



Contents

- 237 Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009
- 244 Strategic Advisory Group of Experts: recommendations on the use of licensed human H5N1 influenza vaccines in the inter-pandemic period

Sommaire

- 237 Infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1): observations cliniques lors d'une flambée en milieu scolaire à Kobe (Japon), mai 2009
- 244 Groupe stratégique consultatif d'experts: recommandations sur l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période inter-pandémique

Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009

As of 11 June 2009, 74 countries had reported to WHO a total of 28 774 laboratory-confirmed cases of new influenza A (H1N1) virus infection, including 144 deaths. The epidemic, which originated in the Region of the Americas, has spread to all WHO regions except the African Region. Japan was among the first countries to detect sporadic imported cases in Asia; New Zealand¹ was the first country in the Western Pacific Region to report cases.

As with initial reports in other urban settings (Australia,² New York³ and the United Kingdom⁴), school-associated outbreaks of new influenza A (H1N1) virus infection in Japan occurred relatively early in its epidemiological timeline and before wider community-level transmissions with broader age distributions had ensued. The response to these outbreaks included aggressive, containment-like public health measures such as hospital isolation of suspected and confirmed cases, treatment of almost all confirmed and partially suspected cases, chemoprophylaxis of close contacts, cancellation of mass gatherings and extensive school closures.

Infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1): observations cliniques lors d'une flambée en milieu scolaire à Kobe (Japon), mai 2009

Au 11 juin 2009, 74 pays avaient notifié à l'OMS un total de 28 774 cas d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) confirmés au laboratoire, dont 144 décès. L'épidémie, qui a débuté dans la Région des Amériques, s'est propagée dans toutes les Régions de l'OMS, à l'exception de la Région africaine. Le Japon a été l'un des premiers pays à détecter des cas sporadiques importés en Asie; la Nouvelle Zélande¹ a été le premier pays de la Région du Pacifique occidental à notifier des cas.

Comme pour les premiers rapports provenant d'autres milieux urbains (Australie,² New York³ et Royaume Uni⁴), les flambées d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) en milieu scolaire au Japon sont apparues relativement tôt sur le plan épidémiologique et avant qu'une transmission plus étendue à l'échelon communautaire, avec une distribution selon l'âge plus large, n'ait lieu. La riposte à ces flambées s'est faite au moyen de mesures de santé publique énergiques visant à endiguer la maladie, par exemple en mettant à l'isolement les cas présumés et confirmés à l'hôpital, en traitant presque tous les cas confirmés et une partie des cas présumés, en administrant une chimioprophylaxie aux contacts proches, en interdisant les rassemblements importants et en fermant de nombreuses écoles.

¹ See http://www.who.int/csr/don/2009_04_28/en/index.html

² *Outbreak issue: cases mount through Australia, 5 June 2009.* Health Emergency, Australian Government Department of Health and Aging (available at http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/health-swine_influenza-index.htm#cases05june; accessed June 2009).

³ *Health alert #19: novel H1N1 influenza – update 21 May 2009.* New York City Department of Health and Mental Hygiene (available at <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2009/09md19.pdf>; accessed June 2009).

⁴ Epidemiology of new influenza A (H1N1) in the United Kingdom, April–May 2009. *Eurosurveillance*, 14(19):8–9 (available at <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19213>; accessed June 2009).

¹ Voir http://www.who.int/csr/don/2009_04_28/en/index.html

² *Outbreak issue: cases mount through Australia, 5 June 2009.* Health Emergency, Australian Government Department of Health and Aging (disponible sur http://www.healthemergency.gov.au/internet/healthemergency/publishing.nsf/Content/health-swine_influenza-index.htm#cases05june; consulté en juin 2009).

³ *Health alert #19: novel H1N1 influenza – update 21 May 2009.* New York City Department of Health and Mental Hygiene (disponible sur <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2009/09md19.pdf>; consulté en juin 2009).

⁴ Epidemiology of new influenza A (H1N1) in the United Kingdom, April–May 2009. *Eurosurveillance*, 14(19):8–9 (disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19213>; consulté en juin 2009).

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

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

06.2009
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

This article summarizes the clinical features of human infection with new influenza A (H1N1) virus in a school-associated outbreak in Kobe, Hyogo Prefecture (Japan) during 11–24 May 2009.

Background

As of 2 June 2009, the Ministry of Health of Japan had reported to WHO a total of 379 laboratory-confirmed cases of new influenza A (H1N1) virus infection. The initial cases were reported in travellers who had recently returned from Ontario (Canada) on 8 May 2009; a total of 21 imported cases were subsequently identified.

On 16 May 2009, new influenza (H1N1) virus infection was confirmed in 3 students in Kobe, none of whom were epidemiologically linked to any of the previously reported imported cases. Additional cases were subsequently identified from the northern and western parts of Hyogo Prefecture as well as from neighbouring Osaka Prefecture.

This report includes clinical information as of 25 May 2009 from 49 laboratory-confirmed cases in Kobe City who were hospitalized under the Japanese Infectious Diseases Control Law originally enacted in 1999 and most recently revised in 2008.⁵ This law aims to prevent and control emerging and other infectious disease threats and to determine measures for their reporting and control using 5 risk categories.

Group 1 infectious disease are those caused by lethal pathogens, such as Ebola and other viral haemorrhagic fevers, plague and smallpox. **Group 2** infectious diseases comprise any infection with an influenza virus of pandemic potential, with the requirement that all confirmed cases are hospitalized for isolation and treatment. In accordance with the Japanese Infectious Diseases Control Law, all confirmed cases in Kobe were initially hospitalized. However, although the number of cases in whom new influenza A (H1N1) was diagnosed during this early phase of the outbreak was limited, all designated hospital beds were filled to capacity by such patients. Given the mild nature of the illness observed in the majority of patients, most of whom did not seem to require hospital care, on 18 May 2009, Kobe City and Osaka Prefecture decided to hospitalize only those cases whose symptoms or underlying conditions warranted clinical admission.

Summary of confirmed cases

Demographic information and underlying conditions

The majority of the 49 laboratory-confirmed cases from the school-associated outbreak in Kobe City are adolescents (median age, 17 years; range, 5–60). The male:female ratio is 1:1 (23 males and 26 females). Underlying conditions include chronic bronchial asthma (6 cases), atopic dermatitis (2 cases) and allergic rhinitis (1 case). None has chronic cardiac disease, immunosuppressive conditions, diabetes or malignant carcinoma. No female cases are pregnant or potentially pregnant. The majority of the cases (33) have been epidemiologically linked through contact tracing to the 2 school-associated out-

Le présent article résume les caractéristiques cliniques de l'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1) lors d'une flambée survenue en milieu scolaire à Kobe, préfecture d'Hyogo (Japon), du 11 au 24 mai 2009.

Généralités

Au 2 juin 2009, le Ministère de la Santé du Japon avait notifié à l'OMS 379 cas d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) confirmés au laboratoire au total. Les premiers cas ont été notifiés le 8 mai 2009 chez des voyageurs récemment rentrés de l'Ontario (Canada); au total, 21 cas importés ont été recensés par la suite.

Le 16 mai 2009, l'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) a été confirmée chez 3 étudiants de Kobe, dont aucun n'était relié épidémiologiquement à l'un des cas importés précédemment notifiés. Des cas supplémentaires ont été identifiés par la suite dans le nord et l'ouest de la préfecture d'Hyogo ainsi que dans la préfecture voisine d'Osaka.

Le présent rapport comprend les informations cliniques disponibles au 25 mai 2009 concernant 49 cas confirmés au laboratoire hospitalisés dans la ville de Kobe en vertu de la loi sur la lutte contre les maladies infectieuses au Japon promulguée en 1999 et révisée en 2008.⁵ Cette loi vise à prévenir et à combattre les menaces de maladies infectieuses émergentes et autres et à déterminer les mesures applicables à la notification et à la lutte en ayant recours à 5 catégories de risque.

Les maladies infectieuses du **groupe 1** sont celles provoquées par des germes pathogènes mortels, tels le virus Ebola et les autres fièvres hémorragiques virales, la peste et la variole. Celles du **groupe 2** englobent toutes les infections par un virus grippal potentiellement pandémique et exigent que tous les cas confirmés soient hospitalisés pour être mis à l'isolement et traités. Conformément à la loi sur les maladies infectieuses au Japon, tous les cas confirmés à Kobe ont été hospitalisés dans un premier temps. Toutefois, si le nombre de cas chez qui la nouvelle grippe A (H1N1) a été diagnostiquée au cours de cette phase précoce de la flambée a été limité, tous les lits d'hôpital réservés à cet effet ont été remplis par ces malades. Étant donné la nature bénigne de la maladie observée chez la majorité des patients, dont la plupart ne semblaient pas nécessiter de soins en milieu hospitalier, le 18 mai 2009, la ville de Kobe et la préfecture d'Osaka ont décidé de n'hospitaliser que les cas dont les symptômes ou les affections sous-jacentes justifiaient une admission clinique.

Récapitulatif des cas confirmés

Données démographiques et affections sous-jacentes

La majorité des 49 cas confirmés en laboratoire provenant de la flambée survenue en milieu scolaire dans la ville de Kobe sont des adolescents (âge médian 17 ans; éventail 5–60). Le rapport de masculinité est de 1:1 (23 hommes et 26 femmes). Parmi les affections sous-jacentes, on a retrouvé de l'asthme bronchique chronique (6 cas), une dermatite atopique (2 cas) et une rhinite allergique (1 cas). Aucun sujet ne présentait de cardiopathie chronique, d'affection immunosuppressive, de diabète ni de carcinome malin. Aucune des femmes n'était enceinte ni susceptible de l'être. La majorité des cas (33) étaient reliés épidémiologiquement, après recherche des contacts, aux

⁵ See <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/29/341/tpc341.html>

⁵ Voir <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/29/341/tpc341.html>

breaks, including the students and teachers from the schools ($n=1874$).

Seasonal vaccination history and influenza incidence during 2008–2009 influenza season

Among 43 cases for whom vaccination histories were available, 22 (51.2%) had been vaccinated against seasonal influenza in the 2008–2009 influenza season. Such seasonal vaccination has high uptake in students preparing for school examinations in Japan. During the past influenza season, 4 out of 45 cases (8.9%) reported histories of influenza infection (subtype unspecified), of whom 2 (50%) had received 2008–2009 seasonal influenza vaccine. In Japan, “point-of-care” influenza diagnosis is frequently used in primary health-care settings together with prescription of influenza antiviral medications. These patients had therefore been informed of their influenza infection during medical consultations.

Rapid diagnostic testing (dipstick-type point-of-care rapid diagnostic tests)

The duration between onset of symptoms and testing using rapid diagnostic kits ranged from 0 to 4 days (median, 1 day). Among 43 cases presenting with fever ≥ 38 °C (6 cases had fever < 38 °C), 25 (58%) tested positive and 18 (42%) were negative. The sensitivity of these tests was higher among cases tested on the day following onset of fever than for those tested on the day of onset of fever (Table 1). All cases were subsequently confirmed by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR).⁶

Clinical presentation on hospital admission

The duration between onset of illness and presentation at hospitals ranged from 0 to 7 days (median, 1 day). Among 49 cases, nearly 90% presented with fever ≥ 38 °C. A high proportion (60–80%) presented symptoms such as general fatigue, fever (or feverish), cough and sore throat. Approximately 50% of cases had nasal congestion, nasal discharge, headache and myalgia or

2 flambées ayant eu lieu en milieu scolaire, touchant aussi bien les élèves que les professeurs de ces écoles ($n = 1874$).

Antécédents de vaccination contre la grippe saisonnière et incidence de la grippe au cours de la saison 2008-2009

Sur les 43 cas dont les antécédents vaccinaux étaient connus, 22 (51,2%) avaient été vaccinés contre la grippe saisonnière au cours de la saison grippale 2008-2009. Les étudiants qui préparent des examens au Japon ont très souvent recours à cette vaccination. Au cours de la dernière saison grippale, 4 cas sur 45 (8,9%) ont signalé des antécédents d'infection grippale (sous-type non précisé), dont 2 (50%) avaient reçu le vaccin contre la grippe saisonnière 2008-2009. Au Japon, en matière de soins de santé primaires, on a fréquemment recours au diagnostic de la grippe «sur le lieu des soins» que l'on associe à des médicaments antiviraux. Ces malades avaient donc été informés de leur infection par un virus grippal au cours de consultations médicales.

Test de diagnostic rapide (du type bandelettes réactives utilisées «sur le lieu des soins»)

La durée écoulée entre l'apparition des symptômes et le test effectué au moyen de nécessaires de diagnostic rapide a été comprise entre 0 et 4 jours (médiane 1 jour). Sur les 43 cas ayant présenté une fièvre ≥ 38 °C (6 cas présentaient une fièvre < 38 °C), 25 (58%) ont été positifs et 18 (42%) négatifs. La sensibilité des tests de diagnostic rapide a été plus élevée chez les cas testés le lendemain du jour où la fièvre est apparue que chez ceux testés le jour même de son apparition (Tableau 1). Tous les cas ont été par la suite confirmés par transcriptase inverse-amplification génique en temps réel (rRT-PCR).⁶

Tableau clinique lors de l'admission à l'hôpital

La durée écoulée entre l'apparition de la maladie et l'arrivée à l'hôpital a été comprise entre 0 et 7 jours (médiane 1 jour). Sur les 49 cas, près de 90% présentaient une fièvre ≥ 38 °C. Une proportion élevée d'entre eux (60 à 80%) présentaient des symptômes tels qu'une fatigue générale, de la fièvre, une toux et un mal de gorge. Près de 50% des cas présentaient une congestion et des écoulements nasaux, des céphalées et des myalgies ou

Table 1 Results of rapid diagnostic testing in 43 laboratory-confirmed human cases of new influenza A (H1N1) virus infection presenting at hospital with fever > 38 °C in Kobe, Japan, May 2009

Tableau 1 Résultats des tests de diagnostic rapide effectués pour 43 cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) confirmés au laboratoire se présentant à l'hôpital avec une fièvre ≥ 38 °C, Kobe, Japon, mai 2009

| | Rapid diagnostic test results for influenza A – Résultats du test de diagnostic rapide de la grippe A | | Sensitivity (\pm S.E. ^a) – Sensibilité (\pm ET ^a) |
|--|---|--------------------|---|
| | Positive – Positif | Negative – Négatif | |
| Day of onset of fever ^b – Jour d'apparition de la fièvre ^b | 12 | 12 | 50(\pm 10)% |
| +1 day – +1 jour | 12 ^c | 6 | 67(\pm 11)% |
| +2 days – +2 jours | 1 | 0 | 100(\pm 0)% |
| Total | 25 | 18 | 58(\pm 8)% |

^a Standard error – ET = erreur-type

^b Fever ≥ 38 °C – Fièvre ≥ 38 °C

^c In one case, the patient received zanamivir for 1 day before administration of the rapid test. This case was diagnosed positive by the rapid test. – Dans 1 cas, le malade était traité par le zanamivir depuis la veille du jour où le test rapide a été effectué. Ce cas a été diagnostiqué comme étant positif par le test rapide.

⁶ See http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definition_swine_flu_2009_04_29.pdf

⁶ Voir http://www.who.int/csr/disease/swineflu/WHO_case_definition_swine_flu_2009_04_29.pdf

Table 2 **Clinical presentation on hospital admission of 49 human cases of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**
 Tableau 2 **Tableau clinique lors de l'admission à l'hôpital de 49 cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**

| Symptom – Symptômes | No. of cases – Nombre de cas | No. of cases presenting with symptom – Nombre de cas présentant le symptôme | % |
|---|------------------------------|---|------|
| Fever ≥ 38 °C – Fièvre ≥ 38 °C | 49 | 43 | 87.7 |
| Cough – Toux | 48 | 38 | 79.1 |
| General fatigue – Fatigue générale | 43 | 34 | 79.0 |
| Feverish – Fébrile | 43 | 32 | 74.4 |
| Sore throat – Mal de gorge | 49 | 35 | 71.4 |
| Myalgia/arthralgia – Myalgies/arthralgies | 49 | 27 | 55.1 |
| Nasal congestion/nasal discharge – Congestion/écoulement nasaux | 47 | 25 | 53.1 |
| Headache – Céphalées | 48 | 25 | 52.0 |
| Nausea – Nausées | 49 | 12 | 24.4 |
| Vomiting – Vomissements | 49 | 6 | 12.2 |
| Diarrhoea – Diarrhée | 49 | 7 | 14.2 |
| Conjunctivitis – Conjonctivite | 43 | 3 | 6.9 |

arthralgia. Nausea occurred in 24% of cases. Gastrointestinal symptoms including vomiting and diarrhoea were found in 10% of cases, and conjunctivitis in 7%⁷ (Table 2). No cases had neurological manifestations.

Laboratory data on presentation at hospitals

Clinical samples were collected from cases for complete blood counts and serum chemistry on presentation at hospitals. No general trends in abnormalities were found. Both lowered and elevated white-blood cell counts were reported ($n=26$; median, 5100/mm³; range, 3200–11400/mm³). Other findings include slightly increased C-reactive protein ($n=28$; median, 1.2 mg/dl; range, 0–9.2 mg/dl), normal range or slightly elevated aminotransferases (GOT $n=24$; median, 17 IU/dl; range, 12–64 IU/dl; GPT, $n=24$; median, 11.5 IU/dl; range, 7–168 IU/dl); normal serum urea nitrogen and creatinine levels were noted. As there were no suspected cases of clinical pneumonia, chest X-rays were not performed.

Clinical course

Among the 43 cases with fever ≥ 38 °C, upper respiratory tract symptoms, especially sore throat and cough, were commonly reported to have appeared before the onset of fever and persisted after its resolution. Headache, myalgia and arthralgia occurred with the onset of fever in most cases (Table 3, Fig. 1). All of the cases recovered without complications. All but 1 case received antiviral treatment (Table 4). The duration of onset and resolution of fever was 1–8 days (median, 3 days). As of 2 June 2009, no cases had required mechanical ventilation and no deaths had occurred. Most cases were discharged shortly after admission and sent home under isolation conditions and observation.

des arthralgies. Des nausées ont affecté 24% d'entre eux. Des symptômes gastro intestinaux, notamment des vomissements et de la diarrhée, ont été retrouvés chez 10% des cas et une conjonctivite chez 7%⁷ (Tableau 2). Aucun cas n'a présenté de manifestations neurologiques.

Données de laboratoire à l'arrivée dans les hôpitaux

Lors de l'hospitalisation, des échantillons cliniques ont été prélevés afin de compléter les numérations sanguines et la chimie sérique. Aucune tendance générale n'a été observée dans les anomalies relevées. On a signalé des numérations leucocytaires aussi bien abaissées qu'augmentées ($n = 26$; médiane 5100/mm³; éventail 3200-11 400/mm³). Les autres résultats montrent une légère élévation de la protéine C-réactive ($n = 28$; médiane 1,2 mg/dl; éventail 0-9,2 mg/dl), des transaminases se situant dans l'éventail normal ou légèrement augmentées (GOT $n = 24$; médiane 17 UI/dl; éventail 12-64 UI/dl; GPT, $n = 24$; médiane 11,5 UI/dl; éventail 7-168 UI/dl); des concentrations normales d'azote uréique du sang et de créatinine ont été relevées. Comme il n'y avait aucun cas présumé de pneumonie clinique, aucune radiographie thoracique n'a été effectuée.

Évolution clinique

Chez les 43 cas présentant une fièvre ≥ 38 °C, des symptômes des voies respiratoires supérieures, en particulier un mal de gorge et une toux, ont été communément rapportés comme étant apparus avant la fièvre et ayant persisté après le retour à la normale de cette dernière. Des céphalées, des myalgies et des arthralgies ont accompagné l'apparition de la fièvre dans la plupart des cas (Tableau 3, Figure 1). Tous les cas se sont rétablis sans complication. Tous sauf un ont reçu un traitement antiviral (Tableau 4). La durée écoulée entre l'apparition de la fièvre et son retour à la normale a été de 1 à 8 jours (médiane de 3 jours). Au 2 juin 2009, aucun cas n'avait nécessité de ventilation mécanique et aucun décès n'avait été enregistré. La plupart des patients sont sortis de l'hôpital peu après leur admission et ont été renvoyés chez eux à l'isolement et en observation.

⁷ Observations include injected eyes or ocular injection. The diagnoses were not made by ophthalmologists.

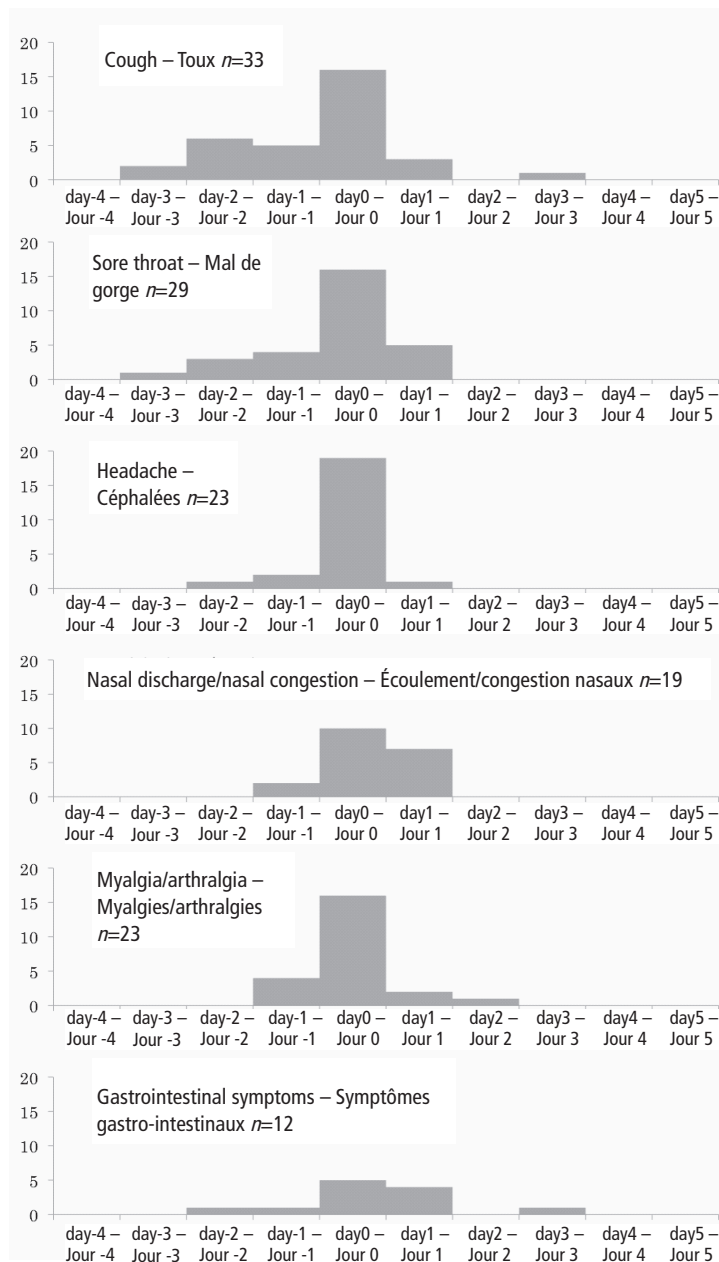
⁷ Les observations font état d'yeux injectés ou d'injection oculaire. Ces diagnostics n'ont pas été posés par des ophtalmologistes.

Table 3 **Duration of symptoms (days) of human cases of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**
 Tableau 3 **Durée des symptômes (en jours) présentés par les cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**

| Symptom – Symptômes | No. of cases – Nombre de cas | Median (days) – Médiane (jours) | Range (days) – Eventail (jours) |
|--|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ – Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 41 | 2 | 1–5 |
| Headache – Céphalées | 15 | 2 | 1–4 |
| Nasal discharge/nasal congestion – Ecoulement/congestion nasaux | 13 | 2 | 1–3 |
| Sore throat – Mal de gorge | 18 | 4 | 1–8 |
| Cough – Toux | 25 | 4 | 1–7 |
| Nausea – Nausées | 7 | 1 | 1–2 |
| Vomiting – Vomissements | 4 | 1 | 1 |
| Diarrhoea – Diarrhée | 4 | 1 | 1–2 |
| Myalgia/arthritis – Myalgies/arthralgies | 12 | 1 | 1–4 |

Fig. 1 **Onset date of each symptom (Day 0 = fever onset) in human cases of new influenza A (1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**

Fig. 1 **Date d'apparition de chaque symptôme (jour 0 = apparition de la fièvre) chez les cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**



Antiviral treatment

Of the 49 laboratory-confirmed cases, 48 (98%) were treated with antivirals (22 received oseltamivir and 26 zanamivir). The Ministry of Health of Japan has advised clinicians to limit the administration of oseltamivir in teenagers given its possible neuropsychiatric adverse effects; however, some patients received oseltamivir because of their clinical history of asthma.

The median time from the onset of symptoms to administration of antivirals was 1 day (range, 0–4 days). There was no difference in the duration of fever $\geq 38^\circ\text{C}$ before administration of antivirals between cases treated with oseltamivir (median, 2 days; range, 1–4 days) and zanamivir (median, 2 days; range, 1–5 days). Earlier administration of antiviral medication seems to be associated with reduced duration of fever (Table 5). Both antivirals were well tolerated and no adverse effects were reported.

Editorial note. This report describes the clinical features of mild upper respiratory tract illness in a school-associated outbreak of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan during 11–24 May 2009. Upper respiratory tract symptoms such as sore throat and cough preceded the onset of fever, suggesting replication of the virus in the upper respiratory tract and possible virus shedding during the prodromic period. Almost all the 49 laboratory-confirmed cases received antiviral treatment of either oseltamivir or zanamivir.

Early administration of treatment on the day of onset of fever reduced the duration of the symptom but was

Traitement antiviral

Sur les 49 cas confirmés en laboratoire, 48 (98%) ont été traités par des antiviraux (22 ont reçu de l'oseltamivir et 26 du zanamivir). Le Ministère de la Santé du Japon a conseillé aux cliniciens de limiter l'administration de l'oseltamivir chez les adolescents étant donné ses possibles effets neuropsychiatriques indésirables; toutefois, certains malades ont reçu de l'oseltamivir en raison de leurs antécédents cliniques d'asthme.

La durée médiane entre l'apparition des symptômes et l'administration des antiviraux a été de 1 jour (éventail 0-4 jours). On n'a observé aucune différence dans la durée de la fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ avant administration des antiviraux entre les cas traités par l'oseltamivir (médiane de 2 jours; éventail 1-4 jours) et ceux traités par le zanamivir (médiane de 2 jours; éventail 1-5 jours). L'administration plus précoce des médicaments antiviraux semble être associée à une réduction de la durée de la fièvre (Tableau 5). Les deux antiviraux ont été bien tolérés et aucun effet indésirable n'a été signalé.

Note de la rédaction. Le présent rapport décrit les caractéristiques cliniques d'une maladie bénigne des voies respiratoires supérieures analysée lors d'une flambée d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) survenue en milieu scolaire à Kobe (Japon) du 11 au 24 mai 2009. Des symptômes respiratoires supérieurs tels qu'un mal de gorge et une toux ont précédé l'apparition de la fièvre, laissant à penser qu'il y a eu réplication du virus dans les voies respiratoires supérieures et peut-être excrétion virale au cours de la période prodromique. Presque tous les 49 cas confirmés en laboratoire ont reçu un traitement antiviral par l'oseltamivir ou le zanamivir.

L'administration d'un traitement précoce appliqué le jour même de l'apparition de la fièvre a permis de réduire la durée du

Table 4 **Distribution by age group of antiviral treatment administered to human cases of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**
Tableau 4 **Distribution par classe d'âge du traitement antiviral administré aux cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**

| Age (years) – Age (ans) | Total cases – Nombre total de cas | No. of cases receiving oseltamivir – Nombre de cas recevant de l'oseltamivir | No. of cases receiving zanamivir – Nombre de cas recevant du zanamivir | Antiviral not administered – Nombre de cas n'ayant pas reçu d'antiviral |
|-------------------------|-----------------------------------|--|--|---|
| <9 | 1 | 1 (100%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| 10–19 | 40 | 14 (35.0%) | 25 (62.5%) | 1 (2.5%) |
| >20 | 8 | 7 (87.5%) | 1 (12.5%) | 0 (0%) |
| Total | 49 | 22 | 26 | 1 |

Table 5 **Initiation of antiviral therapy and duration of fever in human cases of new influenza A (H1N1) virus infection in Kobe, Japan, May 2009**
Tableau 5 **Institution du traitement antiviral et durée de la fièvre chez les cas humains d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1), Kobe, Japon, mai 2009**

| Initiation of antiviral therapy (days) – Institution du traitement antiviral (jours) | Duration of fever (median) – Durée de la fièvre (médiane) | |
|--|--|---|
| | Oseltamivir | Zanamivir |
| Onset of fever (day) – Apparition de la fièvre (jour) | 1.5 days (range, 1–4 days; $n=6$) – 1,5 jour (éventail 1-4 jours; $n=6$) | 1 day (range, 1–5 days; $n=11$) – 1 jour (éventail 1-5 jours; $n=11$) |
| +1 day – +1 jour | 3 days (range, 2–5 days; $n=13$) – 3 jours (éventail 2-5 jours; $n=13$) | 3 days (range 2–5 days; $n=10$) – 3 jours (éventail 2-5 jours; $n=10$) |
| +2 days – +2 jours | NA – Données non disponibles | NA – Données non disponibles |
| +3 days – +3 jours | NA – Données non disponibles | 4 days ($n=1$) – 4 jours ($n=1$) |
| Total | 2 days (range, 1–5 days; $n=19$) – 2 jours (éventail 1-5 jours; $n=19$) | 2 days (range, 1–5 days; $n=22$) – 2 jours (éventail 1-5 jours; $n=22$) |

NA = data not available.

not statistically significant. Point-of-care rapid diagnostic tests for influenza failed to correctly diagnose about 50% of the cases in samples collected on the day of onset of illness. This finding suggests that the positive predictive value of diagnoses made by clinical and epidemiological information is superior to point-of-care rapid diagnostic tests in outbreak settings and is the preferred option for timely antiviral administration in populations at increased risk of complications. Virological studies are needed to determine the relation between the sensitivity of rapid diagnostic tests and the viral loads in the upper and lower respiratory tracts.

As of 10 June 2009, the majority of cases of school-associated outbreaks of new influenza A (H1N1) virus infection reported to WHO from several countries have been mild and their clinical features similar to those of seasonal influenza. However, the clinical spectrum of disease in such cases is broad, as reported from Mexico and the United States⁸ and in severe, sometimes fatal, cases, has included pneumonia that rapidly progressed to acute respiratory distress syndrome, and renal and multi-organ failure.

Preliminary clinical and pathological information reported to WHO suggest similarities between severe human cases of new influenza A (H1N1) virus infection and human cases of avian influenza H5N1 virus infection. As the H1N1 virus becomes more widespread, as was observed in New York City (USA),⁹ hospitalization in at-risk groups will likely increase. Where outbreaks of new influenza A (H1N1) virus infection are occurring in the community, family members of suspected cases and people living with conditions that potentially put them at risk for more severe disease (such as those with chronic heart, lung, renal, liver, metabolic and haematological diseases, immunodeficiencies and pregnancy) should be rapidly informed about self-protection measures that can be taken to reduce the risk of infection. These individuals are urged to contact a health-care provider early if they think they may have the illness.

Initial guidance on the clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus is available from the WHO web site.¹⁰ Updates on the evolving situation will continue be published in the *Weekly Epidemiological Record*.¹¹

Aggressive public health measures undertaken in Japan to contain the school-associated outbreak of the new influenza A (H1N1) virus included closing >1400 schools in both affected prefectures for 7 days and cancelling a major city festival in Kobe, including a planned parade that was expected to attract up to 1 million participants. After

symptôme mais n'a pas été statistiquement significatif. Les tests de diagnostic rapide de la grippe effectués sur le lieu de soins n'ont pas permis de diagnostiquer correctement près de 50% des cas au moyen des échantillons recueillis le jour où la maladie s'est déclarée. Ce résultat laisse à penser que la valeur prédictive positive du diagnostic posé à l'aide de données cliniques et épidémiologiques est supérieure à celle du résultat des tests de diagnostic rapide réalisés sur le lieu de soins lors de flambées et constitue de ce fait la solution privilégiée pour l'administration en temps voulu des antiviraux dans les populations exposées à un risque accru de complications. Des études virologiques sont nécessaires afin de déterminer la relation existant entre la sensibilité des tests de diagnostic rapide et les charges virales présentes dans les voies respiratoires supérieures et inférieures.

Au 10 juin 2009, la majorité des cas recensés lors des flambées d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) en milieu scolaire et notifiés à l'OMS par plusieurs pays ont été bénins et leurs caractéristiques cliniques semblables à celles de la grippe saisonnière. Toutefois, ces cas présentent un large spectre clinique, ainsi que l'ont rapporté le Mexique et les États-Unis⁸ et, dans les cas graves et parfois mortels, il comprenait une pneumonie qui a évolué rapidement en un syndrome de détresse respiratoire aiguë et en une défaillance rénale et polyviscérale.

Les données cliniques et anatomopathologiques préliminaires transmises à l'OMS laissent à penser qu'il y a des analogies entre les cas graves d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) et les cas humains d'infection par le virus grippal aviaire H5N1. Au fur et à mesure que le virus se répand, comme cela a été observé dans la ville de New York (États-Unis),⁹ les hospitalisations dans les groupes à haut risque vont probablement augmenter. Si la maladie se déclare dans leur communauté, les membres de la famille des cas présumés d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) et les gens vivant dans des conditions qui peuvent les exposer à un risque de maladie plus grave (telles que des maladies cardiaques, pulmonaires, rénales, hépatiques, métaboliques et hématologiques chroniques, des immunodéficiences ou une grossesse) doivent être rapidement informés des mesures de protection qu'ils peuvent prendre pour réduire les risques d'infection. Ces personnes sont vivement incitées à contacter un prestataire de soins de santé rapidement si elles pensent avoir contracté la maladie.

Des recommandations initiales relatives à la prise en charge clinique de l'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1) sont disponibles sur le site Web de l'OMS.¹⁰ Des mises à jour en fonction de l'évolution de la situation continueront d'être publiées dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*.¹¹

Les mesures de santé publique énergiques appliquées au Japon pour endiguer la flambée d'infection par le nouveau virus grippal A (H1N1) comportaient la fermeture pendant 7 jours de ≥1400 écoles dans les 5 préfectures touchées et l'annulation du grand festival de la ville de Kobe, notamment le défilé qui devait attirer jusqu'à 1 million de participants. Après la réouverture

⁸ See No. 21, 2009, pp. 185–189.

⁹ Health alert #21: novel H1N1 influenza – update 2 June 2009. New York City Department of Health and Mental Hygiene (available at <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2009/09md21.pdf>; accessed June 2009).

¹⁰ See <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/clinical/en/index.html>

¹¹ See <http://www.who.int/wer>

⁸ Voir N° 21, 2009, pp. 185-189.

⁹ Health alert #21: novel H1N1 influenza – update 2 June 2009. New York City Department of Health and Mental Hygiene (disponible sur <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2009/09md21.pdf>; consulté en juin 2009).

¹⁰ Voir <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/clinical/en/index.html>

¹¹ Voir <http://www.who.int/wer/fr/>

the re-opening of schools, school absenteeism in these prefectures in the following weeks did not increase.

Further epidemiological studies are needed to determine the degree to which human infection with new influenza A (H1N1) virus infection spreads to the community during school-associated outbreaks. Lessons learnt from several countries suggest that close monitoring and preparation are needed to cope with the increased demands on the health-care system after outbreaks occur in schools.

Acknowledgement

WHO thanks the National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan and Kobe City Health Centre for collecting and analysing data, and the Medical Centre General Hospital and the West Kobe Medical Centre in Kobe City for their contributions to this report. ■

Strategic Advisory Group of Experts: recommendations on the use of licensed human H5N1 influenza vaccines in the inter-pandemic period

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization advises the Director-General of WHO on the full range of immunization issues.¹ SAGE met during 6–8 April 2009 in Geneva, Switzerland, and its conclusions and recommendations concerning other topics on the agenda were previously published.²

SAGE's recommendations on the use of licensed human H5N1 influenza vaccines in the inter-pandemic (phase 3) period are based on a thorough review of the evidence by a SAGE working group.³ The following important considerations apply to all of the recommendations that follow:

- although each of the licensed inactivated H5N1 influenza vaccines has its own specific characteristics, the recommendations are of a generic nature;
- licensure of H5N1 vaccines has been based on immunogenicity and protective haemagglutination inhibition titre correlates developed for seasonal influenza vaccines. It is not known whether these titres reflect a comparable level of protection against H5N1 influenza;
- where possible, risk–benefit analyses and cost–benefit analyses should be carried out for each risk group and each vaccine before deciding to vaccinate;
- the use of seasonal influenza vaccine is encouraged in all countries and especially for occupational groups at risk of infection from highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 in order to reduce the theoretical possibility of reassortant viruses fostering human-to-human transmissibility of a novel virus;

des écoles, l'absentéisme scolaire dans ces préfectures au cours des semaines qui ont suivi n'a pas augmenté.

Des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de déterminer la vitesse à laquelle l'infection humaine par le nouveau virus grippal A (H1N1) se propage dans la communauté au cours des flambées en milieu scolaire. Les enseignements tirés dans plusieurs pays laissent à penser qu'un suivi étroit et une préparation sont nécessaires pour faire face à la demande accrue qui pèse sur les systèmes de soins de santé à la suite de flambées survenues dans les écoles.

Remerciements

L'OMS remercie l'Institut national des Maladies infectieuses de Tokyo (Japon) et le Centre de Santé de la ville de Kobe pour avoir recueilli et analysé les données, ainsi que le Centre médical/l'Hôpital général et le Centre médical de Kobe-Ouest de la ville de Kobe pour les contributions qu'ils ont apportées à ce rapport. ■

Groupe stratégique consultatif d'experts: recommandations sur l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période inter-pandémique

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination conseille le Directeur général de l'OMS sur l'ensemble des questions relatives à la vaccination.¹ Le SAGE s'est réuni du 6 au 8 avril 2009 à Genève (Suisse) et ses conclusions et recommandations concernant d'autres points de l'ordre du jour ont été publiées antérieurement.²

Les recommandations du SAGE sur l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période inter-pandémique (phase 3) reposent sur une analyse approfondie des données effectuée par l'un de ses groupes de travail.³ Des considérations importantes s'appliquent à toutes les recommandations exposées plus loin:

- chacun des vaccins inactivés contre la grippe H5N1 actuellement homologués a ses propres caractéristiques, mais les recommandations sont de nature générale;
- l'homologation des vaccins anti-H5N1 a été basée sur l'immunogénicité et les valeurs des titres d'anticorps anti-hémagglutinine corrélées à la protection déterminées pour les vaccins contre la grippe saisonnière. On ignore si ces valeurs correspondent à un niveau comparable de protection contre la grippe H5N1;
- il convient d'effectuer chaque fois que possible des analyses risque-avantage et coût-avantage pour chaque groupe à risque et chaque vaccin avant de prendre la décision de vacciner;
- tous les pays sont encouragés à utiliser le vaccin contre la grippe saisonnière et en particulier pour les groupes professionnels exposés à l'infection par le virus de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1 afin de limiter le risque – possible en théorie – que des virus réassortis ne favorisent la transmissibilité interhumaine d'un nouveau virus;

¹ *Strategic advisory group of experts*. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/immunization/sage_page/en/index.html; accessed May 2009).

² See No. 23, 2009, pp. 220–236; also available at http://www.who.int/immunization/sage/previous_apr2009/en/index.html

³ See http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_H5N1_26Mayb.pdf

¹ *Groupe stratégique consultatif d'experts*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009 (http://www.who.int/immunization/sage_page/en/index.html; consulté en mai 2009).

² Voir le N° 23, 2009, pp. 220–236; également disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/previous_apr2009/en/index.html

³ Voir http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_H5N1_26Mayb.pdf

- vaccination is complementary to, and does not replace, other containment and protective measures, including the use of personal protective equipment and prophylactic or post-exposure use of licensed antiviral drugs.

The SAGE recommendations are graded as follows.

- *Strongly recommended*: persons should not carry out their functions unless they are vaccinated.
- *Recommended*: persons are encouraged to be vaccinated.
- *May be made available*: responsible authorities should assess whether licensed human H5N1 influenza vaccines might be made available with adequate information to permit informed autonomous decision-making without encouraging persons to be vaccinated. This does not necessarily imply that vaccine should be provided free of charge.
- *Not recommended*.

The following section provides a summary of the evidence gathered by the SAGE working group, which considered vaccines already licensed for use in an inter-pandemic period as well as a number of candidate vaccines submitted for registration or likely to be submitted soon.

SAGE noted that the protective potential of licensed and late-development H5N1 influenza vaccines has been evaluated based on preclinical efficacy data in ferrets and monkeys and on immunogenicity in human clinical trials. H5N1 vaccines were shown to be effective in protecting ferrets from death, illness and pulmonary virus replication (homologous and heterologous clades of H5N1 virus). In clinical trials, most H5N1 vaccines required 2 doses to meet the 3 criteria⁴ of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products' Committee for Proprietary Medicinal Products defined for seasonal influenza vaccines. Inactivated vaccines combined with oil-in-water adjuvants (MF59, AF03 and AS03) showed encouraging results in antigen-sparing cross-reactivity between H5N1 clades and effective priming.

Although about 18 000 people have received 1 of the H5N1 vaccines, data for each vaccine are limited. SAGE also reviewed preliminary results from a large-scale safety study conducted in Japan using 2 licensed H5N1 vaccines. Safety data did not elicit particular concerns, but the number of participants enrolled allowed only for assessment of common adverse events and did not exclude rare or longer-term adverse events.

The risk of HPAI H5N1 virus infection in specific sub-groups and in the general population in countries where H5N1 influenza virus is enzootic was discussed as well as cost-benefit issues and ethical issues. A similar analysis was attempted for the risk of H5N1 pandemic virus

- sans les remplacer, la vaccination complète les autres mesures de protection et d'endiguement comme l'utilisation d'un équipement protecteur individuel et la prise d'antiviraux homologués à titre prophylactique ou après exposition.

Les recommandations du SAGE sont classées par degré:

- *Vaccination vivement recommandée*: les personnes concernées ne devraient pas exercer leurs fonctions si elles ne sont pas vaccinées.
- *Vaccination recommandée*: les personnes concernées sont encouragées à se faire vacciner.
- *Vaccination facultative*: les autorités responsables doivent déterminer si les vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 peuvent être mis à disposition avec les informations utiles pour permettre de prendre de façon autonome une décision éclairée sans encourager les personnes concernées à se faire vacciner. Cela ne suppose pas nécessairement de fournir le vaccin gratuitement.
- *Non recommandée*.

On trouvera dans la section ci-après une synthèse des éléments d'appréciation réunis par le groupe de travail du SAGE, qui s'est intéressé aux vaccins déjà homologués en vue d'être utilisés pendant la période interpandémique et à plusieurs vaccins expérimentaux soumis pour homologation ou susceptibles d'être bientôt soumis pour homologation.

Le SAGE a noté que le pouvoir protecteur des vaccins anti-H5N1 homologués ou qui en sont au dernier stade de leur développement a été évalué d'après des données d'efficacité préclinique chez le furet et le singe et des données d'immunogénicité provenant d'essais cliniques chez l'homme. On a constaté que les vaccins protégeaient les furets contre le décès, la maladie et la réplication du virus dans le poumon (clades homologues et hétérologues de virus H5N1). Dans les essais cliniques, pour la plupart des vaccins, 2 doses sont nécessaires pour remplir les 3 critères⁴ définis par le Comité des spécialités pharmaceutiques de l'Agence européenne du médicament pour les vaccins contre la grippe saisonnière. Les vaccins inactivés associés à des adjuvants huile dans l'eau (MF59, AF03 et AS03) ont donné des résultats encourageants en ce qui concerne la réactivité croisée de formes vaccinales économes en antigènes entre des clades de H5N1 et pour amorcer une réponse immunitaire de manière effective.

Environ 18 000 personnes ont été vaccinées au moyen d'un des vaccins anti-H5N1, mais les données concernant chaque vaccin sont limitées. Le SAGE a également examiné les résultats préliminaires d'une étude de grande ampleur effectuée au Japon sur l'innocuité de 2 vaccins anti-H5N1 homologués. Les données sur l'innocuité ne révélaient pas de problème particulier, mais, compte tenu du nombre de participants, l'étude permettait seulement d'apprécier les manifestations post-vaccinales indésirables courantes et n'excluait pas les manifestations rares ou à long terme.

Le risque d'infection par le virus de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1 dans certains sous-groupes et dans la population générale dans les pays où le virus grippal H5N1 est enzootique a été étudié ainsi que les questions de rapport coût-avantage et d'éthique. On a tenté de faire une analyse similaire du risque d'in-

⁴ *Notes on harmonisation of requirements for influenza vaccine*, (CPMP/BWP/214/96). London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997 (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>; accessed May 2009).

⁴ *Notes on harmonisation of requirements for influenza vaccine*, (CPMP/BWP/214/96). London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997 (disponible sur <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/021496en.pdf>; consulté en mai 2009).

infection, although many unknowns make this exercise difficult. Indeed, no information is available on the likelihood of the occurrence of an H5N1 pandemic nor on the severity of such a pandemic.

Current and future pandemic vaccine production capacity was reviewed. It appears that, in the most likely scenario, manufacturers could produce 2.5 billion doses of pandemic vaccine in the 12 months following receipt of the production strain. Based on this estimate, it would require 4 years to satisfy global demand. The 12-month production capacity is expected to rise to >5 billion doses during the next 5 years, with a resulting time to meet global demand reduced to 2½ years in the most probable scenario.

The following section and *Table 1* summarize SAGE's recommendations.

Vaccination with licensed H5N1 vaccine is *strongly recommended* for laboratory workers involved in the following activities: large-scale production or manipulation of HPAI H5N1 viruses, working with these viruses over a long period, working with HPAI H5N1 viruses that are resistant to licensed antiviral compounds, or

infection par le virus H5N1 pandémique, mais de nombreuses inconnues rendent l'exercice difficile. A vrai dire, on ne dispose d'aucune information sur les chances de survenue d'une pandémie de grippe H5N1 ni sur la gravité d'une telle pandémie.

Le point a été fait sur la capacité de production de vaccin anti-pandémie aujourd'hui et dans les années à venir. Il apparaît que, selon toute probabilité, les fabricants pourraient produire 2,5 milliards de doses de vaccins anti-pandémie dans un délai de 12 mois après avoir reçu la souche de production. Selon ce chiffre, il faudrait 4 ans pour satisfaire la demande mondiale. La capacité de production sur 12 mois devrait dépasser 5 milliards de doses au cours des 5 prochaines années, ce qui, selon toute vraisemblance, permettrait de satisfaire la demande mondiale en 2 ans et demi.

La section ci-après et le *Tableau 1* récapitulent les recommandations du SAGE.

La vaccination au moyen du vaccin anti-H5N1 homologué est *vivement recommandée* pour le personnel de laboratoire qui produit à grande échelle ou manipule des virus de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1, travaille sur ces virus pendant une période prolongée, travaille sur des virus de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1 qui résistent aux composés antiviraux homolo-

Table 1 **Summary of recommendations by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization on the use of licensed human H5N1 influenza vaccines in the interpandemic (phase 3) period, April 2009**

Tableau 1 **Récapitulation des recommandations du Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination concernant l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période interpandémique (phase 3), avril 2009**

| Population group – Groupe de population | Strongly recommended – Vaccination vivement recommandée | Recommended – Vaccination recommandée | May be made available – Vaccination facultative | Not recommended – Vaccination non recommandée |
|---|--|--|---|---|
| Laboratory workers – Personnel de laboratoire | ✓ (limited higher risk groups) – (groupes à risque limités) | | ✓ (others) – (autres) | |
| First responders, avian outbreaks – Premiers intervenants, flambées de grippe aviaire | | ✓ | | |
| Persons potentially in contact with highly pathogenic avian influenza virus – Personnes pouvant se trouver au contact de virus de la grippe aviaire hautement pathogène | | | ✓ | |
| Essential workers (excluding health-care workers) in enzootic areas – Personnel essentiel (autre que les agents de santé) dans les zones d'enzootie | | | | ✓ |
| Health-care workers, enzootic areas – Agents de santé, zones d'enzootie | | ✓ (designated referral facilities) – (centres spécialisés désignés) | ✓ (others) – (autres) | |
| Essential workers, non-enzootic areas – Personnel essentiel, zones où le virus n'est pas enzootique | | | | ✓ |
| General global population – Population générale de l'ensemble du monde | | | | ✓ |

✓ = recommended by SAGE. – recommandée par le SAGE

working with viruses with the potential for increased transmissibility in mammalian species.

For laboratory personnel working with H5N1 viruses but not involved in the activities described above, the risks and benefits associated with H5N1 vaccination should be evaluated before it is made available, and affected staff should be involved in decision-making regarding whether to be vaccinated.

Depending on the local risk of exposure and the nature of possible clinical exposure, vaccination is *recommended* for workers involved in the front-line response to possible H5N1 outbreaks in animals or humans.

The risk for people who may potentially come into contact with infected animals (for example, poultry farmers) cannot be quantified based on available information, although the risk has been evaluated as being lower than that for laboratory workers and first responders. H5N1 vaccination cannot, therefore, be recommended at present, but vaccine may be made available to people who have contact with poultry and who are in areas where there is a confirmed active outbreak, depending on the level of enzooticity, risk of exposure and effectiveness of other prevention measures in place. Currently, this does not involve large population groups, and careful risk assessment should be undertaken before vaccine is made available.

To date, there are no data indicating that the risk of infection from avian H5N1 influenza viruses for essential workers (that is, key workers in critical infrastructure sectors) outside of health-care workers, is higher than for other members of the population. Therefore, the evidence is insufficient to propose that H5N1 influenza vaccine should be made available to general essential workers during the interpandemic period in areas where HPAI virus is enzootic. In contrast, vaccination is recommended for health-care workers who evaluate and manage patients with suspected or confirmed H5N1 infection in designated outpatient or inpatient referral facilities. These health-care workers may be at a higher risk of infection than other health-care workers, especially if a virus with increased potential for human-to-human transmission emerges. Based on risk assessments made in specific geographical areas, licensed H5N1 vaccines may also be made available to other health-care workers in countries where avian H5N1 viruses are enzootic and where human cases continue to emerge and pose a threat of exposure to health-care workers. This includes health-care workers at a large number of primary health-care facilities where patients with suspected H5N1 infection may first present for treatment.

In countries affected by HPAI H5N1 influenza, the risk of infection in the general population remains very low. Since one cannot exclude a risk, albeit low, of vaccine-related serious adverse events, and at the present low level of risk of infection, H5N1 vaccination is not recommended to immunize the general population against infection with HPAI H5N1 virus.

gués ou sur des virus susceptibles de se transmettre plus facilement chez des espèces mammifères.

Pour le personnel de laboratoire qui travaille sur des virus H5N1 mais n'effectue pas les tâches ci-dessus, les risques et les avantages de la vaccination anti-H5N1 doivent être pesés avant qu'elle ne soit mise en place et le personnel concerné doit participer à la prise de décisions concernant l'opportunité de la vaccination.

Suivant le risque d'exposition au plan local et la nature d'une éventuelle exposition clinique, la vaccination est *recommandée* pour les agents de santé qui sont aux avant-postes de l'intervention en cas de flambée de grippe H5N1 chez l'animal ou chez l'homme.

Le risque auquel sont exposées les personnes qui peuvent se trouver au contact d'animaux contaminés (les éleveurs de volailles, par exemple) ne peut pas être quantifié d'après les informations disponibles, mais il est jugé plus faible que pour le personnel de laboratoire et les premiers intervenants. La vaccination anti-H5N1 ne leur est donc pas recommandée pour le moment mais le vaccin peut être mis à la disposition des personnes qui ont des contacts avec des volailles ou qui se trouvent dans des zones où sévit une flambée épidémique confirmée, selon le niveau enzootique, le risque d'exposition et l'efficacité des autres mesures de prévention en place. Actuellement, cela ne concerne pas de groupes de population importants et il convient d'évaluer le risque avec soin avant de mettre le vaccin à disposition.

Jusqu'à présent, aucune donnée n'indique que le risque d'infection par les virus de la grippe aviaire H5N1 est plus important pour le personnel essentiel (personnel indispensable dans les secteurs infrastructurels clés) autre que les agents de santé que pour d'autres membres de la population. Les éléments d'appréciation sont donc insuffisants pour proposer de mettre le vaccin anti-H5N1 à la disposition du personnel essentiel pendant la période interpandémique dans les zones où le virus de la grippe aviaire hautement pathogène est enzootique. En revanche, la vaccination est *recommandée* pour les agents de santé qui examinent et soignent les malades dont on soupçonne ou dont il est confirmé qu'ils sont porteurs du virus H5N1 dans des services ambulatoires ou des services hospitaliers spécialisés. Ce personnel peut être plus exposé au risque de contamination que d'autres agents de santé, surtout si apparaît un virus plus susceptible de se transmettre d'homme à homme. Si l'on se fonde sur les évaluations du risque faites dans des zones géographiques données, les vaccins anti-H5N1 homologués peuvent aussi être mis à la disposition d'autres agents de santé dans les pays où les virus aviaires H5N1 sont enzootiques et où des cas humains continuent à se produire et représentent une menace pour le personnel soignant. Cela concerne le personnel d'un grand nombre de centres de soins de santé primaires qui peuvent venir consulter en premier lieu les personnes éventuellement atteintes d'une infection à virus H5N1.

Dans les pays touchés par la grippe aviaire hautement pathogène H5N1, le risque d'infection dans la population générale demeure minime. Comme on ne peut pas exclure le risque de manifestations post-vaccinales indésirables graves, même s'il est peu important, et que le risque d'infection est actuellement faible, la vaccination anti-H5N1 n'est pas recommandée pour immuniser la population générale contre l'infection par le virus de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1.

Likewise, there is insufficient scientific evidence to recommend the use of licensed human H5N1 influenza vaccines, or to propose that such vaccines be made available, in the interpandemic period for essential personnel or for the general global population, either to prime them or immunize them against infection with a potential pandemic H5N1 virus.

Holders of licensed H5N1 vaccine stockpiles are encouraged to gain experience with H5N1 vaccine utilization by performing further studies on safety, immunogenicity, cross-reactivity, priming potential and duration of immunity in order to inform public health policies. Such experience could be acquired through pilot projects, clinical studies and/or the limited vaccination of incrementally increasing numbers of people, particularly those who may be at increased risk (for example, people potentially in contact with infected poultry) or those who would be at increased risk in the event of a pandemic (for example, health-care workers). Additional knowledge could also be acquired through pilot projects and/or clinical studies in special population groups (for example, children, older people, people who are immunosuppressed and individuals with specific health conditions). In vitro studies, followed by clinical studies, should also be done to determine the actual shelf-life of various H5N1 vaccines.

The results of the above projects and studies should be shared promptly with WHO and the international community to permit reconsideration, if and when appropriate, of current recommendations. It will also be important to establish post-licensure or post-marketing surveillance procedures to collect long-term safety data for ongoing risk-benefit analyses. In addition, the use of stockpiled vaccines before they reach their expiry date may be considered for specific indications identified above for which vaccination during the interpandemic period either is recommended or strongly recommended. Such limited utilization, in addition to the above-mentioned pilot projects and clinical studies, is unlikely to deplete substantial current and planned stockpiles for use during a pandemic.

There is no evidence to recommend a change in the size of WHO's international stockpile as previously recommended by SAGE: 50 million doses to complement rapid containment operations in the event of human-to-human transmission of H5N1 and 100 million doses for equitable distribution to low-income and middle-income countries to help maintain the services considered most essential.

Following its deliberations and endorsement of these recommendations, SAGE tasked the working group to report in October 2009 on the results of cost-effectiveness studies recently initiated, on possible approaches that countries might consider to evaluate risk of infection in people who may potentially come into contact with infected animals in enzootic areas, as well as on potential avenues for low-income and middle-income countries to procure vaccine doses that they may decide to make available to specific population groups in enzootic areas during the current (phase 3) interpandemic period. ■

De même, les éléments scientifiques sont insuffisants pour recommander l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 ou pour proposer de mettre ces vaccins à la disposition du personnel essentiel ou de la population générale de l'ensemble du monde pendant la période interpandémique soit pour amorcer une réponse immunitaire, soit pour les immuniser complètement contre l'infection par un virus H5N1 susceptible de donner lieu à une pandémie.

Les détenteurs de stocks de vaccins anti-H5N1 homologués sont encouragés à réunir des données utiles sur l'utilisation de ces vaccins en faisant d'autres études sur leur innocuité, leur immunogénicité, la réactivité croisée, les possibilités d'amorcer une réponse immunitaire et la durée de l'immunité qui serviront de base aux politiques de santé publique. Ils pourraient effectuer des projets pilotes et des études cliniques et/ou procéder à la vaccination limitée d'un nombre de plus en plus grand de sujets, en particulier ceux qui peuvent être exposés à un risque accru (par exemple, les personnes pouvant se trouver au contact de volailles contaminées) ou ceux qui seraient exposés à un risque accru en cas de pandémie (par exemple, les agents de santé). Des projets pilotes et/ou des études cliniques dans des groupes de population particuliers (enfants, personnes âgées, sujets immunodéprimés et sujets atteints d'affections particulières, par exemple) pourraient fournir des renseignements supplémentaires. Il faudrait aussi réaliser des études in vitro, suivies d'études cliniques, pour déterminer la durée de conservation réelle des différents vaccins anti-H5N1.

Les résultats de ces projets et études devraient être communiqués rapidement à l'OMS et à la communauté internationale afin de revoir, si nécessaire, les recommandations actuelles. Il importerait également d'instaurer des méthodes de surveillance post-homologation ou post-commercialisation pour rassembler des données sur l'innocuité à long terme qui permettraient de poursuivre les analyses risque-avantage. En outre, on peut envisager d'utiliser les vaccins stockés avant qu'ils ne soient périmés pour les cas indiqués ci-dessus où la vaccination est recommandée ou vivement recommandée pendant la période interpandémique. Il est peu probable que cette utilisation limitée, conjuguée aux projets pilotes et études cliniques mentionnés plus haut, diminue les stocks importants déjà constitués ou qu'il est prévu de constituer pour parer à une pandémie.

Il n'y a pas lieu de recommander de modifier la taille du stock international de l'OMS préconisée par le SAGE: 50 millions de doses pour compléter les opérations d'endigement rapide en cas de transmission interhumaine du H5N1 et 100 millions de doses destinées à être distribuées équitablement aux pays à revenu faible ou moyen pour les aider à assurer les services considérés comme indispensables.

Après avoir délibéré et approuvé ces recommandations, le SAGE a chargé un groupe de travail de présenter un rapport en octobre 2009 sur les résultats des études coût-efficacité entreprises récemment, sur les méthodes que les pays pourraient employer pour évaluer le risque d'infection chez les personnes pouvant se trouver au contact d'animaux contaminés dans les zones d'enzootie, et sur les moyens par lesquels les pays à revenu faible ou moyen peuvent se procurer des doses de vaccin qu'ils décideront peut-être de mettre à la disposition de groupes de population déterminés dans les zones d'enzootie pendant la période interpandémique actuelle (phase 3). ■