

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

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

Temporal and geographical distribution

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

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

Distribution by age and sex

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

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

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

Répartition géographique et temporelle

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

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

Répartition par âge et par sexe

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

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

03.2012

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

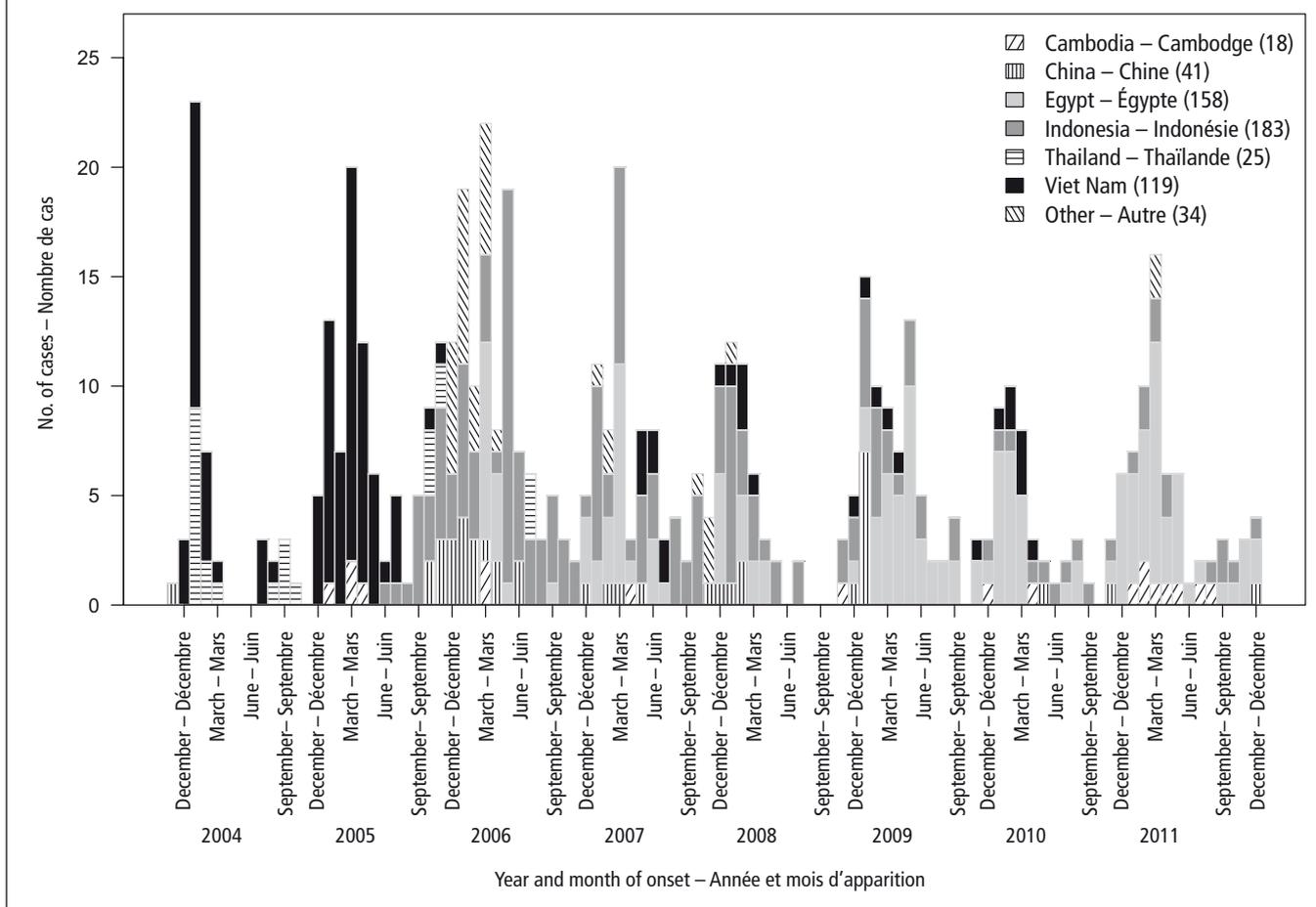
¹ See No. 7, 2010, pp. 49–56.

² See No. 17, 2011, pp. 161–166.

¹ Voir N° 7, 2010, pp. 49–56.

² Voir N° 17, 2011, pp. 161–166.

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



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

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

Outcomes

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

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

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

Issue de la maladie

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

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

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

Time from onset to hospitalization and start of oseltamivir

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exposure

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

Virological information

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

Clusters of cases

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

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

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

Exposition

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

Données virologiques

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

Groupes de cas

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

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

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

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

⁵ See No. 3, 2010, pp. 13–20.

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

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

⁵ Voir N° 3, 2010, pp. 13-20.

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

Discussion

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

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

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

Discussion

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

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

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28526

