la maladie, par exemple en mettant à l'isolement les cas présumés et confirmés à l'hôpital, en traitant presque tous les cas confirmés et une partie des cas présumés, en administrant une chimioprophylaxie aux contacts proches, en interdisant les rassemblements importants et en fermant de nombreuses écoles.

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334.–

06.2009
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See http://www.who.int/csr/don/2009_04_28/en/index.html

² *Outbreak issue: cases mount through Australia, 5 June 2009.* Health Emergency, Australian Government Department of Health and Aging (available at http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/health-swine_influenza-index.htm#cases05june; accessed June 2009).

³ *Health alert #19: novel H1N1 influenza – update 21 May 2009.* New York City Department of Health and Mental Hygiene (available at <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2009/09md19.pdf>; accessed June 2009).

⁴ Epidemiology of new influenza A (H1N1) in the United Kingdom, April–May 2009. *Eurosurveillance*, 14(19):8–9 (available at <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19213>; accessed June 2009).

¹ Voir http://www.who.int/csr/don/2009_04_28/en/index.html

² *Outbreak issue: cases mount through Australia, 5 June 2009.* Health Emergency, Australian Government Department of Health and Aging (disponible sur http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/health-swine_influenza-index.htm#cases05june; consulté en juin 2009).

³ *Health alert #19: novel H1N1 influenza – update 21 May 2009.* New York City Department of Health and Mental Hygiene (disponible sur <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2009/09md19.pdf>; consulté en juin 2009).

⁴ Epidemiology of new influenza A (H1N1) in the United Kingdom, April–May 2009. *Eurosurveillance*, 14(19):8–9 (disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19213>; consulté en juin 2009).

This article summarizes the clinical features of human infection with new influenza A (H1N1) virus in a school-associated outbreak in Kobe, Hyogo Prefecture (Japan) during 11–24 May 2009.

Background

As of 2 June 2009, the Ministry of Health of Japan had reported to WHO a total of 379 laboratory-confirmed cases of new influenza A (H1N1) virus infection. The initial cases were reported in travellers who had recently returned from Ontario (Canada) on 8 May 2009; a total of 21 imported cases were subsequently identified.

On 16 May 2009, new influenza (H1N1) virus infection was confirmed in 3 students in Kobe, none of whom were epidemiologically linked to any of the previously reported imported cases. Additional cases were subsequently identified from the northern and western parts of Hyogo Prefecture as well as from neighbouring Osaka Prefecture.

This report includes clinical information as of 25 May 2009 from 49 laboratory-confirmed cases in Kobe City who were hospitalized under the Japanese Infectious Diseases Control Law originally enacted in 1999 and most recently revised in 2008.⁵ This law aims to prevent and control emerging and other infectious disease threats and to determine measures for their reporting and control using 5 risk categories.

Group 1 infectious disease are those caused by lethal pathogens, such as Ebola and other viral haemorrhagic fevers, plague and smallpox. **Group 2** infectious diseases comprise any infection with an influenza virus of pandemic potential, with the requirement that all confirmed cases are hospitalized for isolation and treatment. In accordance with the Japanese Infectious Diseases Control Law, all confirmed cases in Kobe were initially hospitalized. However, although the number of cases in whom new influenza A (H1N1) was diagnosed during this early phase of the outbreak was limited, all designated hospital beds were filled to capacity by such patients. Given the mild nature of the illness observed in the majority of patients, most of whom did not seem to require hospital care, on 18 May 2009, Kobe City and Osaka Prefecture decided to hospitalize only those cases whose symptoms or underlying conditions warranted clinical admission.

Summary of confirmed cases

Demographic information and underlying conditions

The majority of the 49 laboratory-confirmed cases from the school-associated outbreak in Kobe City are adolescents (median age, 17 years; range, 5–60). The male:female ratio is 1:1 (23 males and 26 females). Underlying conditions include chronic bronchial asthma (6 cases), atopic dermatitis (2 cases) and allergic rhinitis (1 case). None has chronic cardiac disease, immunosuppressive conditions, diabetes or malignant carcinoma. No female cases are pregnant or potentially pregnant. The majority of the cases (33) have been epidemiologically linked through contact tracing to the 2 school-associated out-

Le présent article résume les caractéristiques cliniques de l'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1) lors d'une flambée survenue en milieu scolaire à Kobe, préfecture d'Hyogo (Japon), du 11 au 24 mai 2009.

Généralités

Au 2 juin 2009, le Ministère de la Santé du Japon avait notifié à l'OMS 379 cas d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) confirmés au laboratoire au total. Les premiers cas ont été notifiés le 8 mai 2009 chez des voyageurs récemment rentrés de l'Ontario (Canada); au total, 21 cas importés ont été recensés par la suite.

Le 16 mai 2009, l'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) a été confirmée chez 3 étudiants de Kobe, dont aucun n'était relié épidémiologiquement à l'un des cas importés précédemment notifiés. Des cas supplémentaires ont été identifiés par la suite dans le nord et l'ouest de la préfecture d'Hyogo ainsi que dans la préfecture voisine d'Osaka.

Le présent rapport comprend les informations cliniques disponibles au 25 mai 2009 concernant 49 cas confirmés au laboratoire hospitalisés dans la ville de Kobe en vertu de la loi sur la lutte contre les maladies infectieuses au Japon promulguée en 1999 et révisée en 2008.⁵ Cette loi vise à prévenir et à combattre les menaces de maladies infectieuses émergentes et autres et à déterminer les mesures applicables à la notification et à la lutte en ayant recours à 5 catégories de risque.

Les maladies infectieuses du **groupe 1** sont celles provoquées par des germes pathogènes mortels, tels le virus Ebola et les autres fièvres hémorragiques virales, la peste et la variole. Celles du **groupe 2** englobent toutes les infections par un virus grippal potentiellement pandémique et exigent que tous les cas confirmés soient hospitalisés pour être mis à l'isolement et traités. Conformément à la loi sur les maladies infectieuses au Japon, tous les cas confirmés à Kobe ont été hospitalisés dans un premier temps. Toutefois, si le nombre de cas chez qui la nouvelle grippe A (H1N1) a été diagnostiquée au cours de cette phase précoce de la flambée a été limité, tous les lits d'hôpital réservés à cet effet ont été remplis par ces malades. Étant donné la nature bénigne de la maladie observée chez la majorité des patients, dont la plupart ne semblaient pas nécessiter de soins en milieu hospitalier, le 18 mai 2009, la ville de Kobe et la préfecture d'Osaka ont décidé de n'hospitaliser que les cas dont les symptômes ou les affections sous-jacentes justifiaient une admission clinique.

Récapitulatif des cas confirmés

Données démographiques et affections sous-jacentes

La majorité des 49 cas confirmés en laboratoire provenant de la flambée survenue en milieu scolaire dans la ville de Kobe sont des adolescents (âge médian 17 ans; éventail 5–60). Le rapport de masculinité est de 1:1 (23 hommes et 26 femmes). Parmi les affections sous-jacentes, on a retrouvé de l'asthme bronchique chronique (6 cas), une dermatite atopique (2 cas) et une rhinite allergique (1 cas). Aucun sujet ne présentait de cardiopathie chronique, d'affection immunosuppressive, de diabète ni de carcinome malin. Aucune des femmes n'était enceinte ni susceptible de l'être. La majorité des cas (33) étaient reliés épidémiologiquement, après recherche des contacts, aux

⁵ See <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/29/341/tpc341.html>

⁵ Voir <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/29/341/tpc341.html>

breaks, including the students and teachers from the schools ($n=1874$).

Seasonal vaccination history and influenza incidence during 2008–2009 influenza season

Among 43 cases for whom vaccination histories were available, 22 (51.2%) had been vaccinated against seasonal influenza in the 2008–2009 influenza season. Such seasonal vaccination has high uptake in students preparing for school examinations in Japan. During the past influenza season, 4 out of 45 cases (8.9%) reported histories of influenza infection (subtype unspecified), of whom 2 (50%) had received 2008–2009 seasonal influenza vaccine. In Japan, “point-of-care” influenza diagnosis is frequently used in primary health-care settings together with prescription of influenza antiviral medications. These patients had therefore been informed of their influenza infection during medical consultations.

Rapid diagnostic testing (dipstick-type point-of-care rapid diagnostic tests)

The duration between onset of symptoms and testing using rapid diagnostic kits ranged from 0 to 4 days (median, 1 day). Among 43 cases presenting with fever ≥ 38 °C (6 cases had fever < 38 °C), 25 (58%) tested positive and 18 (42%) were negative. The sensitivity of these tests was higher among cases tested on the day following onset of fever than for those tested on the day of onset of fever (Table 1). All cases were subsequently confirmed by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR).⁶

Clinical presentation on hospital admission

The duration between onset of illness and presentation at hospitals ranged from 0 to 7 days (median, 1 day). Among 49 cases, nearly 90% presented with fever ≥ 38 °C. A high proportion (60–80%) presented symptoms such as general fatigue, fever (or feverish), cough and sore throat. Approximately 50% of cases had nasal congestion, nasal discharge, headache and myalgia or

2 flambées ayant eu lieu en milieu scolaire, touchant aussi bien les élèves que les professeurs de ces écoles ($n = 1874$).

Antécédents de vaccination contre la grippe saisonnière et incidence de la grippe au cours de la saison 2008-2009

Sur les 43 cas dont les antécédents vaccinaux étaient connus, 22 (51,2%) avaient été vaccinés contre la grippe saisonnière au cours de la saison grippale 2008-2009. Les étudiants qui préparent des examens au Japon ont très souvent recours à cette vaccination. Au cours de la dernière saison grippale, 4 cas sur 45 (8,9%) ont signalé des antécédents d'infection grippale (sous-type non précisé), dont 2 (50%) avaient reçu le vaccin contre la grippe saisonnière 2008-2009. Au Japon, en matière de soins de santé primaires, on a fréquemment recours au diagnostic de la grippe «sur le lieu des soins» que l'on associe à des médicaments antiviraux. Ces malades avaient donc été informés de leur infection par un virus grippal au cours de consultations médicales.

Test de diagnostic rapide (du type bandelettes réactives utilisées «sur le lieu des soins»)

La durée écoulée entre l'apparition des symptômes et le test effectué au moyen de nécessaires de diagnostic rapide a été comprise entre 0 et 4 jours (médiane 1 jour). Sur les 43 cas ayant présenté une fièvre ≥ 38 °C (6 cas présentaient une fièvre < 38 °C), 25 (58%) ont été positifs et 18 (42%) négatifs. La sensibilité des tests de diagnostic rapide a été plus élevée chez les cas testés le lendemain du jour où la fièvre est apparue que chez ceux testés le jour même de son apparition (Tableau 1). Tous les cas ont été par la suite confirmés par transcriptase inverse-amplification génique en temps réel (rRT-PCR).⁶

Tableau clinique lors de l'admission à l'hôpital

La durée écoulée entre l'apparition de la maladie et l'arrivée à l'hôpital a été comprise entre 0 et 7 jours (médiane 1 jour). Sur les 49 cas, près de 90% présentaient une fièvre ≥ 38 °C. Une proportion élevée d'entre eux (60 à 80%) présentaient des symptômes tels qu'une fatigue générale, de la fièvre, une toux et un mal de gorge. Près de 50% des cas présentaient une congestion et des écoulements nasaux, des céphalées et des myalgies ou

Table 1 Results of rapid diagnostic testing in 43 laboratory-confirmed human cases of new influenza A (H1N1) virus infection presenting at hospital with fever > 38 °C in Kobe, Japan, May 2009

Tableau 1 Résultats des tests de diagnostic rapide effectués pour 43 cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) confirmés au laboratoire se présentant à l'hôpital avec une fièvre ≥ 38 °C, Kobe, Japon, mai 2009

	Rapid diagnostic test results for influenza A – Résultats du test de diagnostic rapide de la grippe A		Sensitivity (\pm S.E. ^a) – Sensibilité (\pm ET ^a)
	Positive – Positif	Negative – Négatif	
Day of onset of fever ^b – Jour d'apparition de la fièvre ^b	12	12	50(\pm 10)%
+1 day – +1 jour	12 ^c	6	67(\pm 11)%
+2 days – +2 jours	1	0	100(\pm 0)%
Total	25	18	58(\pm 8)%

^a Standard error – ET = erreur-type

^b Fever ≥ 38 °C – Fièvre ≥ 38 °C

^c In one case, the patient received zanamivir for 1 day before administration of the rapid test. This case was diagnosed positive by the rapid test. – Dans 1 cas, le malade était traité par le zanamivir depuis la veille du jour où le test rapide a été effectué. Ce cas a été diagnostiqué comme étant positif par le test rapide.

⁶ See http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definition_swine_flu_2009_04_29.pdf

⁶ Voir http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definition_swine_flu_2009_04_29.pdf

Table 2 **Clinical presentation on hospital admission of 49 human cases of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**
 Tableau 2 **Tableau clinique lors de l'admission à l'hôpital de 49 cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**

Symptom – Symptômes	No. of cases – Nombre de cas	No. of cases presenting with symptom – Nombre de cas présentant le symptôme	%
Fever ≥ 38 °C – Fièvre ≥ 38 °C	49	43	87.7
Cough – Toux	48	38	79.1
General fatigue – Fatigue générale	43	34	79.0
Feverish – Fébrile	43	32	74.4
Sore throat – Mal de gorge	49	35	71.4
Myalgia/arthralgia – Myalgies/arthralgies	49	27	55.1
Nasal congestion/nasal discharge – Congestion/écoulement nasaux	47	25	53.1
Headache – Céphalées	48	25	52.0
Nausea – Nausées	49	12	24.4
Vomiting – Vomissements	49	6	12.2
Diarrhoea – Diarrhée	49	7	14.2
Conjunctivitis – Conjonctivite	43	3	6.9

arthralgia. Nausea occurred in 24% of cases. Gastrointestinal symptoms including vomiting and diarrhoea were found in 10% of cases, and conjunctivitis in 7%⁷ (Table 2). No cases had neurological manifestations.

Laboratory data on presentation at hospitals

Clinical samples were collected from cases for complete blood counts and serum chemistry on presentation at hospitals. No general trends in abnormalities were found. Both lowered and elevated white-blood cell counts were reported ($n=26$; median, 5100/mm³; range, 3200–11400/mm³). Other findings include slightly increased C-reactive protein ($n=28$; median, 1.2 mg/dl; range, 0–9.2 mg/dl), normal range or slightly elevated aminotransferases (GOT $n=24$; median, 17 IU/dl; range, 12–64 IU/dl; GPT, $n=24$; median, 11.5 IU/dl; range, 7–168 IU/dl); normal serum urea nitrogen and creatinine levels were noted. As there were no suspected cases of clinical pneumonia, chest X-rays were not performed.

Clinical course

Among the 43 cases with fever ≥ 38 °C, upper respiratory tract symptoms, especially sore throat and cough, were commonly reported to have appeared before the onset of fever and persisted after its resolution. Headache, myalgia and arthralgia occurred with the onset of fever in most cases (Table 3, Fig. 1). All of the cases recovered without complications. All but 1 case received antiviral treatment (Table 4). The duration of onset and resolution of fever was 1–8 days (median, 3 days). As of 2 June 2009, no cases had required mechanical ventilation and no deaths had occurred. Most cases were discharged shortly after admission and sent home under isolation conditions and observation.

des arthralgies. Des nausées ont affecté 24% d'entre eux. Des symptômes gastro intestinaux, notamment des vomissements et de la diarrhée, ont été retrouvés chez 10% des cas et une conjonctivite chez 7%⁷ (Tableau 2). Aucun cas n'a présenté de manifestations neurologiques.

Données de laboratoire à l'arrivée dans les hôpitaux

Lors de l'hospitalisation, des échantillons cliniques ont été prélevés afin de compléter les numérations sanguines et la chimie sérique. Aucune tendance générale n'a été observée dans les anomalies relevées. On a signalé des numérations leucocytaires aussi bien abaissées qu'augmentées ($n = 26$; médiane 5100/mm³; éventail 3200-11 400/mm³). Les autres résultats montrent une légère élévation de la protéine C-réactive ($n = 28$; médiane 1,2 mg/dl; éventail 0-9,2 mg/dl), des transaminases se situant dans l'éventail normal ou légèrement augmentées (GOT $n = 24$; médiane 17 UI/dl; éventail 12-64 UI/dl; GPT, $n = 24$; médiane 11,5 UI/dl; éventail 7-168 UI/dl); des concentrations normales d'azote uréique du sang et de créatinine ont été relevées. Comme il n'y avait aucun cas présumé de pneumonie clinique, aucune radiographie thoracique n'a été effectuée.

Évolution clinique

Chez les 43 cas présentant une fièvre ≥ 38 °C, des symptômes des voies respiratoires supérieures, en particulier un mal de gorge et une toux, ont été communément rapportés comme étant apparus avant la fièvre et ayant persisté après le retour à la normale de cette dernière. Des céphalées, des myalgies et des arthralgies ont accompagné l'apparition de la fièvre dans la plupart des cas (Tableau 3, Figure 1). Tous les cas se sont rétablis sans complication. Tous sauf un ont reçu un traitement antiviral (Tableau 4). La durée écoulée entre l'apparition de la fièvre et son retour à la normale a été de 1 à 8 jours (médiane de 3 jours). Au 2 juin 2009, aucun cas n'avait nécessité de ventilation mécanique et aucun décès n'avait été enregistré. La plupart des patients sont sortis de l'hôpital peu après leur admission et ont été renvoyés chez eux à l'isolement et en observation.

⁷ Observations include injected eyes or ocular injection. The diagnoses were not made by ophthalmologists.

⁷ Les observations font état d'yeux injectés ou d'injection oculaire. Ces diagnostics n'ont pas été posés par des ophtalmologistes.

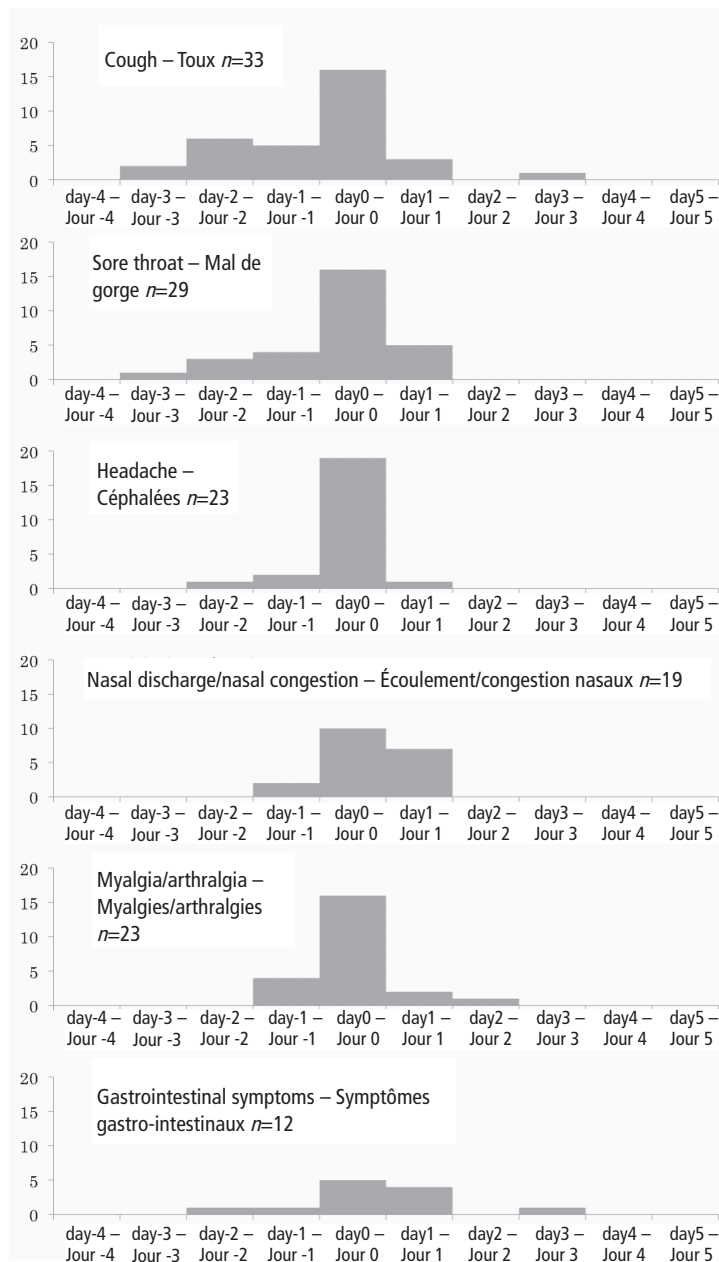
Table 3 **Duration of symptoms (days) of human cases of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**

Tableau 3 **Durée des symptômes (en jours) présentés par les cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**

Symptom – Symptômes	No. of cases – Nombre de cas	Median (days) – Médiane (jours)	Range (days) – Eventail (jours)
Fever $\geq 38^\circ\text{C}$ – Fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$	41	2	1–5
Headache – Céphalées	15	2	1–4
Nasal discharge/nasal congestion – Ecoulement/congestion nasaux	13	2	1–3
Sore throat – Mal de gorge	18	4	1–8
Cough – Toux	25	4	1–7
Nausea – Nausées	7	1	1–2
Vomiting – Vomissements	4	1	1
Diarrhoea – Diarrhée	4	1	1–2
Myalgia/arthritis – Myalgies/arthralgies	12	1	1–4

Fig. 1 **Onset date of each symptom (Day 0 = fever onset) in human cases of new influenza A (1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**

Fig. 1 **Date d'apparition de chaque symptôme (jour 0 = apparition de la fièvre) chez les cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**



Antiviral treatment

Of the 49 laboratory-confirmed cases, 48 (98%) were treated with antivirals (22 received oseltamivir and 26 zanamivir). The Ministry of Health of Japan has advised clinicians to limit the administration of oseltamivir in teenagers given its possible neuropsychiatric adverse effects; however, some patients received oseltamivir because of their clinical history of asthma.

The median time from the onset of symptoms to administration of antivirals was 1 day (range, 0–4 days). There was no difference in the duration of fever $\geq 38^\circ\text{C}$ before administration of antivirals between cases treated with oseltamivir (median, 2 days; range, 1–4 days) and zanamivir (median, 2 days; range, 1–5 days). Earlier administration of antiviral medication seems to be associated with reduced duration of fever (Table 5). Both antivirals were well tolerated and no adverse effects were reported.

Editorial note. This report describes the clinical features of mild upper respiratory tract illness in a school-associated outbreak of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan during 11–24 May 2009. Upper respiratory tract symptoms such as sore throat and cough preceded the onset of fever, suggesting replication of the virus in the upper respiratory tract and possible virus shedding during the prodromic period. Almost all the 49 laboratory-confirmed cases received antiviral treatment of either oseltamivir or zanamivir.

Early administration of treatment on the day of onset of fever reduced the duration of the symptom but was

Traitement antiviral

Sur les 49 cas confirmés en laboratoire, 48 (98%) ont été traités par des antiviraux (22 ont reçu de l'oseltamivir et 26 du zanamivir). Le Ministère de la Santé du Japon a conseillé aux cliniciens de limiter l'administration de l'oseltamivir chez les adolescents étant donné ses possibles effets neuropsychiatriques indésirables; toutefois, certains malades ont reçu de l'oseltamivir en raison de leurs antécédents cliniques d'asthme.

La durée médiane entre l'apparition des symptômes et l'administration des antiviraux a été de 1 jour (éventail 0-4 jours). On n'a observé aucune différence dans la durée de la fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ avant administration des antiviraux entre les cas traités par l'oseltamivir (médiane de 2 jours; éventail 1-4 jours) et ceux traités par le zanamivir (médiane de 2 jours; éventail 1-5 jours). L'administration plus précoce des médicaments antiviraux semble être associée à une réduction de la durée de la fièvre (Tableau 5). Les deux antiviraux ont été bien tolérés et aucun effet indésirable n'a été signalé.

Note de la rédaction. Le présent rapport décrit les caractéristiques cliniques d'une maladie bénigne des voies respiratoires supérieures analysée lors d'une flambée d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) survenue en milieu scolaire à Kobe (Japon) du 11 au 24 mai 2009. Des symptômes respiratoires supérieurs tels qu'un mal de gorge et une toux ont précédé l'apparition de la fièvre, laissant à penser qu'il y a eu répliation du virus dans les voies respiratoires supérieures et peut-être excrétion virale au cours de la période prodromique. Presque tous les 49 cas confirmés en laboratoire ont reçu un traitement antiviral par l'oseltamivir ou le zanamivir.

L'administration d'un traitement précoce appliqué le jour même de l'apparition de la fièvre a permis de réduire la durée du

Table 4 **Distribution by age group of antiviral treatment administered to human cases of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**
Tableau 4 **Distribution par classe d'âge du traitement antiviral administré aux cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**

Age (years) – Age (ans)	Total cases – Nombre total de cas	No. of cases receiving oseltamivir – Nombre de cas recevant de l'oseltamivir	No. of cases receiving zanamivir – Nombre de cas recevant du zanamivir	Antiviral not administered – Nombre de cas n'ayant pas reçu d'antiviral
<9	1	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
10–19	40	14 (35.0%)	25 (62.5%)	1 (2.5%)
>20	8	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)
Total	49	22	26	1

Table 5 **Initiation of antiviral therapy and duration of fever in human cases of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**
Tableau 5 **Institution du traitement antiviral et durée de la fièvre chez les cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**

Initiation of antiviral therapy (days) – Institution du traitement antiviral (jours)	Duration of fever (median) – Durée de la fièvre (médiane)	
	Oseltamivir	Zanamivir
Onset of fever (day) – Apparition de la fièvre (jour)	1.5 days (range, 1–4 days; $n=6$) – 1,5 jour (éventail 1-4 jours; $n=6$)	1 day (range, 1–5 days; $n=11$) – 1 jour (éventail 1-5 jours; $n=11$)
+1 day – +1 jour	3 days (range, 2–5 days; $n=13$) – 3 jours (éventail 2-5 jours; $n=13$)	3 days (range 2–5 days; $n=10$) – 3 jours (éventail 2-5 jours; $n=10$)
+2 days – +2 jours	NA – Données non disponibles	NA – Données non disponibles
+3 days – +3 jours	NA – Données non disponibles	4 days ($n=1$) – 4 jours ($n=1$)
Total	2 days (range, 1–5 days; $n=19$) – 2 jours (éventail 1-5 jours; $n=19$)	2 days (range, 1–5 days; $n=22$) – 2 jours (éventail 1-5 jours; $n=22$)

NA = data not available.

not statistically significant. Point-of-care rapid diagnostic tests for influenza failed to correctly diagnose about 50% of the cases in samples collected on the day of onset of illness. This finding suggests that the positive predictive value of diagnoses made by clinical and epidemiological information is superior to point-of-care rapid diagnostic tests in outbreak settings and is the preferred option for timely antiviral administration in populations at increased risk of complications. Virological studies are needed to determine the relation between the sensitivity of rapid diagnostic tests and the viral loads in the upper and lower respiratory tracts.

As of 10 June 2009, the majority of cases of school-associated outbreaks of new influenza A (H1N1) virus infection reported to WHO from several countries have been mild and their clinical features similar to those of seasonal influenza. However, the clinical spectrum of disease in such cases is broad, as reported from Mexico and the United States⁸ and in severe, sometimes fatal, cases, has included pneumonia that rapidly progressed to acute respiratory distress syndrome, and renal and multi-organ failure.

Preliminary clinical and pathological information reported to WHO suggest similarities between severe human cases of new influenza A (H1N1) virus infection and human cases of avian influenza H5N1 virus infection. As the H1N1 virus becomes more widespread, as was observed in New York City (USA),⁹ hospitalization in at-risk groups will likely increase. Where outbreaks of new influenza A (H1N1) virus infection are occurring in the community, family members of suspected cases and people living with conditions that potentially put them at risk for more severe disease (such as those with chronic heart, lung, renal, liver, metabolic and haematological diseases, immunodeficiencies and pregnancy) should be rapidly informed about self-protection measures that can be taken to reduce the risk of infection. These individuals are urged to contact a health-care provider early if they think they may have the illness.

Initial guidance on the clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus is available from the WHO web site.¹⁰ Updates on the evolving situation will continue be published in the *Weekly Epidemiological Record*.¹¹

Aggressive public health measures undertaken in Japan to contain the school-associated outbreak of the new influenza A (H1N1) virus included closing >1400 schools in both affected prefectures for 7 days and cancelling a major city festival in Kobe, including a planned parade that was expected to attract up to 1 million participants. After

symptôme mais n'a pas été statistiquement significatif. Les tests de diagnostic rapide de la grippe effectués sur le lieu de soins n'ont pas permis de diagnostiquer correctement près de 50% des cas au moyen des échantillons recueillis le jour où la maladie s'est déclarée. Ce résultat laisse à penser que la valeur prédictive positive du diagnostic posé à l'aide de données cliniques et épidémiologiques est supérieure à celle du résultat des tests de diagnostic rapide réalisés sur le lieu de soins lors de flambées et constitue de ce fait la solution privilégiée pour l'administration en temps voulu des antiviraux dans les populations exposées à un risque accru de complications. Des études virologiques sont nécessaires afin de déterminer la relation existant entre la sensibilité des tests de diagnostic rapide et les charges virales présentes dans les voies respiratoires supérieures et inférieures.

Au 10 juin 2009, la majorité des cas recensés lors des flambées d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) en milieu scolaire et notifiés à l'OMS par plusieurs pays ont été bénins et leurs caractéristiques cliniques semblables à celles de la grippe saisonnière. Toutefois, ces cas présentent un large spectre clinique, ainsi que l'ont rapporté le Mexique et les États-Unis⁸ et, dans les cas graves et parfois mortels, il comprenait une pneumonie qui a évolué rapidement en un syndrome de détresse respiratoire aiguë et en une défaillance rénale et polyviscérale.

Les données cliniques et anatomopathologiques préliminaires transmises à l'OMS laissent à penser qu'il y a des analogies entre les cas graves d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) et les cas humains d'infection par le virus grippal aviaire H5N1. Au fur et à mesure que le virus se répand, comme cela a été observé dans la ville de New York (États-Unis),⁹ les hospitalisations dans les groupes à haut risque vont probablement augmenter. Si la maladie se déclare dans leur communauté, les membres de la famille des cas présumés d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) et les gens vivant dans des conditions qui peuvent les exposer à un risque de maladie plus grave (telles que des maladies cardiaques, pulmonaires, rénales, hépatiques, métaboliques et hématologiques chroniques, des immunodéficiences ou une grossesse) doivent être rapidement informés des mesures de protection qu'ils peuvent prendre pour réduire les risques d'infection. Ces personnes sont vivement incitées à contacter un prestataire de soins de santé rapidement si elles pensent avoir contracté la maladie.

Des recommandations initiales relatives à la prise en charge clinique de l'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1) sont disponibles sur le site Web de l'OMS.¹⁰ Des mises à jour en fonction de l'évolution de la situation continueront d'être publiées dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*.¹¹

Les mesures de santé publique énergiques appliquées au Japon pour endiguer la flambée d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) comportaient la fermeture pendant 7 jours de ≥1400 écoles dans les 5 préfectures touchées et l'annulation du grand festival de la ville de Kobe, notamment le défilé qui devait attirer jusqu'à 1 million de participants. Après la réouverture

⁸ See No. 21, 2009, pp. 185–189.

⁹ Health alert #21: novel H1N1 influenza – update 2 June 2009. New York City Department of Health and Mental Hygiene (available at <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2009/09md21.pdf>; accessed June 2009).

¹⁰ See <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/clinical/en/index.html>

¹¹ See <http://www.who.int/wer>

⁸ Voir N° 21, 2009, pp. 185-189.

⁹ Health alert #21: novel H1N1 influenza – update 2 June 2009. New York City Department of Health and Mental Hygiene (disponible sur <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2009/09md21.pdf>; consulté en juin 2009).

¹⁰ Voir <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/clinical/en/index.html>

¹¹ Voir <http://www.who.int/wer/fr/>

the re-opening of schools, school absenteeism in these prefectures in the following weeks did not increase.

Further epidemiological studies are needed to determine the degree to which human infection with new influenza A (H1N1) virus infection spreads to the community during school-associated outbreaks. Lessons learnt from several countries suggest that close monitoring and preparation are needed to cope with the increased demands on the health-care system after outbreaks occur in schools.

Acknowledgement

WHO thanks the National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan and Kobe City Health Centre for collecting and analysing data, and the Medical Centre General Hospital and the West Kobe Medical Centre in Kobe City for their contributions to this report. ■

des écoles, l'absentéisme scolaire dans ces préfectures au cours des semaines qui ont suivi n'a pas augmenté.

Des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de déterminer la vitesse à laquelle l'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1) se propage dans la communauté au cours des flambées en milieu scolaire. Les enseignements tirés dans plusieurs pays laissent à penser qu'un suivi étroit et une préparation sont nécessaires pour faire face à la demande accrue qui pèse sur les systèmes de soins de santé à la suite de flambées survenues dans les écoles.

Remerciements

L'OMS remercie l'Institut national des Maladies infectieuses de Tokyo (Japon) et le Centre de Santé de la ville de Kobe pour avoir recueilli et analysé les données, ainsi que le Centre médical/l'Hôpital général et le Centre médical de Kobe-Ouest de la ville de Kobe pour les contributions qu'ils ont apportées à ce rapport. ■
