



Contents

- 185 Human infection with influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009
- 190 Leprosy in Yemen: trends in case detection, 1982–2008

Sommaire

- 185 Infections humaines par le nouveau virus grippal A (H1N1): observations cliniques en provenance du Mexique et d'autres pays touchés, mai 2009
- 190 Lèpre au Yémen: tendances observées dans le dépistage des cas de 1982 à 2008

Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009

As of 20 May 2009, 10 243 laboratory-confirmed cases of new influenza A (H1N1) virus infection, including 80 deaths, had been reported to WHO from 41 countries. Most of these cases were from North America (USA, 5469; Mexico, 3734; Canada, 496). The majority of fatal cases (74) were reported from Mexico (Table 1). This article summarizes the clinical features of human infection with new influenza A (H1N1) virus and provides initial WHO guidance on clinical management.*

Clinical features

The spectrum of disease caused by new influenza A (H1N1) virus infection ranges from non-febrile, mild upper-respiratory tract illness to severe or fatal pneumonia.^{1,2,3} Most cases appear to have uncomplicated, typical influenza-like illness and recover spontaneously. The most commonly reported symptoms include cough, fever, sore throat, malaise and headache (Table 2). Fever has been absent in some outpatients and in up to 1 in 6 surviving hospitalized patients. Gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting and/or diarrhoea) have occurred in up to 38% of outpatients in the United States.²

Hospitalized patients. Approximately 2–5% of confirmed cases in the United States^{4,5} and Canada, as well as 6% in Mexico,⁴ have been admitted to hospital. Among patients presenting with acute respiratory illness for care in Mexico, 13% tested positive for new influenza A (H1N1) virus infection (about one-fifth have had seasonal influenza), of whom about 10% have been hospitalized and one-third of those hospitalized required mechanical ventilation.

* Some of the information included in this article was obtained from an Informal WHO teleconference held with colleagues from Mexico on clinical aspects of new influenza A (H1N1) virus infection on 7 May 2009.

¹ Update: new virus influenza A (H1N1): regional report 6(32). Washington DC, Pan American Health Organization, 2009 (available at http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1377&Itemid=1167; accessed May 2009).

² Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361, 7 May 2009 (available at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0903810>; accessed May 2009).

³ Epidemiology of new influenza A (H1N1) in the United Kingdom, April–May 2009, *Eurosurveillance*, 14(9):1–2 (available at <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19213>; accessed May 2009).

⁴ Update: novel influenza A (H1N1) virus infections — worldwide, May 6, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58(17):453–458 (available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a1.htm>; accessed May 2009).

⁵ Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection — California, April–May, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58, (early release, 18 May 2009; available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm58e0518.pdf>; accessed May 2009).

Infections humaines par le nouveau virus grippal A (H1N1): observations cliniques en provenance du Mexique et d'autres pays touchés, mai 2009

Au 20 mai 2009, 10 243 cas d'infection confirmés en laboratoire par le nouveau virus grippal A (H1N1), dont 80 décès, avaient été notifiés à l'OMS par 41 pays. Pour la plupart, ces cas se sont produits en Amérique du Nord (Etats-Unis, 5469; Mexique, 3734; Canada, 496). Le Mexique a notifié la majorité des cas mortels (74), dont la plupart se sont produits avant la dernière semaine d'avril 2009 (Tableau 1). Nous allons faire, dans le présent article, la synthèse du tableau clinique des infections humaines provoquées par le nouveau virus grippal A (H1N1) et donner les recommandations initiales de l'OMS pour la prise en charge clinique.*

Tableau clinique

Le spectre clinique des infections par le nouveau virus grippal A (H1N1) va d'une atteinte bénigne et non fébrile des voies respiratoires supérieures à des pneumonies sévères ou mortelles.^{1,2,3} Dans la plupart des cas, les sujets semblent présenter un syndrome de type grippal classique, bénin et guérissent spontanément. Les symptômes les plus souvent signalés sont une toux, de la fièvre, une angine, un état de malaise et des céphalées (Tableau 2). Il n'y a pas eu de fièvre pour certains patients ambulatoires, ni chez certains patients hospitalisés et ayant survécu (jusqu'à 1 sur 6). On a observé des symptômes digestifs (nausées, vomissement et/ou diarrhées) pour une proportion de patients ambulatoires allant jusqu'à 38% aux Etats-Unis.²

Patients hospitalisés. Environ 2 à 5% des cas confirmés aux Etats-Unis^{4,5} et au Canada, ainsi que 6% au Mexique⁴, ont dû être admis à l'hôpital. Parmi les patients présentant un syndrome de type grippal sévère, 13% ont été testés positifs à la nouvelle infection à virus grippal A (H1N1) (environ un cinquième d'entre eux avait une grippe saisonnière), parmi lesquels 10% ont été hospitalisés et un tiers de ceux hospitalisés ont nécessité la ventilation mécanique.

* Certaines des informations contenues dans cet article proviennent d'une téléconférence informelle de l'OMS avec des collègues du Mexique sur les aspects cliniques des infections par le nouveau virus grippal A (H1N1), qui s'est tenue le 7 mai 2009.

¹ Update: new virus influenza A (H1N1): regional report 6(32). Washington DC, Organisation panaméricaine de la Santé, 2009 (disponible sur http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1377&Itemid=1167; consulté en mai 2009).

² Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361, 7 May 2009 (disponible sur <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0903810>; consulté en mai 2009).

³ Epidemiology of new influenza A (H1N1) in the United Kingdom, April–May 2009, *Eurosurveillance*, 14(9):1–2 (disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19213>; consulté en mai 2009).

⁴ Update: novel influenza A (H1N1) virus infections — worldwide, May 6, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58(17):453–458 (disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a1.htm>; consulté en mai 2009).

⁵ Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection — California, April–May, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58, (early release, 18 May 2009; disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm58e0518.pdf>; consulté en mai 2009).

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

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

05.2009
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

Table 1 **Age distribution of laboratory-confirmed human cases of new influenza A (H1N1) virus infection and deaths in Mexico, data as of 20 May 2009**

Tableau 1 **Répartition, en fonction de l'âge, des cas humains confirmés en laboratoire de nouvelle grippe A (H1N1) et des décès au Mexique (au 20 mai 2009)**

Age group (years) – Tranche d'âge (ans)	No. of laboratory-confirmed cases – Nombre de cas confirmés en laboratoire	% total confirmed cases – % du total des cas confirmés	No. of laboratory-confirmed deaths – Nombre de décès confirmés en laboratoire	% total confirmed deaths – % du total des décès confirmés	Case-fatality ratio (%) ^a – Taux de létalité (%) ^a
0–9	1046	28.0	6	8.1	0.6
10–19	943	25.3	4	5.4	0.4
20–29	754	20.2	21	28.4	2.8
30–39	413	11.1	17	23.0	4.1
40–49	306	8.2	12	16.2	3.9
50–59	183	4.9	10	13.5	5.5
≥60	68	1.8	4	5.4	5.9
Unknown – Inconnue	21	0.6	0	0.0	–
Total	3734	100%	74	100%	2.0%

^a Based only on laboratory-confirmed cases and deaths reported to the Ministry of Health of Mexico – ^a Basé uniquement sur le nombre de cas et de décès confirmés en laboratoire et signalés au Ministère de la Santé du Mexique.

Almost one-half of the patients hospitalized in the United States,² and 21 of 45 (46%) fatal cases in Mexico for whom data are available (Table 2), have had underlying conditions, including pregnancy, asthma, other lung diseases, diabetes, morbid obesity, autoimmune disorders and associated immunosuppressive therapies, neurological disorders and cardiovascular disease. Among 20 pregnant women in the United States confirmed to have been infected with new influenza A (H1N1) virus, 3 required hospitalization, 1 of whom died; this patient had started antiviral therapy 13 days after illness onset.⁶ Among 30 patients hospitalized in California, 64% had underlying conditions and 2 of 5 pregnant women developed complications, including spontaneous abortion and premature rupture of membranes.⁵

Among 45 fatal cases in Mexico, 54% were among previously healthy people (Table 2), most of whom were aged 20–59 years (Table 1); 1 was a pregnant woman at 34 weeks' gestation.¹ Case-fatality ratios were lower in children and teenagers than in adults, for reasons to be determined (Table 1). Rapidly progressive respiratory disease has accounted for most severe or fatal cases. In Mexico, the median time from onset of illness to hospitalization was 6 days (range, 1–20 days) in 45 fatal cases, compared with a median of 4 days in hospitalized cases in the United States. In fatal cases, the presenting manifestations have included fever, shortness of breath, myalgia, severe malaise, tachycardia, tachypnoea, low oxygen saturation and, sometimes, hypotension and cyanosis. Several patients experienced cardiopulmonary arrest shortly after arrival at hospital. Diarrhoea has been uncommon in hospitalized cases.

In Mexico, the clinical course has been notable for severe pneumonia, multifocal infiltrates including nodular alveolar and, less frequently, basilar opacities on chest radiographs, as well as rapid progression to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and renal or multi-organ failure (24% of fatal cases). The median time from symptom onset to death was 10 days (range, 2–33 days). Of those hospitalized in California, 15 of 25 (60%) tested had radiographic changes suggestive of pneumonia, including 10 with multilobar infiltrates; 4 (13%) required mechanical ventilation.⁵

Both leukocytosis and leucopenia have been found in those hospitalized.⁵ In Mexico, many hospitalized patients have manifested lymphopenia, elevated aminotransferases, elevated lactate dehydrogenase (100% of 16 fatal cases) and, in some, very high levels of creatinine phosphokinase.¹ Up to one-half of hospitalized patients have shown some degree of renal insufficiency, perhaps secondary to rhabdomyolysis and myoglobinuria,⁷ although other causes including hypotension, dehydration and hypoxia may be

Près de la moitié des patients hospitalisés aux Etats-Unis² et 21 des 45 (46%) cas mortels au Mexique, pour lesquels on dispose des données (Tableau 2), présentaient des états de fragilité concomitants: grossesse, asthme, autres maladies pulmonaires, diabète, obésité morbide, troubles auto-immuns, traitements immunosuppresseurs associés, troubles neurologiques et maladies cardiovasculaires. Sur 20 femmes enceintes aux Etats-Unis, chez lesquelles l'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) a été confirmée, 3 ont dû être hospitalisées et une, mise sous traitement antiviral, est décédée 13 jours après l'apparition de la maladie.⁶ Sur 30 patients hospitalisés en Californie, 64% avaient un état pathologique sous-jacent et des complications se sont produites chez 2 femmes enceintes sur 5, dont un avortement spontané et une rupture prématurée des membranes.⁵

Sur 45 cas mortels au Mexique, 54% étaient auparavant en bonne santé (Tableau 2) et la plupart d'entre eux avaient entre 20 et 59 ans (Tableau 1); il y a eu aussi une femme à 34 semaines de grossesse.¹ Pour des raisons restant à déterminer, les taux de létalité ont été moins élevés chez les enfants et les adolescents (Tableau 1). Une atteinte respiratoire d'évolution rapide a été à l'origine de la plupart des cas graves ou mortels. Au Mexique, la durée médiane d'hospitalisation à partir de l'apparition de la maladie a été de 6 jours (entre 1 et 20 jours) pour 45 cas mortels, contre une durée médiane de 4 jours pour les cas hospitalisés aux Etats-Unis. Dans les cas mortels, le tableau clinique à la présentation a comporté de la fièvre, un essoufflement, des myalgies, un état de malaise sévère, de la tachycardie, de la tachypnée, une baisse de la saturation en oxygène et parfois de l'hypotension et une cyanose. Plusieurs patients ont fait un arrêt cardiopulmonaire peu après leur arrivée à l'hôpital. La diarrhée a été rare chez les cas hospitalisés.

Au Mexique, l'évolution clinique a été remarquable pour les pneumonies sévères, avec de multiples foyers d'infiltrations, nodulaires, alvéolaires et, moins fréquemment, des opacités basilaires à la radiographie thoracique, ainsi que le développement rapide d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), accompagné d'insuffisance rénale et de défaillance multiviscérale (24% des cas mortels). La durée médiane entre l'apparition des symptômes et le décès a été de 10 jours (entre 2 et 33 jours). Chez les patients hospitalisés en Californie, 15 d'entre eux sur 25 (60%) ont présenté à la radiologie des altérations évocatrices d'une pneumonie, dont 10 des infiltrations multilobaires; 4 (13%) ont nécessité une ventilation mécanique.⁵

On a observé aussi bien des leucocytoses que des leucopénies chez les patients hospitalisés.⁵ Au Mexique, nombre de ces malades ont présenté une élévation des aminotransférases, de la lactate déshydrogénase (100% des 16 cas mortels) et, dans certain cas, de la créatinine phosphokinase.¹ Jusqu'à la moitié des patients hospitalisés ont manifesté un certain degré d'insuffisance rénale, peut-être secondaire à une rhabdomyolyse et à une myoglobinurie, bien que d'autres causes, comme l'hypotension, la déshydratation et l'hypoxie aient pu y contribuer. Une myocardite aiguë a été

⁶ Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women — United States, April–May, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58(18):497–500 (available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5818a3.htm>; accessed May 2009).

⁶ Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women — United States, April–May, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58(18):497–500 (disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5818a3.htm>; consulté en mai 2009).

Table 2 **Clinical features of fatal cases (Mexico) and other patients with confirmed new influenza A(H1N1) virus infection**
 Table 2 **Tableau clinique pour les cas mortels (Mexique) et les autres patients présentant une infection confirmée par le nouveau virus grippal A (H1N1)**

	Fatal cases, Mexico (n=45) ^a – Cas mortels, Mexique (n=45) ^a	United States (n=642) ^b – Etats-Unis (n=642) ^b	Canada (n=173) ^c – Province de l'Ontario, (Canada) (n=119) ^c	Hospitalized, California, United States (n=30) ^d – Hospitalisations en Californie (Etats-Unis) (n=30) ^d	United Kingdom (n=53) ^e – Royaume-Uni (n=53) ^e
Age distribution (years) – Répartition selon l'âge (ans)	Median 31 (range 0–75) – Médiane 31 (0–75 ans)	60% ≤18	Median 22–24 (range 1–61) – Médiane 22 (1–61 ans)	Median 27.5 (range 27 days–87 years) – Médiane 27.5 (27 jours–87 ans)	58% 10–29
Co-morbidities – Comorbidités	46%	41% of 22 hospitalized – 41% sur 22 hospitalisés	7% of 54 – 7% sur 54	64%	0
Hospitalized for illness – Hospitalisés	100%	36 (9%) of 399 – 36 (9%) of 399	6 (3%) of 173 – 6 (3%) of 173	100%	1(2%)
Fever – Fièvre	93%	94% ^f	87% ^g	97%	94%
Cough – Toux	87%	92% ^f	87% ^g	77%	NA – ND
Sore throat – Angine	NA – ND	66% ^f	48% ^g	33%	82%
Rhinorrhoea – Rhinorrhée	NA – ND	NA – ND	27% ^g	30%	NA – ND
Dyspnoea – Dyspnée	80%	NA – ND	14% ^g	43%	NA – ND
Sputum – Expectorations	60%	NA – ND	16% ^g	NA – ND	NA – ND
Malaise/fatigue	56%	NA – ND	35% ^g	7%	80%
Chills – Frissons	NA – ND	NA – ND	28% ^h	37%	80%
Myalgia – Myalgie	NA – ND	NA – ND	35% ^g	33% ⁱ	NA – ND
Arthralgia – Arthralgie	NA – ND	NA – ND	13% ^g	NA – ND	56%
Headache – Céphalées	NA – ND	NA – ND	38% ^g	17%	81%
Diarrhoea – Diarrhées	~5%	25% ^f	23% ^g	10%	28%
Vomiting – Vomissements	NA – ND	25% ^f	15% ^g	46%	NA – ND
Oseltamivir therapy – Trai- tement à l'oseltamivir	19 (42%)	14 (74%) of 19 hospitalized – 14 (74%) sur 19 hospitalisés	6% of 54	50%	98%
Fatality – Mortalité	100%	2 (0.3%)	0	0 (7 of 30 still hospitalized as of 17 May 2009) – 0 (7 sur 30 encore hospita- lisés au 17 mai 2009)	0

NA = not available. – ND = non disponible.

^a PAHO, 2009 [personal communication]. – OPS, 2009 [communication personnelle].

^b Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *New England Journal of Medicine*, 2009 (published online 7 May 2009; available at <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0903810.pdf>; accessed May 2009). – Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *New England Journal of Medicine*, 2009 (mis en ligne le 7 mai 2009; disponible sur <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0903810.pdf>; consulté en mai 2009).

^c Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *H1N1 flu virus – 13 May 2009* (available at http://www.health.gov.on.ca/english/public/updates/archives/hu_09/provider/default.html; accessed May 2009); British Columbia Centre for Disease Control, *Health alerts – H1N1 flu virus (human swine flu)*, 18 May 2009 (available at <http://www.bccdc.org>; accessed May 2009). – Ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario. *H1N1 flu virus*. (disponible sur http://www.health.gov.on.ca/english/public/updates/archives/hu_09/provider/default.html; consulté en mai 2009).

^d Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection — California, April–May, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58, (early release, May 18, 2009; available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm58e0518.pdf>; accessed May 2009). – Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection — California, April–May, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58, (early release, May 18, 2009; disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm58e0518.pdf>; consulté en mai 2009).

^e Epidemiology of new influenza A (H1N1) in the United Kingdom, April–May 2009. *Eurosurveillance*, 14(9):1–2 (available at <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19213>; accessed May 2009). – Epidemiology of new influenza A (H1N1) in the United Kingdom, April–May 2009. *Eurosurveillance*, 14(9):1–2 (disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19213>; consulté en mai 2009).

^f Symptom analysis based on 295–397 confirmed cases. – Analyse des symptômes sur la base de 295 à 397 cas confirmés.

^g Symptom analysis based on 165 confirmed cases. – Analyse des symptômes sur la base de 165 cas confirmés.

^h The number of patients was 111. – Le nombre des patients était de 111.

ⁱ Listed as body aches. – Enregistrés dans «douleurs corporelles».

contributory. Acute myocarditis has been suspected in some patients, but encephalitis has not been described to date.

Microbiology and pathogenesis

Few patients have had evidence of bacterial infection upon admission, but instances of empyema, necrotizing pneumonia and bacterial coinfection, as well as ventilator-associated pneumonias, have occurred. Some cases had received antibiotic treatment before hospitalization. In Mexico, bacterial coinfections were documented in 3 fatal cases.¹ Preliminary studies utilizing molecular detection methods found 2 instances of coinfections (1 *Streptococcus pneumoniae*, 1 adenovirus) among 21 severe or fatal cases.⁸

⁷ Muscal E. Rhabdomyolysis. *emedicine*, 2008 – updated 8 December 2008 (available at <http://emedicine.medscape.com/article/1007814-overview>; accessed May 2009).

suspectée chez certains patients mais jusqu'à présent, on n'a pas décrit d'encéphalites.

Microbiologie et pathogénie

Peu de patients ont présenté des signes d'infection bactérienne à leur admission, mais des cas d'empyème, de pneumonie nécrosante, de co-infection bactérienne, ainsi que de pneumonie associée à la ventilation, se sont produits. Certains cas avaient eu un traitement antibiotique avant leur hospitalisation. Au Mexique, les co-infections bactériennes ont été documentées dans 3 cas mortels.¹ Des études préliminaires, recourant à des méthodes de détection moléculaire, ont retrouvé deux cas de co-infection (1 à *Streptococcus pneumoniae*, 1 à adénovirus) parmi 21 cas graves ou mortels.⁸

⁷ Muscal E. Rhabdomyolysis. *emedicine*, 2008 – updated 8 December 2008, (disponible sur <http://emedicine.medscape.com/article/1007814-overview>; consulté en mai 2009).

Initial autopsy reports from Mexico indicate that the pathology was consistent with ARDS secondary to primary viral pneumonia, including diffuse alveolar damage, peribronchiolar and perivascular lymphocytic infiltrates, hyperplastic airway changes and bronchiolitis obliterans. Muscle biopsies performed in 2 cases showed skeletal muscle necrosis.

Initial WHO guidance on clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus

Based on the limited clinical information available, and given the evolving situation, WHO advises the following approach to the clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus.

Mild cases. Supportive treatment (e.g. paracetamol, fluids) based on symptoms should be provided as needed. Salicylates (such as aspirin and aspirin-containing products) should not be used in children and young adults because of the risk of Reye syndrome. Where antiviral medication is available, early administration in at-risk patients (those with co-morbidities or who are pregnant) with a neuraminidase inhibitor (oral oseltamivir or inhaled zanamivir) is advised. The new influenza A (H1N1) virus is susceptible to neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir) but resistant to M2 ion channel inhibitors (amantadine, rimantadine). Adequate infection control precautions (cough etiquette, hand hygiene and natural ventilation) at home should be implemented.

Hospitalized patients. Where available, antiviral treatment with oseltamivir is recommended, especially in progressive disease or pneumonia caused by new influenza A (H1N1) virus infection. The findings in severe new influenza A (H1N1)-related pneumonia are similar to those noted in avian influenza A (H5N1) virus infection in humans and, until further data become available, the guidance provided for clinical management of avian influenza A (H5N1) virus infection remains applicable in patients with severe new influenza A (H1N1) virus infection.⁹

Respiratory support. The cornerstone of management is early detection and correction of hypoxia with supplemental oxygen or mechanical ventilation as necessary. Treatment of hypoxia requires close attention to practical issues, including oxygen delivery devices and flow rates, monitoring and patient compliance. When mechanical ventilatory support is indicated, a low-volume, low-pressure lung protective ventilation strategy for ARDS should be used.

Antibiotics. When pneumonia is present, treatment with antibiotics should generally follow recommendations from published, evidence-based guidelines for community-acquired pneumonia. Antibiotic choices should be based on local data regarding frequency of pathogens related to secondary infections, patterns of resistance and drug availability at country level. Of note, seasonal influenza and previous influenza pandemics have been associated with an increased risk of secondary *Staphylococcus aureus* infections that may be severe, rapidly progressive, necrotizing and, in some areas, caused by methicillin-resistant strains.

Antiviral treatment. Detailed information regarding antiviral therapy in these patients is not currently available, but use of oral oseltamivir in those with serious illness or pneumonia may be beneficial. In some hospitalized patients with new influenza A (H1N1) virus infection, delays to initiation of antiviral therapy are likely an important factor in poor outcomes. Among 27 fatal cases in Mexico, the median time from onset of symptoms to initiation antiviral therapy was 8 days (range, 1–26 days).¹

Corticosteroids. Routine use of corticosteroids should be avoided in patients with new influenza A (H1N1)-related pneumonia, and no benefit from treatment with corticosteroids was reported by

Les rapports initiaux d'autopsie en provenance du Mexique indiquent une pathologie correspondant à un SDRA secondaire à une pneumopathie virale primaire, avec des lésions alvéolaires diffuses, des infiltrations lymphocytaires péribronchiolaires et périvasculaires, des altérations hyperplasiques des voies aériennes et une bronchiolite oblitérante. Les biopsies musculaires pratiquées dans deux cas ont mis en évidence une nécrose des muscles du squelette.

Recommandations provisoires de l'OMS pour la prise en charge clinique des infections par le nouveau virus grippal A (H1N1)

Sur la base des informations cliniques limitées et compte tenu de la situation qui évolue, l'OMS recommande pour l'instant l'approche qui suit pour la prise en charge clinique des infections humaines par le nouveau virus grippal A (H1N1).

Cas bénins. On administre un traitement de soutien (paracétamol, apports liquidiens) selon les besoins du patient et les symptômes qu'il présente. Il ne faut pas utiliser les salicylés (aspirine) chez les enfants, ni chez les jeunes adultes à cause du risque de syndrome de Reye. Lorsqu'on dispose d'un traitement antiviral, il est conseillé d'administrer rapidement un inhibiteur de la neuraminidase (oseltamivir per os ou zanamivir en inhalations) chez les patients à risque (comorbidités ou grossesse). Le nouveau virus grippal A (H1N1) est sensible aux inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir) mais résistant aux inhibiteurs du canal ionique, ou protéine M2 (amantadine, rimantadine). Il convient aussi d'appliquer au domicile les précautions d'usage contre les infections (hygiène de la toux, des mains et aération naturelle).

Patients hospitalisés. S'il est disponible, le traitement antiviral à l'oseltamivir est recommandé, notamment en présence d'une pneumonie évolutive ou sévère due à une infection par le nouveau virus grippal A (H1N1). Les observations en cas de pneumonie sévère à virus A (H1N1) sont comparables à celle relevées pour les infections à virus grippal aviaire A (H5N1) chez l'homme et, jusqu'à plus ample informé, les orientations pour la prise en charge clinique de l'infection à virus A (H5N1) restent applicables aux patients présentant une infection sévère par le nouveau virus A (H1N1).⁹

Assistance respiratoire. La détection précoce et la correction de l'hypoxie, oxygénothérapie ou ventilation mécanique le cas échéant, sont la pierre angulaire de la prise en charge. Le traitement de l'hypoxie impose une grande vigilance sur le plan pratique, entre autres au niveau des dispositifs d'administration de l'oxygène, du débit, du monitoring du patient et de l'observance du traitement. Quand la ventilation mécanique est indiquée, on fait appel à une stratégie protectrice, faible débit et basse pression, pour le SDRA.

Antibiotiques. En présence d'une pneumonie, l'antibiothérapie doit en général suivre les recommandations tirées des directives publiées et fondées sur des bases factuelles pour les pneumonies contractées en communauté. Le choix des antibiotiques se basera sur les données locales concernant la fréquence des agents pathogènes associés aux surinfections, les profils de résistance et la disponibilité des médicaments au niveau du pays. On notera que la grippe saisonnière et les précédentes pandémies ont été liées à un risque accru de surinfections par *Staphylococcus aureus* qui peuvent être graves, d'évolution rapide, nécrosantes et dans certains endroits, provoquées par des souches résistantes à la méthicilline.

Traitement antiviral. On ne dispose pas encore d'informations détaillées sur la thérapie antivirale chez ces patients, mais l'administration d'oseltamivir per os chez les sujets présentant une atteinte sévère ou une pneumonie pourrait être bénéfique. Pour certains patients hospitalisés et infectés par le nouveau virus grippal A (H1N1), le retard dans l'instauration du traitement antiviral est probablement un facteur important dans les issues peu favorables. Pour 27 cas mortels au Mexique, la durée médiane entre l'apparition des symptômes et l'instauration du traitement antiviral a été de 8 jours (entre 1 et 26 jours).¹

Corticoïdes. Il convient d'éviter l'utilisation systématique des corticoïdes chez les patients présentant une pneumonie liée au nouveau virus grippal A (H1N1), les collègues médecins du Mexique ayant signalé que ce traite-

⁸ M. Shaw, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2009 [unpublished observations].

⁹ *Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus.* Geneva, World Health Organization (updated advice 15 August 2007; available at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf; accessed May 2009).

⁸ M. Shaw, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2009 [observations non publiées].

⁹ *Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus.* Genève, Organisation mondiale de la Santé (recommandations mise à jour le 15 août 2007; disponible sur http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf; consulté en mai 2009).

clinical colleagues in Mexico. Use of corticosteroids in higher doses has been associated with serious side-effects and evidence of increased viral replication in SARS (severe acute respiratory syndrome) and other respiratory viral infections, as well as increased mortality in avian influenza A (H5N1) disease.¹⁰

Editorial note. The clinical spectrum of disease caused by new influenza A (H1N1) virus infection is broad and may evolve, especially when infections occur in vulnerable populations. Those with malnutrition, chronic infections such as HIV and other comorbidities may be particularly vulnerable. Consequently, this guidance should be considered provisional. Prospective, systematic studies with appropriate virological studies will be necessary to give a more comprehensive picture.

Serological studies are needed to determine the actual frequencies of mild or sub-clinical infections and the extent of age-related pre-existing immunity in the population that might influence illness patterns. The risk factors for severe or complicated diseases are incompletely defined, and the role of common risk factors for more severe influenza such as smoking¹¹ and possibly air pollution require study. Also, the effect of altitude (Mexico City at >2200 m) on hypoxic injury remains to be determined.

The virological course of new influenza A (H1N1) virus infection, including viral loads in the upper and lower respiratory tract, needs to be defined. Whether the virus causes extrapulmonary dissemination in some patients remains to be determined. Given the apparently higher frequency of gastrointestinal symptoms compared with seasonal influenza, further studies are needed to assess whether the virus infects the gastrointestinal tract and whether faeces or vomitus might be infectious.

Initial guidance on the clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus is available from the WHO web site.^{12,13} Updates on the evolving situation will be published in the *Weekly Epidemiological Record*.¹⁴

Acknowledgement

WHO thanks colleagues from the following institutions in Mexico for their response and contributions to this challenging situation.

Secretary of Health Promotion and Prevention, Ministry of Health (Secretaría de Salud, México, <http://portal.salud.gob.mx>); Directorate General of Epidemiology, Ministry of Health (Dirección General Adjunta de Epidemiología, <http://www.dgepi.salud.gob.mx>); National Institutes for Epidemiological Reference and Diagnostics (Institutos de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos; <http://www.cenavece.salud.gob.mx/indre/>); National Commission of Medical Arbitrage (Comisión Nacional de Arbitraje Médico, <http://www.conamed.gob.mx/>); National Institute for Respiratory Diseases (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, <http://www.iner.salud.gob.mx>); General Hospital of Mexico (Hospital general de México, <http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx>); Salvador Zubirán National Institute for Medical Sciences and Nutrition (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ, INNSZ), <http://www.innsz.mx>); and colleagues throughout the health-care community for their professional and rapid response to this challenging situation. ■

¹⁰ Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358:261–273 (available at <http://content.nejm.org/cgi/reprint/358/3/261.pdf>; accessed May 2009).

¹¹ Kark JD, Lebiush M, Rannon L. Cigarette smoking as a risk factor for epidemic a(h1n1) influenza in young men. *New England Journal of Medicine*, 1982, 307(17):1042–1046 (available at <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/307/17/1042>; accessed May 2009).

¹² *Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance*. Geneva, World Health Organization, 2009 (available at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html; accessed May 2009).

¹³ WHO has also published a checklist on care of patients (available at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/patient_care_checklist/en/index.html; accessed May 2009).

¹⁴ See <http://www.who.int/wer/en/>

ment n'avait aucun effet bénéfique. Au contraire, l'administration de corticoïdes à haute dose a été associée à de sérieux effets secondaires et, selon certaines indications, elle aurait provoqué une augmentation de la réplique virale pour le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) et d'autres infections virales respiratoires, ainsi qu'une mortalité accrue pour l'infection à virus aviaire A (H5N1).¹⁰

Note de la rédaction. Le spectre clinique de la maladie due à l'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) est large et pourrait évoluer, notamment quand les infections se produisent dans des populations vulnérables. Celles présentant un état de malnutrition, des infections chroniques comme le VIH ou d'autres comorbidités pourraient être particulièrement vulnérables. Il convient donc de considérer que les présentes orientations sont provisoires. Des études prospectives, systématiques, accompagnées des analyses virologiques appropriées, seront nécessaires pour donner un tableau plus complet.

Des études sérologiques sont nécessaires pour déterminer la fréquence exacte des infections bénignes ou infracliniques, ainsi que l'étendue de l'immunité préexistante liée à l'âge dans les populations, qui pourrait influencer sur le profil de morbidité. On n'a pas encore complètement défini les facteurs de risque de maladie grave ou de complications et les facteurs de risque courants d'aggravation de la grippe, tels que le fait de fumer ou la possibilité d'une pollution de l'air,¹¹ nécessitent aussi des études. Les effets de l'altitude (la ville de Mexico se trouve à plus de 2 200 m) sur les lésions hypoxiques doivent encore être déterminés.

Il faut définir l'évolution virologique de l'infection au nouveau virus grippal A (H1N1), notamment la charge virale dans les voies respiratoires supérieures et inférieures. On ne sait pas encore si le virus est à l'origine d'une diffusion extrapulmonaire chez certain patients. Vu la fréquence apparente des symptômes digestifs, plus élevée que pour la grippe saisonnière, de nouvelles études sont nécessaires pour savoir si le virus infecte l'appareil digestif et si les matières fécales et les vomissures sont susceptibles d'être infectieuses.

Des orientations initiales sur la prise en charge clinique de l'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1) seront publiées prochainement sur le site Web de l'OMS.^{12,13} Des mises à jour sur l'évolution de la situation paraîtront par ailleurs dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*.¹⁴

Remerciements

L'OMS remercie ses collègues des institutions mexicaines citées ci-dessous, pour leur action et leurs contributions face à cette situation difficile.

Secrétariat de la Promotion et de la Prévention de la santé, Ministère de la Santé (Secretaría de Salud, México, <http://portal.salud.gob.mx>); Direction générale d'épidémiologie, Ministère de la Santé (Dirección General Adjunta de Epidemiología, <http://www.dgepi.salud.gob.mx>); Institut de référence diagnostique et épidémiologique (Institutos de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos; <http://www.cenavece.salud.gob.mx/indre/>); National Commission of Medical Arbitrage (Comisión Nacional de Arbitraje Médico, <http://www.conamed.gob.mx/>); Institut national des maladies respiratoires (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, <http://www.iner.salud.gob.mx>); Hôpital général de Mexico (Hospital general de México, <http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx>); Salvador Zubirán National Institute for Medical Sciences and Nutrition (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ, INNSZ), <http://www.innsz.mx>); ainsi que tous les collègues du milieu médical pour leur action professionnelle et leur réactivité devant cette situation difficile. ■

¹⁰ Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358:261–273 (disponible sur <http://content.nejm.org/cgi/reprint/358/3/261.pdf>; consulté en mai 2009).

¹¹ Kark JD, Lebiush M, Rannon L. Cigarette smoking as a risk factor for epidemic a(h1n1) influenza in young men. *New England Journal of Medicine*, 1982, 307(17):1042–1046 (disponible sur <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/307/17/1042>; consulté en mai 2009).

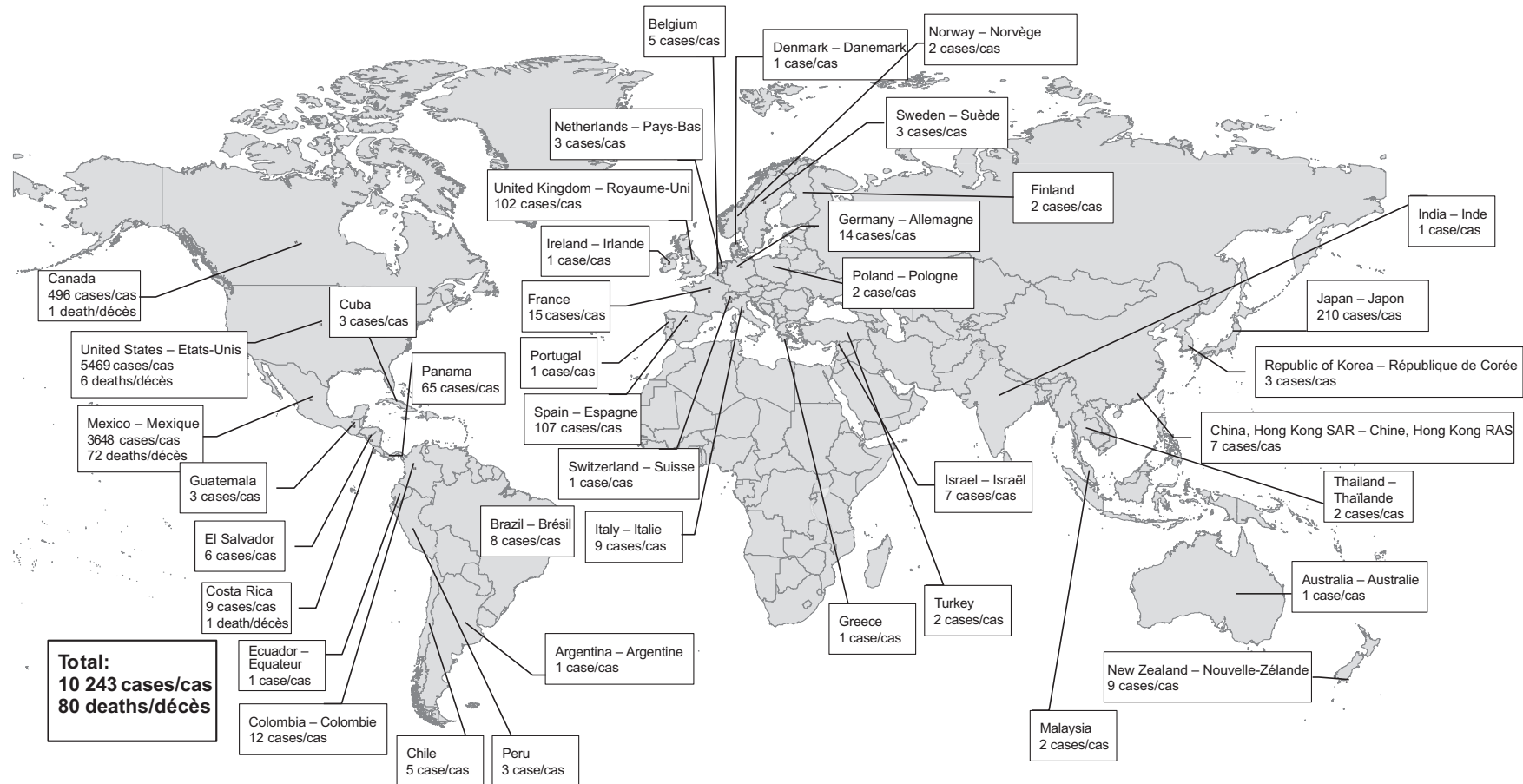
¹² *Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (available at http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html; consulté en mai 2009).

¹³ L'OMS a également publié une liste de contrôle pour les soins des patients (en anglais seulement; disponible sur http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/patient_care_checklist/en/index.html; consulté en mai 2009).

¹⁴ Voir <http://www.who.int/wer/fr/>

Map 1 **Human infection with new influenza A(H1N1) virus infections: number of laboratory-confirmed cases and deaths reported to WHO, by country (data as of 20 May 2009)**

Carte 1 **Infection humaine par le nouveau virus grippal A(H1N1): nombre de cas confirmés en laboratoire et de décès notifiés à l'OMS, selon les pays (données au 20 mai 2009)**



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. – Les frontières et les noms indiqués et les appellations employées sur cette carte n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

© WHO 2009. All rights reserved. – © OMS 2009. Tous droits réservés