



Contents

357 Outbreak news

- Cholera, Guinea-Bissau
- Melamine contamination, China
- Yellow fever, Guinea

358 Human cases of avian influenza A(H5N1) in North-West Frontier Province, Pakistan, October–November 2007

Sommaire

357 Le point sur les épidémies

- Choléra, Guinée-Bissau
- Contamination à la mélamine, Chine
- Fièvre jaune, Guinée

358 Cas humains de grippe aviaire A(H5N1) dans la Province de la Frontière du Nord-Ouest, Pakistan, octobre et novembre 2007

★ OUTBREAK NEWS

Cholera, Guinea-Bissau

A large cholera outbreak has affected Guinea-Bissau since the beginning of May 2008. As of 21 September, 7166 cases had been reported throughout the country, 133 of which were fatal. The overall case-fatality rate stands at 1.9%, is <1% for hospitalized cases and reaches 9% in remote areas, indicating that rural populations affected by cholera do not have access to treatment rapidly enough to save lives. Conversely, Bissau, the capital city, accounts for >70% of all cases but only 31% of deaths. Bissau, Biombo, Bijagos and Oio have the highest attack rates. Cholera epidemics regularly resurge in Guinea-Bissau. In 2005–2006, cholera affected 25 111 people and killed 399.

Numerous national and international partners are supporting the Ministry of Health. Médecins Sans Frontières (MSF-Spain) took charge of cholera treatment centres by building local capacity as well as improving early detection and treatment of cases through systematic home-based visits. UNICEF is providing technical expertise and material in the area of water and sanitation; WHO is deploying an epidemiologist. A team from the United States Centers for Disease Control and Prevention, together with an expert team from Brazil, has also arrived in the country to support the outbreak investigation. In addition, efforts are being made to strengthen community mobilization, health and hygiene education, and to destigmatize cholera among potentially-affected populations.

Cholera is mainly transmitted through contaminated water and food and is closely linked to inadequate environmental management. In many areas of Guinea-Bissau, basic infrastructures appear to be largely inefficient. The overall quality of water and sanitation remains very poor, thereby facilitating cholera transmission. Long-term prevention of cholera depends on access to safe water and adequate sanitation to prevent exposure and interrupt

★ LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

Choléra, Guinée-Bissau

Une grande épidémie de choléra sévit en Guinée-Bissau depuis le début du mois de mai 2008. Au 21 septembre, 7166 cas, dont 133 mortels, avaient été notifiés. Le taux moyen de létalité est de 1,9%, en dessous de 1% pour les cas hospitalisés et il atteint 9% dans les zones isolées, ce qui indique que les populations rurales affectées n'ont pas accès au traitement assez rapidement pour éviter la mort. A l'inverse, on recense >70% des cas à Bissau, la capitale, mais seulement <31% des décès. Les régions où les taux d'atteinte sont les plus élevés sont: Bissau, Biombo, Bijagos et Oio. Des épidémies de choléra réapparaissent régulièrement en Guinée-Bissau. En 2005–2006, cette maladie avait touché 25 111 personnes et 399 en étaient mortes.

De nombreux partenaires nationaux et internationaux aident le Ministère de la Santé. Médecins Sans Frontières (MSF-Espagne) ont pris en charge des centres de traitement du choléra en renforçant les moyens locaux et en améliorant la détection et le traitement précoces des cas par des visites systématiques à domicile. L'UNICEF apporte l'expertise technique et le matériel dans le domaine de l'eau et de l'assainissement; l'OMS a envoyé un épidémiologiste. Une équipe des *Centers for Disease Control and Prevention* des Etats-Unis (CDC) accompagnée d'une équipe d'experts brésiliens, est également arrivée dans le pays pour participer à l'enquête sur la flambée. De plus, des efforts sont faits pour renforcer la mobilisation sociale, l'éducation en matière de santé et d'hygiène et lutter contre la stigmatisation dans les populations potentiellement touchées.

Le choléra est principalement transmis par l'eau ou des aliments contaminés et il est en relation étroite avec une mauvaise gestion de l'environnement. Dans de nombreuses régions de Guinée-Bissau, les infrastructures de base semblent largement inefficaces. En général, la qualité de l'eau et de l'assainissement laisse beaucoup à désirer, ce qui facilite la transmission de cette maladie. La prévention sur le long terme dépend de l'accès à une eau salubre et à un assainissement correct pour éviter les expositions et inter-

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

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

10.2008
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

transmission. In addition, to avoid further contamination corpses of deceased cholera patients should be handled with extreme caution and correctly disinfected before proceeding with burial practices.

WHO does not recommend any restrictions to travel or trade to or from affected areas as a means to control the spread of cholera. ■

Melamine contamination, China

Since September 2008,¹ >54 000 infants and young children have received medical treatment in China for kidney stones associated with the ingestion of dairy products contaminated with melamine. Three deaths have been confirmed and >13 000 infants are currently hospitalized. Normally, kidney stones in infants are very rare.

WHO has published preliminary guidance, *Melamine and cyanuric acid: toxicity, preliminary risk assessment and guidance on levels in food*,² to assist national authorities in decision-making when assessing possible health concerns resulting from melamine levels in food.

This preliminary guidance is proposed as a first pragmatic approach until more data become available that allow a more detailed assessment. ■

¹ See No. 39, 2008, p. 350.

² See http://www.who.int/foodsafety/fs_management/Melamine.pdf

Yellow fever, Guinea

On 20 August and 12 September 2008, the Ministry of Health of Guinea reported 2 cases of yellow fever, which were laboratory confirmed by the Pasteur Institute in Dakar. The first case, a 24-year-old male living in the Bounouma sub-prefecture of N'zérékoré prefecture, reported first seeing symptoms on 26 July. Blood samples were taken on 4 and 5 August. The second case, another 24-year-old male, living in the Urbain Commune of N'zérékoré, was reported in the third week of August. Neither case had been vaccinated against yellow fever.

On 5–14 September, a yellow fever outbreak investigation team comprising experts from the Ministry of Health and WHO visited 10 sub-prefectures, the Urbain commune of N'zérékoré and 2 other sub-prefectures in Lola prefecture.

The mission concluded that: according to the yellow fever case definition, 14 suspected cases had been found retrospectively, 1 of whom had died after presenting with symptoms of fever and jaundice; vaccination had been carried out in most of the prefectures in 2005, with a reported coverage rate of 95.2%; the only areas where a low coverage rate was reported (45%) were Bounama sub-prefecture, Urbain commune and the Ivorian refugee camp of Kouankan.

In response to these results, the Ministry of Health will carry out a reactive mass vaccination campaign in these 3 areas in October 2008, targeting 140 342 people. The campaign will be conducted with the technical assis-

rompre la transmission. De plus, pour éviter de nouvelles contaminations, il faut manipuler avec la plus grande précaution les corps des patients qui en sont morts et les désinfecter soigneusement avant de procéder aux rituels funéraires.

L'OMS ne recommande aucune restriction aux voyages ou au commerce à destination ou en provenance des zones affectées pour enrayer la propagation. ■

Contamination à la mélamine, Chine

Depuis septembre 2008,¹ plus de 54 000 nourrissons et jeunes enfants se sont fait soigner en Chine en relation avec des produits laitiers contaminés à la mélamine, à l'origine de calculs rénaux. Trois décès ont été confirmés et >13 000 nourrissons sont actuellement hospitalisés. Normalement, les calculs rénaux sont très rares chez les nourrissons.

L'OMS a publié un guide préliminaire, *Melamine and Cyanuric acid: Toxicity, Preliminary Risk Assessment and Guidance on Levels in Food*² pour aider les autorités nationales à prendre des décisions sur les problèmes sanitaires pouvant résulter de la teneur des aliments en mélamine.

Ce guide préliminaire est proposé en tant que première approche pragmatique en attendant d'avoir davantage d'informations permettant une évaluation plus détaillée. ■

¹ Voir N° 39, 2008, p. 350.

² Voir http://www.who.int/foodsafety/fs_management/Melamine.pdf

Fièvre jaune, Guinée

Le Ministère de la Santé guinéen a notifié 2 cas de fièvre jaune le 20 août et le 12 septembre 2008. Ces cas ont été confirmés par le laboratoire de l'Institut Pasteur à Dakar. Le premier concerne un jeune homme de 24 ans vivant dans la sous-préfecture de Bounouma, dans la préfecture de N'zérékoré: celui-ci a signalé avoir constaté les premiers symptômes le 26 juillet et des échantillons sanguins ont été prélevés les 4 et 5 août. Le second cas a été signalé au cours de la troisième semaine d'août dans la Commune urbaine de N'zérékoré et il s'agit aussi d'un jeune homme de 24 ans. Aucun des deux n'avait jamais été vacciné contre la fièvre jaune.

Du 5 au 14 septembre, une équipe d'enquête composée d'experts du Ministère de la Santé et de l'OMS est allée dans 10 sous-préfectures, dans la Commune urbaine de N'zérékoré, ainsi que dans 2 sous-préfectures de la Préfecture de Lola.

Cette mission a conclu que: 1) selon la définition du cas de fièvre jaune, 14 cas suspects ont été découverts rétrospectivement et l'un d'entre eux est mort après avoir présenté des symptômes de fièvre et d'ictère; 2) la majeure partie de la population des préfectures a été vaccinée en 2005 avec une couverture notifiée de 95,2%; 3) les seules zones où l'on a signalé une faible couverture (45%) sont la sous-préfecture de Bounouma, la Commune urbaine et le Camp de réfugiés ivoiriens de Kouankan 2.

Sur la base de ces résultats, le Ministère de la Santé a décidé d'organiser une campagne de masse dans ces 3 zones en octobre 2008 pour vacciner 140 342 personnes. Cette campagne sera menée avec l'assistance technique de l'OMS et l'appui de

tance of WHO and the support of GAVI (the Global Alliance for Vaccines and Immunization). The Ministry of Health has submitted a request for yellow fever vaccines from the global emergency stockpile, which is managed by the International Coordinating Group on Vaccine Provision for Yellow Fever Control (YF-ICG). The emergency stockpile is financed by GAVI and managed by the YF-ICG. The YF-ICG comprises representatives from UNICEF, Médecins Sans Frontières, the International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, and WHO, which acts as its secretariat. ■

Human cases of avian influenza A(H5N1) in North-West Frontier Province, Pakistan, October–November 2007

On 21 October 2007, an outbreak of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) was identified at a poultry farm near Abbottabad, in the North-West Frontier Province of Pakistan. On 26 November 2007, the Pakistan National Institute of Health was informed that people with suspected H5N1 virus infection had been hospitalized at a tertiary care hospital in Peshawar; at the same time, the Institute received clinical specimens for diagnostic testing. A team from the National Institute of Health, joined by staff from WHO's country office, conducted the initial case investigation. Based on the findings of the investigation and the results of preliminary tests conducted by the National Institute of Health, the Ministry of Health officially reported the possible occurrence of human cases of H5N1 virus infection to WHO on 12 December 2007. Health authorities in Pakistan asked WHO to provide technical support to enable investigation of several suspected human cases of A(H5N1) virus infection. This report describes the findings of the investigation into the family cluster that included 3 laboratory-confirmed cases.

Background

Pakistan is a country of 160 million people that shares borders with Afghanistan, China, India and the Islamic Republic of Iran. H5N1 virus has been circulating in China since 2004 and has been detected in other neighbouring countries among poultry or birds since 2006. In addition, China has detected human cases of H5N1 virus infection. Since 2006, sporadic outbreaks of H5N1 infection among poultry have been reported in Pakistan; infections have also been documented in wild birds. Many of the outbreaks have been reported in the "poultry belt" of the North-West Frontier Province, including the Abbottabad and Mansehra areas. This region of the province has a high density of poultry-breeding farms, accounting for 70% of all such farms in the country. National surveillance for avian influenza in poultry was initiated approximately 10 years ago, and there is now a network of regional laboratories and a reference laboratory in Islamabad. Culling and ring vaccination are conducted in response to outbreaks in poultry.

Field activities

WHO's international investigation team was composed of staff members from Pakistan's National Institute of Health,

l'Alliance GAVI (Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination). Le Ministère de la Santé a soumis une demande pour obtenir des vaccins anti-amarils de la réserve mondiale d'urgence, administrée par le Groupe international de coordination (GIC) pour l'approvisionnement en vaccin anti-amaril. La réserve d'urgence est financée par l'Alliance et gérée par le GIC. Celui-ci se compose de représentants de l'UNICEF, de Médecins Sans Frontières, de la Fédération internationale de la Croix-Rouge et de l'OMS, qui fait office de secrétariat. ■

Cas humains de grippe aviaire A(H5N1) dans la Province de la Frontière du Nord-Ouest, Pakistan, octobre et novembre 2007

Le 21 octobre 2007, une flambée de grippe aviaire hautement pathogène à virus A(H5N1) a été repérée dans un élevage de volailles près d'Abbottabad, dans la Province de la Frontière du Nord-Ouest du Pakistan. Le 26 novembre 2007, l'Institut national de la santé du Pakistan a été informé de l'hospitalisation de cas suspects d'infection humaine à virus H5N1 dans un hôpital de niveau tertiaire de Peshawar; l'Institut a reçu au même moment des échantillons cliniques pour les tests de diagnostic. Une équipe de l'Institut national de la santé, à laquelle s'est joint du personnel du bureau de l'OMS dans le pays, a mené l'enquête initiale sur les cas. Sur la base des constatations de l'enquête et des résultats des tests préliminaires effectués à l'Institut national de la santé, le Ministère de la Santé a, le 12 décembre 2007, notifié officiellement à l'OMS la possibilité de cas humains d'infection à virus H5N1. Les autorités sanitaires pakistanaises ont demandé à l'OMS une assistance technique pour permettre d'enquêter sur plusieurs cas suspects d'infection humaine à virus H5N1. Le présent rapport décrit les résultats de l'enquête sur un groupe familial comportant 3 cas confirmés en laboratoire.

Informations générales

Le Pakistan est un pays de 160 millions d'habitants ayant des frontières communes avec l'Afghanistan, la Chine, l'Inde et la République islamique d'Iran. Le virus H5N1 circule en Chine depuis 2004; depuis 2006, on l'a détecté dans les autres pays voisins, chez des volailles ou des oiseaux sauvages. De plus, la Chine a détecté des cas humains. Depuis 2006, des flambées sporadiques d'infection à H5N1 chez les volailles ont été signalées au Pakistan et on a constaté des infections chez des oiseaux sauvages. Nombre des flambées ont été signalées dans la «ceinture avicole» de la Province de la Frontière du Nord-Ouest, notamment dans les zones d'Abbottabad et Mansehra. Il y a dans cette région une forte densité d'élevages de volailles, qui représentent 70% des exploitations avicoles du pays. La surveillance nationale de la grippe aviaire pour les volailles a été instaurée il y a une dizaine d'années environ et il y a maintenant un réseau de laboratoires régionaux et un laboratoire de référence à Islamabad. L'abattage et la vaccination en anneau sont instaurés à la suite des flambées dans les volailles.

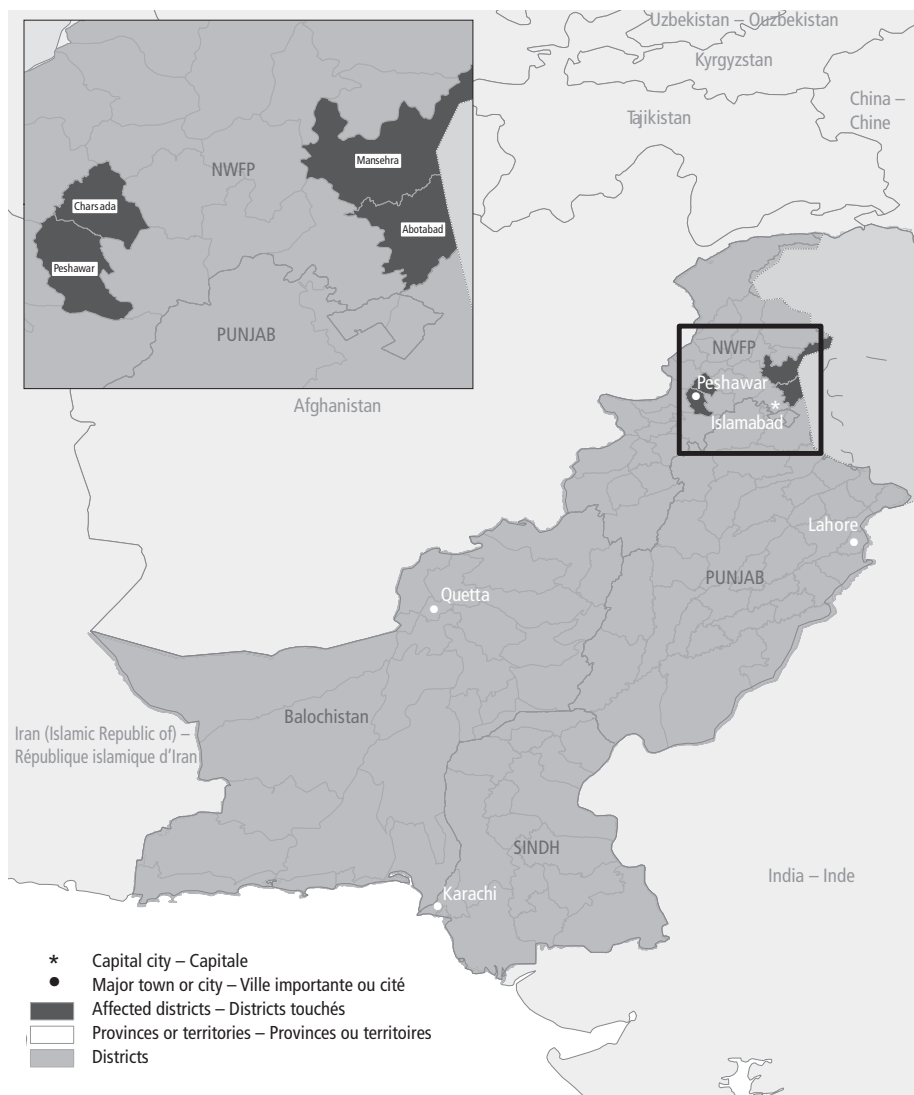
Activités sur le terrain

L'équipe internationale d'investigation se composait de personnes issues de l'Institut national de la santé du Pakistan, de la

the United States Naval Medical Research Unit Number 3, the United States Centers for Disease Control and Prevention and WHO. During 17–27 December 2007, the team made field visits to the affected areas, including hospitals where patients suspected of being infected with the H5N1 virus were being treated, family homes in Peshawar and Charsada, and poultry farms near Abbottabad (Map 1). To corroborate information, the team reviewed preliminary reports from previous investigations and interviewed WHO officers in the field; clinicians, nurses and hospital management in 2 hospitals; affected family members; local health authorities; members of the mobile investigation teams; and officials from UNICEF, the United Nations High Commissioner for Refugees, and the Office of the United Nations Food and Agriculture Organization of the United Nations. Laboratory testing by a WHO reference laboratory for diagnosis of influenza A/H5 infection¹ was conducted on specimens from suspected cases and their contacts to confirm the initial test results obtained by the National Institute of Health.

troisième Unité de recherche de la Marine des Etats-Unis, des Centers for Disease Control and Prevention des Etats-Unis et de l'OMS. Du 17 au 27 décembre 2007, l'équipe a fait des visites sur le terrain dans les zones affectées: hôpitaux où étaient traités des cas suspects d'infection à virus H5N1, domiciles de familles à Peshawar et Charsada, élevages de volailles près d'Abbottabad (Carte 1). Pour corroborer les informations, l'équipe a examiné les rapports préliminaires des enquêtes précédentes et interrogé des employés de l'OMS sur le terrain, des cliniciens, infirmiers et administrateurs de 2 hôpitaux différents, des membres des familles affectées, les autorités sanitaires locales, des membres des équipes mobiles d'enquête et des responsables de l'UNICEF, du Haut Commissariat des Nations Unies pour les réfugiés et de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Des tests ont été effectués par des laboratoires de référence de l'OMS pour le diagnostic des infections à virus A/H5¹ sur des échantillons obtenus à partir des cas suspects et des contacts, afin de confirmer les résultats des tests initiaux donnés par l'Institut national de la santé.

Map 1 **Districts with suspected human cases of avian influenza A(H5N1) virus infection, North-West Frontier Province, Pakistan, 2007**
 Carte 1 **Districts avec des cas suspects d'infection humaine à virus A(H5N1) de la grippe aviaire, Province de la Frontière du Nord-Ouest, Pakistan, 2007**



Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

WHO 2008. All rights reserved. – OMS 2008. Tous droits réservés.

The Peshawar family cluster

Case 1

In late October 2007, a laboratory-confirmed outbreak of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) among poultry occurred at a breeding farm located near Abbottabad in the North-West Frontier Province. A culling operation was carried out during 22–23 October. One of the 13 people performing the culling was a 25-year-old livestock production officer (Case 1). During this operation, Case 1 handled dead, sick and healthy chickens without using personal protective equipment. During culling, both live and dead poultry were collected and put into large bags until each bag was full; each bag was then tied and placed in a deep pit for burial. Case 1 gathered chickens and placed them in the bag and also held the bag open while others put chickens inside. On 29 October, Case 1 developed a fever and sought treatment at a clinic in Abbottabad. His symptoms progressed over the next several days to include cough and dyspnoea.

On 2 November, Case 1 travelled to his family's home in Peshawar (a 4-hour journey) by public transportation. Living in his family's household were members of his extended family including 5 brothers and 2 sisters. Case 1 continued to have symptoms and was seen as an outpatient at a hospital in Peshawar on 4 November, where he received treatment with antibiotics and anti-malarials. By the next day, his dyspnoea had worsened and he was admitted to hospital. Chest radiography was performed; it showed bilateral infiltrates. On 6 November, he was transferred to the intensive care unit where he spent 9 days; he was transferred back to the general ward on 14 November. On 16 November, he was discharged home. Blood samples taken on 29 November and analysed by microneutralization assays demonstrated antibody titres against influenza A(H5N1) virus of 1:2560; samples from 8 December showed titres of 1:1280. Western blot assay was also positive for influenza A(H5N1) virus.

Case 2

On 12 November, a 22-year-old university student, a brother of Case 1, became ill with fever and headache. Symptoms progressed to include cough and dyspnoea; he was admitted to hospital on 14 November. His chest X-ray showed a right-middle lung infiltrate. The next day, his condition worsened, and he was transferred to the intensive care unit where his condition continued to deteriorate; on 19 November, he required mechanical ventilation. He died later the same day. Laboratory testing was not performed.

Case 2 had had close prolonged contact with Case 1. They ate meals together and slept 2 nights in the same bedroom at the family's Peshawar home starting on 2 November. Case 2 had had prolonged visits on 5 November and 7 November with Case 1 during Case 1's hospitalization. Case 2 had no history of exposure to sick or dead poultry.

Le groupe familial de Peshawar

Cas n° 1

Fin octobre 2007, une flambée confirmée en laboratoire de grippe aviaire hautement pathogène à virus A(H5N1) s'est produite dans un élevage de volailles situé près d'Abbottabad, dans la Province de la Frontière du Nord-Ouest. Une opération d'abattage a eu lieu les 22 et 23 octobre. L'une des 13 personnes en charge de cette opération était un responsable de production âgé de 25 ans (cas n° 1). Pour ce travail, il a manipulé les volailles malades et mortes sans mettre d'équipement de protection individuel. Pendant l'abattage, les volailles vivantes et mortes étaient collectées dans de grands sacs. Une fois remplis, ils étaient fermés en les nouant, puis mis dans une fosse profonde pour être enterrés. Le cas n° 1 rassemblait les poulets, les mettait dans les sacs, tout en les gardant ouverts pendant que d'autres y mettaient aussi des volatiles. Le 29 octobre, une fièvre est apparue et il est allé consulter dans une clinique d'Abbottabad. Ses symptômes ont évolué les jours suivants pour inclure de la toux et une dyspnée.

Le 2 novembre, le cas n° 1 est rentré au domicile de sa famille à Peshawar (trajet de 4 heures) par les transports publics. Dans ce foyer vivent les membres de sa famille étendue, dont 5 frères et 2 sœurs. Les symptômes ne disparaissant pas, le cas n° 1 a été vu le 4 novembre en consultation externe dans un hôpital de Peshawar, où un traitement antibiotique et des antipaludiques lui ont été prescrits. Le lendemain, la dyspnée ayant empiré, il a été hospitalisé. Une radiographie thoracique a alors mis en évidence une infiltration bilatérale des poumons. Le 6 novembre, le cas n° 1 a été transféré au service de soins intensifs où il a passé 9 jours. Il a ensuite regagné le service de médecine générale le 14 novembre et, le 16, il est sorti de l'hôpital. Les échantillons de sang prélevés le 29 novembre et analysés par des tests de micro-neutralisation ont établi des titres en anticorps anti-virus grippal A(H5N1) de 1: 2560; les échantillons du 8 décembre avaient des titres de 1:1280. Le Western Blot a également donné un résultat positif pour le virus A(H5N1).

Cas n° 2

Le 12 novembre, un étudiant d'université de 22 ans, frère du cas n° 1, est tombé malade avec de la fièvre et des céphalées. Les symptômes ont évolué pour inclure de la toux et une dyspnée. Il a été hospitalisé le 14. La radiographie thoracique montrait une infiltration dans la région médiane du poumon droit. Le lendemain, son état empirant, il a été transféré au service de soins intensifs, où son état a continué de se dégrader. Le 19 novembre, il a dû être placé sous ventilation mécanique et il est décédé plus tard dans la journée. Aucun test de laboratoire n'a été effectué.

Le cas n° 2 a été en contact étroit et prolongé avec le cas n° 1. Ils ont mangé ensemble et dormi 2 nuits dans la même chambre au domicile familial de Peshawar à partir du 2 novembre. Le cas n° 2 a fait de longues visites le 5 et le 7 novembre au cas n° 1 à l'hôpital. Le cas n° 2 n'avait pas d'antécédents d'exposition à des volailles malades ou mortes.

¹ The reference laboratories involved included the United States Naval Medical Research Unit Number 3, the National Institute for Medical Research, London, United Kingdom and the United States Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, United States. For a complete list of all influenza A/H5 reference laboratories, see http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/referencelabs/en/

¹ Les laboratoires de référence qui ont participé à ces tests sont la Troisième Unité de Recherche médicale de la Marine des États-Unis, le National Institute for Medical Research à Londres (Royaume-Uni) et les *Centers for Disease Control and Prevention* à Atlanta (Géorgie – États-Unis). Pour obtenir la liste complète des laboratoires de référence pour la grippe à virus A/H5, consulter http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/referencelabs/en/.

Case 3

On 21 November, a 27-year-old water management officer, also a brother of Case 1, developed fever. On 23 November, he developed dyspnoea and was admitted to hospital in an isolation room. His chest X-ray showed a right lung infiltrate. Oseltamivir treatment was started on 27 November. On 28 November, his condition deteriorated. He was transferred to the intensive care unit and started on mechanical ventilation. He died later the same day. Throat and blood samples had been collected on 26 November. The throat swab was positive for H5 by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR); influenza A(H5N1) virus was isolated from the specimen at a WHO influenza A/H5 reference laboratory.

Case 3 had had close prolonged contact with both Case 2 and Case 1. He was the primary caregiver for Case 2 during his hospitalization for severe acute respiratory infection during 14–19 November. Case 3 had also shared a bedroom with Case 1 during 2–4 November and had visited Case 1 during his hospitalization. Case 3 had no history of exposure to sick or dead poultry.

Case 4

On 21 November, a 32-year-old brother of Case 1 developed fever. Oseltamivir treatment was started the next day. However, fever persisted, and on 23 November he was admitted to hospital with dyspnoea and an abnormal chest X-ray. The patient remained in an isolation ward in stable condition. He fully recovered from his illness.

Both throat swab and blood samples were collected on 29 November; blood sample collection was repeated on 8 December. Although the throat swab was negative for H5 by RT-PCR, subsequent serology tests were positive and showed that seroconversion had occurred between the time of the first and second serum sample. The initial specimen yielded a microneutralization H5 antibody titre of 1:10; a later specimen yielded a positive microneutralization test with an antibody titre of 1:320 and a positive western blot assay.

Case 5

Case 5 was a 33-year-old brother of Case 1. He was asymptomatic but clinical specimens were collected from him owing to the close and prolonged contact with his ill brothers. Initial testing at the National Institute of Health yielded positive results for H5 RT-PCR on a throat swab collected on 29 November. When serum specimens were tested by microneutralization assay, a specimen collected on 8 December yielded an H5 antibody titre of 1:320 and a positive western blot assay.

Discussion

After thorough epidemiological investigation by the international investigation team and confirmatory testing of clinical specimens by WHO influenza A/H5 reference laboratories, 3 cases were confirmed as avian influenza A(H5N1) infection.² The 3 confirmed cases were brothers aged between 25 and 32 years. One of the cases

Cas n° 3

Le 21 novembre, un responsable de la gestion de l'eau âgé de 27 ans, également frère du cas n°1, a commencé à avoir de la fièvre. Le 23 novembre, une dyspnée est apparue et il a été hospitalisé en salle d'isolement. La radiographie thoracique a mis en évidence une infiltration du poumon droit. Le traitement à l'oseltamivir a été commencé le 27 novembre. Le 28, son état s'est dégradé et il a été transféré au service de soins intensifs et mis sous ventilation mécanique. Il est mort plus tard dans la journée. Des échantillons pharyngés et sanguins ont été prélevés le 26 novembre. L'écouvillon pharyngé a donné un résultat positif pour le virus H5 par RT-PCR (amplification génique après transcription inverse); le virus aviaire A(H5N1) a été isolé à partir du spécimen par un laboratoire OMS de référence pour les virus A/H5.

Le cas n° 3 avait été en contact prolongé et étroit avec les deux cas précédents (n° 2 et n° 1). C'est lui qui s'est principalement occupé du cas n° 2 pendant son hospitalisation pour infection respiratoire aiguë sévère du 14 au 19 novembre. Le cas n° 3 avait également dormi dans la même chambre que le cas n° 1 du 2 au 4 novembre et lui avait rendu visite pendant son hospitalisation. Le cas n° 3 n'avait pas d'antécédents d'exposition à des volailles malades ou mortes.

Cas n° 4

Le 21 novembre, un frère du cas n° 1, âgé de 32 ans, a commencé à avoir de la fièvre. Il a été mis sous oseltamivir le lendemain. Comme la fièvre persistait néanmoins, il a été hospitalisé le 23 novembre et présentait une dyspnée et une image anormale à la radiographie thoracique. Ce patient est resté dans un état stable en salle d'isolement. Il a ensuite complètement guéri.

Un écouvillon pharyngé et des échantillons sanguins ont été prélevés le 29 novembre, puis un nouvel échantillon sanguin a été prélevé le 8 décembre. Même si la recherche du virus H5 a été négative par RT-PCR pour l'écouvillon pharyngé, les tests sérologiques ultérieurs ont été positifs et ont montré que la séroconversion a eu lieu entre les deux prélèvements. Le premier spécimen a donné par micro-neutralisation un titre en anticorps anti-H5 de 1:10; un échantillon ultérieur a donné un titre de 1:320 et a été également positif par Western Blot.

Cas n° 5

Ce cas est un frère du cas n° 1, âgé de 33 ans. Il était asymptomatique mais des échantillons cliniques ont été prélevés en raison de ses contacts étroits et prolongés avec ses frères malades. Les analyses initiales à l'Institut national de la santé ont donné des résultats positifs pour le virus H5 par RT-PCR sur un écouvillon pharyngé prélevé le 29 novembre. Les tests sur les échantillons sériques par micro-neutralisation ont donné un résultat positif pour un spécimen prélevé le 8 décembre, avec un titre en anticorps anti-H5 de 1:320 et un Western Blot positif.

Discussion

Après une enquête épidémiologique approfondie de la part de l'équipe internationale et les tests de confirmation effectués sur des échantillons cliniques par des laboratoires OMS de référence pour les virus H5, l'infection par le virus A(H5N1) de la grippe aviaire a été confirmée pour 3 cas.² Les 3 cas confirmés sont des frères âgés de 25 à 32 ans. L'un d'entre eux est mort

² WHO's case definitions for human infection with influenza A(H5N1) can be found at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition_2006_08_29/en

² Le lecteur trouvera les définitions de cas de l'OMS pour l'infection humaine par la grippe A(H5N1) sur http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition2006_08_29/en

died within 7 days of onset of illness; the other 2 cases recovered. In addition, the investigation detected 1 probable case of H5N1 infection and 1 asymptomatic seropositive case within the same family. These are the first human cases of influenza A(H5N1) virus infection documented in Pakistan. Case 1 is also the first person to have documented influenza A(H5N1) disease following occupational exposure during poultry culling.

With respect to the chain of transmission, evidence gathered during the investigation supports the theory of initial transmission from poultry to humans followed by human-to-human transmission involving a third generation. Only 1 of the brothers (the first to become ill) had a clear history of contact with sick or dead poultry (the poultry had been laboratory-confirmed as being infected with H5N1 virus); the other brothers who became ill had not been working in occupations related to the poultry industry or farming. The brothers resided in the city of Peshawar, where there had been no reported poultry outbreaks of influenza A(H5N1) since March 2007. Environmental sampling in the Peshawar and Charsada homes of the affected brothers, in addition to sampling of healthy poultry at the Peshawar home, were all negative for influenza A(H5N1) virus. The relatively long period of time between the dates of onset of illness of the 4 brothers (24 days between first date of onset and last date of onset) supports a chain of transmission among humans rather than a common source of infection from poultry.

Case 1, the index case, was most likely infected during the culling carried out during 22–23 October. Infection during 22–23 October and onset of fever on 29 October reflects an incubation time of 6–7 days, which is within the expected range.³ Case 1 had no other known exposures to a source of influenza A(H5N1) virus, and this particular culling exercise was the first in which he had ever participated. The most likely next link in the chain would be human-to-human transmission of the virus from Case 1 to his younger brother, Case 2. This brother had had prolonged close contact with Case 1, sharing meals and a bedroom with him during 2–5 November and visiting Case 1 in hospital on 5 and 7 November. Case 2 was a university student and had had no known exposure to sick or dead birds or poultry. If we assume his source of infection was his brother, his incubation time is in the range of 5–10 days and is similar to that of previously reported cases.² The clinical course of illness in Case 2 and his epidemiological link to Case 1, a confirmed case of H5N1 infection, strongly support the inference that his illness and death were caused by infection with H5N1. Since there was no laboratory confirmation of disease in Case 2, he is classified as a probable case of H5N1 infection.

The next most likely link in the chain of transmission would be human-to-human transmission from Case 2 to Case 3. Case 3 had had prolonged close contact with Case 2 during 12–19 November, when he acted as the primary caregiver for Case 2 during his illness. The date of fever onset for Case 3 was 21 November. If Case 3 was infected by Case 2, the incubation range would be 2–10 days, and this incubation period is consistent with

dans les 7 jours qui ont suivi l'apparition de la maladie; les deux autres ont guéri. De plus, l'enquête a découvert un cas probable d'infection à virus H5N1 et un cas asymptomatique séropositif pour ce virus dans la même famille. Ce sont les premiers cas d'infection humaine par le virus A(H5N1) constatés au Pakistan. Le cas n° 1 est aussi la première personne à avoir eu une grippe à virus A(H5N1) avérée à la suite d'une exposition professionnelle lors de l'abattage de volailles.

En ce qui concerne la chaîne de transmission, les informations réunies par l'enquête corroborent la théorie d'une transmission initiale de la volaille à l'homme, suivie d'une transmission interhumaine impliquant 3 générations de cas. Un seul des frères (le premier à être malade) avait des antécédents manifestes de contacts avec des volailles malades ou mortes (dont l'infection par le virus H5N1 avait été confirmée en laboratoire); les autres frères malades ne travaillaient pas dans des professions en rapport avec l'industrie ou l'élevage des volailles. Les frères vivaient dans la ville de Peshawar, où l'on n'avait pas signalé de flambée de grippe A(H5N1) dans les volailles depuis mars 2007. Les échantillons prélevés dans l'environnement aux domiciles des frères affectés à Peshawar et Charsada, en plus des échantillons prélevés sur des volailles saines au domicile de Peshawar, ont tous donné des résultats négatifs pour le virus A(H5N1). La période relativement longue séparant les dates d'apparition de la maladie pour les 4 frères (24 jours se sont écoulés entre la première et la dernière date) plaide plutôt pour une chaîne de transmission interhumaine que pour une source commune de contamination à partir de volailles.

Le plus probable est que le cas n° 1, le cas indicateur, ait été infecté lors de l'opération d'abattage des 22 et 23 octobre. Une contamination à ces dates et l'apparition de la fièvre le 29 octobre donnent une durée d'incubation de 6 à 7 jours, ce qui reste dans les limites attendues.³ On ne connaît pas pour le cas n° 1 d'autres sources d'exposition possibles au virus grippal A (H5N1) et cet abattage a été le premier auquel il ait jamais participé. Le lien suivant le plus probable dans la chaîne serait la transmission interhumaine du virus du cas n° 1 à son frère cadet, le cas n° 2, qui avait été en contact prolongé avec lui: les deux frères ont partagé leurs repas et la même chambre du 2 au 5 novembre et le cas n° 2 est allé à l'hôpital voir le cas n° 1 le 5 et le 7 novembre. Le cas n° 2 était étudiant à l'université et n'avait pas d'antécédents connus d'exposition à des volailles malades ou mortes. Si l'on part du principe que son frère est à l'origine de sa contamination, la durée d'incubation est alors de 5 à 10 jours et elle est semblable aux cas précédemment notifiés.² L'évolution clinique de la maladie du cas n° 2 et son lien épidémiologique avec le cas n° 1, un cas confirmé d'infection à virus H5N1, étayent fortement la déduction que sa maladie et son décès sont dus à une infection à virus H5N1. Comme il n'y a pas eu de confirmation par le laboratoire, il est classé dans les cas probables d'infection à virus H5N1.

Le lien suivant le plus probable est une transmission interhumaine du cas n° 2 au cas n° 3. Ce dernier est resté en contact prolongé et étroit avec le cas n° 2, du 12 au 19 novembre, étant la personne s'occupant principalement du malade. La fièvre est apparue le 21 novembre et, s'il a été infecté par le cas n° 2, la durée d'incubation va de 2 à 10 jours, ce qui correspond à ce qu'on a pu observer lors de flambées précédentes.² Le cas n° 4 a le plus probablement contracté son infection à partir du cas

³ WHO Writing Committee. Update on avian influenza A(H5N1) virus infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358:261–273.

³ WHO Writing Committee. Update on avian influenza A(H5N1) virus infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358:261–273.

that seen in previous outbreaks.² Case 4 most likely acquired his infection from Case 2. This older brother had an exposure history similar to Case 3, which included sharing meals and a sleeping room with his brothers. This exposure to potential sources of infection started on 2 November and continued until 19 November as he visited Case 1 and Case 2 in hospital and attended to them. Considering the incubation period, Case 4 was most likely to have been infected by Case 2, since that would result in an incubation period in the range of 2–10 days. Case 5 was asymptomatic but had laboratory tests indicating infection with influenza A(H5N1). Case 5 had had frequent close contact with all 4 of his brothers when they were ill, and infection may have occurred after exposure to any of them. Case 5 had no known contact with sick or dead poultry. Asymptomatic seroconversion in household contacts has been documented previously in a study in Hong Kong SAR conducted after the 1997 outbreak of influenza A(H5N1).⁴

Other sources of infection could be considered, including the possibility of poultry-to-human transmission in all cases. However, only Case 1 had an occupation that brought him into contact with poultry or wild birds. Household poultry and several environmental samples from the homes of the affected family were tested for the presence of the virus, but all tests were negative. There were no reported outbreaks of H5N1 infection in poultry in Peshawar or Charsada in the latter part of 2007. Indirect transmission from poultry to humans through fomites seems unlikely. Case 1 denied removing or transporting anything (including equipment or poultry) from the infected farm after the culling. Case 1 stated that immediately after the culling, he had washed the clothing he wore during culling. Therefore, contaminated clothing was not transported to Peshawar, the site of the other infections. Case 1 continued to wear the shoes he had worn during the culling (which took place on 22–23 October), but he did not travel to Peshawar until 2 November. It seems unlikely that shoes worn daily for 1 week would remain sufficiently soiled that they could cause infection in human contacts >10 days later.

Conclusion

The illnesses of the 4 brothers are consistent with influenza A(H5N1) virus infection. After considering the information gathered during investigation of this cluster of cases, evidence supports a chain of transmission beginning with poultry-to-human transmission followed by human-to-human transmission for 3 generations of transmission. Despite thorough investigation and active surveillance, there was no evidence of sustained transmission in the community. Contacts in the immediate and extended family and health-care workers received follow-up clinical and laboratory testing, but there was no evidence of further influenza A(H5N1) infection. Evidence gathered during the investigation supports the hypothesis that this outbreak of influenza A(H5N1) infection was limited to a family cluster and was not sustained in the community. Human-to-human transmission probably occurred, but only after prolonged and intimate contact among family members. ■

n° 2. Les antécédents d'exposition de ce frère plus âgé sont semblables à ceux du cas n° 3, avec des repas pris en commun et des nuits passés dans la même chambre. Comme il est allé voir les cas n° 1 et n° 2 à l'hôpital et s'en est occupé, l'exposition à ces sources potentielles d'infection a commencé le 2 novembre et s'est poursuivie jusqu'au 19 novembre. Compte tenu de la durée d'incubation, le plus probable est que le cas n° 4 ait été infecté par le cas n° 2: on aurait alors une durée d'incubation comprise entre 2 et 10 jours. Le cas n° 5 est resté asymptomatique mais a donné des tests de laboratoire indiquant une infection par le virus grippal A(H5N1). Il était en contact fréquent et rapproché avec ses 4 frères pendant qu'ils étaient malades et n'importe lequel d'entre eux peut être à l'origine de l'infection. On ne lui connaît pas d'antécédents de contacts avec des volailles malades ou mortes. La séroconversion asymptomatique des contacts familiaux a déjà été mise en évidence au cours d'une étude menée à Hong Kong RAS pendant la flambée de grippe aviaire à virus A(H5N1) en 1997.⁴

On pourrait envisager d'autres sources d'infection, y compris la possibilité d'une transmission de la volaille à l'être humain pour tous ces cas. Toutefois, seul le cas n° 1 avait une profession l'amenant à être en contact avec des volailles ou des oiseaux sauvages. La présence du virus a été recherchée chez les volailles de la famille et dans plusieurs échantillons prélevés dans l'environnement des domiciles de la famille touchée, mais tous les tests ont été négatifs. Aucune flambée d'infections à virus H5N1 n'a été signalée dans les volailles de Peshawar ou de Charsada au cours des derniers mois de 2007. La transmission indirecte de la volaille à l'homme par des matières contaminées semble improbable. Le cas n° 1 a nié avoir emporté quoi que ce soit (matériel, équipement ou volailles) de l'élevage contaminé après l'abattage. Il a déclaré qu'immédiatement après les opérations, il a lavé les vêtements qu'il portait pendant qu'il travaillait. Les vêtements contaminés n'ont donc pas été transportés à Peshawar, l'endroit où les autres infections se sont produites. Le cas n° 1 a continué à mettre les chaussures qu'il portait pendant l'abattage (les 22 et 23 octobre), mais il n'est pas allé à Peshawar avant le 2 novembre. Il semble improbable que des chaussures portées chaque jour pendant une semaine puissent rester suffisamment souillées pour être à l'origine d'une infection chez des contacts humains plus de 10 jours après.

Conclusion

Les maladies des 4 frères correspondent bien à l'infection à virus grippal A(H5N1). L'étude des informations recueillies au cours de l'enquête sur ce groupe de cas montre qu'elles corroborent la théorie d'une chaîne commençant par une transmission de la volaille à l'homme suivie d'une transmission interhumaine avec 3 générations successives de cas. Malgré des investigations approfondies et une surveillance active, rien n'indique une transmission durable dans la communauté. Les contacts de la famille proche et éloignée et les agents de santé ont bénéficié d'un suivi clinique et d'analyses de laboratoire, mais aucune nouvelle infection à virus A(H5N1) n'a été mise en évidence. Les données collectées au cours de l'enquête étayaient l'hypothèse selon laquelle cette flambée s'est limitée au groupe familial et ne s'est pas maintenue dans la communauté. Il y a eu probablement transmission interhumaine, mais seulement après un contact prolongé et rapproché entre les membres de la même famille. ■

⁴ Katz JM et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A(H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 180:1763–1770.

⁴ Katz JM et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A(H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *Journal of Infectious Diseases* 1999, 180:1763–1770.