

EPIDEMIOLOGIA GRIPEI AVIARE A (H5N1) LA OM: CAZURI CONFIRMATE DE OMS

Weekly epidemiological record, 30 June 2006, 81st year
No 26, 2006, 81, 240-260 [http:// www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)

INTRODUCERE

În anul 1997 au fost notificate în Hong-Kong, regiune administrativă specială a Chinei (Hong-Kong SAR) primele cazuri umane de infecție cu virusul uman aviar A (H5N1). Aceste 18 cazuri au evoluat cu 6 decese și au coincis cu epidemia datorită virusului înalt patogen H5N1 în ferme de păsări de curte și în piețe unde se vindeau păsări de curte vii. Cazurile înregistrate la om au încetat să mai apară ca urmare a distrugerii rapide a populației de găini în Hong-Kong SAR. În Februarie 2003, au fost confirmate două alte cazuri din care unul mortal într-o familie din Hong-Kong SAR care călătorise recent în Provincia Fujian, China Continentală.

La mijlocul anului 2003 virusul H5N1 înalt patogen a început să circule din nou la păsările de curte în unele regiuni ale Asiei de Sud-Est; s-a propagat în câteva luni și a afectat 8 țări în cursul unei epidemii fără precedent în extensia ei geografică. În Decembrie 2003 a apărut în Vietnam primul caz clinic uman asociat cu această epidemie. Boala a rămas limitată în Asia de Sud-Est până la mijlocul anului 2005, după care virusul și-a lărgit aria de extensie geografică de-a lungul Asiei Centrale până în Europa, Africa și Orientul Mijlociu.

Între 1 Decembrie 2003 și 30 Aprilie 2006 au fost notificate la OMS 205 cazuri confirmate prin laborator și 113 decese provenite din 9 țări. În cursul aceleiași perioade, Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor a raportat epidemii de infecție cu H5N1 la păsări domestice sau sălbătice din aproape 50 de țări (Harta 1).

Obiectivul acestei analize este de a descrie epidemiologia cazurilor umane de infecție cu virusul H5N1 confirmate prin laborator.

METODĂ

Această analiză include toate cazurile umane de infecție cu virusul H5N1 confirmate prin laborator, raportate la data de debut a simptomelor pe situl web al OMS (1) între 1 Decembrie 2003 și 30 aprilie 2006. Cazurile asimptomatice, confirmate retrospectiv prin analiza eșantioanelor de ser, în cursul studiilor de cercetare a contactiilor, au fost excluse.

Toate cazurile pozitive incluse în studiu au fost confirmate prin PCR, pe unul sau mai multe prelevări efectuate la nivelul căilor respiratorii și/sau printr-o probă de microneutralizare pe eșantioane de ser.

Pentru țările care nu dispun de mijloace de diagnostic fiabile confirmarea a fost efectuată de laboratoarele de referință ale OMS-lui pentru diagnosticul de infecție cu virusul A/5 (2).

Rezultatele diagnosticelor din alte laboratoare care dispun de mijloace și experiență considerabile cum ar fi Centrele Naționale de Gripă din China și Thailanda, Institutul Pasteur din Cambodgia și Unitatea de Cercetare Medicală navală a Statelor Unite Nr. 3 din Cairo, Egipt, au fost de asemenea acceptate de OMS.

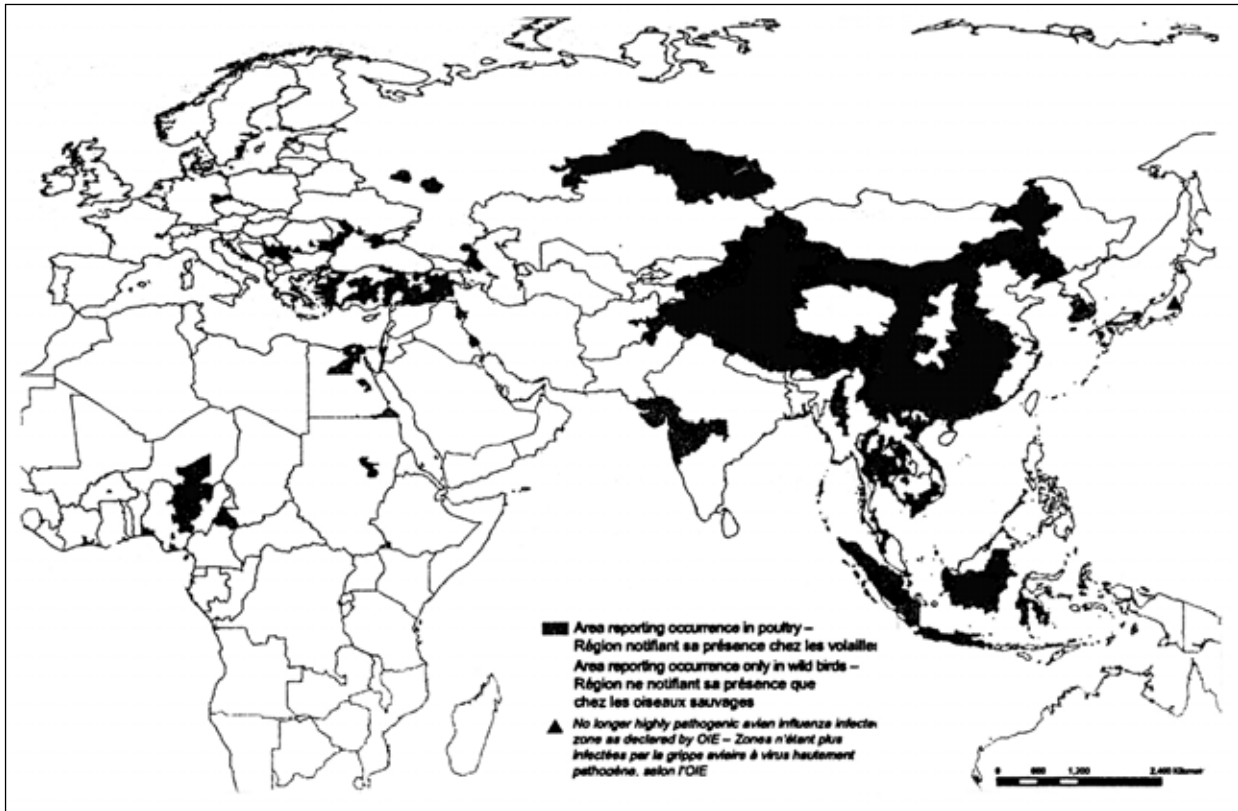
CULEGEREA ȘI ANALIZA DATELOR

Datele au fost extrase din rapoartele alcătuite de Ministerele de Sănătate, epidemiologii OMS și partenerii din Rețeaua Mondială OMS de alertă și acțiune în caz de Epidemie (WHO Global Outbreak Alert and Response Network) (3).

Datele originale au fost colectate pentru activitățile de supraveghere mai degrabă decât pentru cercetare și de aceea calitatea, fiabilitatea și prezentarea lor nu au fost uniforme între țări.

Harta 1

Epidemiile infecției H5N1 printre animale la 28 aprilie 2006



Regiuni care au raportat apariția confirmată a gripei aviare H5N1 la păsările de curte și păsări sălbatice din 2003

- ➔ Regiuni care au raportat prezența la păsările de curte.
- ⇨ Regiuni care au raportat prezența numai la păsările sălbatice.
- ⬅ Regiuni infectate pe durată scurtă de virusul înalt patogen în zona declarată de OIE.

Organizația Mondială de Sănătate

Denumirile utilizate și prezentarea materialului în această publicație nu implică exprimarea vreunei opinii din partea OMS cu privire la statutul legal al oricărei țări, teritoriu, oraș, sau regiune sau ale autorităților sale, sau cu privire la delimitarea frontierelor sau granițele lor.

Sursa de date: Organizația Mondială pentru Sănătatea animalelor (OIE) și guvernele naționale.

Harta: Cartografia Sănătății Publice și SIG.

Boli transmisibile (CDS) Organizația Mondială a Sănătății.

Datele cu privire la expunere erau incomplete în momentul în care au fost publicate și de aceea nu au fost incluse în această analiză.

Atunci când datele apariției simptomelor lipseau, au fost utilizate informații în legătură cu data raportării sau data decesului sau/și de spitalizare pentru a putea determina aproximativ luna apariției cu scopul ca aceste cazuri să poată să fie reprezentate în curba epidemiologică. În același timp

aceste date au fost excluse din calculele realizate asupra duratei scurse între debutul bolii și momentul spitalizării sau decesului.

Datele au fost introduse în sistemul de informare managerial desemnat de OMS să facă managementul datelor pe epidemii, care au fost special adaptate la această serie de date. Distribuțiile au fost comparate folosind testul X^2 și mediana a fost comparată utilizând testul Kruskal-Wallis.

REZULTATE

Numărul și incidența cazurilor

Între 1 decembrie 2003 și 30 aprilie 2006, 9 țări au raportat la OMS în total 205 cazuri de gripă aviară H5N1 la om confirmate prin laborator (Tabelul nr. 1). Două cazuri asimptomatice înregistrate în Vietnam (un bărbat de 81 ani și o femeie de 67 de ani) care figurează în datele OMS și identificate în cursul depistării efectuate la contacti au fost excluse din analiză, rămânând 203 cazuri.

Romania nu a avut cazuri la om, deși la păsări a avut. De ce? Va trebui să răspundem acum (n.red).

Am dispus pentru toate cazurile de informații asupra locurilor de reședință (cel puțin până la primul nivel administrativ) și sex. Vârsta a lipsit pentru 1 caz. Au lipsit informațiile asupra datei apariției simptomelor pentru 6% (13/203) din cazuri iar cele pentru internarea în spital au lipsit în 22% (45/203) din cazuri. Pentru 9 cazuri în care lipsea data apariției simptomelor, ne-am servit de data internării în spital pentru a stabili luna de debut al simptomelor. Pentru 4 cazuri care au rămas și pentru care nu dispunem nici de data internării în spital, ne-am servit de luna în care, cazurile au fost înregistrate pentru a deduce luna de apariție a simptomelor.

Curba cazurilor noi de gripă umană H5N1 evidențiază trei vârfuri în intervalul: decembrie 2003 și aprilie 2006 corespunzător aproximativ sezonului de iarnă și primăvară în emisfera de Nord (Fig. 1).

Numărul țărilor care au raportat cazuri noi umane de gripă H5N1 a progresat de o manieră spectaculoasă după octombrie 2005 urmând extensia geografică a epidemiilor în populațiile aviare. Înainte de mijlocul anului 2005 numai 4 țări au raportat oficial cazuri de infecție cu virusul H5N1 la om. Între octombrie 2005 și sfârșitul lunii aprilie 2006 au raportat alte 5 țări noi (Tabelul 1).

Tabelul 1.

Distribuția cazurilor umane de gripă pe țară, luni și ani de apariție a simptomelor la primul și ultimul caz raportat

Nr. crt.	Țara	Debutul simptomelor la primul caz raportat	Debutul simptomelor la ultimul caz raportat	Nr. de cazuri	Nr. deceselor ^x
1.	Viet-Nam	decembrie 2003	noiembrie 2005	91	42
2.	Thailanda	ianuarie 2004	noiembrie 2005	22	14
3.	Cambodgia	ianuarie 2005	martie 2006	6	6
4.	Indonezia	iulie 2005	martie 2006	32	24
5.	China	octombrie 2005	aprilie 2006	18	18
6.	Turcia	decembrie 2005	ianuarie 2006	12	4
7.	Iraq	ianuarie 2006	ianuarie 2006	2	2
8.	Azerbaidjan	februarie 2006	martie 2006	8	5
9.	Egypt	martie 2006	aprilie 2006	12	4
Totalul cazurilor		decembrie 2003	aprilie 2006	203	113

x) Numărul deceselor este inclus în numărul cazurilor.

Caracteristicile demografice

Vârsta medie a cazurilor confirmate este de 20 ani. Vârstele cazurilor se situează între 3 luni și 75 ani (n = 202). Jumătate dintre cazuri erau subiecți în vârstă sub 20 ani; 90% erau subiecți < 40 ani (Figura 2). Printre cazurile în vârstă de mai puțin de 10 ani, 21 copii aveau < 5 ani și alții 32 între 5 și 9 ani. 97 dintre bolnavi au fost de sex masculin și 106 de sex feminin. Sex ratio a fost de 0,9 (97 bărbați și 106 femei), dar acesta a variat pe grupe de vârstă, având valori de 0,6-0,7 la cei din grupa de vârstă 10-19 ani, 20-29 ani, și valoarea de 1,5 la cei de sub 10 ani (Tabelul 2) Cu toate acestea, nu s-au găsit diferențe semnificative statistice între grupuri (test $X^2 = 7,3$, $df = 6$, $p = 0,3$).

Tabelul 2.

Cazuri de H5N1 detectate la om pe sex și clase de vârstă (n = 202)

Grupa de vârstă (ani)	Masculin	Feminin	Sex/Rata
< 5	13	8	1,6
5 – 9	19	13	1,5
10 – 19	18	31	0,6
20 – 29	18	27	0,7
30 – 39	17	16	1,1
40 – 49	5	6	0,8
≥ 50	6	5	1,2
Total	96	106	0,9

TIMPUL SCURS ÎNTRE APARIȚIA SIMPTOMELOR ȘI SPITALIZARE

Numărul de zile scurs între apariția simptomelor și spitalizare, a putut fi calculat pentru 73% (150/203) de cazuri. Pentru toate grupele de vârstă, durata medie între apariția simptomelor și spitalizare a fost de 4 zile (interval = 0-18). (Figura 3)

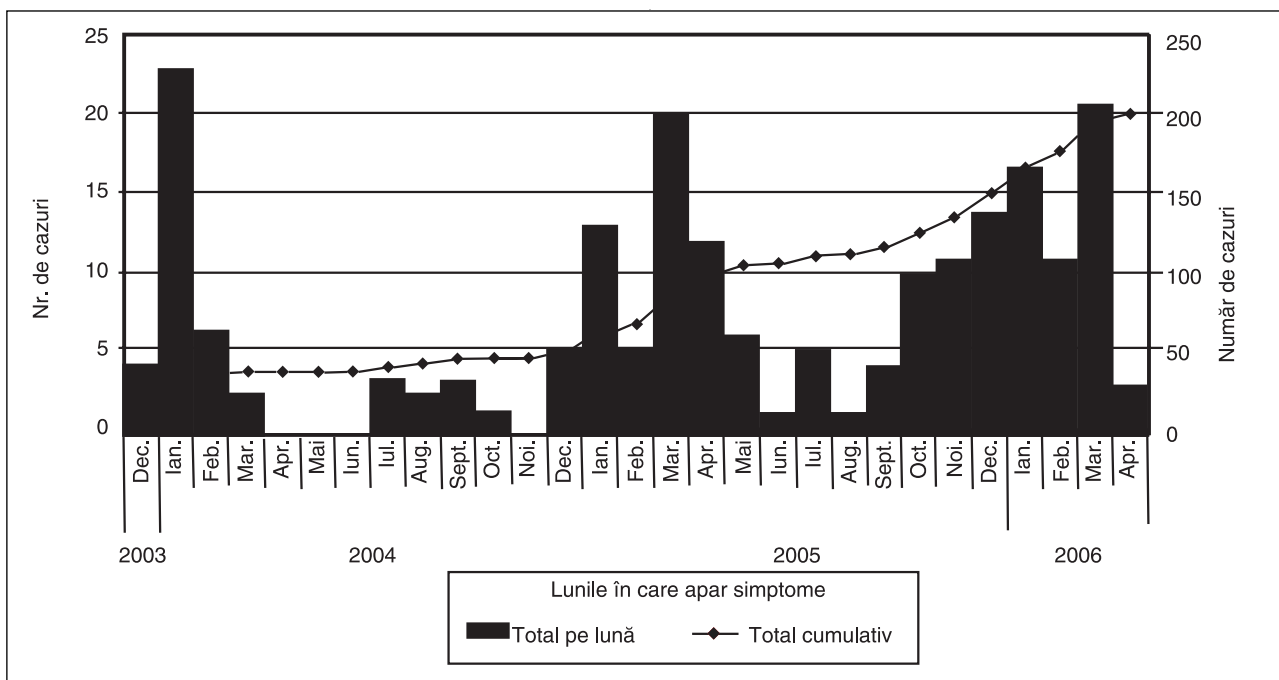


Figura 1.

Cea mai mare parte a bolnavilor au fost consultați în săptămâna următoare apariției bolii. În 2004 intervalul era de 5 zile; în 2005 de 4 zile și în 2006 de 5 zile. Nici o diferență semnificativă statistic n-a fost găsită între aceste mediane (Kruskal-Wallis H – 1,8, df = 2, p = 0,4).

MORTALITATEA

Media mortalității generale a fost de 56%. Mortalitatea cea mai ridicată raportată a fost de

73%; aceasta a fost înregistrată la vârsta între 10-19 ani (n = 49). Mortalitatea cea mai redusă a fost înregistrată la cei > 50 ani (n = 11) (Tabelul 3) Diferența de mortalitate între cele două grupe de vârstă a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 18,47$, dl = 6, p = 0,005). Mortalitatea generală a fost cea mai scăzută în 2005 (43%); în 2004 (73%) în 2006 la zi (63%).

Numărul de zile scurse între apariția simptomelor și decese a fost calculat pentru 97% de cazuri mortale (110 din 113). Pentru perioada între

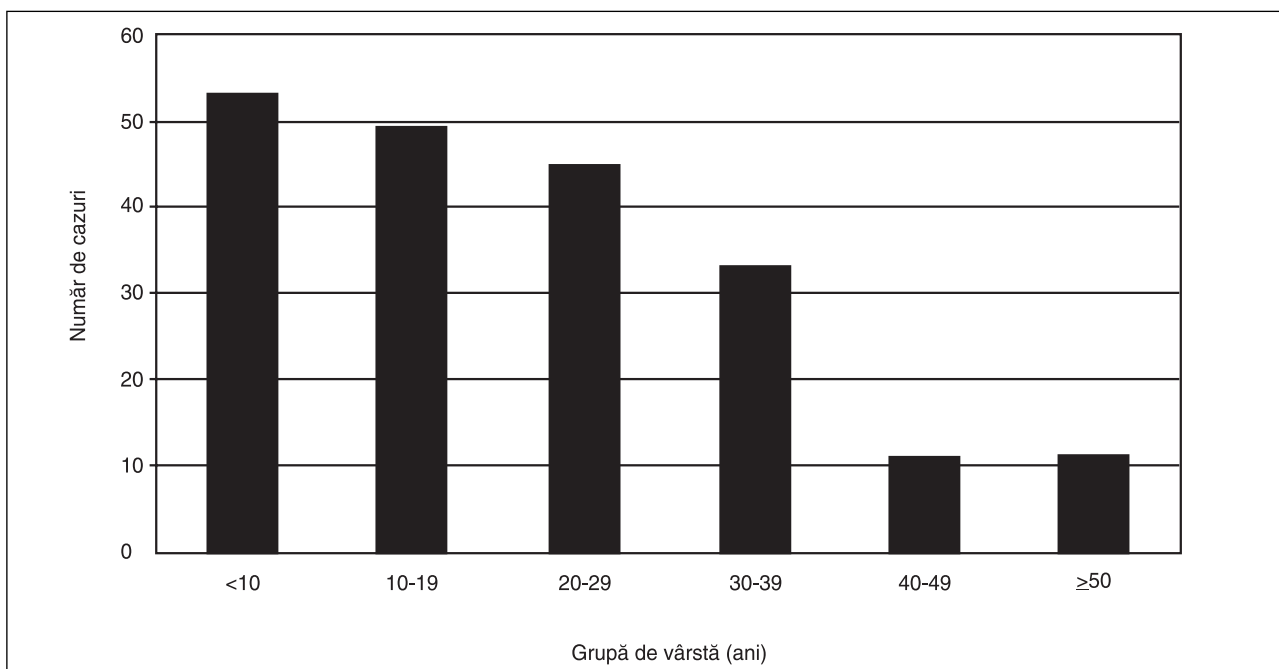
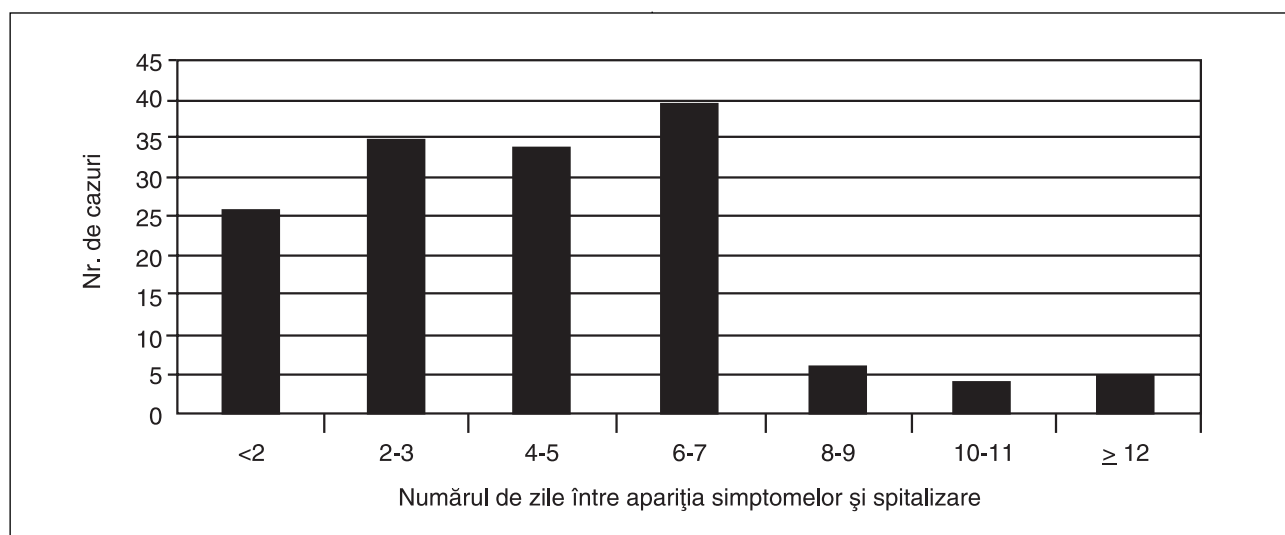


Figura 2.

Distribuția cazurilor H5N1 pe grupe de vârstă la 30 aprilie 2006 (n = 202)

**Figura 3.**

Numărul de zile între debutul simptomelor și spitalizare ($n = 150$)

decembrie 2003 și aprilie 2006 durata medie între apariția simptomelor și deces a fost de 9 zile (interval = $x - 31$ zile); în 2004 durata medie a fost de 11 zile; și în 2005 și 2006 durata medie a fost de 8 zile. Nici o diferență statistică semnificativă nu a fost găsită între aceste medii (Kruskal-Wallis $H = 4,7$, $df = 2$, $p = 0,1$) (Figura 4).

DISCUȚII

Această descriere a cazurilor de gripa umană H5N1 este limitată la cele raportate către OMS care au fost confirmate de laborator și pentru care bolnavii prezentau simptome. Este astfel imposibil să deducem în ce măsură aceste cazuri sunt reprezentative pentru ansamblul infecțiilor produse de virusul H5N1 la om.

Se poate să fi apărut multe tendințe selective din cauza că unii pacienți e posibil să fi murit înainte de a fi testați sau diagnosticați; persoane cu simptomatologie medie n-au putut fi supravegheate medical sau testele de laborator au generat rezultate fals pozitive sau fals negative. În

același timp anchetele serologice recente au detectat o frecvență mult scăzută a seropozitivilor asimptomatici pentru virusul H5N1 în personalul cu contact cu bolnavii cu infecție H5N1 documentată. Frecvența infecției subclinice sau a formelor benigne de boală rămâne necunoscută; prin urmare trebuie organizate mai multe studii noi în populații cu expunere precisă la riscul de infecție.

Deși cazurile au apărut pe toată durata anului, curba epidemiologică, arată un vârf de gripă produsă de virusul H5N1 în cursul perioadelor cele mai friguroase ale emisferei de Nord pentru fiecare dintre anii studiați. Dacă această tendință continuă ne putem aștepta la o recrudescență puternică a cazurilor la sfârșitul anului 2006 și debutul anului 2007. Sunt necesare studii complementare pentru a evalua raportul care există între 1) condițiile climatice, 2) epidemiile printre păsările de curte, și 3) cazurile umane asociate.

Cea mai importantă proporție de cazuri apare printre aceia în vârstă între 10-29 de ani. Cum cea mai mare parte de cazuri apare în țările ale căror populații sunt tinere (de exemplu în 2005, în Egipt

Tabelul 3.

Letalitatea pe ani de apariție a simptomelor și pe grupe de vârstă

Grupa de vârstă (ani)	Rata letalității				
	2003	2004	2005	2006	2003 - 2006
< 5	(0/0)	71 (5/7)	0 (0/8)	67 (4/6)	43 (9/21)
5 - 9	100 (2/2)	88 (7/8)	21 (3/14)	13 (1/8)	41 (13/32)
10 - 19	100 (2/2)	85 (11/13)	67 (12/18)	69 (11/16)	73 (36/49)
20 - 29	(0/0)	50 (5/10)	55 (11/20)	80 (12/15)	62 (28/45)
30 - 39	(0/0)	75 (3/4)	57 (13/23)	67 (4/6)	61 (20/33)
40 - 49	(0/0)	50 (1/2)	38 (3/8)	100 (1/1)	45 (5/11)
≥ 50	(0/0)	100 (1/1)	10 (1/10)	(0/0)	18 (2/11)
Total	100(4/4)	73 (33/45)	43 (43/101)	63 (33/52)	56 (113/202)

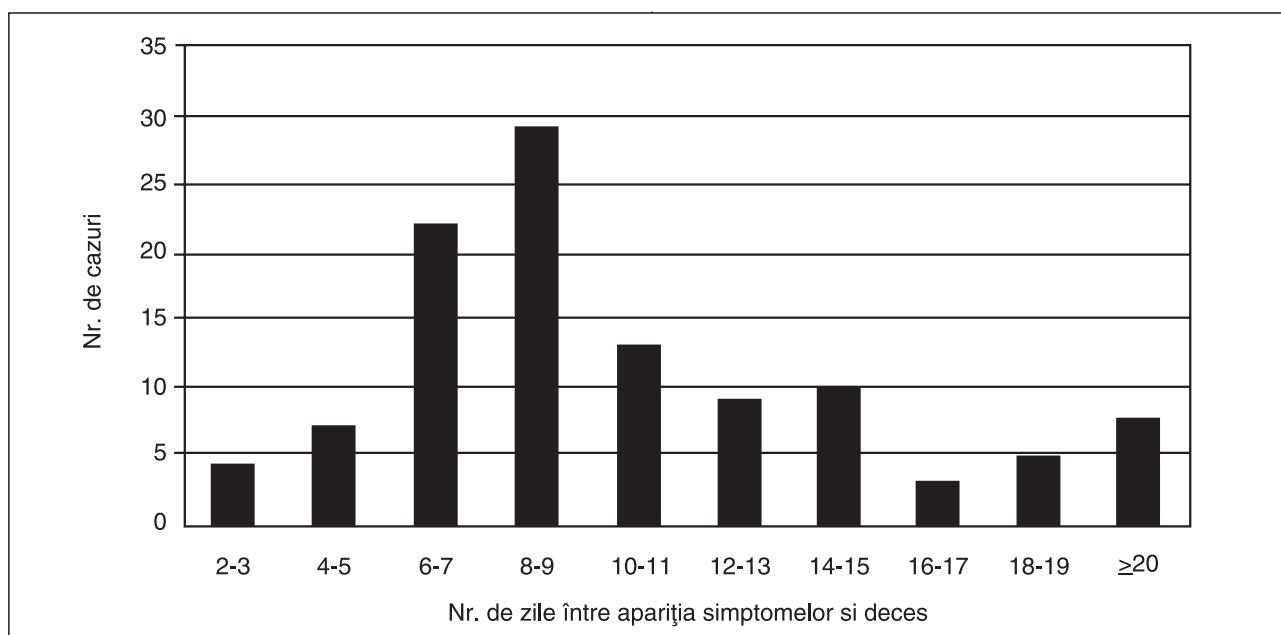


Figura 4.

și în Indonezia, unde respectiv 34% și 24% din populație este de vârstă mai mică de 15 ani (7), s-ar putea ca aceasta să se reflecte în distribuția pe vârste a cazurilor în țările afectate, să depindă de comportamentul de vârstă care crează riscul de expunere.

Numărul ridicat de cazuri printre femeile în vârstă între 10-29 ani ar putea fi legat de un profil particular de expunere (de ex. practicile la care acestea, femeile la vârstele respective, iau parte la selectarea, distrugerea, sau prepararea hranei) care sunt adesea efectuate de femeile tinere. Totuși dat fiind datele incomplete asupra expunerii fac dificilă stabilirea unei legături între vârstă și expunere și impun necesitatea unor studii în viitor pentru a stabili dacă femeile tinere sau alte grupuri (ca de ex. femeile gravide) au un risc crescut de a contracta infecția.

A fost găsită o diferență statistică între nivelurile letalității la diferite grupuri/clase de vârstă. Cea mai ridicată letalitate a fost înregistrată între 10-39 ani, cea mai scăzută peste 50 de ani și cu valori intermediare la copiii în vârstă mai mici de 10 ani. Acest profil al letalității pe vârste diferă de acela din gripa sezonieră în care letalitatea cea mai mare se întâlnește la vârstele înaintate (8). Diferențele observate în nivelurile letalității în funcție de vârstă printre cazurile de gripă aviară cu virusul H5N1 reamintește pe cele observate în cursul pandemii de gripă anterioare în particular cele observate în 1918 când nivelul de letalitate cel mai ridicat era la adulții tineri. (9). Dovada identității etiologice asociate în cele două izbucniri epide-

mice, 1918 și cea actuală, deși sugerată (teste ARN) efectuată și anunțată în mass media ca reală nu a fost comentată pentru agentul etiologic, ci doar epidemiologic – dimensiune, vârstă, mortalitate dominantă (tineri).

Durata medie de la debutul simptomelor până la spitalizare a fost de 4-5 zile pentru toți anii studiați, ceea ce corespunde mai mult sau mai puțin cu cea observată în cursul epidemiei din 1997 pentru cele 18 cazuri de infecție cu virusul H5N1 din Hong Kong RAS (durată mediană/medie = 3 zile) (4, 10). Tendințele privind data debutului și/sau spitalizării, pot să se producă când datele au fost colectate prin interviuri, în special printre acele cazuri în care investigațiile au fost imitate mult după debutul simptomelor. Mai mult data spitalizării a lipsit pentru 22% (45/203) din cazuri ceea ce împiedică formularea concluziilor. Similar, numărul mediu de zile între debutul simptomelor și deces erau de 9 și e global comparabil de la un an la altul.

În aceste date observațiile cronologice (intervalul între debutul bolii și spitalizare, și cel între debutul simptomelor și deces) și procentele similare ale mortalității sugerează că pattern-ul bolii nu a evoluat mult în cursul anilor studiați. Totodată sunt necesare cercetări complementare pentru a evalua importanța altor factori, de notat: accesul la îngrijire, calitatea acesteia, recurgerea la antivirale și complicațiile.

În ciuda limitărilor sale, această analiză poate să ajute la formulări de ipoteze pentru studii aprofundate vizând să identifice riscurile expunerii; ea

poate deasemeni să furnizeze punctul de pornire, al viitoarelor colectări de date, care să conducă la ameliorarea strategiilor de intervenție. O mai bună organizare a colectării, validării și analizei datelor epidemiologice și clinice, vor ameliora considerabil capacitatea de detectare a modurilor de expunere specifică și va permite deasemeni cercetătorilor să aiba ca ținta măsurile de prevenție. Monitorizarea schimbărilor în epidemiologia cazurilor umane și severitatea și caracteristicile bolii, pot ajuta la identificarea schimbărilor în abilitatea virusului de a trece de la om la om sau să producă diferite pattern-uri ale bolii. Colectarea mult mai detaliată a informațiilor asupra tratamentelor antivirale și a rezultatelor și în particular legătura acestei informații cu eșantionajul virologic secvențial al putea ghida deciziile viitoare cu privire la managementul deciziilor.

În concluzie, această analiză descrie epidemiologia curentă, obișnuită a cazurilor umane de H5N1 scoate la lumină lacune importante în co-

lectarea datelor esențiale necesare integrării acestei boli mai bine și „*rafina*“ managementul cazurilor. Întrucât virusul este acum endemic la păsările de curte în unele părți ale lumii și în continuă răspândire în noi regiuni, vor continua să apară sporadic cazuri umane noi. Mai mult distribuția răspândirii virusului H5N1 la păsările de curte și expunerea continuă a oamenilor sugerează că riscul evoluției virusului într-un agent mult mai transmisibil, rămâne mare. De aceea contribuția la culegerea datelor poate fi privită ca parte al unui sistem de avertizare/alarmă care va apăra toate țările împotriva unei amenințări colective. În mai 2006 a apărut un acord imediat în vederea pregătirii aplicării voluntare a dispozițiilor care figurează în Regulamentul Sanitar Internațional (2005) cu privire la amenințarea unei pandemii de gripă.

Dacă țările sunt de acord, ele vor asista ele însele, comunitatea internațională și OMS în supravegherea evoluției situației și promovarea răspunsului adiacent, oferind posibilitatea evaluărilor fiabile ale riscului.

BIBLIOGRAFIE

1. Vedeti/consultați: http://www.who.int/csr/diverse/avian_influenza/country/en/index.html
2. Vedeti/consultați: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/index.html (numai în engleză).
3. Vedeti/consultați http://www.who.int/csr/outbreak_network (numai în engleză).
4. The Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Human Influenza A/H5N1 Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353:1374-1385.
5. **Liem Nt, Lim W** – World Health Organization Avian influenza investigation Team, Viet Nam. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11:210-215.
6. **Apisarnthanarak A et al** – Seroprevalence of anti-H5 antibody among Thai health care workers, after exposure to Avian influenza (H5N1) in a tertiary care center. *Clinical Infectious Diseases* (online journal), 2005, 40: e 16-8 (<http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v40n2/34804.web.pdf>).
7. Cercetați: <http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/indwm/ww2005/tab1b.htm> (accesed 19 June 2006).
8. OMS avian Influenzae: assessing the pandemic threat, 2005 (http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_29/en/index.html; consulte le 22 May 2006).
9. **Simonsen L. et al** – Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178: 53-60.
10. **Yuen KY et al** – Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 1998, 351: 467-471.
11. Consultați: (http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_file/WHA_59/WHA59_2-en.pdf).