

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

13 AUGUST 2004, 79th YEAR / 13 AOÛT 2004, 79^e ANNÉE

No. 33, 2004, 79, 301–308

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

Contents

- 301 Human plague in 2002 and 2003
- 306 NISN Statement on antiviral resistance in influenza viruses
- 308 International health regulations

Sommaire

- 301 La peste humaine en 2002 et 2003
- 306 Déclaration du NISN concernant la résistance des virus grippaux aux antiviraux
- 308 Règlement sanitaire international

Human plague in 2002 and 2003

Introduction

Globally, the number of cases of human plague has remained stable from year to year and, in comparison with other infectious pathologies, can be considered weak. Nevertheless, human plague remains a public health problem worldwide. The number of cases officially notified to WHO, in accordance with the International Health Regulations, is considerably lower than the real number, for several reasons: the reluctance of certain endemic countries to declare cases, lack of diagnosis because the clinical presentation is not very specific and the means of laboratory confirmation are often absent.

The reemergence of human plague in Algeria in 2003, 50 years after its last occurrence, together with the probable discovery of a previously unknown natural focus, further demonstrates that the geographical distribution of natural foci is not immutable. Trading development, population displacement and deterioration in sanitary conditions in many large cities in developing countries contribute to the spread of infection. In particular, the capacity of the disease to evolve towards the pulmonary form, with strong lethality and high contagiousness, continue to justify the stigmatization of plague. Massive and brutal population displacements in war-torn areas identified as endemic can lead to fear of fatal and difficult-to-control outbreaks. WHO therefore remains vigilant. The Organization distributes a reference and a laboratory handbook for training in several languages. The Regional Office for South-East Asia distributes a practical guide, and the Regional Office for Africa organizes an inter-country workshop on laboratory techniques.

The Institut Pasteur in Madagascar, a WHO collaborating centre for plague, has recently developed a rapid diagnostic test, which represents a major step forward in case management and surveillance. This test is able to reliably confirm a suspect case in 15 minutes, and is sufficiently simple and

La peste humaine en 2002 et 2003

Introduction

Le nombre de cas de peste humaine est resté stable d'une année à l'autre dans le monde et, comparativement aux autres pathologies infectieuses, peut être considéré comme faible. La peste humaine n'en demeure pas moins un problème de santé publique pour le monde entier. Le nombre de cas officiellement notifiés à l'OMS, conformément au Règlement sanitaire international, est considérablement inférieur au nombre réel, et ce pour plusieurs raisons: certains pays d'endémie sont peu enclins à déclarer des cas et la maladie n'est pas toujours diagnostiquée car le tableau clinique n'est pas très spécifique et les moyens de confirmation au laboratoire font souvent défaut.

La réémergence de la peste humaine en Algérie en 2003, 50 ans après le dernier cas, ainsi que la découverte probable d'un foyer naturel jusqu'ici inconnu démontrent à nouveau que la répartition géographique des foyers naturels n'est pas immuable. Le développement du commerce, le déplacement des populations et la dégradation des conditions d'hygiène dans de nombreuses grandes villes des pays en développement contribuent à la propagation de l'infection. En particulier, la capacité de la maladie à évoluer vers la forme pulmonaire, très contagieuse et à taux de létalité élevé, continue de justifier l'inquiétude profonde qu'inspire la maladie. Le déplacement brutal de populations très importantes dans des zones ravagées par la guerre où la peste est endémique peut susciter la crainte de flambées fatales difficiles à maîtriser. L'OMS reste donc vigilante. L'Organisation distribue un manuel de référence et de laboratoire pour la formation dans plusieurs langues. Le Bureau régional de l'Asie du Sud-Est distribue un guide pratique et le Bureau régional de l'Afrique organise un atelier inter pays sur les techniques de laboratoire.

L'Institut Pasteur de Madagascar, Centre collaborateur de l'OMS pour la peste, a récemment mis au point un diagnostic rapide qui représente un progrès important pour la prise en charge et la surveillance des cas. Ce test permet une confirmation fiable des cas suspects en 15 minutes et il est suffisamment facile à réaliser pour être utilisé

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

5.500 8.2004

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

robust for use in the field at peripheral level. Such a rapid test contributes to the reduction in the delay in diagnosis, allowing for early treatment – the only way to guarantee patient survival. The wide distribution of this simple means of confirmation could considerably modify the current epidemiological picture of plague. The test is already commonly utilized in Madagascar. WHO is currently evaluating it in the field in several other African countries.

The purpose of this article is to show the geographical distribution of cases of human plague reported to WHO, to highlight variations in the annual incidence during the 15-year period 1989–2003 and to describe some epidemiological features of the disease in those areas where such details were provided.

The total number of human plague cases reported to WHO in 2002 by 13 countries was 1925, of which 177 were fatal. In 2003, 9 countries reported 2118 cases including 182 deaths. These figures represent a decrease when compared with the annual average figures (2895 cases, 206 deaths) for the previous 10 years (1992–2001), when 28 956 cases with 2064 deaths were reported from 22 countries. During that decade, 80.3% of cases and 84.5% of deaths were reported from Africa.

In 2002 and 2003, global case fatality rates (CFRs) were 9.2% and 8.6% respectively, compared with 9.2% in 2000 and 6.6% in 2001, and an average of 7.1% per year in the previous decade (1992–2001).

Table 1 shows the global incidence and distribution by country of human plague from 1989 to 2003. During this 15-year period, 38 310 cases (2845 deaths) were recorded in 25 countries, with the highest number of human plague cases being notified in 1991 and the lowest number being reported in 1989. Cases of human plague were reported nearly every year from 8 countries: Democratic Republic of the Congo, Madagascar and the United Republic of Tanzania in Africa; Peru and the United States in the Americas; and China, Mongolia and Viet Nam in Asia. Since the early 1990s, an increased incidence of human plague has been observed, which was particularly apparent in Africa. The reasons for such a trend may be associated with both an actual increase in plague activity in its natural foci and an improvement of notification to WHO by Member countries. During the past decade, at least three geographical areas experienced outbreaks of human plague after silent periods of about 30–50 years (India – 1994, 2002; Indonesia – 1997; Algeria – 2003).

Africa

On the African continent, human plague was reported in 6 countries (Democratic Republic of the Congo, Madagascar, Malawi, Mozambique, Uganda and the United Republic of Tanzania) in 2002, amounting to a total of 1822 cases including 171 deaths, representing 94.6% and 96.6% of the corresponding world totals. In 2003, 5 countries (Algeria, Democratic Republic of the Congo, Madagascar, Mozambique and Uganda) reported 2091 cases of human plague with 180 deaths. These figures represent 98.7% and 98.9% of the corresponding world totals.

Algeria. An outbreak of human plague was notified for the first time in 50 years. In June 2003, 11 cases (1 death) occurred in the village of Kehailia, Tafraoui community, *Wilaya* (department) of Oran; 10 of the cases were laboratory confirmed. The age of patients ranged from 11 to 71 years. Investigations have been undertaken to identify and describe a possible natural focus, unknown so far in Algeria, as well as to identify the mechanism for spread of the disease in this area.

sur le terrain au niveau périphérique. Un test rapide de ce genre contribue à réduire le retard lié au diagnostic permettant un traitement précoce – seul moyen de garantir la survie du malade. La large diffusion de ce moyen de confirmation simple pourrait modifier sensiblement la situation épidémiologique actuelle de la peste. Le test est déjà couramment utilisé à Madagascar et l'OMS est en train de l'évaluer sur le terrain dans plusieurs autres pays africains.

Le présent article a pour objet d'illustrer la répartition géographique des cas de peste humaine notifiés à l'OMS, de souligner les variations de l'incidence annuelle observées au cours de la période de 15 ans allant de 1989 à 2003 et de décrire certaines caractéristiques épidémiologiques de la maladie dans les régions pour lesquelles ce type de précision a été fourni.

En 2002, le nombre total de cas de peste humaine notifiés à l'OMS par 13 pays a été de 1925 dont 177 mortels. En 2003, 9 pays ont notifié 2118 cas dont 182 mortels. Ces chiffres sont inférieurs à la moyenne annuelle (2895 cas et 206 décès) des 10 années précédentes (1992–2001), au cours desquelles 28 956 cas de peste provoquant 2064 décès ont été notifiés par 22 pays. Au cours de la décennie écoulée, 80,3% des cas et 84,5% des décès ont été enregistrés en Afrique.

En 2002 et 2003, les taux de létalité mondiaux ont été respectivement de 9,2 et 8,6% contre 9,2% en 2000 et 6,6% en 2001 et une moyenne annuelle de 7,1% par an au cours de la décennie précédente (1992–2001).

Le *Tableau 1* montre l'incidence mondiale et la répartition par pays de la peste humaine de 1989 à 2003. Au cours de cette période de 15 ans, on a enregistré 38 310 cas de peste (2845 décès) dans 25 pays, le nombre le plus élevé de cas ayant été notifié en 1991 et le plus faible en 1989. Huit pays ont notifié des cas de peste humaine presque chaque année: Madagascar, la République démocratique du Congo et la République-Unie de Tanzanie en Afrique; les Etats-Unis d'Amérique et le Pérou dans les Amériques, la Chine, la Mongolie et le Viet Nam en Asie. Depuis le début des années 90, on observe une augmentation de l'incidence de la peste humaine, la hausse étant particulièrement sensible en Afrique. Les raisons de cette tendance à la hausse peuvent être attribuées à la fois à une augmentation effective de la peste zoonotique dans ses foyers naturels et à l'amélioration de la notification à l'OMS par les pays Membres. Au cours de la dernière décennie, des flambées de peste humaine ont été observées dans trois zones géographiques au moins après des périodes muettes de l'ordre de 30 à 50 ans (Inde – 1994; 2002; Indonésie – 1997; Algérie – 2003).

Afrique

Sur le continent africain, la peste humaine a été signalée en 2002 à Madagascar, au Malawi, au Mozambique, en Ouganda, en République démocratique du Congo et en République-Unie de Tanzanie, ces 6 pays ayant notifié au total 1822 cas et 171 décès, ce qui représente 94,6% et 96,6% des totaux mondiaux correspondants. En 2003, 5 pays (Algérie, Madagascar, Mozambique, Ouganda et République démocratique du Congo) ont signalé 2091 cas de peste humaine et 180 décès, chiffres qui représentent 98,7% et 98,9% des totaux mondiaux correspondants.

Algérie. Une flambée de peste humaine a été notifiée pour la première fois en 50 ans. En juin 2003, 11 cas (1 décès) ont été enregistrés dans le même village de Kehalia – communauté de Tafraoui – dans la *Wilaya* (département) d'Oran; 10 cas ont été confirmés au laboratoire. Les patients étaient âgés de 11 à 71 ans. Des investigations ont été effectuées pour identifier et décrire un foyer naturel possible, inconnu jusqu'ici en Algérie ainsi que pour déterminer comment la maladie s'est propagée dans cette zone.

Democratic Republic of the Congo. In 2002, 798 cases of human plague were reported, of which 72 were fatal, and 1092 cases with 68 deaths in 2003. CFRs were 9.0% and 6.2% respectively. As in previous years, the major outbreaks occurred in the following rural health zones of the Ituri subregion: Logo (400 cases, 41 deaths in 2002 and 379 cases, 23 deaths in 2003); Rimba (113 cases, 8 deaths in 2002 and 43 cases, 5 deaths in 2003) and Rethy (284 cases, 23 deaths in 2002 and 610 cases, 38 deaths in 2003). Extension of the disease to the North was observed in 2003 when 59 cases (2 deaths) were recorded in Aru Health Zone. Sporadic cases were notified in Biringi and Nyarambe Health Zones.

Madagascar. A total of 658 cases (446 suspected) with 96 deaths was reported in 2003, and 933 cases (610 suspected) with 109 deaths in 2003. Most cases (93%) were bubonic, while 1.5% of patients developed pneumonic plague. The gender distribution (M/F) was 1.48, and the average age of patients was 15 years (range 0–72 years). The CFR was 14.6% in 2002 and 11.7% in 2003. During the 15-year period (1989–2003), human plague cases were notified every year, totalling 13 148 cases with 1131 deaths (45.5% and 49.2% of the corresponding totals for Africa).

Malawi. In 2002, 242 cases (1 fatal) were reported from a total of 26 villages in Nsanje district, Southern region. Most affected villages were located in Ndamera Traditional Authority (TA) area. Outbreaks of bubonic plague have occurred in Nsanje, particularly in Ndamera TA area since 1994; large outbreaks were notified in 1997 and 1999.

Mozambique. In 2002, 45 cases of human plague were reported, and 31 cases in 2003. No epidemiological details were provided. Previous outbreaks were recorded in Mutarara district (Tete province) and in Murumbala district (Zambezia province).

Uganda. In 2002, 60 cases (2 deaths) were reported, and 24 cases (2 deaths) in 2003. No epidemiological details were provided. Cases of human plague have been recorded previously in Nebbi district, Western region, a known endemic area.

United Republic of Tanzania. Only 19 cases of human plague were notified in 2002 (no deaths). No epidemiological details were provided. Since the early 1980s, human plague has been recorded every year in the Tanga region, Lushoto district. During the 15-year period (1989–2003), 5249 cases and 335 deaths were reported (18.2% and 14.6% of the corresponding totals for Africa).

Americas

In the Americas, 2 countries (Peru and the United States) reported 4 cases of human plague in 2002. In 2003, no cases were reported in Peru; 1 case was reported in the United States. All patients recovered.

Peru. In 2002, 2 cases of bubonic plague (no deaths) were recorded in Cajamarca department. The cases, a woman aged 24 years and a boy aged 1.5 years were notified in Jaen province in January and February respectively. During the 15-year period (1989–2003), human plague cases were recorded almost every year, totalling 1380 cases and 60 deaths (84.3% and 17.9% of the corresponding totals for the Americas).

United States. In 2002, 2 human plague cases were reported in November in New Mexico state, both in Santa Fe county. The patients (a man aged 53 years and a woman aged 47 years) were diagnosed with bubonic form and recovered. Only 1 case of bubonic plague (a 70 year-old man) was recorded in June 2003 in New Mexico state, Torrance county.

République démocratique du Congo. En 2002, 798 cas de peste humaine ont été notifiés dont 53 mortels et en 2003, 1092 cas dont 68 mortels, le taux de létalité étant respectivement de 9,0% et de 6,2%. Comme les années précédentes, les principales flambées ont touché les zones sanitaires rurales ci-après de la sous-région d'Ituri: Logo (400 cas et 41 décès en 2002; 379 cas et 23 décès en 2003); Rimba (113 cas et 8 décès en 2002; 43 cas et 5 décès en 2003 et Rethy (284 cas et 23 décès en 2002; 610 cas et 38 décès en 2003). On a observé une extension de la maladie vers le nord en 2003, 59 cas (2 décès) ayant été enregistrés dans la zone sanitaire d'Aru. Des cas sporadiques ont été notifiés dans les zones sanitaires de Biringi et de Nyarambe.

Madagascar. Au total, 658 cas (446 cas suspects) dont 96 mortels ont été notifiés en 2003 et 933 cas (610 présumés) dont 109 mortels en 2003. Il s'agissait pour la plupart d'entre eux (93%) de cas de peste bubonique, tandis que 1,5% des malades ont présenté une peste pneumonique. La répartition selon le sexe (H/F) était de 1,48 et l'âge moyen des patients de 15 ans (fourchette de 0 à 72 ans). Le taux de létalité a été de 14,6% en 2002 et de 11,7% en 2003. En 15 ans (1989–2003), des cas de peste humaine ont été enregistrés chaque année, soit au total 13 148 cas et 1131 décès (45,5% et 49,2% des totaux correspondants pour l'Afrique).

Malawi. En 2002, 242 cas (dont 1 mortel) ont été signalés dans 26 villages au total du district de Nsanje, région méridionale. La plupart des villages touchés sont situées dans la zone de l'autorité traditionnelle de Ndamera. Des flambées de peste bubonique ont été enregistrées à Nsanje, en particulier dans la zone de l'autorité traditionnelle de Ndamera depuis 1994; d'importantes flambées ont été notifiées en 1997 et 1999.

Mozambique. Le nombre de cas de peste humaine signalés a été de 45 en 2002 et de 31 en 2003. Aucune précision épidémiologique n'a été fournie. Les flambées précédentes ont été enregistrées dans le district de Mutarara (province de Tete) et dans le district de Murumbala (province de Zambezia).

Ouganda. Le nombre de cas enregistrés a atteint 60 (dont 2 décès) en 2002 et 24 (dont 2 décès) en 2003. Aucune précision épidémiologique n'a été fournie. Des cas de peste humaine ont été enregistrés précédemment dans le district de Nebbi, région occidentale, connue pour être une zone d'endémie.

République-Unie de Tanzanie. Seuls 19 cas de peste humaine ont été notifiés en 2002 (aucun décès). Aucune précision épidémiologique n'a été fournie. Depuis le début des années 80, la peste humaine a été enregistrée chaque année dans la région de Tanga, district de Lushoto. En 15 ans (1989–2003), 5249 cas et 335 décès (18,2% et 14,6% des totaux correspondants pour l'Afrique) ont été enregistrés.

Amérique

Dans les Amériques, 2 pays (les Etats-Unis et le Pérou) ont notifié 4 cas de peste humaine en 2002, seuls les Etats-Unis ayant signalé 1 cas en 2003. Tous les malades ont guéri.

Pérou. En 2002, 2 cas de peste bubonique (aucun mortel) ont été enregistrés dans le département de Cajamarca. Les deux cas (une femme âgée de 24 ans et un garçon d'un an et demi) ont été notifiés dans la province de Jaen en janvier et en février. En 15 ans (1989–2003), des cas de peste humaine ont été enregistrés presque chaque année, soit au total 1380 cas et 60 décès (84,3% et 17,9% des totaux correspondants pour les Amériques).

Etats-Unis. En novembre 2002, 2 cas de peste humaine ont été signalés dans l'Etat du Nouveau-Mexique, tous deux dans le comté de Santa Fe. Les malades étaient un homme de 53 ans et une femme de 47 ans; une forme bubonique a été diagnostiquée et tous deux ont guéri. Un seul cas (peste bubonique) a été enregistré en juin 2003 chez un homme de 70 ans dans l'Etat du Nouveau-Mexique (comté de Torrance).

Asia

In 2002, 5 countries (China, India, Kazakhstan, Mongolia and Viet Nam) reported 99 human plague cases with 6 deaths, giving 5.1% and 3.4% of the corresponding world totals. In 2003, 3 countries (China, Kazakhstan and Mongolia) reported 26 cases of human plague (2 deaths), representing 1.2% and 1.1% of the corresponding world totals.

China. In 2002, 68 cases of human plague (no deaths) were reported, and 13 cases (1 fatal) in 2003. No epidemiological details were provided. During the 15-year period (1989–2003), human plague was notified almost every year, with a total number of 519 cases and 52 deaths (9.5% and 15.5% of the corresponding totals for Asia).

India. In February 2002, an outbreak of pneumonic plague (16 cases, 4 deaths) occurred in Hat Koti village, Shimla district, Himachal Pradesh state. The disease started after a person acquired the infection in the forest, which then spread to others through person-to-person contact. Human plague reemerged in India in 1994 after a silent period of about 30 years, when bubonic plague was reported from Mamla village, Beed district, Maharashtra state, and cases of pneumonic plague were reported from Surat town in Gujarat. No cases of human plague were notified in 2003.

Kazakhstan. In July 2002, 1 case of human plague was recorded in Aral region, Kyzylorda oblast. The patient recovered. In 2003, 3 cases (no deaths) were reported. This cluster was registered in Manghustau district, Tauchik settlement, and was associated with cutting and eating a sick camel.

Mongolia. In 2002, 6 cases of human plague with 2 deaths were reported, and 10 cases (1 fatal) in 2003. Human plague cases occurred in Bayankhongor, Gobi-Altai, Khvod and Zavkhan *aimaks* (districts), which are enzootic for plague. In September 2003, there was a cluster of 4 cases of pneumonic plague in Yaruu *somon*, Zavkhan *aimak*. All cases occurred in August–September, the period of plague epizootics among rodents and the hunting season. The major route of transmission of plague infection to humans is direct contact with sick marmots (*tarabagan*) while skinning and cutting them. During the 15-year period (1989–2003), human plague cases were recorded almost every year, amounting to 115 cases including 36 deaths (CFR 31.3%). Most patients had the bubonic form.

Viet Nam. In 2002, 8 cases of human plague (no deaths) were reported. These cases occurred in Dak Lak and Gia Lai provinces. All patients recovered. No cases of human plague were notified in 2003. ■

Asie

En 2002, 5 pays (la Chine, l'Inde, le Kazakhstan, la Mongolie et le Viet Nam) ont notifié 99 cas de peste et 6 décès (respectivement 5,1% et 3,4% des chiffres correspondants pour le total mondial). En 2003, 3 pays, (la Chine, le Kazakhstan et la Mongolie) ont rapporté 26 cas de peste humaine (dont 2 décès) représentant 1,2% et 1,1% des totaux mondiaux correspondants.

Chine. Soixante-huit cas de peste humaine (aucun mortel) ont été notifiés en 2002 et 13 cas (1 mortel) en 2003. Aucune précision épidémiologique n'a été fournie. En 15 ans (de 1989 à 2003), la peste humaine a été notifiée presque chaque année, soit au total 519 cas et 52 décès (9,5% et 15,5% des totaux correspondants pour l'Asie).

Inde. En février 2002, une flambée de peste pneumonique (16 cas, 4 décès) a touché le village de Hat Koti dans le district de Shimla (Etat d'Himachal Pradesh). La maladie s'est déclarée après qu'une personne a été contaminée dans la forêt; elle s'est ensuite propagée à d'autres par contact interhumain). La peste humaine est réapparue en Inde en 1994 après une période silencieuse d'une trentaine d'années lorsque la peste bubonique a été signalée dans le village de Mamla, district de Beed (Etat de Maharashtra) et des cas de peste pneumonique ont été signalés dans la ville de Surat au Gujarat). Aucun cas de peste humaine n'a été notifié en 2003.

Kazakhstan. En juillet 2002, 1 cas de peste humaine a été enregistré dans la région d'Aral, oblast de Kyzylorda. Le malade a guéri. En 2003, 3 cas (aucun mortel) ont été signalés. Ce groupe de cas a été enregistré dans le district de Manghustau, établissement de Tauchik, et a été associé au dépeçage d'un chameau malade et à la consommation de sa viande.

Mongolie. Six cas de peste humaine (dont 2 décès) ont été signalés en 2002 et 10 cas (dont 1 mortel) en 2003. Les cas de peste humaine ont touché les *aimaks* (districts) de Bayankhongor, Gobi Altai et Khvod et Zavkhan où la peste est enzootique. En septembre 2003, un groupe de 4 cas de peste pneumonique a été enregistré dans le *somon* de Yaruu (*aimak* de Zavkhan). Tous les cas ont été enregistrés en août-septembre, période des épizooties de peste chez les rongeurs qui coïncide avec la saison de la chasse. La transmission à l'homme s'opère principalement par contact direct avec des marmottes contaminées (*tarabagan*) lors du dépouillement et du dépeçage. En 15 ans (de 1989 à 2003), des cas de peste humaine ont été enregistrés presque chaque année, leur nombre total s'établissant à 115 (dont 36 mortels) (taux de létalité 31,3%). La plupart des malades étaient atteints de la forme bubonique.

Viet Nam. En 2002, 8 cas de peste humaine (aucun mortel) ont été signalés. Ces cas ont touché les provinces de Dak Lak et de Gia Lai. Tous les malades ont guéri. Aucun cas de peste humaine n'a été notifié en 2003. ■

Table 1. Human plague, number of cases¹ (and deaths) reported in the world, 1989–2003
Tableau 1. Peste humaine, nombre de cas¹ (et de décès) notifiés dans le monde, 1989–2003

	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Africa – Afrique															
Algeria – Algérie	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11
	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(1)
Botswana	103	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	(9)	(3)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
Democratic Republic of the Congo –															
République démocratique du Congo	1	—	289	390	636	82	582	—	—	95	90	371	509	798	1092
	(—)	(—)	(28)	(140)	(89)	(10)	(23)	(—)	(—)	(42)	(29)	(63)	(52)	(72)	(68)
Kenya	—	44	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	(—)	(8)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)

Table 1 (continued). – **Tableau 1** (suite)

	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Madagascar	170	226	137	198	147	126	1147	1629	2863	1473	1304	1333	804	658	933
.....	(41)	(55)	(30)	(26)	(23)	(15)	(26)	(109)	(176)	(115)	(132)	(113)	(66)	(96)	(109)
Malawi	—	—	—	—	—	9	—	—	582	—	74	—	—	242	—
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(11)	(—)	(4)	(—)	(—)	(1)	(—)
Mozambique	—	—	—	—	—	216	—	—	825	430	316	451	73	45	31
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(3)	(—)	(—)	(18)	(4)	(3)	(—)	(—)	(—)	(—)
Namibia	116	169	1092	458	42	4	—	—	—	—	131	—	—	—	—
.....	(—)	(10)	(45)	(13)	(1)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(11)	(—)	(—)	(—)	(—)
Uganda – Ouganda	—	—	—	—	167	—	—	—	—	49	—	202	319	60	24
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(18)	(—)	(—)	(—)	(—)	(16)	(—)	(50)	(42)	(2)	(2)
United Republic of Tanzania – République-Unie de Tanzanie	31	364	1293	16	18	444	831	947	504	286	420	74	2	19	—
.....	(4)	(32)	(60)	(2)	(—)	(50)	(74)	(64)	(28)	(3)	(15)	(1)	(2)	(—)	(—)
Zambia – Zambie	—	—	—	—	—	—	—	—	319	—	—	—	850	—	—
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(26)	(—)	(—)	(—)	(3)	(—)	(—)
Zimbabwe	—	—	—	—	—	392	—	—	8	8	9	—	—	—	—
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(28)	(—)	(—)	(2)	(2)	(2)	(—)	(—)	(—)	(—)
Total	421	873	2811	1062	1010	1273	2560	2576	5101	2341	2344	2431	2557	1822	2091
.....	(54)	(108)	(163)	(181)	(131)	(106)	(123)	(173)	(261)	(182)	(196)	(227)	(165)	(171)	(180)
Americas – Amériques															
Bolivia – Bolivie	—	10	—	—	—	—	—	26	1	—	—	—	—	—	—
.....	(—)	(2)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(4)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	—	—
Brazil – Brésil	26	18	10	25	—	4	9	1	—	4	6	2	—	(—)	(—)
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
Ecuador – Equateur	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14	—	—	—	—	—
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(14)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
Peru – Pérou	—	18	—	120	611	420	97	23	39	1	22	17	10	2	—
.....	(—)	(4)	(—)	(4)	(31)	(19)	(2)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
United States of America – Etats-Unis d'Amérique ...	4	2	11	13	10	14	9	5	4	9	9	6	2	2	1
.....	(—)	(—)	(—)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(—)	(1)	(—)	(—)	(—)	(—)
Total	30	48	21	158	621	438	115	55	44	28	37	25	12	4	1
.....	(—)	(6)	(—)	(6)	(32)	(21)	(3)	(6)	(1)	(14)	(1)	(—)	(—)	(—)	(—)
Asia – Asie															
China – Chine	10	75	29	35	13	7	8	98	43	...	16	25	79	68	13
.....	(6)	(2)	(11)	(6)	(1)	(4)	(—)	(7)	(—)	...	(5)	(2)	(7)	—	(1)
India – Inde	—	—	—	—	—	876	—	—	—	—	—	—	—	16	(—)
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(54)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(4)	(—)
Indonesia – Indonésie	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—	—	—	—	—	—
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
Kazakhstan	2	4	1	—	3	—	—	—	1	—	7	—	2	1	3
.....	(1)	(2)	(—)	(—)	(1)	—	(—)	(—)	(—)	(—)	(2)	(—)	(1)	(—)	(—)
Lao People's Democratic Republic – République Démocratique Populaire lao	7	3	—	—	—	—	—	—	—
.....	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
Mongolia – Mongolie	5	15	3	12	21	—	1	6	4	10	4	10	8	6	10
.....	(3)	(3)	...	(4)	(7)	(—)	(1)	(—)	(2)	(6)	(2)	(3)	(2)	(2)	1

Table 1 (continued). – **Tableau 1** (suite)

	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Myanmar	34 (2)	6 (—)	100 (1)	528 (3)	87 (...)	6 (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)
Viet Nam	374 (37)	405 (20)	94 (3)	437 (17)	481 (19)	339 (27)	170 (10)	279 (19)	220 (10)	85 (7)	195 (6)	22 ...	13 ...	8 (—)	— (—)
Total	425 (49)	505 (27)	227 (15)	1012 (30)	605 (28)	1228 (85)	186 (11)	386 (26)	274 (12)	95 (13)	222 (15)	57 (5)	102 (10)	99 (6)	26 (2)
World Total –	876	1426	3059	2232	2236	2939	2861	3017	5419	2464	2603	2513	2671	1925	2118
Total mondial	(103)	(141)	(178)	(217)	(191)	(212)	(137)	(205)	(274)	(209)	(212)	(232)	(175)	(177)	(182)

¹ Includes suspect cases. – Comprend les cas suspects.
... Figures not available. – Chiffres non disponibles.

— No cases reported. – Aucun cas notifié.
(—) No deaths reported. – Aucun décès notifié.

NISN Statement on antiviral resistance in influenza viruses¹

Background

Given the recent occurrence of human cases of avian influenza, many countries are more urgently developing and implementing plans for pandemic preparedness, including provision for stockpiling of antiviral agents. In addition, recent press reports (1) have raised concerns that the frequency of antiviral resistance due to neuraminidase (NA) mutations might be higher than previously observed (2) when the NA inhibitor oseltamivir (Tamiflu™) is used for treatment of influenza in infants and young children. Details of the relevant studies are not yet available, and the possible clinical or epidemiological implications are unknown. Consequently, members of the Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network (NISN), which was established in 1999 to conduct surveillance for and address the regulatory and public health concerns of antiviral resistance in influenza viruses (3), present this summary of available data relevant to the emergence and potential clinical importance of antiviral resistance to the NA inhibitors (oseltamivir, zanamivir) and M2 ion channel inhibitors (amantadine, rimantadine). These points need to be considered in the context of the documented prophylactic efficacy and therapeutic value of NA inhibitors in reducing influenza-associated complications and hospitalizations (4–6).

The principal concerns about emergence of antiviral resistance are loss of drug efficacy, spread of resistant variants and possible increased virulence or transmissibility of resistant variants. Currently, the NISN considers that the fol-

Déclaration du NISN concernant la résistance des virus grippaux aux antiviraux¹

Généralités

En raison de la survenue récente de cas humains de grippe aviaire, un grand nombre de pays ont entrepris d'élaborer et de mettre en oeuvre de toute urgence des plans de préparation à une pandémie, y compris la constitution de stocks d'antiviraux. Certains articles de la presse (1) ont aussi fait état d'inquiétudes sur la fréquence de la résistance aux antiviraux due à des mutations de la neuraminidase (NA) qui pourrait être supérieure à celle qui a été observée (2) quand on utilise l'oseltamivir (Tamiflu), un inhibiteur de la neuraminidase pour le traitement de la grippe chez le nourrisson et le jeune enfant. Les détails des études concernées ne sont pas encore disponibles et les éventuelles conséquences cliniques ou épidémiologiques sont inconnues. C'est pourquoi les membres du NISN (Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network), créé en 1999 pour surveiller la résistance des virus grippaux aux antiviraux et répondre aux préoccupations de la réglementation et de la santé publique (3) résumant ci-dessus les données disponibles sur l'apparition et l'importance clinique potentielle d'une résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, zanamivir) et aux inhibiteurs de la protéine M2 qui sert de canal ionique (amantadine, rimantadine). Ces observations doivent être replacées dans le contexte des effets prophylactiques et thérapeutiques documentés des inhibiteurs de la neuraminidase dans la réduction des complications et des hospitalisations associées à la grippe (4–6).

L'apparition d'une résistance aux antiviraux soulève trois préoccupations: disparition de l'efficacité thérapeutique, propagation des variants résistants et augmentation éventuelle de la virulence et de la transmissibilité des variants résistants. Actuellement, le groupe

¹ On behalf of the Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network (NISN). All members have reviewed this statement and agreed to its content. Current NISN members come from: Université Claude Bernard, Lyon, France; WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, Melbourne, Australia; WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, National Institute for Medical Research, Mill Hill, London, UK; University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, USA; WHO Collaborating Center for Surveillance, Epidemiology and Control of Influenza, Influenza Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA; Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM; CSIRO Health Sciences and Nutrition, Parkville, Australia; University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, MI, USA; Who Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan; St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA; and the Health Protection Agency, Colindale, London, UK.

¹ Communiqué par le NISN (Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network ou Réseau international de surveillance de la sensibilité aux inhibiteurs de NA). Tous les membres du réseau ont passé cette déclaration en revue et approuvent son contenu. Membres actuels du NISN: Université Claude Bernard, Lyon, France; Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la grippe, Melbourne, Australie; Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la grippe, National Institute for Medical Research, Mill Hill, Londres, Royaume-Uni; University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, Etats-Unis; WHO Collaborating Centre for Surveillance, Epidemiology and Control of Influenza, Influenza Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Etats-Unis; Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, USA; CSIRO Health Sciences and Nutrition, Parkville, Australie; University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, MI, Etats-Unis; Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur la grippe, Institut national des Maladies infectieuses, Tokyo, Japon; St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, Etats-Unis; (Coprésident), Health Protection Agency, Colindale, Londres, Royaume-Uni.

lowing conclusions can be drawn about antiviral resistance to NA and M2 inhibitors.

1. Pandemic and epidemic influenza A viruses may show primary resistance to M2 inhibitors, whereas it is highly unlikely that a pandemic or epidemic strain would show primary resistance to NA inhibitors because of their documented activity against all subtypes. In NISN surveillance studies, no *de novo* resistance to NA inhibitors was found in more than 1000 clinical isolates collected before the introduction of zanamivir and oseltamivir into clinical use (7), and only 3 of 2691 post-licensure isolates (~0.1%) collected through the WHO Influenza Surveillance Network during the influenza seasons from 1999 to 2002 have shown resistance mutations. Conversely, primary M2 inhibitor resistance has been documented in a small portion of unselected clinical isolates (~1-2%) (8) and in all recent (2003 and 2004) human isolates of avian influenza A(H5N1) viruses and many avian A(H5N1) isolates from Asia (9-10). Additionally, certain swine influenza viruses causing sporadic human infections are resistant to M2 inhibitors.
2. M2 inhibitor resistance confers resistance to drugs in this class (e.g. rimantadine is ineffective against amantadine-resistant viruses), whereas NA inhibitor resistance patterns vary with drug and virus type/subtype (e.g. zanamivir retains activity for some oseltamivir-resistant strains) (3). M2 and NA inhibitors retain activity against variants resistant to the other class of drugs, although dual resistance has been documented rarely in immunocompromised hosts. Consequently, NA inhibitors can be used for treatment and prevention of M2 inhibitor resistant virus infections and vice versa; zanamivir should be active in infections due to some but not all oseltamivir-resistant viruses.
3. The frequency of resistance emergence during therapy is substantially higher with M2 inhibitors than NA inhibitors and, for both classes, is higher in children than adults. Depending on the detection method, M2 inhibitor resistant variants emerge in about 30% of treated persons (11) and in up to 80% of treated children (12). No resistant virus has been isolated from immunocompetent persons given zanamivir. With oseltamivir treatment, the frequency of post-treatment viruses showing NA resistance was about 10-fold higher in children (~4%) than in adults (~0.4%) (13). This finding suggests that a higher frequency of antiviral resistance emergence would be expected in treatment of pandemic compared with inter-pandemic influenza.
4. No transmission of NA inhibitor-resistant viruses in humans has been documented to date, and the risk of transmission appears much lower than with M2 inhibitor-resistant variants. The latter are readily transmissible from person-to-person, may cause failures of drug prophylaxis in close contacts and be associated with institutional outbreaks of influenza (11, 14). M2 inhibitors are therefore more likely than NA inhibitors to be associated with clinically and epidemiologically important drug resistance in influenza A viruses.
5. Unlike M2 inhibitors, NA inhibitors have been shown to reduce complications associated with influenza infection in prospective, controlled clinical trials (4-6).

du NISN estime possible de tirer les conclusions suivantes concernant la résistance des virus aux inhibiteurs de NA et de M2.

1. Les virus grippaux A pandémiques et épidémiques pourraient montrer une résistance primaire aux inhibiteurs de M2, alors qu'il est fortement improbable qu'une souche pandémique ou épidémique puisse avoir une résistance primaire aux inhibiteurs de NA, leur activité vis-à-vis de tous les sous-types ayant été documentée. Dans les études de surveillance menées par le NISN, aucune résistance *de novo* aux inhibiteurs de NA n'a été observée sur plus de 1000 isolements cliniques recueillis avant l'introduction du zanamivir et de l'oséltamivir en pratique clinique (7), et 3 seulement des 2691 isolements (soit ~0,1%) recueillis par le réseau OMS de surveillance de la grippe au cours des saisons grippales de 1999 à 2002 après la mise sur le marché ont montré des mutations induisant une résistance. En revanche, une résistance primaire aux inhibiteurs de M2 a été mise en évidence chez un petit nombre d'isolements cliniques non sélectionnés (~1-2%) (8) ainsi que chez tous les isolements humains récents (2003 et 2004) de virus grippal aviaire A(H5N1) obtenus chez l'homme et chez un grand nombre d'isolements aviaires de virus A(H5N1) obtenus en Asie (9-10). En outre, certains virus grippaux porcins responsables d'infections humaines sporadiques sont résistants aux inhibiteurs de M2.
2. La résistance aux inhibiteurs de M2 confère une résistance aux médicaments de la même famille thérapeutique (la rimantadine est inefficace contre les virus résistants à l'amantadine), alors que le profil de résistance aux inhibiteurs de NA varie avec le médicament et le type/le sous-type de virus (le zanamivir conserve son activité vis-à-vis de certaines souches résistantes à l'oséltamivir (3). Les inhibiteurs de M2 et de NA conservent leur activité vis-à-vis des variants résistants à d'autres familles thérapeutiques, même si une résistance a été rarement documentée chez des sujets immunodéprimés. Par conséquent, les inhibiteurs de NA peuvent être utilisés à titre préventif et thérapeutique dans les infections à virus résistants aux inhibiteurs de M2, et vice versa; le zanamivir devrait être actif dans les infections dues à certains virus, non à tous, résistants à l'oséltamivir.
3. La fréquence de l'apparition d'une résistance au cours du traitement est nettement plus élevée avec les inhibiteurs de M2 qu'avec les inhibiteurs de NA, et pour les deux classes thérapeutiques, plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. Suivant la méthode de détection utilisée, les variants résistants aux inhibiteurs de M2 apparaissent chez environ 30% des personnes traitées (11) et chez jusqu'à 80% des enfants traités (12). Aucun virus résistant n'a été isolé chez des personnes immunocompétentes traitées par le zanamivir. Concernant l'oséltamivir, on observe après traitement environ dix fois plus de virus ayant une résistance aux inhibiteurs de la NA chez l'enfant (~4%) que chez l'adulte (~0,4%) (13). Cette observation laisse présumer que le traitement en cas de grippe pandémique entraînerait une apparition plus fréquente de la résistance aux antiviraux que le traitement de la grippe inter-pandémique.
4. Aucun cas de transmission de virus résistants aux inhibiteurs de NA n'a été jusqu'ici documenté chez l'homme, et le risque de transmission apparaît bien plus faible qu'avec les variants résistants aux inhibiteurs de M2. Ces derniers sont facilement transmissibles d'une personne à l'autre, peuvent être à l'origine d'un échec de la prophylaxie chez les proches, et être associés à des flambées grippales en institution (11, 14). Plus que les inhibiteurs de NA, les inhibiteurs de M2 risquent d'être associés aux plans clinique et épidémiologique à une pharmacorésistance importante des virus grippaux A.
5. Contrairement aux inhibiteurs de M2, les inhibiteurs de NA ont montré qu'ils diminuaient les complications associées à l'infection grippale dans des essais cliniques contrôlés prospectifs

Based on available data regarding resistance and therapeutic efficacy, NA inhibitors would be the preferred agents for treatment of influenza in both inter-pandemic and pandemic influenza (14). M2 inhibitors remain valuable agents for prophylaxis of influenza A illness, provided that the index case has not been treated and that the circulating strain is known to be susceptible.

6. Antiviral resistance emergence during treatment may be associated with prolongation of viral replication and, sometimes, illness, particularly in immunocompromised hosts. In immunocompetent persons, recovery is largely unaffected. No data to date suggest that NA or M2 inhibitor resistance is associated with worsened viral virulence, atypical influenza or enhanced transmissibility. In general, NA mutations are associated with reduced infectivity, replication and pathogenicity in animal models of influenza (3, 15-17).
 7. Initial infection by an M2 inhibitor-resistant virus causes loss of the therapeutic and prophylactic effectiveness of M2 inhibitors. Should evidence of transmission of NA inhibitor-resistant viruses emerge, this might be the case for NA inhibitors.
 8. Further data on the frequency of resistance emergence, its relationship to dosing regimens and its consequences are needed for both classes of anti-influenza agents. Continued surveillance of antiviral susceptibility patterns in community isolates and for resistance transmission in high-risk epidemiological settings is needed.
 9. Overall, the usage of NA inhibitors has been extremely limited worldwide, with Japan and the United States accounting for more than 90% of prescriptions. Because Japan had the highest per capita use of antiviral drugs, specifically oseltamivir, for influenza treatment during the 2003-2004 season, NISN is working with the WHO Collaborating Centre on Influenza in Japan to determine the NA inhibitor susceptibility of large numbers of influenza isolates from that season in order to assess the possible community transmission of resistant variants.
 10. The clinical and epidemiological implications of possible antiviral resistance in future pandemic influenza viruses are incompletely understood. However, NA inhibitors should be effective for both prophylaxis and treatment for such viruses, and concerns about antiviral resistance, particularly to NA inhibitors, should not dissuade countries from developing adequate antiviral stockpiles for pandemic response. ■
- (4-6). Compte tenu des données disponibles sur la résistance et l'efficacité thérapeutique, il serait préférable d'utiliser des inhibiteurs de NA pour le traitement de la grippe inter-pandémique et pandémique (14). Les inhibiteurs de M2 restent des agents prophylactiques utiles de affection grippale A, à condition que le cas indicateur n'ait pas été traité et que la souche circulante soit sensible.
 6. L'apparition de la résistance aux antiviraux au cours du traitement peut être associée à la prolongation de la réplication virale et, parfois, de la maladie, en particulier chez les sujets immunodéprimés. Chez les sujets immunocompétents, la guérison n'est dans l'ensemble pas modifiée. Aucune donnée obtenue jusqu'ici ne donne à penser que la résistance aux inhibiteurs de NA et de M2 est associée à une élévation de la virulence virale, à une forme atypique de grippe ou à une plus grande transmissibilité. En général, les mutations de NA sont associées à une diminution de l'infectiosité, de la réplication et la pathogénicité chez les modèles animaux de grippe (3, 15-17).
 7. L'infection initiale par un virus résistant aux inhibiteurs de M2 entraîne une perte de l'efficacité thérapeutique et prophylactique des inhibiteurs de M2. Dans le cas où se manifesteraient des signes de transmission des virus résistants aux inhibiteurs de NA, il en serait de même pour ces inhibiteurs.
 8. Des données plus nombreuses sont nécessaires sur la fréquence de l'apparition de la résistance, sur sa relation avec les schémas thérapeutiques et sur ses conséquences, pour les deux familles d'antigrippaux. La surveillance de la sensibilité aux antiviraux des isolements recueillis en communauté et de la transmission de la résistance dans les milieux à haut risque épidémiologique doit être ininterrompue.
 9. Dans l'ensemble, l'utilisation des inhibiteurs de NA dans le monde a été extrêmement limitée, le Japon et les Etats-Unis d'Amérique représentant plus de 90% des prescriptions. C'est le Japon qui a eu la consommation d'antiviraux la plus élevée par habitant, en particulier d'oseltamivir, pour le traitement de la grippe pendant la saison 2003-2004, et le NISN travaille donc avec le centre collaborateur japonais de l'OMS sur la grippe pour déterminer la sensibilité aux inhibiteurs de NA de nombreux isolements de virus grippaux provenant de la saison indiquée de façon à évaluer une éventuelle transmission communautaire de variants résistants.
 10. Les conséquences cliniques et épidémiologiques d'une résistance aux antiviraux des futurs virus grippaux pandémiques sont mal connues. Cependant, les inhibiteurs de NA devraient être efficaces, pour la prophylaxie comme pour le traitement des infections dues à ces virus, et l'inquiétude au sujet de la résistance aux antiviraux, notamment aux inhibiteurs de NA, ne doit pas dissuader les pays de se préparer à une pandémie en constituant des stocks adéquats d'antiviraux. ■

INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

Notifications of diseases received from 6 to 12 August 2004 / Notifications de maladies reçues du 6 au 12 août 2004

Cholera / Choléra		Cases / Deaths Cas / Décès	Cases / Deaths Cas / Décès	Cases / Deaths Cas / Décès
Africa / Afrique				Asia / Asie
Cameroon / Cameroun	21.VI-8.VII	Uganda / Ouganda	20.V-4.VII	India / Inde
.....	749 0	864 35
Guinea / Guinée	1.I-1.VIII	United Republic of Tanzania / République-Unie de Tanzanie	17-23.VII	23.V-5.VI
.....	77 10	17 0
Liberia	19.VII-1.VIII			
.....	17 0			