



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

15 JANUARY 2010, 85th YEAR / 15 JANVIER 2010, 85^e ANNÉE

No. 3, 2010, 85, 13–20

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

Contents

- 13 Summary of human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus reported to WHO, January 2003–March 2009: cluster-associated cases

Sommaire

- 13 Récapitulatif concernant l'infection humaine par le virus de la grippe aviaire A (H5N1) hautement pathogène notifiée à l'OMS, janvier 2003-mars 2009: cas associés à des groupes

Summary of human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus reported to WHO, January 2003–March 2009: cluster-associated cases

Background

In 1969, WHO developed International Health Regulations, a legally binding international agreement, to prevent the global spread of disease. The 2005 revision – known as IHR (2005) – entered into force in June 2007 and expands the scope of the original regulations from the diseases cholera, plague and yellow fever to include any public health event, irrespective of its origin or source, that presents a significant threat to global health.¹ Annex 2 of IHR (2005) provides a framework for defining public health emergencies that are of international concern; this framework includes individual cases and the clustering of cases or outbreaks of human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus because the clustering of cases or outbreaks signifies the potential for human-to-human transmission of the virus, greater viral transmissibility and potentially the start of an influenza A (H5N1) pandemic. A key feature of IHR (2005) is the obligation of Member States to increase their public health capacity for investigating health threats and reporting these to WHO.

Human clusters of H5N1 virus infection are also of interest because they may provide information on the likelihood of genetic susceptibility to infection or severe disease, and the dynamics of viral transmission within households. For example, investigators in China and Thailand have used results from cluster investigations to argue for the likelihood of human-to-human transmission.^{2,3} Investigators in

Récapitulatif concernant l'infection humaine par le virus de la grippe aviaire A (H5N1) hautement pathogène notifiée à l'OMS, janvier 2003-mars 2009: cas associés à des groupes

Généralités

En 1969, l'OMS a élaboré le Règlement sanitaire international, un accord international juridiquement contraignant, afin de prévenir la propagation mondiale des maladies. La révision 2005 – connue sous le nom de RSI (2005) – est entrée en vigueur en juin 2007, élargissant la portée du Règlement d'origine qui ne concernait que le choléra, la peste et la fièvre jaune, pour y inclure tout événement de santé publique, quelle qu'en soit l'origine ou la source, présentant une menace importante pour la santé mondiale.¹ L'annexe 2 du RSI (2005) offre un cadre dans lequel définir des urgences de santé publique de portée internationale; ce cadre comprend les cas individuels et le regroupement des cas ou les flambées d'infection humaine par le virus de la grippe aviaire A (H5N1) hautement pathogène du fait que le regroupement des cas ou les flambées signifient qu'il y a un potentiel de transmission interhumaine du virus, une transmissibilité accrue de ce dernier et un risque de déclenchement d'une pandémie de grippe A (H5N1). Une des caractéristiques importantes du RSI (2005) est l'obligation qu'ont les États Membres d'accroître leur capacité d'analyse des menaces qui pèsent sur la santé publique et de notifier ces dernières à l'OMS.

Les groupes de cas humains d'infection à virus H5N1 sont également intéressants parce qu'ils peuvent fournir des informations sur la probabilité qu'il existe une sensibilité génétique à l'infection ou à la maladie grave et sur la dynamique de la transmission virale dans les ménages. Par exemple, en Chine et en Thaïlande, les enquêteurs ont utilisé les résultats des analyses de groupes de cas pour argumenter qu'il y avait vraisemblablement une transmission interhumaine.^{2,3} En

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva
ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

01.2010
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ *International Health Regulations (2005)*, Geneva, World Health Organization, 2005 (<http://www.who.int/ihr/en/>; accessed December 2009).

² Wang H et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus in China. *Lancet*, 2008, 371:1427–1434.

³ Ungchusak K et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:333–340.

¹ *Règlement sanitaire international (2005)*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (<http://www.who.int/ihr/fr/index.html>; consulté en décembre 2009).

² Wang H et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus in China. *Lancet*, 2008, 371:1427–1434.

³ Ungchusak K et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A(H5N1). *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:333–340.

Indonesia have postulated that people whose cases occur as part of a cluster have a lower risk of death than people whose cases occur sporadically.⁴

WHO has received reports of human H5N1 virus infection from Member States since 2003 and has participated in subsequent investigations of clusters. Most data reported to WHO have been presented separately in publications developed by individual countries,⁵⁻¹⁸ but no summary of clusters worldwide has been presented. While reports from individual countries provide detailed descriptions of cases, the goal of this analysis was to present a description of the global epidemiology of cluster-associated cases that have occurred until the end of August 2009.

Methods

Data reported to WHO arise from investigations conducted by individual countries and those countries' willingness to share data. In some cases, data were not included in this analysis owing to the difficulty of conducting comprehensive evaluations in some settings or the incompleteness of the data. Where data were missing, we have reported the denominator. In particular, comprehensive data on exposure were available only for the years 2003-2007.

Specific case-definitions used in this investigation have been published (See http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition2006_08_29/en/index.html). We included both confirmed and probable cases of H5N1 virus infection. In brief, a probable case met 1 of 2 definitions: (i) a person meeting the definition of a suspected case plus either radiographic evidence of pneumonia and respiratory failure, or laboratory identification of influenza A but insufficient evidence of H5N1 virus infection or (ii) a person dying of an unexplained acute respiratory illness linked epidemiologically to a probable or confirmed case.

Confirmation existed when a person met the clinical definition of a suspected or probable case and 1 of the following laboratory criteria: (i) H5N1 virus was isolated; (ii) polymerase chain reaction (PCR) testing using 2 different PCR targets was positive for influenza H5 virus; (iii) there was a fourfold or greater rise in neutralizing antibody titre for H5N1 virus based on testing

Indonésie, ils sont partis du principe que les cas faisant partie d'un groupe présentaient un risque moindre de décès que les cas survenus de façon sporadique.⁴

L'OMS reçoit des États Membres des rapports faisant état d'infections humaines par le virus H5N1 depuis 2003 et a participé aux études des groupes de cas qui ont suivi. La plupart des données rapportées à l'OMS ont été présentées séparément dans des publications élaborées par chacun des pays,⁵⁻¹⁸ mais aucune synthèse des groupes de cas survenus dans le monde n'a été présentée. Si les rapports fournis par les différents pays donnent des descriptions détaillées des cas, l'objectif de la présente analyse était de présenter une description de l'épidémiologie mondiale des cas associés à des groupes survenus jusqu'à la fin août 2009.

Méthodes

Les données notifiées à l'OMS proviennent d'enquêtes menées par les pays et dépendent de la volonté de ces pays de partager ces données. Dans certains cas, les données n'ont pas été incluses dans cette analyse en raison de la difficulté qu'il y a à effectuer des évaluations complètes dans certaines situations ou de l'aspect fragmentaire des données. Lorsque les données manquaient, nous avons rapporté le dénominateur. En particulier, on n'a disposé de données complètes relatives à l'exposition que pour les années 2003 à 2007.

Les définitions de cas spécifiques utilisées dans cette étude ont été publiées (voir http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition2006_08_29/en/index.html). Nous avons inclus dans l'analyse aussi bien les cas confirmés que les cas probables d'infection à virus H5N1. En bref, un cas probable répond à l'une des 2 définitions qui suivent: i) personne répondant à la définition du cas présumé plus: soit une preuve radiographique de pneumonie et d'insuffisance respiratoire, soit l'identification au laboratoire de la grippe A, mais sans preuve suffisante qu'il s'agisse d'une infection à virus H5N1, ou ii) personne décédant d'une maladie respiratoire aiguë inexpliquée liée épidémiologiquement à un cas probable ou à un cas confirmé.

Il y a eu confirmation lorsqu'une personne répondait à la définition clinique du cas présumé ou du cas probable et à l'un des critères de laboratoire suivants: i) isolement du virus H5N1; ii) la PCR réalisée au moyen de 2 cibles différentes était positive pour le virus H5; iii) il y a eu multiplication par 4 ou davantage du titre d'anticorps neutralisants dirigés contre le virus H5N1 dans les épreuves effectuées sur des échantillons de sérum de

⁴ Kandun et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *Lancet*, 2008, 372:744-749.

⁵ See No. 18, 2006, pp. 183-188.

⁶ Vong S et al. Low frequency of poultry-to-human H5N1 virus transmission, Southern Cambodia, 2005. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:1542-1547.

⁷ Kandun IN et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355:2186-2194.

⁸ Ortiz JR et al. Lack of evidence of avian-to-human transmission of avian influenza A (H5N1) virus among poultry workers, Kano, Nigeria, 2006. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1685-1691.

⁹ Oner AF et al. Avian influenza A(H5N1) infection in Eastern Turkey in 2006. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355:2179-2185.

¹⁰ Hien TT et al. Avian influenza A(H5N1) in 10 patients in Vietnam. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350:1179-1188.

¹¹ See No. 42, 2006, p. 397.

¹² See No. 50/51, 2006, pp. 465-468.

¹³ See No. 8, 2006, p. 71.

¹⁴ See No. 12, 2006, pp. 105-106.

¹⁵ See No. 19, 2006, p. 189.

¹⁶ See No. 21, 2006, p. 209.

¹⁷ See No. 9, 2006, pp. 81-82.

¹⁸ See No. 40, 2008, pp. 359-364.

⁴ Kandun et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *Lancet*, 2008, 372:744-749.

⁵ Voir N° 18, 2006, pp. 183-188.

⁶ Vong S et al. Low frequency of poultry-to-human H5N1 virus transmission, Southern Cambodia, 2005. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:1542-1547.

⁷ Kandun IN et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355:2186-2194.

⁸ Ortiz JR et al. Lack of evidence of avian-to-human transmission of avian influenza A(H5N1) virus among poultry workers, Kano, Nigeria, 2006. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1685-1691.

⁹ Oner AF et al. Avian influenza A(H5N1) infection in Eastern Turkey in 2006. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355:2179-2185.

¹⁰ Hien TT et al. Avian influenza A(H5N1) in 10 patients in Vietnam. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350:1179-1188.

¹¹ Voir N° 42, 2006, p. 397.

¹² Voir N° 50/51, 2006, pp. 465-468.

¹³ Voir N° 8, 2006, p. 71.

¹⁴ Voir N° 12, 2006, pp. 105-106.

¹⁵ Voir N° 19, 2006, p. 189.

¹⁶ Voir N° 21, 2006, p. 209.

¹⁷ Voir N° 9, 2006, pp. 81-82.

¹⁸ Voir N° 40, 2008, pp. 359-364.

of acute serum specimens (collected ≤ 7 days after symptom onset) and convalescent serum specimens (the convalescent neutralizing antibody titre must have been 1:80 or higher); or (iv) a microneutralization antibody titre for H5N1 virus of $\geq 1:80$ was found in a single serum specimen collected at day 14 (or later) after symptom onset and a positive result was also found using a different serological assay (for example, a horse red blood cell haemagglutination inhibition titre of $\geq 1:160$ was found or an H5-specific western blot result was positive).

A cluster was defined as a group composed of ≥ 1 confirmed cases of H5N1 virus infection and additional confirmed or probable cases associated with a specific setting, such as a household, extended family, hospital, other residential institution, military barracks or recreational camp, with the onset of cases occurring within 2 weeks of each other.¹⁹

To evaluate human exposure, proximity to an ill case was defined as an instance or instances where people lived within 500 metres of an earlier case. Direct human contact was defined as having touched, slept in the same bed with, or provided bedside care to any confirmed or probable case, or handling or kissing the body of a deceased confirmed or probable case. Indirect contact was defined as sharing a household with a confirmed or probable case, visiting a hospital or home, or socializing with a confirmed or probable case.

To evaluate exposure to birds, direct contact was defined as activities that implied touching a bird before the onset of illness or when the terminology "direct contact" or "close contact" was used in a case report. Proximity to a bird was defined as the presence of birds in a home or in nearby homes, or as visiting another household where birds were raised on site or nearby before the onset of illness. People were considered to have been exposed to a sick or dead bird if the bird showed any signs of illness, died of an unknown cause or was known to be infected with H5N1 virus.

Results

Background and demographic information

During 2003–2009, 480 confirmed ($n=443$) or probable ($n=37$) human cases of H5N1 virus infection were identified and reported to WHO. Of these, 54 clusters were identified involving 138 cases (29% of cases; 104 cases confirmed and 34 probable); the remaining 342 cases (71% of cases) were sporadic (339 confirmed cases and 3 probable).

During 2003–2006 the percentage of all cases identified as cluster-associated was 39% (115/294); during 2007–2009 the percentage of cluster-associated cases declined to 12% (23/186) (Fig. 1). The percentage of all cases occurring in clusters was relatively stable by country except in those countries with only a few reported cases (Table 1). The average cluster size was 2.5 cases (median, 2 cases; range 2–8); this remained stable by country (Table 1). During 2003–2006, the average number of people in a cluster increased (Fig 1). There were 38 clusters with 2 cases, 10 with 3 cases, 3 with 4 cases and 3 with 5, 7 and 8 cases.

¹⁹ WHO case definitions for human infections with influenza A(H5N1) virus. Geneva, World Health Organization, 2006 (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition2006_08_29/en/index.html; accessed December 2009).

phase aiguë (recueillis ≤ 7 jours après l'apparition des symptômes) et de convalescence (le titre d'anticorps neutralisants au cours de la convalescence doit avoir été de 1:80 ou davantage); ou iv) on a trouvé dans les épreuves de microneutralisation un titre d'anticorps $\geq 1:80$ contre le virus H5N1 dans un échantillon de sérum unique recueilli 14 jours (ou davantage) après l'apparition des symptômes, et un résultat positif a également été trouvé au moyen d'un autre dosage sérologique (par exemple un titre d'inhibition de l'hémagglutination des hématies de cheval $\geq 1:160$ ou un résultat d'immunotransfert (Western blot) spécifique du H5 positif).

Un groupe a été défini comme un ensemble constitué de ≥ 1 cas confirmé de grippe H5N1 et d'autres cas confirmés ou probables associés à une situation particulière, par exemple à un ménage, une famille élargie, un hôpital, un autre établissement spécialisé, une caserne militaire ou un camp de loisirs, les cas se succédant à moins de 2 semaines d'intervalle.¹⁹

Pour évaluer l'exposition humaine, la proximité par rapport à un cas de maladie a été définie comme le fait de vivre dans un rayon de 500 m par rapport à un cas antérieur. Le contact humain direct a été défini comme le fait d'avoir touché, dormi dans le même lit, ou d'avoir prodigué des soins au chevet d'un cas confirmé ou probable, d'avoir manipulé ou embrassé la dépouille d'un cas probable ou confirmé décédé. Le contact indirect a été défini comme le fait d'avoir partagé le même toit qu'un cas probable ou confirmé, d'avoir rendu visite à l'hôpital ou chez lui à un cas confirmé ou probable, ou d'avoir eu des relations sociales avec lui.

Pour évaluer l'exposition aux oiseaux, le contact direct a été défini comme des activités impliquant d'avoir touché un oiseau avant l'apparition de la maladie ou lorsque les termes «contact direct» ou «contact étroit» ont été utilisés dans un rapport de cas. La proximité par rapport à un oiseau a été définie comme la présence d'oiseaux au domicile de la personne ou dans des maisons proches, ou comme le fait de s'être rendu dans un autre foyer dans lequel des oiseaux sont élevés sur place ou à proximité, avant l'apparition de la maladie. Les personnes ont été considérées comme ayant été exposées à un oiseau malade ou mort si l'oiseau a montré des signes de maladie, est mort d'une cause inconnue ou était connu pour être infecté par le virus H5N1.

Résultats

Informations générales et d'ordre démographique

Entre 2003 et 2009, 480 cas humains confirmés ($n = 443$) ou probables ($n = 37$) d'infection à virus H5N1 ont été recensés et notifiés à l'OMS. Parmi ceux-ci, 54 groupes ont été identifiés comptant 138 cas (29% des cas; 104 cas confirmés et 34 cas probables); les 342 cas restants (71% des cas) ont été des cas sporadiques (339 cas confirmés et 3 cas probables).

Entre 2003 et 2006, le pourcentage de l'ensemble des cas recensés comme étant associés à un groupe a été de 39% (115/294); entre 2007 et 2009, ce pourcentage s'est abaissé à 12% (23/186) (Fig. 1). Le pourcentage par pays de l'ensemble des cas groupés a été relativement stable, sauf dans les pays qui n'ont eu que quelques cas notifiés (Tableau 1). La taille moyenne des groupes était de 2,5 cas (médiane, 2 cas; éventail, 2-8); elle est restée stable par pays (Tableau 1). Entre 2003 et 2006, le nombre moyen de personnes par groupe a augmenté (Fig. 1). On a dénombré 38 groupes avec 2 cas, 10 avec 3 cas, 3 avec 4 cas et 3 avec 5, 7 et 8 cas.

¹⁹ WHO case definitions for human infections with influenza A(H5N1) virus. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition2006_08_29/en/index.html; consulté en décembre 2009).

Cluster-associated cases and sporadic cases each occurred in 11 countries; 7 countries reported both types of cases, and these countries accounted for 86% (119/138) of cluster-associated cases and 99% (337/342) of sporadic cases.

The mean age of cluster-associated cases was 19 years (median, 15 years; range, 4 months–81 years) compared with 22 years for sporadic cases (median, 20 years; range, 1–75 years) ($P=0.06$). Among cluster-associated cases, 53% (72/137) were female compared with 51% (173/336) of sporadic cases ($P=0.92$). Table 1 shows the demographic data by country for both types of cases.

Seasonality, temporal trends, cluster duration and reporting

Clusters peaked during 2005 and 2006. China, Indonesia and Viet Nam were the only countries to have clusters identified during >2 consecutive years (Fig. 2). Indonesia and Viet Nam had the most clusters, but no seasonality was identified. In 35 clusters, the date of illness onset was known for ≥ 2 cases and the difference in the date of onset between the index and other cases varied from 0 days (in instances where the date of onset was the same for both cases in a cluster) to 23 days (mean, 6.7 days; median, 6 days). The difference in the date of illness onset was >10 days in 7 clusters and >14 days in 3 clusters.

The time from the onset of illness in the first case to a report being made to WHO was recorded for 17 clusters; it averaged 10 days (median, 10 days; range, 0–22). The delay from time of illness onset in a second case (that is, the case that indicated the existence of a cluster) to reporting to WHO was known for 19 clusters; it averaged 28 days (median, 8; range, 3–369); and all but 1 of the 19 reports was made at ≤ 12 days.

Mortality

Among cluster-associated cases, the case-fatality ratio (CFR) was 64%; the CFR varied by country, from 43%

Des cas associés à des groupes et les cas sporadiques se sont produits dans 11 pays; 7 pays ont notifié les 2 types de cas et ont compté 86% (119/138) des cas groupés et 99% (337/342) des cas sporadiques.

L'âge moyen des cas associés à des groupes a été de 19 ans (médiane, 15 ans; éventail, 4 mois–81 ans), contre 22 ans pour les cas sporadiques (médiane, 20 ans; éventail, 1–75 ans) ($p = 0,06$). Parmi les cas associés à des groupes, 53% (72/137) étaient des femmes, contre 51% (173/336) chez les cas sporadiques ($p = 0,92$). Le Tableau 1 montre les données démographiques par pays pour les 2 types de cas.

Saisonnalité, tendances au cours du temps, durée et notification des groupes

Les groupes de cas ont montré un pic en 2005 et 2006. La Chine, l'Indonésie et le Viet Nam ont été les seuls pays dans lesquels on a recensé des groupes pendant >2 ans de suite (Fig. 2). L'Indonésie et le Viet Nam ont eu le plus de groupes de cas, mais aucune saisonnalité n'a été mise en évidence. Dans 35 de ces groupes, la date d'apparition de la maladie était connue pour ≥ 2 cas et la différence de la date d'apparition entre le cas initial et les autres cas allait de 0 jour (dans les cas où la date d'apparition était la même pour les 2 cas d'un groupe) à 23 jours (moyenne, 6,7 jours; médiane, 6 jours). La date d'apparition de la maladie a varié de >10 jours pour 7 groupes et de >14 pour 3 autres.

La durée écoulée entre l'apparition de la maladie du premier cas et la notification à l'OMS a été enregistrée pour 17 groupes; elle était en moyenne de 10 jours (médiane, 10 jours; éventail, 0–22). Le laps de temps écoulé entre le moment où la maladie est apparue chez le second cas (c'est-à-dire le cas indiquant l'existence d'un groupe) et la notification de ce dernier à l'OMS a été connu pour 19 groupes; il était en moyenne de 28 jours (médiane, 8; éventail, 3–369); et un seul groupe a été notifié dans un laps de temps de ≤ 12 jours.

Mortalité

Parmi les cas associés à des groupes, le taux de létalité a été de 64%; celui-ci a montré des variations selon les pays, allant

Fig. 1 Worldwide distribution of sporadic and cluster-associated cases of human influenza A (H5N1) virus infections, January 2003–March 2009
Fig. 1 Distribution mondiale des cas humains de grippe A (H5N1) sporadiques ou associés à des groupes, janvier 2003-mars 2009

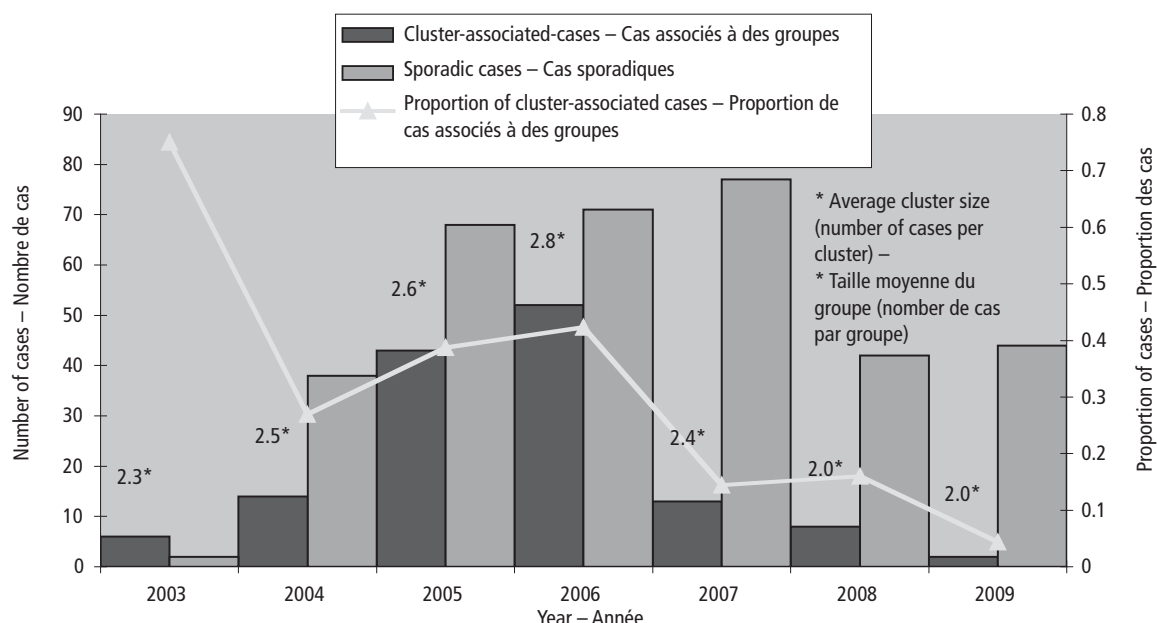


Table 1 **Characteristics of cluster-associated and sporadic influenza A (H5N1) virus infections in humans by country, 2003–2009**
Tableau 1 **Caractéristiques des cas humains d'infection par le virus de la grippe A (H5N1) associés à des groupes ou sporadiques, par pays, 2003-2009**

Type of case – Type de cas	Country – Pays											Total
	Azerbaijan – Azerbaïdjan	Cambodia – Cambodge	China – Chine	Egypt – Égypte	Indonesia – Indonésie	Iraq	Nigeria – Nigéria	Pakistan	Thailand – Thaïlande	Turkey – Turquie	Viet Nam	
% cluster vs. sporadic – % de cas groupés par rapport aux cas sporadiques	100	22	25	8	34	100	100	100	26	54	27	31
Clusters – Cas groupés												
No. of clusters – Nombre de groupes	2	1	5	3	21	2	1	1	3	3	12	54
No. of cases – Nombre de cas	9	2	11	7	54	4	2	4	7	7	31	138
Average no. people (range) – Nombre moyen de personnes (médiane)	4.5 (2,7)	2.0 (NA)	2.2 (2,3)	2.3 (2,3)	2.6 (2,8)	2.0 (NA)	2.0 (NA)	4.0 (NA)	2.3 (2,3)	2.3 (2,3)	2.6 (2,5)	2.6 (2,8)
% female cases – % de cas chez les femmes	67	50	45	71	49	25	100	0	57	67	58	53
Age ^a – Âge ^a												
Mean (median) age (years) – Âge moyen (médiane) (en années)	17 (17)	20 (20)	14 (9)	13 (6)	17 (16)	16 (11)	34 (34)	ND – AD	23 (26)	10 (12)	25 (21)	19 (15)
Age <20 years (%) – Âge <20 ans (%)	7 (78)	1 (50)	6 (75)	5 (71)	33 (66)	3 (75)	0 (0)	ND – AD	3 (43)	7 (100)	15 (48)	80 (63)
Mortality – Mortalité												
No. of deaths – Nombre de décès	6	2	6	3	39	3	2	2	5	4	17	89
Case–fatality ratio (%) – Taux de létalité (%)	67	100	55	43	72	75	100	50	71	57	55	64
Sporadic^b – Cas sporadiques^b												
No. of cases – Nombre de cas	0	7	33	78	106	0	0	0	20	6	87	342*
% female cases – % de cas chez les femmes	NA – SO	57	58	60	52	NA – SO	NA – SO	NA – SO	35	33	45	51
Age ^a – Âge ^a												
Mean (median) age (years) – Âge moyen (médiane) (en années)	NA – SO	15 (13)	28 (27)	14 (10)	22 (22)	NA – SO	NA – SO	NA – SO	22 (16)	5 (4)	25 (23)	22 (20)
Age <20 years (%) – Âge <20 ans (%)	NA – SO	5 (71)	8 (24)	33 (73)	43 (44)	NA – SO	NA – SO	NA – SO	12 (60)	5 (100)	35 (42)	144 (49)
Mortality – Mortalité												
No. of deaths – Nombre de décès	NA – SO	6	24	24	95	NA – SO	NA – SO	NA – SO	14	0	46	209
Case–fatality ratio (%) – Taux de létalité (%)	NA – SO	86	73	31	90	NA – SO	NA – SO	NA – SO	70	0	53	62

ND, no data; NA, not applicable. – AD, absence de données; SO, sans objet.

^a Data on age were available for 95% (131/138) cluster-associated cases and 88% (295/337) sporadic cases; data on age were missing for 33 of the 78 cases from Egypt; and sex was missing for 1 person in each category. – Les données relatives à l'âge ont été disponibles pour 95% (131/138) des cas associés à des groupes et pour 88% (295/337) des cas sporadiques; les données relatives à l'âge étaient manquantes pour 33 des 78 cas survenus en Égypte; et la mention du sexe manquait pour une personne dans chaque catégorie.

^{b*} Only countries with >1 reported cluster are included. This excludes 1 case each from Bangladesh, Djibouti and Myanmar, and 2 cases from the Lao People's Democratic Republic. Total for sporadic cases nevertheless includes data for all sporadic cases for which information was available. – Seuls les pays ayant >1 groupe de cas notifié sont inclus. Cela exclut 1 cas survenu respectivement au Bangladesh, à Djibouti et au Myanmar et 2 cas survenus dans la République démocratique populaire lao. Toutefois, le total des cas sporadiques inclut les données pour tous les cas sporadiques et pour lesquels on disposait d'informations.

in Egypt to 100% in Cambodia and Nigeria (Table 1). The CFR was similar for sporadic cases and cluster-associated cases.

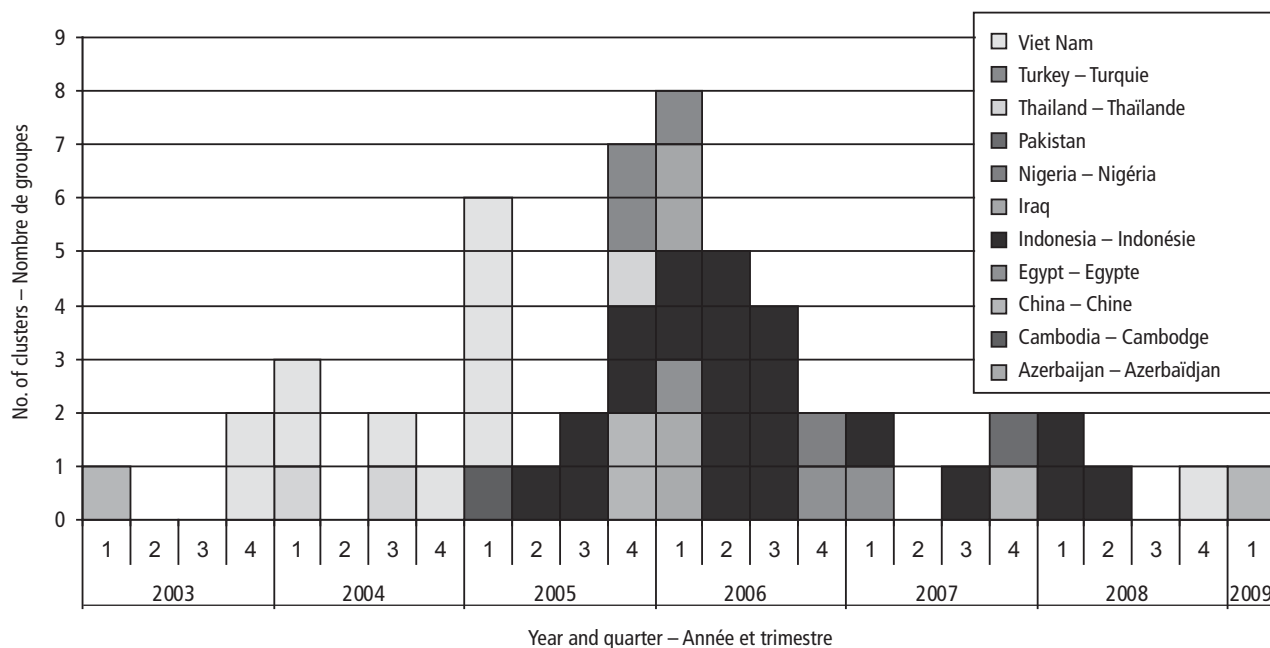
For cluster-associated cases, the CFR was 74% ($n=83$) among those aged 10–39 years compared with 42% ($n=36$) among those aged <10 years (rate ratio [RR], 1.7; 95% confidence interval [CI], 1.2–2.7) and 63% ($n=8$) among those aged ≥40 years (RR, 1.2; 95% CI, 0.7–2.0). Among sporadic cases, the CFR was 77% ($n=187$) for those aged 10–39 years compared with 45% ($n=76$) among those aged <10 years (RR, 1.7; 95% CI, 1.3–2.2) and 47% ($n=32$) among those aged ≥40 years (RR, 1.6; 95% CI, 1.1–2.4).

de 43% en Égypte à 100% au Cambodge et au Nigéria (Tableau 1). Le taux de létalité a été le même pour les cas sporadiques que pour les cas associés à des groupes.

Pour les cas associés à des groupes, le taux de létalité a été de 74% ($n = 83$) chez les sujets âgés de 10 à 39 ans, contre 42% ($n = 36$) chez les <10 ans (rapport de risque [RR]: 1,7; intervalle de confiance à 95% [IC]: 1,2-2,7) et 63% ($n = 8$) chez les ≥40 ans (RR: 1,2; IC à 95%: 0,7-2,0). Parmi les cas sporadiques, le taux de létalité a été de 77% ($n = 187$) chez les sujets âgés de 10 à 39 ans, contre 45% ($n = 76$) chez les <10 ans (RR: 1,7; IC à 95%: 1,3-2,2) et 47% ($n = 32$) chez les ≥40 ans (RR: 1,6; IC à 95%: 1,1-2,4).

Fig. 2 Clusters of influenza A (H5N1) virus infection in humans reported to WHO, by quarter, year and country

Fig. 2 Groupes de cas humains d'infection par le virus de la grippe A (H5N1) notifiés à l'OMS, par trimestre, par année et par pays



Among cluster-associated cases, the CFR was high regardless of the time from symptom onset to hospitalization, although earlier hospitalization appeared to have some benefit. The CFR was 50% for those who were not hospitalized ($n=6$), 50% for those for whom there was a delay of <2 days ($n=12$), 62% for those with a delay of 2–3 days ($n=21$), 74% for those with a delay of 4–5 days ($n=35$), 70% for a delay of 6–7 days ($n=23$) and 40% for a delay of ≥ 8 days ($n=10$).

The CFRs were similar for sporadic cases except for those hospitalized earliest: the CFR was 19% for those with a delay of <2 days ($n=48$), 62% for a delay of 2–3 days ($n=53$), 79% for a delay of 4–5 days ($n=56$), 70% for a delay of 6–7 days ($n=41$) and 40% for a delay of ≥ 8 days ($n=31$). According to the data, all sporadic cases were hospitalized.

For all cases combined, the CFR was 32% among those hospitalized following a delay of <2 days compared with 61% for a delay of 2–3 days (RR, 0.5; 95% CI, 0.3–0.8) and 70% for a delay of >3 days or for those who were not hospitalized (RR, 0.5; 95% CI, 0.3–0.7).

For cluster-associated cases, the CFR was 74% for females ($n=72$) and 54% for males ($n=65$) (RR, 1.4; 95% CI, 1.1–1.8). In the 7 countries with >5 cases, the CFR was similar for females and males in 3 of them: Azerbaijan (67% for males and females), Thailand (75% males versus 67% females) and Egypt (40% males versus 50% females). The CFR was higher for females than males in the 4 remaining countries: China (80% females versus 33% males), Viet Nam (61% females versus 46% males), Indonesia (85% females versus 59% males), and Turkey (75% females versus 33% males).

For sporadic cases, the CFR was similar for females (66%; $n=177$) and males (57%; $n=164$) (RR, 1.1; 95% CI, 0.97–1.4).

Parmi les cas associés à des groupes, le taux de létalité a été élevé quelle que soit la durée écoulée entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation, bien qu'une hospitalisation précoce ait semblé être quelque peu bénéfique. Le taux de létalité a été de 50% chez ceux qui n'ont pas été hospitalisés ($n=6$), de 50% chez ceux pour qui il y a eu un délai <2 jours ($n=12$), de 62% chez ceux pour qu'il y a eu un délai de 2 à 3 jours ($n=21$), de 74% chez ceux pour qu'il y a eu un délai de 4 à 5 jours ($n=35$), de 70% pour un délai de 6 à 7 jours ($n=23$) et de 40% pour un délai ≥ 8 jours ($n=10$).

Les taux de létalité ont été comparables pour les cas sporadiques sauf pour ceux hospitalisés le plus rapidement: le taux de létalité a été de 19% pour ceux hospitalisés dans les 2 jours ($n=48$), de 62% pour ceux hospitalisés dans les 2 à 3 jours ($n=53$), de 79% pour une hospitalisation dans les 4 à 5 jours ($n=56$), de 70% dans les 6 à 7 jours ($n=41$) et de 40% au bout de ≥ 8 jours ($n=31$). D'après les données, tous les cas sporadiques ont été hospitalisés.

Pour tous les cas confondus, le taux de létalité a été de 32% chez les sujets hospitalisés dans un délai <2 jours, contre 61% pour une hospitalisation dans un délai de 2 à 3 jours (RR: 0,5; IC à 95%: 0,3-0,8) et de 70% dans un délai >3 jours ou pour ceux qui n'ont pas été hospitalisés (RR: 0,5%; IC à 95%: 0,3-0,7).

Pour les cas associés à des groupes, le taux de létalité a été de 74% chez les femmes ($n=72$) et de 54% chez les hommes ($n=65$) (RR: 1,4; IC à 95%: 1,1-1,8). Dans les 7 pays comptant >5 cas, le taux de létalité a été comparable chez les hommes (H) et les femmes (F) dans 3 d'entre eux: en Azerbaïdjan (67% chez les H comme chez les F), en Thaïlande (75% chez les H contre 67% chez les F) et en Égypte (40% chez les H contre 50% chez les F). Le taux de létalité a été plus élevé chez les F que chez les H dans les 4 pays restants: Chine (80% chez les F contre 33% chez les H), au Viet Nam (61% chez les F contre 46% chez les H), en Indonésie (85% chez les F contre 59% chez les H) et en Turquie (75% chez les F contre 33% chez les H).

Concernant les cas sporadiques, le taux de létalité a été comparable chez les femmes (66%; $n=177$) et les hommes (57%; $n=164$) (RR: 1,1; IC à 95%: 0,97-1,4).

Among cluster-associated cases, death was associated with case order among 129 cases for whom this information existed, including 51/62 (82%) primary or co-primary cases, 28/47 (60%) second cases, 6/12 (50%) third cases and 3/8 (38%) fourth or fifth cases.

Households and exposures

For 41/54 clusters, information on household residence was known. In 30 instances (73%) all cluster members lived in 1 house; in 7 clusters (17%) all lived in 2 houses; and in 4 clusters (10%) members lived in 3–6 houses. For all 54 clusters, the relationship between affected people was known, and in 50 clusters everyone was a blood relative. In the 4 remaining clusters, 2 clusters that included ≥ 3 people, 9/11 people were blood relatives; and in 2 clusters, each contained 2 unrelated people.

A total of 68 secondary cases were identified; for 55 there was information on human exposure. For 54/55 (98%) there was documented exposure or the possibility of having been exposed to an ill person before symptom onset. Of the 54 cases with actual or potential human exposure, for 25 (46%) exposure was direct contact; for 29 (54%) the contact was indirect.

A total of 116 cases were classified as either primary or secondary (having had exposure to an ill person); however exposure to birds was documented for almost all of these cases (Table 2).

Chez les cas associés à des groupes, le décès a été associé à l'ordre dans lequel les cas sont apparus chez les 129 cas pour lesquels cette information existait, notamment chez 51 cas primaires ou coprimaires sur 62 (82%), 28 deuxièmes cas sur 47 (60%), 6 troisièmes cas sur 12 (50%) et 3 quatrièmes et cinquièmes cas sur 8 (38%).

Ménages et expositions

Pour 41 groupes sur 54, on disposait d'informations sur la résidence des ménages. Dans 30 cas (73%), tous les membres du groupe vivaient dans une maison; dans 7 groupes (17%), tous vivaient dans 2 maisons; et, dans 4 groupes (10%), les membres vivaient dans 3 à 6 maisons. Pour l'ensemble des 54 groupes, les rapports entre les personnes touchées étaient connus et, dans 50 groupes, chacune d'entre elles était apparentée par le sang. Dans les 4 groupes restants, 2 groupes qui comportaient ≥ 3 personnes, 9 personnes sur 11 étaient apparentées par le sang; chacun des 2 autres groupes comprenait 2 sujets sans lien de parenté.

Soixante-huit cas secondaires au total ont été recensés; pour 55 d'entre eux, on disposait d'informations sur l'exposition humaine. Pour 54 sur 55 (98%), il y avait une exposition documentée ou la possibilité qu'ils aient été exposés à une personne malade avant l'apparition des symptômes. Sur les 54 cas ayant présenté une exposition humaine véritable ou potentielle, l'exposition était un contact direct pour 25 (46%); pour 29 (54%), le contact était indirect.

Au total, 116 cas ont été classés comme primaires ou secondaires (ayant été exposés à une personne malade); toutefois, l'exposition à des oiseaux a été documentée pour presque tous ces cas (Tableau 2).

Table 2 **Worldwide human infection with influenza A (H5N1) virus, cases occurring in clusters, by type of exposure (human or animal), February 2003–December 2007^a**

Tableau 2 **Infection humaine par le virus grippal A (H5N1) dans le monde, cas survenant en groupes, par type d'exposition (humaine ou animale), février 2003-décembre 2007^a**

Type of exposure – Type d'exposition	Primary cases (n=62) – Cas primaires (n = 62)		Secondary cases with direct human exposure ^b (n=24) – Cas secondaires avec exposition humaine directe ^b (n = 24)		Secondary cases with indirect human exposure (n=30) – Cas secondaires avec exposition humaine indirecte (n = 30)		Total no. of cases (n=116) – Nombre total de cas (n = 116)	
		(%)		(%)		(%)		(%)
Any contact with birds – Un contact quelconque avec des oiseaux	50	81	18	75	28	93	96	83
Direct contact with ill or healthy birds – Un contact direct avec des oiseaux malades ou en bonne santé	30	48	9	38	17	57	56	48
Proximity to ill or healthy birds – Une proximité avec des oiseaux malades ou en bonne santé	44	71	16	67	24	80	84	72
Contact with ill or healthy birds but whether direct or indirect contact unknown – Un contact avec des oiseaux malades ou en bonne santé mais sans savoir s'il s'agit d'un contact direct ou indirect	2	3	1	4	4	13	7	6
No documented bird contact and no proximity to birds – Aucun contact documenté et aucune proximité avec des oiseaux	5	8	3	13	2	7	10	9
No information available – Aucune information disponible	7	11	3	13	0		10	9

^a Information on secondary cases occurring without human exposure is not included. – Les données relatives aux cas secondaires survenant sans exposition humaine ne sont pas incluses.

^b See text for definition of direct and indirect exposure. – Voir le texte pour la définition de l'exposition directe et indirecte.

Case investigation

For 44 clusters, information was available on whether the primary case (that is, the case with the earliest onset) triggered an investigation that led to the identification of additional cases. During 2003–2004, an investigation was triggered for 1/4 clusters (25%), compared with 6/12 (50%) during 2005, 7/18 (39%) during 2006, 3/5 (67%) during 2007, and 3/5 (67%) during 2008–2009.

Discussion

This analysis demonstrates the importance of clusters in the overall epidemiology of human H5N1 virus infection; almost one third of cases occurred in a cluster. Detection of the primary case often triggered an investigation that led to identification of other cases.

Clustering suggests that there is the potential for wide-spread transmission of the virus. In this context, it is reassuring that the absolute number of clusters and the proportion of all cases associated with clusters have both decreased; only 2 countries (Indonesia and Viet Nam) have reported the clustering of cases for an extended time. It also is reassuring that only 3 clusters had cases occurring beyond 2 weeks; none lasted beyond 23 days.

Based on the lack of knowledge about exposure to avian sources, 3 published studies have postulated the existence of human-to-human transmission during illness clusters. These studies occurred in China, Pakistan and Thailand.^{2,3,18} All of the cases in these clusters are included in this analysis. Nevertheless, the information reported to WHO is not as detailed as that available to local investigators, and thus it is difficult to draw firm conclusions about human-to-human transmission from this analysis. The data are clear: the majority of cluster-associated cases have occurred in people with documented exposure to birds.

Although some variation in mortality was identified, mortality was uniformly high regardless of country, age group and time from symptom onset to presentation at hospital. Nevertheless, early presentation at a hospital appeared to substantially reduce mortality. A report from Indonesia found a small association between a delay in presentation and fatality, with a stronger association documented between the delay between the time of symptom onset and the start of oseltamivir treatment.⁴ We found a higher CFR among females but this was not uniform across countries. It is not clear whether this association was due to (i) genetic differences; (ii) differences in environmental circumstances, such as more intense exposure to birds owing to different roles played by men and women in the poultry industry or more intense exposure to primary cases due to differences in caretaking practices; or (iii) differences in access to care by sex. We also identified an association between fatality and the order in which a case occurred in a cluster.

Cluster-associated cases are common but decreasing. Despite this, national authorities should be aware of the data presented here and rigorously investigate the contacts of known H5N1 cases to determine whether there is a common source of exposure or human-to-human transmission. Additionally, national authorities are encouraged to collect data on known or possible cases and to continue reporting these data to WHO. ■

Étude des cas

Pour 44 groupes, on disposait d'informations sur le fait que le cas primaire (c'est-à-dire le premier cas) avait déclenché une enquête ayant conduit à l'identification d'autres cas. En 2003–2004, une enquête a été déclenchée pour 1 groupe sur 4 (25%), contre 6 groupes sur 12 (50%) en 2005, 7 groupes sur 18 (39%) en 2006, 3 groupes sur 5 (67%) en 2007 et 3 groupes sur 5 (67%) en 2008–2009.

Discussion

Cette analyse démontre l'importance des groupes de cas dans l'épidémiologie générale de l'infection humaine à virus H5N1; près d'un tiers des cas sont groupés. La détection du cas primaire a souvent déclenché une enquête ayant conduit à l'identification d'autres cas.

Le regroupement des cas laisse à penser qu'il y a un potentiel de transmission étendue du virus. Dans ce contexte, il est rassurant que le nombre absolu de groupes et la proportion de l'ensemble des cas associés à des groupes aient tous deux diminué; seuls 2 pays (l'Indonésie et le Viet Nam) ont rapporté un groupement des cas pendant une période prolongée. Il est également rassurant que seuls 3 groupes aient présenté des cas se succédant pendant plus de 2 semaines; aucun groupe n'a duré plus de 23 jours.

En se basant sur le manque de données relatives à une exposition à des sources aviaires, 3 études publiées sont parties du principe qu'il existait une transmission interhumaine dans les groupes de cas. Ces études ont été effectuées en Chine, au Pakistan et en Thaïlande.^{2,3,18} Tous les cas de ces groupes figurent dans la présente analyse. Néanmoins, l'information rapportée à l'OMS n'est pas aussi détaillée que celle dont disposent les enquêteurs locaux, et il est ainsi difficile de tirer des conclusions définitives concernant la transmission interhumaine à partir de cette analyse. Les données sont claires: la majorité des cas associés à des groupes se sont produits chez des gens présentant une exposition documentée aux oiseaux.

Bien qu'on ait repéré une certaine variation de la mortalité, celle-ci a été uniformément élevée quels que soient le pays, la classe d'âge et la durée écoulée entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation. Néanmoins, une hospitalisation rapide a paru réduire nettement la mortalité. Un rapport provenant d'Indonésie a fait état d'une association faible entre le délai d'hospitalisation et la létalité, une association plus forte étant documentée entre le laps de temps écoulé depuis l'apparition des symptômes et le début du traitement par l'oseltamivir.⁴ On a trouvé un taux de létalité plus élevé chez les femmes, mais ce résultat n'a pas été uniformément retrouvé dans tous les pays. On ignore si cette association a été due à: i) des différences génétiques; ii) des différences de conditions environnementales, par exemple une exposition plus intense aux oiseaux en raison des rôles différents joués par les hommes et les femmes dans l'industrie volaillière, ou une exposition plus intense aux cas primaires en raison des différences observées dans les pratiques de soins; ou encore iii) des différences d'accès aux soins selon le sexe. On a également identifié une association entre la létalité et l'ordre chronologique dans lequel un cas est apparu dans un groupe.

Les cas associés à des groupes sont courants mais en diminution. Malgré tout, les autorités nationales doivent être informées des données présentées ici et doivent enquêter de façon rigoureuse sur les contacts des cas connus d'infection à virus H5N1 afin de déterminer s'il y a une source commune d'exposition ou une transmission interhumaine. De plus, les autorités nationales sont encouragées à recueillir des données sur les cas connus ou possibles d'infection et à continuer de les notifier à l'OMS. ■