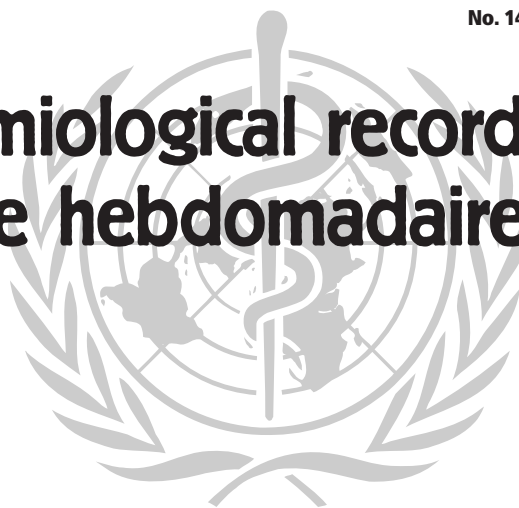


Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

7 APRIL 2006, 81st YEAR / 7 AVRIL 2006, 81^e ANNÉE

No. 14, 2006, 81, 129–136

<http://www.who.int/wer>

Contents

129 Avian Influenza Fact Sheet

136 International Health Regulations

Sommaire

129 Aide mémoire sur la grippe aviaire

136 Règlement sanitaire international

Avian Influenza Fact Sheet

(April 2006)

The disease in birds

Avian influenza is an infectious disease of birds caused by type A strains of the influenza virus. The disease occurs worldwide. While all birds are thought to be susceptible to infection with avian influenza viruses, many wild bird species carry these viruses with no apparent signs of harm.

Other bird species, including domestic poultry, develop disease when infected with avian influenza viruses. In poultry, the viruses cause two distinctly different forms of disease – one common and mild, the other rare and highly lethal. In the mild form, signs of illness may be expressed only as ruffled feathers, reduced egg production, or mild effects on the respiratory system. Outbreaks can be so mild they escape detection unless regular testing for viruses is in place.

In contrast, the second, and far less common, highly pathogenic form is difficult to miss. First identified in Italy in 1878, highly pathogenic avian influenza is characterized by sudden onset of severe disease, rapid contagion, and a mortality rate that can approach 100% within 48 hours. In this form of the disease, the virus not only affects the respiratory tract, as in the mild form, but also invades multiple organs and tissues. The resulting massive internal haemorrhaging has earned it the lay name of “chicken Ebola”.

All 16 HA (haemagglutinin) and 9 NA (neuraminidase) subtypes of influenza viruses are known to infect wild waterfowl, thus providing an extensive reservoir of influenza viruses perpetually circulating in bird populations. In wild birds, routine testing will nearly always find some influenza viruses. The vast majority of these viruses cause no harm.

Aide mémoire sur la grippe aviaire

(Avril 2006)

La maladie chez l'oiseau

La grippe aviaire, provoquée par des souches A du virus grippal, est une maladie infectieuse affectant les oiseaux. On la retrouve dans le monde entier. On pense que tous les oiseaux sont sensibles à cette infection, mais de nombreuses espèces sauvages peuvent être porteuses de ces virus sans signe pathologique apparent.

D'autres espèces, notamment la volaille domestique, développent la maladie lorsqu'elles sont infectées par ces virus. Ils provoquent alors deux formes distinctes de la maladie, l'une courante et bénigne, l'autre rare et souvent mortelle. Dans la forme bénigne, les signes pathologiques peuvent se limiter à un plumage ébouriffé, la diminution de la ponte et des effets bénins sur le système respiratoire. Il arrive que les flambées soient si atténuées qu'on ne puisse les détecter qu'en procédant à des dépistages réguliers des virus.

Il est par contre difficile de passer à côté de la seconde forme, beaucoup moins courante, la variante hautement pathogène. Identifiée pour la première fois en Italie en 1878, la grippe aviaire hautement pathogène se caractérise par l'apparition brutale d'une maladie grave, une contagion rapide et un taux de mortalité qui peut avoisiner les 100% en 48 heures. Dans ce cas, le virus ne se contente plus d'affecter seulement le système respiratoire, comme pour la forme bénigne, mais il envahit aussi de nombreux autres organes et tissus. Il en résulte des hémorragies internes massives qui font que le public appelle parfois cette maladie l'«Ebola du poulet».

On sait que tous les sous-types de virus grippal, 16 HA (hémagglutinine) et 9 NA (neuraminidase), infectent les oiseaux sauvages aquatiques. Les virus grippaux ont ainsi un réservoir naturel étendu et sont en circulation perpétuelle dans les populations d'oiseaux. Le dépistage systématique chez l'oiseau sauvage mettra presque toujours en évidence des virus grippaux, inoffensifs dans la grande majorité des cas.

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

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

04.2006
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

To date, all outbreaks of the highly pathogenic form of avian influenza have been caused by viruses of the H5 and H7 subtypes. Highly pathogenic viruses possess a tell-tale genetic "trade mark" or signature – a distinctive set of basic amino acids in the cleavage site of the HA – that distinguishes them from all the other avian influenza viruses and is associated with their exceptional virulence.

Not all virus strains of the H5 and H7 subtypes are highly pathogenic, but most are thought to have the potential to become so. Recent research has shown that H5 and H7 viruses of low pathogenicity can, after circulation for sometimes short periods in a poultry population, mutate into highly pathogenic viruses. Considerable circumstantial evidence has long suggested that wild waterfowl introduce avian influenza viruses, in their low pathogenic form, to poultry flocks, but do not carry or directly spread highly pathogenic viruses. This role may, however, have changed very recently: at least some species of migratory waterfowl are now thought to be carrying the H5N1 virus in its highly pathogenic form and introducing it to new geographical areas located along their flight routes.

Apart from being highly contagious among poultry, avian influenza viruses are readily transmitted from farm to farm by the movement of live birds, people (especially when shoes and other clothing are contaminated), and contaminated vehicles, equipment, feed and cages. Highly pathogenic viruses can survive for long periods in the environment, especially when temperatures are low. For example, the highly pathogenic H5N1 virus can survive in bird faeces for at least 35 days at low temperature (4 °C). At a much higher temperature (37 °C), H5N1 viruses have been shown to survive, in faecal samples, for 6 days.

For highly pathogenic disease, the most important control measures are rapid culling of all infected or exposed birds, proper disposal of carcasses, the quarantining and rigorous disinfection of farms and the implementation of strict sanitary, or "biosecurity", measures. Restrictions on the movement of live poultry, both within and between countries, are another important control measure. The logistics of recommended control measures are most straightforward when applied to large commercial farms, where birds are housed indoors, usually under strictly controlled sanitary conditions, in large numbers. Control is far more difficult under poultry production systems in which most birds are raised in small backyard flocks scattered throughout rural or periurban areas.

When culling – the first line of defence for containing outbreaks – fails or proves impracticable, vaccination of poultry in a high-risk area can be used as a supplementary emergency measure, provided quality-assured vaccines are used and recommendations from the World Organisation for Animal Health (OIE) are strictly followed. The use of poor-quality vaccines or vaccines that poorly match the circulating virus strain may accelerate mutation of the virus. Poor-quality animal vaccines may also pose a risk for human health, as they may allow infected birds to shed virus while still appearing to be disease-free.

Apart from being difficult to control, outbreaks in backyard flocks are associated with a heightened risk of human exposure and infection. These birds usually roam freely as they scavenge for food, and often mingle with wild birds or share water sources with them. Such situations create abundant opportunities for human exposure to the virus, especially when birds enter households or are

A ce jour, toutes les flambées épidémiques de la forme hautement pathogène de la grippe aviaire ont été dues à des virus des sous-types H5 et H7. Les virus hautement pathogènes sont dotés d'une «marque de fabrique», d'une signature, un ensemble particulier d'acides aminés sur le site de clivage de l'hémagglutinine, qui les distingue de tous les autres virus de la grippe aviaire et qui leur confère leur virulence exceptionnelle.

Toutes les souches des sous-types H5 et H7 ne sont pas hautement pathogènes, mais on pense que la plupart peuvent potentiellement le devenir. Selon des études récentes, les virus H5 et H7 faiblement pathogènes peuvent, après avoir circulé parfois peu de temps dans une population de volailles, muter pour devenir hautement pathogènes. De nombreux éléments ont conduit à penser depuis longtemps que les oiseaux sauvages aquatiques introduisaient les virus grippaux aviaires sous la forme faiblement pathogène dans les populations de volailles. En revanche, ils n'étaient pas porteurs, ou ne transmettaient pas directement les virus hautement pathogènes. Toutefois, leur rôle pourrait avoir évolué récemment: on pense désormais qu'au moins certaines espèces migratrices d'oiseaux aquatiques sont porteuses du virus H5N1 sous sa forme hautement pathogène et l'ont introduit dans de nouvelles zones géographiques le long de leur voies de migration.

En dehors de la contagiosité élevée dans les populations de volailles, les virus de la grippe aviaire se transmettent facilement d'une exploitation agricole à l'autre avec les déplacements des oiseaux, des personnes (notamment lorsque les chaussures ou les vêtements sont contaminés), les véhicules, les équipements, la nourriture et les cages. Les virus hautement pathogènes peuvent survivre longtemps dans l'environnement, notamment à basse température. On sait par exemple que les virus H5N1 hautement pathogènes survivent au moins 35 jours à basse température (4 °C) dans les déjections d'oiseaux. A une température beaucoup plus élevée (37 °C), on a montré une survie de 6 jours dans des échantillons de matières fécales.

Les mesures de lutte à prendre contre la forme hautement pathogène de la maladie sont les suivantes: abattage rapide de tous les oiseaux infectés ou exposés, élimination correcte des carcasses, mise en quarantaine et désinfection rigoureuse des exploitations agricoles, application de strictes mesures sanitaires ou de «sécurité biologique». Les restrictions au transport des volailles vivantes, à l'intérieur des pays comme d'un pays à l'autre, font partie des mesures importantes à instaurer. Logistiquement, il est plus facile d'appliquer les mesures de lutte recommandées à de grands élevages commerciaux qui gardent à l'intérieur de grands nombres d'oiseaux, en général dans de strictes conditions sanitaires. La lutte devient bien plus difficile lorsque les volailles sont, dans leur grande majorité, élevées dans de petites basses cours éparpillées en zone rurale ou périurbaine.

Lorsque l'abattage, première mesure de défense pour endiguer les flambées, échoue ou s'avère infaisable, on peut avoir recours à la vaccination des volailles dans les zones à haut risque comme mesure d'urgence supplémentaire, si l'on utilise des vaccins de qualité assurée et si l'on respecte rigoureusement les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE). L'emploi de vaccins de mauvaise qualité ou de vaccins qui ne correspondent pas vraiment à la souche en circulation peut accélérer la mutation des virus. Les vaccins animaux de mauvaise qualité constituent également un risque pour la santé humaine en laissant des oiseaux apparemment sains mais infectés excréter des virus.

En dehors des difficultés de la lutte, les flambées dans les basses cours entraînent aussi pour l'homme un risque accru d'exposition et d'infection. Ces oiseaux sont en général libres de se déplacer pour rechercher leur nourriture. Ils se trouvent alors souvent en contact avec les oiseaux sauvages et partagent avec eux les points d'eau. Dans ces situations, l'homme a souvent l'occasion d'être exposé au virus, notamment lorsque les oiseaux pénètrent dans les habita-

brought into households during adverse weather, or when they share areas where children play or sleep. Poverty exacerbates the problem: in situations where a prime source of food and income cannot be wasted, households frequently consume poultry when deaths or signs of illness appear in flocks. This practice carries a high risk of exposure to the virus during slaughtering, defeathering, butchering and preparation of poultry meat for cooking, but has proved difficult to change. Moreover, as deaths of birds in backyard flocks are common, especially under adverse weather conditions, owners may not interpret deaths or signs of illness in a flock as a signal of avian influenza and a reason to alert the authorities. This tendency may help explain why outbreaks in some rural areas have smouldered undetected for months. The frequent absence of compensation to farmers for destroyed birds further works against the spontaneous reporting of outbreaks, and may encourage owners to hide their birds during culling operations.

The role of migratory birds

During 2005, an additional and significant source of international spread of the virus in birds became apparent for the first time, but remains poorly understood. Scientists are increasingly convinced that at least some migratory waterfowl are now carrying the H5N1 virus in its highly pathogenic form, sometimes over long distances, and introducing the virus to poultry flocks in areas that lie along their migratory routes. Should this new role of migratory birds be scientifically confirmed, it will mark a change in a long-standing stable relationship between the H5N1 virus and its natural wild-bird reservoir.

Evidence supporting this altered role began to emerge in mid-2005 and has since been strengthened. The die-off of more than 6000 migratory birds, infected with the highly pathogenic H5N1 virus, that began at the Qinghai Lake nature reserve in central China in late April 2005, was highly unusual and probably unprecedented. Prior to that event, wild-bird deaths from highly pathogenic avian influenza viruses were rare, usually occurring as isolated cases found within the flight distance of a poultry outbreak. Scientific studies comparing viruses from different outbreaks in birds have found that viruses from the most recently affected countries, all of which lie along migratory routes, are almost identical to viruses recovered from dead migratory birds at Qinghai Lake. Viruses from Turkey's first 2 human cases, which were fatal, were also virtually identical to viruses from Qinghai Lake.

Countries affected by outbreaks in birds

The outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza that began in South-East Asia in mid-2003 were the largest and most severe on record. Initially, 9 Asian countries reported outbreaks (listed in order of reporting): the Republic of Korea, Viet Nam, Japan, Thailand, Cambodia, the Lao People's Democratic Republic, Indonesia, China and Malaysia. Of these, Japan and the Republic of Korea controlled their outbreaks and are considered disease-free. Elsewhere in Asia, the virus has become endemic in several of the countries initially affected.

From July 2005 through December 2005, the virus expanded its geographical presence in birds beyond the initial focus in Asia. Countries reporting their first outbreaks, in both wild and domestic birds, included Russian Federation, Kazakhstan, Turkey, Romania and Ukraine. Mongolia and Croatia reported detection of the virus in wild birds only.

tions, quand on les rentre en cas de mauvais temps ou quand ils sont présents dans les aires de jeux et de repos des enfants. La pauvreté exacerbe le problème : lorsqu'on ne peut se permettre de gaspiller une source primordiale de nourriture et de revenus, les ménages consomment fréquemment les volailles, même si elles sont mortes ou montrent des signes de maladies. Cette pratique entraîne un risque élevé d'exposition au virus pendant l'abattage, la plume, la découpe et la préparation de la viande pour les repas, mais il est difficile de la faire changer. Par ailleurs, comme il arrive couramment que les volailles des basses cours meurent, notamment lorsque les conditions météorologiques sont mauvaises, les propriétaires ont du mal à interpréter les morts ou la présence de volailles malades dans leurs élevages comme le signe d'une grippe aviaire et un motif d'alerter les autorités. Cette tendance pourrait expliquer pourquoi des foyers dans certaines zones rurales ont pu rester inaperçus pendant des mois. Le fait que, souvent, aucune indemnisation n'est prévue pour les oiseaux abattus dissuade les éleveurs de notifier spontanément les flambées et pourrait même les inciter à cacher leurs oiseaux au cours des opérations d'abattage.

Rôle des oiseaux migrateurs

En 2005, une autre source importante de propagation internationale du virus chez l'oiseau est apparue pour la première fois, mais elle reste mal comprise. Les scientifiques sont de plus en plus convaincus qu'au moins certains oiseaux migrateurs aquatiques transportent désormais le virus H5N1 sous sa forme hautement pathogène parfois sur de longues distances et l'introduisent dans les populations de volailles des zones se trouvant le long de leurs voies de migration. Si ce nouveau rôle venait à être scientifiquement confirmé, il marquerait une évolution dans la relation stable jusque-là entre le virus H5N1 et son réservoir naturel chez l'oiseau sauvage.

Les éléments confirmant ce nouveau rôle ont commencé à apparaître à partir de la mi-2005 et sont devenus de plus en plus probants. La mort, à partir de la fin avril 2005, de plus de 6000 oiseaux migrateurs infectés par le virus H5N1 hautement pathogène dans la réserve naturelle du lac Qinghai, dans le centre de la Chine, a été un événement tout à fait inhabituel et probablement sans précédent. Auparavant, il était rare que des oiseaux sauvages meurent d'une infection par un virus de la grippe aviaire hautement pathogène. Les études scientifiques, comparant les virus de différentes flambées aviaires, ont établi que les souches provenant des pays touchés les plus récemment, tous situés le long des voies de migration, étaient presque identiques à celles découvertes sur les oiseaux migrateurs morts au lac Qinghai. Les virus des 2 premiers cas humains en Turquie étaient eux aussi pratiquement identiques à ceux du lac Qinghai. Ces 2 personnes sont mortes.

Pays affectés par des flambées aviaires

Les flambées de grippe aviaire à virus H5N1 hautement pathogène qui ont commencé en Asie du Sud-Est à la mi-2003 ont été les plus graves et les plus importantes qui aient jamais été observées. Au départ, 9 pays asiatiques en ont signalées (par ordre de notification): République de Corée, Viet Nam, Japon, Thaïlande, Cambodge, République démocratique populaire lao, Indonésie, Chine et Malaisie. Le Japon, la République de Corée et la Malaisie ont endigué leurs flambées et l'on considère que la maladie a disparu dans ces pays. Ailleurs en Asie, le virus est devenu endémique dans plusieurs des pays affectés à l'origine.

De juillet à décembre 2005, le virus s'est propagé en dehors de son foyer initial en Asie. Plusieurs pays ont signalé leurs premières flambées, tant chez les oiseaux domestiques que sauvages: Fédération de Russie, Kazakhstan, Turquie, Roumanie et Ukraine. En Mongolie et en Croatie, le virus a été détecté uniquement chez les oiseaux sauvages.

Beginning in February 2006, the geographical presence of the virus in birds expanded again, this time dramatically. By early April 2006, 32 countries, located in Africa, Asia, Europe and the Middle East, had reported their first cases of infection in wild or domestic birds, or both. This development marks the fastest and most extensive geographical spread of any highly pathogenic avian influenza virus recorded since the disease was first described in 1878. The virus has now affected poultry in some of the world's most densely populated and impoverished areas that are poorly served by systems for health care and disease surveillance. This situation increases the likelihood that human cases may not be detected promptly or at all, thus weakening the early warning system that signals the need to intensify pandemic preparedness or launch an effort to contain an emerging pandemic virus.

The altered role of migratory birds is considered partly responsible for the dramatic recent spread of the virus to new areas. Further spread of the virus along the migratory routes of wild waterfowl is anticipated. Moreover, bird migration is a recurring event. Countries that lie along the flight pathways of migratory birds may face a persistent risk of introduction or reintroduction of the virus to domestic poultry flocks.

Infection in poultry and wild birds during the first part of 2006 has been accompanied by the detection of H5N1 infection in a small number of dead domestic cats in some countries, and in two additional mammalian species that prey on wild birds: the stone marten and the wild mink. At present, infection in these additional mammalian species is not thought to play a significant role in the epidemiology of the disease or to introduce added risks for human infection. However, given the close association between domestic cats and people, vigilance for signs that cats are becoming more widely infected is essential.

The disease in humans

History and epidemiology. Influenza viruses are normally highly species-specific, meaning that viruses that infect an individual species (humans, certain species of birds, pigs, horses and seals) stay "true" to that species, and only rarely spill over to cause infection in other species. Since 1959, instances of human infection with an avian influenza virus have been documented on only 10 occasions. Of the hundreds of strains of avian influenza A viruses, only 4 are known to have caused human infections: H5N1, H7N3, H7N7 and H9N2. In general, human infection with these viruses has resulted in mild symptoms and very little severe illness, with one notable exception: the highly pathogenic H5N1 virus.

Of all influenza viruses that circulate in birds, the H5N1 virus is of greatest present concern for human health for two main reasons. First, the H5N1 virus has caused by far the greatest number of human cases of very severe disease and the greatest number of deaths. It has crossed the species barrier to infect humans on at least 3 occasions in recent years: in Hong Kong SAR in 1997 (18 cases with 6 deaths), in Hong Kong SAR in 2003 (2 cases with 1 death) and in the current outbreaks that began in December 2003 and were first recognized in January 2004.

A second implication for human health, of far greater concern, is the risk that the H5N1 virus – if given enough opportunities – will develop the characteristics it needs to start another influenza pandemic. The virus has met all

Au début du mois de février 2006, on a soudain assisté à une propagation spectaculaire du virus à d'autres régions et, au début du mois d'avril 2006, 32 pays d'Afrique, d'Asie, d'Europe et du Moyen-Orient avaient signalé leurs premiers cas d'infection chez des oiseaux domestiques, des oiseaux sauvages ou les deux à la fois. Depuis que la maladie a été décrite pour la première fois en 1878, on n'a jamais observé une progression aussi rapide et aussi importante d'une flambée de grippe aviaire à virus hautement pathogène, comme en témoigne pourtant l'évolution récente de la situation. Le virus affecte à présent les volailles dans les régions du monde les plus peuplées et les plus pauvres, qui disposent des moins bons systèmes de santé et de surveillance. Dans cette situation, il y a un risque accru que des cas humains ne soient pas dépistés rapidement, voire pas du tout, et le système d'alerte précoce s'en trouve donc affaibli. La nécessité d'intensifier la préparation aux pandémies et de faire des efforts pour limiter la propagation d'un virus pandémique émergent apparaît par conséquent d'autant plus clairement.

On pense que le rôle des oiseaux migrateurs a évolué, ce qui expliquerait au moins en partie la propagation récente et importante du virus à de nouvelles régions. Le phénomène devrait se poursuivre le long des voies de migration des oiseaux aquatiques. Comme, de plus, les oiseaux migrent régulièrement, les pays se trouvant le long des routes de migration pourraient se trouver confrontés à un risque persistant d'introduction ou de réintroduction des virus dans les élevages de volailles domestiques.

La contamination des volailles et des oiseaux sauvages au cours des premiers mois de 2006 s'est accompagnée, dans certains pays, du dépistage de l'infection à virus H5N1 chez un petit nombre de chats domestiques retrouvés morts, ainsi que chez la fouine et le vison sauvage, deux autres mammifères qui chassent les oiseaux sauvages. Pour l'instant, on ne pense pas que ces deux nouvelles espèces de mammifères puissent jouer un rôle important dans l'épidémiologie de la maladie ou qu'elles augmentent le risque pour l'homme. En revanche, compte tenu du contact très proche entre l'homme et le chat domestique, il est essentiel de rester vigilant et de surveiller les signes qui témoigneraient d'une augmentation de la fréquence des infections chez le chat.

La maladie chez l'homme

Historique et épidémiologie. Les virus grippaux ont normalement une grande spécificité d'espèce, ce qui signifie que, lorsqu'ils infectent une espèce en particulier (homme, certaines espèces d'oiseaux, porcs, chevaux, phoques), ils se limitent à elle et provoquent rarement des infections chez d'autres espèces. Depuis 1959, l'infection humaine par un virus grippal aviaire n'a été établie qu'à 10 reprises. D'après ce que nous savons, sur les centaines de souches de virus grippaux aviaires A, 4 seulement ont provoqué des infections humaines: H5N1, H7N3, H7N7 et H9N2. En général, l'infection humaine par ces virus n'entraîne que des symptômes légers et une maladie bénigne, à une exception notable près: le virus H5N1 hautement pathogène.

De tous les virus grippaux en circulation dans les populations aviaires, le plus préoccupant pour la santé humaine est le virus H5N1, principalement pour deux raisons. Premièrement, c'est celui qui a provoqué le plus grand nombre de cas humains très graves et le plus grand nombre de décès. Il a franchi la barrière des espèces à au moins 3 reprises au cours des dernières années: à Hong Kong RAS en 1997 (18 cas, dont 6 mortels), à Hong Kong RAS en 2003 (2 cas, dont 1 mortel) et lors des flambées actuelles qui ont commencé en décembre 2003 et ont été reconnues pour la première fois en janvier 2004.

La seconde raison, de loin la plus préoccupante, est le risque que le virus H5N1 puisse, s'il en a l'occasion, acquérir les caractéristiques nécessaires pour déclencher une nouvelle pandémie de grippe. Le virus remplit toutes les conditions requises sauf une: la capacité de

prerequisites for the start of a pandemic save one: an ability to spread efficiently and sustainably among humans. While H5N1 is presently the virus of greatest concern, the possibility that other avian influenza viruses, known to infect humans, might cause a pandemic cannot be ruled out.

The virus can improve its transmissibility among humans via two principal mechanisms. The first is a "reassortment" event, in which genetic material is exchanged between human and avian viruses during co-infection of a human or pig. Reassortment could result in a fully transmissible pandemic virus, announced by a sudden surge of cases with explosive spread.

The second mechanism is a more gradual process of adaptive mutation, whereby the capability of the virus to bind to human cells increases during subsequent infections of humans. Adaptive mutation, expressed initially as small clusters of human cases with some evidence of human-to-human transmission, would probably give the world some time to take defensive action, if detected sufficiently early.

During the first documented outbreak of human infections with H5N1, which occurred in Hong Kong SAR in 1997, the 18 human cases coincided with an outbreak of highly pathogenic avian influenza, caused by a virtually identical virus, in poultry farms and live markets. Extensive studies of the human cases determined that direct contact with diseased poultry was the source of infection. Studies carried out in family members and social contacts of patients, health workers engaged in their care and poultry cullers found very limited, if any, evidence of spread of the virus from one person to another. Human infections ceased following the rapid destruction – within 3 days – of Hong Kong SARs entire poultry population, estimated at around 1.5 million birds. Some experts believe that that drastic action may have averted an influenza pandemic.

All evidence to date indicates that close contact with dead or sick birds is the principal source of human infection with the H5N1 virus. Especially risky behaviours identified include the slaughtering, defeathering, butchering and preparation for consumption of infected birds. In a few cases, exposure to chicken faeces when children played in an area frequented by free-ranging poultry is thought to have been the source of infection. Swimming in water bodies where the carcasses of dead infected birds have been discarded, or which may have been contaminated by faeces from infected ducks or other birds, might be another source of exposure. In some cases, investigations have been unable to identify a plausible exposure source, suggesting that some as yet unknown environmental factor, involving contamination with the virus, may be implicated in a small number of cases. Some explanations that have been put forward include a possible role of peridomestic birds, such as pigeons, or the use of untreated bird faeces as fertilizer.

At present, H5N1 avian influenza remains largely a disease of birds. The species barrier is significant: the virus does not easily cross from birds to infect humans. Despite the infection of tens of millions of poultry over large geographical areas since mid-2003, fewer than 200 human cases have been laboratory confirmed. For unknown reasons, most cases have occurred in rural and periurban households where small flocks of poultry are kept. Again for unknown reasons, very few cases have been detected in presumed high-risk groups, such as commercial poultry workers, workers at live poultry markets, cullers, veterinarians and health staff caring for patients without adequate

se transmettre efficacement et durablement d'une personne à l'autre. Si à présent le virus H5N1 est celui qui inquiète le plus, on ne peut écarter complètement la possibilité que d'autres virus grippaux aviaires, connus pour infecter l'homme, puissent être à l'origine d'une pandémie.

Le virus peut améliorer sa transmissibilité interhumaine par deux mécanismes principaux. Le premier est un réassortiment, le matériel génétique étant échangé entre les virus humains et aviaires au cours de la co-infection d'un sujet humain ou d'un porc. Le réassortiment peut aboutir à un virus pandémique pleinement transmissible que révèle une augmentation subite du nombre de cas avec une propagation galopante.

Le second mécanisme est un processus plus progressif de mutation adaptative, la capacité du virus à se fixer aux cellules humaines augmentant au fil des infections successives de sujets humains. Une mutation adaptative s'exprimant dans un premier temps par des groupes restreints de cas humains avec des indices de transmission interhumaine donnerait probablement à la communauté internationale le temps de prendre certaines mesures défensives.

Au cours de la première flambée documentée d'infections humaines par le virus H5N1, qui s'est produite à Hong Kong RAS en 1997, les 18 cas humains ont coïncidé avec une flambée de grippe aviaire hautement pathogène provoquée par un virus quasiment identique dans les élevages de volailles et les marchés d'animaux vivants. Des études approfondies des cas humains ont établi que des contacts directs avec les volailles malades étaient à l'origine des infections. Les études menées sur les membres des familles et les contacts sociaux des patients, les soignants qui se sont occupés d'eux et les personnes chargées de l'abattage des volailles n'ont mis en évidence qu'une propagation interhumaine extrêmement limitée, voire nulle. Les infections humaines ont disparu après la destruction rapide, en 3 jours, de toutes les volailles de Hong Kong RAS, soit 1,5 million d'oiseaux selon les estimations. Certains spécialistes pensent que cette mesure drastique aurait permis d'éviter une pandémie de grippe.

A ce jour, tout porte à croire que le contact étroit avec des oiseaux malades ou morts est la principale source d'infection humaine par le virus H5N1. L'homme est particulièrement exposé au risque pendant l'abattage, la plumée, la découpe et la préparation des oiseaux infectés pour leur consommation. Dans quelques rares cas, on pense que la source d'infection est l'exposition des enfants à des déjections de poulets lorsqu'ils ont joué dans des endroits où les volailles sont élevées en liberté. Une autre source d'exposition pourrait être le fait de se baigner dans des nappes d'eau où des carcasses d'oiseaux infectées ont été jetées ou qui pourraient avoir été contaminées par des déjections de canards ou d'autres oiseaux infectés. Dans quelques cas, l'enquête n'a pas pu mettre à jour de source plausible d'infection, ce qui donne à penser qu'il existe encore des facteurs environnementaux inconnus qui entraîneraient une contamination pour un petit nombre de cas. Quelques explications ont été avancées, comme le rôle éventuel d'oiseaux péri-domestiques, pigeons par exemple, ou l'utilisation de déjections d'oiseaux non traitées comme engrais.

Pour l'instant, la grippe aviaire H5N1 reste avant tout une maladie des oiseaux et la barrière d'espèce reste un obstacle important: le virus ne la franchit pas facilement pour infecter l'homme. Malgré l'infection de dizaines de millions de volailles sur de vastes zones géographiques depuis la mi-2003, on a confirmé moins de 200 cas humains en laboratoire. Sans que l'on sache bien pourquoi, la plupart des cas se sont produits dans des foyers ruraux ou péri-urbains ayant de petites basses cours. Toujours pour des raisons inconnues, on a enregistré très peu de cas dans les groupes présumés à haut risque: éleveurs de volailles, personnes travaillant dans des marchés d'oiseaux vivants, personnes chargées de l'abattage, vétérinaires, personnel soignant s'occupant des patients sans

protective equipment. Also lacking is an explanation for the puzzling concentration of cases in previously healthy children and young adults. Research is urgently needed to better define the exposure circumstances, behaviours and possible genetic or immunological factors that might enhance the likelihood of human infection.

Assessment of possible cases. Investigations of all the most recently confirmed human cases, in China, Indonesia and Turkey, have identified direct contact with infected birds as the most likely source of exposure. When assessing possible cases, the level of clinical suspicion should be heightened for people showing influenza-like illness, especially with fever and symptoms in the lower respiratory tract, who have a history of close contact with birds in an area where confirmed outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza are occurring. Exposure to an environment that may have been contaminated by faeces from infected birds is a second, though less common, source of human infection. To date, not all human cases have arisen from exposure to dead or visibly ill domestic birds. Research published in 2005 has shown that domestic ducks can excrete large quantities of highly pathogenic virus without showing signs of illness. A history of poultry consumption in an affected country is not a risk factor, provided the food was thoroughly cooked and the person was not involved in food preparation. As no efficient human-to-human transmission of the virus is known to be occurring anywhere, simply travelling to a country with ongoing outbreaks in poultry or sporadic human cases does not place a traveller at enhanced risk of infection, provided the person did not visit live or "wet" poultry markets, farms or other environments where exposure to diseased birds may have occurred.

Clinical features.¹ In many patients, the disease caused by the H5N1 virus follows an unusually aggressive clinical course, with rapid deterioration and high fatality. Like most emerging diseases, H5N1 influenza in humans is poorly understood. Clinical data from cases in 1997 and the current outbreak are beginning to provide a picture of the clinical features of disease, but much remains to be learnt. Moreover, the current picture could change given the propensity of this virus to mutate rapidly and unpredictably.

The incubation period for H5N1 avian influenza may be longer than that for normal seasonal influenza, which is around 2–3 days. Current data for H5N1 infection indicate an incubation period ranging from 2 to 8 days and possibly as long as 17 days. However, the possibility of multiple exposure to the virus makes it difficult to define the incubation period precisely. WHO currently recommends that an incubation period of 7 days be used for field investigations and the monitoring of patient contacts.

Initial symptoms include a high fever, usually with a temperature higher than 38 °C, and influenza-like symptoms. Diarrhoea, vomiting, abdominal pain, chest pain and bleeding from the nose and gums have also been reported as early symptoms in some patients. Watery diarrhoea

l'équipement de protection adéquat. On reste également perplexe devant la concentration inexpiquée de cas chez l'enfant ou le jeune adulte en bonne santé jusque-là. Il faut d'urgence conduire des recherches pour mieux définir les circonstances des expositions, les comportements et peut-être les facteurs génétiques ou immunologiques susceptibles de renforcer la probabilité de l'infection humaine.

Evaluation des cas possibles. Les investigations menées pour les cas humains confirmés le plus récemment, en Chine, en Indonésie et en Turquie, ont établi que le contact direct avec des oiseaux infectés était la source d'exposition la plus probable. Pendant l'évaluation des cas possibles, la suspicion clinique sera de mise en présence de sujets qui présentent un syndrome grippal, notamment de la fièvre et des symptômes d'atteinte des voies respiratoires inférieures, et qui ont des antécédents de contact étroit avec des oiseaux dans une zone où l'on a confirmé des flambées de grippe aviaire H5N1 hautement pathogène. L'exposition à un environnement contaminé par des déjections d'oiseaux infectés est la deuxième source d'infection chez l'homme, mais elle est moins courante. A ce jour, tous les cas humains ne se sont pas produits à la suite d'une exposition à des oiseaux domestiques morts ou visiblement malades. Les études publiées en 2005 ont montré que les canards domestiques peuvent excréter de grandes quantités de virus hautement pathogène sans présenter le moindre signe de maladie. Des antécédents de consommation de volailles dans un pays affecté ne constituent pas un facteur de risque, dans la mesure où la nourriture a été soigneusement cuite et si le sujet n'a pas participé à la préparation du repas. Aucun cas de transmission interhumaine efficace n'ayant pu être établi à ce jour dans quelque endroit que ce soit, le fait de se rendre simplement dans un pays où l'on observe des flambées aviaires et des cas humains sporadiques n'expose pas le voyageur à un risque accru d'infection, dans la mesure où il ne va pas visiter des marchés de volailles vivantes, des élevages ou d'autres environnements dans lesquels il pourrait avoir été exposé à des oiseaux malades.

Tableau clinique.¹ Chez de nombreux patients, la maladie provoquée par le virus H5N1 évolue de manière étonnamment agressive, avec une dégradation rapide de l'état clinique, et l'on observe un fort taux de létalité. Comme pour la plupart des maladies émergentes, on comprend mal la grippe H5N1 chez l'homme. Les données cliniques provenant des cas de 1997 et ceux de la flambée actuelle permettent de commencer à discerner le tableau clinique, mais il reste encore beaucoup à apprendre. De plus, le tableau actuel pourrait encore changer, compte tenu de la propension de ce virus à muter rapidement et de manière imprévisible.

La durée d'incubation de la grippe aviaire H5N1 pourrait être plus longue que pour la grippe saisonnière normale, de 2 à 3 jours environ. Les données actuelles indiquent qu'elle se situe entre 2 à 8 jours et peut même éventuellement atteindre 17 jours. Toutefois, les possibilités d'expositions multiples au virus font qu'il est difficile de l'établir avec précision. L'OMS recommande actuellement de partir du principe d'une durée d'incubation de 7 jours pour les investigations sur le terrain et le suivi des sujets contacts.

Les symptômes initiaux comportent une forte fièvre, normalement au-dessus de 38 °C, et un syndrome grippal. On a également signalé parmi les symptômes précoces des diarrhées, des vomissements, des douleurs abdominales, thoraciques et des saignements du nez et des gencives pour certains patients. La diarrhée aqueuse sans

¹ This section has been reviewed by a virtual network of clinicians experienced in the treatment of H5N1 infections and other severe respiratory diseases. The network was convened for the first time on 16 January 2006. Physicians from Yüzüncü Yil University, Faculty of Medicine, Van (Turkey) participated in the exchange of information and experiences. Other institutions represented include the University of Hong Kong (China); the Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City (Viet Nam); and the University of Virginia, Charlottesville, Virginia (USA).

¹ Cette section a été revue par un réseau virtuel de cliniciens expérimentés dans le traitement des infections à virus H5N1 et d'autres maladies respiratoires graves. Ce réseau s'est réuni pour la première fois le 16 janvier 2006. Des médecins de l'Université Yüzüncü Yil, de la Faculté de médecine de Van (Turquie) y ont participé. Les autres institutions représentées étaient les suivantes : Université de Hong Kong (Chine), Hôpital des maladies tropicales, Ho Chi Minh Ville (Viet Nam), Université de Virginie, Charlottesville, Virginie (Etats-Unis).

without blood appears to be more common in H5N1 avian influenza than in normal seasonal influenza. The spectrum of clinical symptoms may, however, be broader, and not all confirmed patients have presented with respiratory symptoms. In 2 patients from southern Viet Nam, the clinical diagnosis was acute encephalitis; neither patient had respiratory symptoms at presentation. In another case, from Thailand, the patient presented with fever and diarrhoea, but no respiratory symptoms. All 3 patients had a recent history of direct exposure to infected poultry.

One feature seen in many patients is the development of manifestations in the lower respiratory tract early in the illness. Many patients have symptoms in the lower respiratory tract when they first seek treatment. On present evidence, difficulty in breathing develops around 5 days following the first symptoms. Respiratory distress, a hoarse voice and a crackling sound when inhaling are commonly seen. Sputum production is variable and sometimes bloody. Most recently, blood-tinted respiratory secretions have been observed in Turkey. Almost all patients develop pneumonia. During the Hong Kong SAR outbreak, all severely ill patients had primary viral pneumonia, which did not respond to antibiotics. Limited data on patients in the current outbreak indicate the presence of a primary viral pneumonia in H5N1, usually without microbiological evidence of bacterial supra-infection at presentation. Turkish clinicians have also reported pneumonia as a consistent feature in severe cases; as elsewhere, these patients did not respond to treatment with antibiotics.

In patients infected with the H5N1 virus, clinical deterioration is rapid. In Thailand, the time between onset of illness to the development of acute respiratory distress was around 6 days, with a range of 4–13 days. In severe cases in Turkey, clinicians have observed respiratory failure 3–5 days after symptom onset. Another common feature is multiorgan dysfunction. Common laboratory abnormalities include leukopenia (mainly lymphopenia), mild-to-moderate thrombocytopenia, elevated aminotransferases and, some instances, disseminated intravascular coagulation.

Limited evidence suggests that some antiviral drugs, notably oseltamivir (commercially known as Tamiflu), can reduce the duration of viral replication and improve prospects of survival, provided they are administered within 48 hours following symptom onset. However, prior to the outbreak in Turkey, most patients had been detected and treated late in the course of illness. For this reason, clinical data on the effectiveness of oseltamivir are limited. Moreover, oseltamivir and other antiviral drugs were developed for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza, which is a less severe disease associated with less prolonged viral replication. Recommendations on the optimum dose and duration of treatment for H5N1 avian influenza, also in children, need to undergo urgent review, and this is being undertaken by WHO.

In suspected cases, oseltamivir should be prescribed as soon as possible (ideally, within 48 hours following symptom onset) to maximize its therapeutic benefits. However, given the significant mortality currently associated with H5N1 infection and evidence of prolonged viral replication in this disease, administration of the drug should also be considered in patients presenting later in the course of illness.

Currently recommended doses of oseltamivir for the treatment of influenza are contained in the product information

présence de sang semble être plus courante avec la grippe aviaire H5N1 qu'avec la grippe saisonnière normale. La gamme des symptômes cliniques pourrait toutefois être plus large et certains patients confirmés n'ont pas présenté de symptômes respiratoires. Pour 2 patients du sud du Viet Nam, le diagnostic clinique a été une encéphalite aiguë et aucun d'eux ne présentait de symptômes respiratoires. Dans un autre cas, en Thaïlande, le patient avait de la fièvre et de la diarrhée, mais pas de symptômes respiratoires. Tous 3 avaient des antécédents récents d'exposition directe à des volailles infectées.

Un trait observé chez de nombreux patients est le développement au début de la maladie de manifestations concernant les voies respiratoires inférieures. De nombreux sujets présentent des symptômes d'atteintes de l'arbre respiratoire inférieur lorsqu'ils consultent pour la première fois. D'après ce que l'on sait actuellement, les difficultés respiratoires apparaissent environ 5 jours après les premiers symptômes. On observe fréquemment une détresse respiratoire, une raucité de la voix et des craquements à l'inspiration. La production d'expectorations est variable. Elles sont parfois teintées de sang. On a observé plus récemment, en Turquie, des sécrétions teintées de sang. Presque tous les patients ont développé une pneumonie. Au cours de la flambée de Hong Kong RAS, les patients gravement atteints avaient une pneumonie virale primaire ne réagissant pas aux antibiotiques. Les données limitées sur les patients de la flambée actuelle évoquent la présence d'une pneumonie virale primaire à H5N1, en général sans signe de surinfection bactérienne lorsqu'ils se présentent. Les cliniciens turcs ont également signalé la pneumonie comme l'une des caractéristiques régulières dans les cas graves. Comme ailleurs, ces patients n'ont pas réagi à l'antibiothérapie.

Chez les patients infectés par le virus H5N1, l'état clinique se dégrade rapidement. En Thaïlande, il s'est écoulé environ 6 jours entre l'apparition de la maladie et le développement d'une détresse respiratoire aiguë, cette période allant de 4 jours au minimum à 13 jours au maximum. Dans les cas graves, en Turquie, les cliniciens ont observé une insuffisance respiratoire dans les 3 à 5 jours suivant l'apparition des symptômes. La défaillance multiorganique est une autre caractéristique commune. Au laboratoire, les anomalies couramment observées sont les suivantes : leucopénie (lymphopénie principalement), thrombopénie faible à modérée, élévation des aminotransférases et, dans certains cas, coagulation intravasculaire disséminée.

On a quelques raisons de penser que certains antiviraux, en particulier l'oseltamivir (commercialisé sous le nom de Tamiflu) peut réduire la durée de la réplication virale et améliorer les perspectives de survie, dans la mesure où il est administré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Toutefois, avant la flambée en Turquie, on n'avait détecté et donc traité la plupart des patients qu'à un stade tardif et, pour cette raison, on ne dispose que de données limitées sur l'efficacité clinique de l'oseltamivir. Par ailleurs, ce médicament et d'autres antiviraux ont été mis au point pour le traitement et la prévention de la grippe saisonnière, maladie moins grave au cours de laquelle la réplication virale dure moins longtemps. Il faudrait examiner d'urgence la posologie optimale et la durée du traitement à recommander pour la grippe aviaire H5N1, ce qu'a entrepris l'OMS.

Dans les cas suspects, il convient de prescrire le plus vite possible l'oseltamivir (de préférence dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes) pour en optimiser les bienfaits thérapeutiques. Cependant, compte tenu de la mortalité importante que l'on associe actuellement aux infections à H5N1 et de la durée prolongée de la réplication virale, on peut aussi envisager d'administrer ce médicament chez les patients se présentant à un stade plus tardif.

On trouvera sur le site Web du fabricant des informations sur la posologie actuellement recommandée pour l'oseltamivir dans le

at the manufacturer's web site. The recommended dose of oseltamivir for the treatment of influenza, in adults and adolescents aged 13 years and older, is 150 mg per day, given as 75 mg twice a day for 5 days. Oseltamivir is not indicated for the treatment of children aged younger than 1 year.

As the duration of viral replication may be prolonged in cases of H5N1 infection, clinicians should consider increasing the duration of treatment to 7–10 days in patients who are not showing a clinical response. In cases of severe infection with the H5N1 virus, clinicians may need to consider increasing the recommended daily dose or the duration of treatment, keeping in mind that doses above 300 mg per day are associated with increased side-effects. For all treated patients, consideration should be given to taking serial clinical samples for later assay to monitor changes in viral load, to assess drug susceptibility and to assess drug levels. These samples should be taken only in the presence of appropriate measures for infection control.

In severely ill H5N1 patients or in H5N1 patients with severe gastrointestinal symptoms, drug absorption may be impaired. This possibility should be considered when managing these patients.

Countries with human cases in the current outbreak

To date, close to 200 laboratory-confirmed human cases have been reported from 9 countries: Azerbaijan, Cambodia, China, Egypt, Indonesia, Iraq, Thailand, Turkey and Viet Nam. All human cases have coincided with outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in poultry or wild birds. In several instances, however, the detection of a human case preceded official reporting of the disease in birds.

Altogether, more than half of the laboratory-confirmed cases have been fatal. H5N1 avian influenza in humans is still a rare disease, but a severe one that must be closely watched and studied, particularly because of the potential of this virus to evolve in ways that could start a pandemic.

For further information please contact the WHO Media Centre, tel.: (+41 22) 791 2222, e-mail: mediainquiries@who.int. All WHO press releases, fact sheets and features as well as other information on this subject can be obtained on Internet on the WHO home page: <http://www.who.int/> ■

traitement de la grippe. Pour l'adulte et l'adolescent de plus de 13 ans, elle est de 150 mg par jour en 2 prises de 75 mg pendant 5 jours. Ce médicament n'est pas indiqué pour traiter les enfants de moins de 1 an.

Comme la réplication virale pourrait être prolongée en cas d'infection à H5N1, les cliniciens devraient envisager une durée de traitement allant de 7 à 10 jours en l'absence de réaction clinique du patient. En cas d'infection sévère par le virus H5N1, ils pourront aussi considérer une augmentation de la dose quotidienne ou de la durée de traitement, en gardant à l'esprit qu'à partir de 300 mg par jour, les effets secondaires augmentent eux aussi. Pour tous les patients traités, il faut envisager de prélever des séries d'échantillons cliniques aux fins d'analyses ultérieures afin de suivre l'évolution de la charge virale, d'évaluer la sensibilité au médicament et les niveaux pharmacologiques. Ces échantillons ne seront prélevés qu'en mettant en œuvre les mesures anti-infectieuses appropriées.

Il arrive que l'absorption du médicament soit perturbée lorsque les patients sont gravement malades ou s'ils présentent des troubles digestifs sévères. Il faut garder cette possibilité à l'esprit lors de leur prise en charge.

Pays où se sont produits des cas humains lors de la flambée actuelle

A ce jour, près de 200 cas humains ont été confirmés en laboratoire dans 9 pays: l'Azerbaïdjan, le Cambodge, la Chine, l'Égypte, l'Indonésie, l'Iraq, la Thaïlande, la Turquie et le Viet Nam. Tous les cas humains ont coïncidé avec des flambées de grippe aviaire H5N1 hautement pathogène dans les populations de volailles. Cependant, à plusieurs reprises, le dépistage d'un cas humain a précédé la notification officielle de la maladie chez l'oiseau.

Globalement, plus de la moitié des cas confirmés en laboratoire ont été mortels. La grippe aviaire H5N1 reste une maladie rare chez l'homme, mais elle doit être surveillée et étudiée avec attention en raison de sa gravité et, plus particulièrement, du potentiel du virus pour évoluer d'une manière qui lui permettrait de déclencher une pandémie.

Pour de plus amples informations, veuillez prendre contact avec le Centre des Médias de l'OMS, tél.: (+41 22) 791 2222, courriel: mediainquiries@who.int. Tous les communiqués de presse, aide-mémoire et articles de fond OMS, ainsi que d'autres informations sur le sujet, sont disponibles sur Internet à partir de la page d'accueil de l'OMS: <http://www.who.int/> ■

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 31 March to 6 April 2006 / Notifications de maladies reçues du 31 mars au 6 avril 2006

Cholera / Choléra

	Cases / Deaths		Cases / Deaths	
	Cas	Décès	Cas	Décès
Africa / Afrique				
Angola	27.III-02.IV		Malawi	28.II-26.III
.....	1078	25	107 15
Guinea/Guinée	30.I-05.III			
.....	107	15		

WWW access • <http://www.who.int/wer>

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to listserv@who.int

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int / wer@who.int

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à listserv@who.int

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: wantzc@who.int / wer@who.int