

Infektiologie: Grippe bei Menschen und Hühnern im globalen Dorf – zwischen Selbstgefälligkeit und Hysterie

Rainer Weber

Die Influenza wird heutzutage meist nicht als Bedrohung wahrgenommen. Ein grosser Teil der Bevölkerung und der aktuellen Ärztegeneration haben nie eine schwere Epidemie oder Pandemie erlebt und kennen persönlich niemanden, der an Influenza verstorben ist. Zynischerweise – und fälschlicherweise – wird angenommen, dass die Grippe doch «nur» oder vor allem ältere Menschen oder Immungeschwächte betreffe und ansonsten bei Immungesunden harmlos verlaufe. Falls es doch zu schweren bakteriellen Komplikationen käme, könnten diese mit Antibiotika behandelt werden. Entsprechend erhalten Präventionsbemühungen ein geringes Echo und die Akzeptanz der Impfung unter Medizinalpersonen, vor allem Pflegenden, ist enttäuschend schlecht.

Die Pandemie in den Jahren 1918/19 mit Influenza A, welches den Hämagglutinin Typ 1 und Neuraminidase Typ 1 (Influenza A, H1N1) exprimierte, forderte weltweit 20 Millionen Menschenleben; mehr als der erste Weltkrieg. Betroffen waren aber nicht primär Immunkompromittierte oder die durch den Krieg geschwächte oder fehlernährte Bevölkerung. Vielmehr war die Letalität in einer Altersgruppe am höchsten, die als am wenigsten gefährdet betrachtet werden könnte, nämlich den 20- bis 40-Jährigen. Warum? Eine Rekombination von Information im Hämagglutinin-Gen führte zu einem virulenten, neuartigen Influenzavirus, welchem das Immunsystem der erwähnten Altersgruppe noch nie begegnet war und somit noch keine immunologische Erinnerung abgespeichert hatte, welche eine rasche Antikörperbildung erlaubt hätte. Demgegenüber schien die ältere Bevölkerung während einer früheren Grippeepidemie einen gewissen immunologischen Schutz aufgebaut zu haben. Erneut in den Jahren 1957 (H2N2) und 1968 (H3N2) entstanden durch ein *Reassortment* von Genen humaner und aviärer Grippeviren antigenetisch neuartige Viren. Diese waren für das Immunsystem vieler Menschen wiederum so neu, dass eine erhöhte Morbidität und Letalität resultierte; diesmal waren häufiger Kleinkinder und ältere Personen betroffen.

Die Sterblichkeit an Influenza insgesamt sowie an der Influenza-Pneumonie hat sich in den letzten 100 Jahren nicht verändert und konnte ins-

besondere mit dem Einsatz von Antibiotika nicht vermindert werden. Zwar wurde gezeigt, dass die antiviral wirksamen Neuraminidasehemmer einen klinischen Nutzen haben und die Krankheitsdauer der Influenza verkürzen können, sofern die Therapie innerhalb von 36 Stunden nach Krankheitsbeginn begonnen wird. Allerdings ist die Frage, ob der Einsatz der Neuraminidasehemmer auch die Sterblichkeit oder die Rate von schweren Komplikationen in der Gesamtbevölkerung vermindern kann, noch unbeantwortet, da wir in den letzten Jahren nicht mit einer schweren Grippeepidemie konfrontiert wurden, seit diese Medikamentengruppe zur Verfügung steht.

Eine Veränderung oder ein Austausch von genetischem Material kann somit zu neuartigen Mikroorganismen führen, deren Antigene dem menschlichen Immunsystem noch unbekannt sind und deshalb gefährlicher sein können. Neue humanpathogene Influenzaviren können dann entstehen, wenn Schweine gleichzeitig mit aviären und humanpathogenen Viren infiziert werden. Im Schwein können diese Viren unterschiedlicher Herkunft eines oder mehrere der acht Gene untereinander austauschen und somit in einem neuartigen Virus mit neuen antigenetischen Eigenschaften resultieren. Nach Transmission des neuen Virus vom Schwein auf einen Menschen verläuft die weitere Übertragung von Mensch zu Mensch und im Lebenszyklus des Virus spielt das Tierreservoir keine Rolle mehr.

Vogelgrippe


Verschiedene Tierarten, unter anderem Geflügel und Wasservögel, können ebenfalls an Influenzaviren erkranken, die sich antigenetisch von den humanpathogenen Viren deutlich unterscheiden und als nicht auf den Menschen übertragbar galten. Seit 1997 werden nun aber zunehmend einzelne Berichte von zum Teil tödlich verlaufenden Erkrankungen beim Menschen durch Vogelgrippeviren bekannt, die durch eine direkte Transmission vom Tier auf den Menschen zustande kamen (Tab. 1 ). Nach Transmission auf den Menschen scheinen allerdings diese Viren in eine Sackgasse zu geraten, indem eine weitere Übertragung von den durch Hühner

Tabelle 1. Dokumentierte Fälle von Vogelgrippe beim Menschen (bis 23. 10. 2004).

| Jahr | Subtyp | Land | Vektor | Anzahl Fälle | Todesfälle |
|------|--------|-------------|----------------------|--------------|------------|
| 1997 | H5N1 | Hongkong | Hühner, Enten, Gänse | 18 | 6 |
| 1999 | H9N2 | Hongkong | Hühner | 2 | 0 |
| 2003 | H5N1 | Hongkong | ? | 2 | 1 |
| 2003 | H7N7 | Niederlande | Hühner | 83* | 1 |
| 2003 | H9N2 | Hongkong | ? | 1 | 0 |
| 2003 | H7N2 | USA | ? | 1 | 0 |
| 2004 | H7N3 | Kanada | Hühner | 2 | 0 |
| 2004 | H5N1 | Vietnam | Hühner | 39 | 28 |
| 2004 | H5N1 | Thailand | Hühner | 17 | 12 |

* 79 Patienten mit Konjunktivitis, 10 Systemerkrankungen (Influenza)

angesteckten und erkrankten Menschen auf weitere Menschen nicht oder nur in ganz wenigen, nicht eindeutig dokumentierten, Einzelfällen beobachtet wurde.

Im Jahre 2004 breitete sich das aviäre Influenzavirus H5N1 in Südostasien unter Geflügel epidemisch aus, was zu grossen Verlusten unter diesen Tieren und zur Massenschlachtung führte mit dem Ziel, die Epidemie zu stoppen. Zudem erkrankten in Vietnam und Thailand bisher 56 Menschen an dieser Vogelgrippe, wovon 40 (71%) verstarben [1]. Die Epidemie von Influenza unter Geflügel in Südostasien wird aktuell vor allem als ökonomische Katastrophe wahrgenommen. Die Pressemeldungen der wenigen an Vogelgrippe verstorbenen Menschen in der fernen – und aus unserer Sicht als «unterentwickelt» wahrgenommenen – Region berühren möglicherweise wenig und mögen im Rauschen des allgemeinen Infotainments untergehen. Das Importverbot von asiatischem Geflügel mag zwar den eigenen Geldbeutel schmerzen, wird aber gerne als Beruhigung akzeptiert, da diese gefährlichen Viren nun von uns ferngehalten werden.

Woher kommen diese neuen, potentiell auch für Menschen pathogenen Viren?

Genetische und ökologische Untersuchungen von Virusisolaten weisen darauf hin, dass Enten in Südchina die Quelle der Epidemie unter Geflügel im Jahre 2004 waren [2]. Es handelt sich um einen Genotypen Z von Influenzavirus H5N1, welcher wahrscheinlich im Jahre 2002 entstand und sich nun im 2004 sehr rasch unter Hühnern in weiten Teilen von Südostasien ausbreitete. Der gleiche Genotyp ist auch verantwortlich für die aktuellen humanen Fälle von Vogelgrippe. Die viralen Hämagglutinin und Neuraminidasegene stammen von einem H5N1-Virus von Gänsen aus Guangdong (China) ab, das 1996 erstmals in Hongkong auch zu Erkrankungen und Todesfällen beim Menschen geführt hatte. Im Vergleich mit dem Isolat von 1996 beinhaltet der neue Virustyp allerdings 6 Gene aus anderen Quellen, die durch genetisches *Rearrangement*

integriert wurden. Der Mechanismus der Verbreitung des neuen Virustyps blieb unklar. Andere Autoren postulieren eine Verbreitung durch migrierende Vögel.

Mikroorganismen, darunter zahlreiche Viren, können die sog. Speziesbarriere überspringen. Im allgemeinen geschieht dies, wenn Menschen mit Mikroorganismen in Kontakt kommen, die bereits «fähig» sind, eine Infektion beim Menschen zu verursachen. Es kann aber auch zu genetischen Veränderungen der Pathogene kommen, sodass eine Infektion eines neuen Wirts möglich wird. Die epidemiologische Bedeutung der Transmission von Mikroorganismen vom Tier auf den Menschen hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie die Anzahl und Dichte der Wirtstiere, die Häufigkeit, mit welcher empfängliche Menschen mit diesen Tierreservoirs in Kontakt kommen, sowie der Biologie der Mikroorganismen einschliesslich des Modus der Transmission. Die Voraussetzungen für eine Pandemie beim Menschen wären dann gegeben, wenn die antigenetisch neuartigen zoonotischen Mikroorganismus effizient von Mensch zu Mensch übertragen werden könnten [3].

Gibt es nun Hinweise darauf, dass Vogelgrippeviren das Potential der Virulenz beim Menschen und der Transmission von Mensch zu Mensch besitzen?

Laboruntersuchungen weisen darauf hin, dass die aviären H5N1 Viren in den letzten Jahren eine für Säugetiere erhöhte Virulenz entwickelt haben könnten: Zwischen 1999 und 2002 wurden von gesunden Enten in China Viren isoliert, mit denen experimentell im Labor Hühner, Enten und Mäuse infiziert wurden. Dabei wurde gefunden, dass die Virusisolate der verschiedenen Jahre im Verlaufe für Mäuse und in einem geringeren Ausmass auch für Hühner pathogener wurden [4]. In anderen tierexperimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Hauskatzen nach intratrachealer Inokulation mit dem aviären Influenza-A-Virus H5N1 eine symptomatische Infektion entwickelten und zum Teil verstarben. Die Tiere schieden nach 3 Tagen Viren aus und steckten weitere Katzen an, die im Labor in ihre Nähe gebracht wurden. Letztere entwickelten wiederum eine symptomatische Infektion. Katzen konnten zudem mit H5N1-Virus kontaminiertem Hühnerfleisch infiziert werden und erkrankten. Histologisch fanden sich diffuse alveolare Schäden, die den bei verstorbenen Menschen gefundenen Veränderungen gleichen [5]. Diese Befunde implizieren, dass Katzen auch in der Natur durch infizierte Hühner oder Vögel angesteckt werden können. In der Tat gingen in Thailand 2 Tiger und 2 Leoparden an H5N1-Influenza zugrunde [6]. Ob die Katzen als Tierreservoir sowie in der Transmission der Viren zwischen Hühnern, Vögeln und Menschen eine Rolle spielen, ist unklar. Die Tierexperimente weisen im weiteren darauf hin, dass die aviären

Inflenzaviren ihren Lebenszyklus in der Katze an Säugetiere adaptieren und somit das Risiko für eine Pandemie unter Menschen erhöhen könnten.

Zusammenfassend hat sich ein Influenza-A-Genotyp H5N1 unter Geflügel in Südostasien etabliert, der das Potential besitzt, Menschen zu infizieren und eine schwere, oftmals tödliche Erkrankung auszulösen. Bisher wurden die Viren nicht oder höchstens in wenigen Fällen von Mensch zu Mensch weiter übertragen. Enten scheinen eine wichtige Rolle als Virusreservoir zu spielen, in welchem die virale Evolution in den letzten Jahren möglicherweise zu einer potentiell höheren Virulenz für Säugetiere und Menschen führte. Zudem können wahrscheinlich

auch Säugetiere, wie z.B. Katzen, natürlicherweise infiziert werden, in denen sich dann möglicherweise ein Genotyp evolutiv entwickeln kann, dessen Lebenszyklus sich an Säugetiere adaptiert. Somit besteht die Gefahr, dass sich ein neuartiger Influenzotyp entwickelt, der das Potential einer effektiven Transmission von Mensch zu Mensch besitzt. An einem Impfstoff, der auch gegen die Vogelgrippe wirksam ist, wird gearbeitet, was allerdings angesichts der schnellen, immer wieder neu auftretenden und unerwarteten genetischen Veränderungen der bisher bekannten humanpathogenen sowie der aviären Inflenzaviren eine grosse Herausforderung darstellt.

Literatur

- 1 Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, et al. World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179–88.
- 2 Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJ, Xu KM, Duan L, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209–13.
- 3 Klemperer MS, Shapiro DS. Crossing the species barrier – one small step to man, one giant leap to mankind. *N Engl J Med* 2004;350:1171–2.
- 4 Chen H, Deng G, Li Z, Tian G, Li Y, Jiao P, et al. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10452–7.
- 5 Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004;306:241.
- 6 Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis [serial on the Internet]* 2004 (in press).

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Rainer Weber
Abteilung Infektionskrankheiten
und Spitalhygiene
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
infweb@usz.unizh.ch

Infectiologie: grippe chez l'être humain et les volailles dans le village global: entre autocomplaisance et hystérie

Rainer Weber

La grippe n'est généralement plus considérée comme une menace de nos jours. Une grande partie de la population et la génération actuelle de médecins n'ont jamais vécu de grave épidémie ni pandémie, et ne connaissent personne qui soit décédé de la grippe. Cyniquement – et c'est faux – il est admis que la grippe ne touche «que» ou surtout les vieillards et les immunodéprimés et que chez les normo-immuns, elle se passe sans complications. Et s'il y a des complications bactériennes graves, elles peuvent se traiter par antibiotiques. Raison pour laquelle les efforts de prévention rencontrent un écho très faible et l'acceptation de la vaccination de la part des personnes médicales, et surtout des soignants, est désespérément mauvaise.


La pandémie de 1918/19 par l'*Influenza A*, qui exprimait l'hémagglutinine de type 1 et la neuraminidase de type 1 (*Influenza A*, H1N1) a tué 20 millions de personnes; plus que la Première Guerre mondiale. Pourtant il ne s'agissait pas que d'immunocompromis ou de personnes affaiblies ou dénutries par la guerre. La létalité a même été la plus élevée dans la classe d'âge pouvant être considérée comme ayant le moins de risque, à savoir les 20–40 ans. Pourquoi? Une recombinaison de l'information dans le gène de l'hémagglutinine a donné un nouveau type de virus *Influenza*, plus virulent, auquel le système immunitaire de cette classe d'âge n'avait jamais encore été confronté, et contre lequel ces gens n'avaient aucune mémoire immunologique qui aurait permis une production rapide d'anticorps. La population plus âgée par contre semblait avoir acquis une certaine protection immunologique lors d'une précédente épidémie de grippe. En 1957 (H2N2) et 1968 (H3N2), un réassortiment de gènes de virus humains et aviaires a donné de nouveaux antigènes viraux. Pour le système immunitaire de nombreuses personnes, ils étaient si nouveaux qu'il en a résulté une morbidité et une mortalité plus élevées; ce furent cette fois les petits enfants et les vieillards qui ont été le plus souvent touchés.

La mortalité globale de la grippe et de la pneumonie à *Influenza* n'a pas changé au cours de ces 100 dernières années, et n'a pas non plus diminué malgré les antibiotiques. Il est vrai qu'il a été démontré que les inhibiteurs de la neuraminidase, avec leur effet antiviral, procurent un bé-

néfice clinique et peuvent abrégé la durée de la grippe, pour autant que le traitement soit mis en route dans les 36 heures suivant le tout début de la maladie. Mais une question reste ouverte, à savoir si ces inhibiteurs de la neuraminidase parviennent également à diminuer la mortalité ou l'incidence des graves complications dans la population globale, car ce groupe de médicaments existe depuis quelques années seulement, et nous n'avons pas été confrontés à une grave épidémie de grippe.

Une modification ou un échange de matériel génétique peut donc donner de nouveaux microorganismes dont les antigènes sont encore inconnus du système immunitaire humain et peuvent donc être dangereux. De nouveaux virus *Influenza* pathogènes pour l'être humain peuvent résulter de l'infection de porcs par des virus pathogènes aviaires et humains. Dans le porc, ces virus de plusieurs provenances peuvent échanger un ou plusieurs de leurs 8 gènes et donc donner lieu à un nouveau virus ayant de nouvelles caractéristiques antigéniques. Après transmission de ce nouveau virus du porc à l'homme, la chaîne se poursuivra d'homme à homme et le réservoir animal ne joue plus aucun rôle dans le cycle de vie du virus.

La grippe aviaire

Différentes espèces animales, dont surtout les volailles et oiseaux aquatiques, peuvent également être contaminées et tomber malades par des virus *Influenza*, antigéniquement très différents des virus humains pathogènes et qui étaient supposés ne pas pouvoir se transmettre à l'homme. Depuis 1997 sont publiés de plus en plus de rapports de maladies parfois mortelles chez l'homme, suite à une transmission directe de virus aviaires d'un animal à un être humain (tableau 1 ). Après avoir été transmis à l'homme, ces virus semblent toutefois bloqués dans un cul-de-sac, car aucun cas de transmission d'humains contaminés par des poules à d'autres humains n'est connu, ou uniquement de très rares cas assez mal documentés.

En 2004, le virus *Influenza* H5N1 aviaire a provoqué une épidémie chez les volailles en Asie du Sud-Est, ce qui a donné de très grandes pertes

Tableau 1. Cas documentés de grippe aviaire chez l'être humain [jusqu'au 23.10.2004].

| Année | Sous-type | Pays | Vecteur | Nombre de cas | Décès |
|-------|-----------|------------|-----------------------|---------------|-------|
| 1997 | H5N1 | Hongkong | Poules, canards, oies | 18 | 6 |
| 1999 | H9N2 | Hongkong | Poules | 2 | 0 |
| 2003 | H5N1 | Hongkong | ? | 2 | 1 |
| 2003 | H7N7 | Pays-Bas | Poules | 83* | 1 |
| 2003 | H9N2 | Hongkong | ? | 1 | 0 |
| 2003 | H7N2 | Etats-Unis | ? | 1 | 0 |
| 2004 | H7N3 | Canada | Poules | 2 | 0 |
| 2004 | H5N1 | Vietnam | Poules | 39 | 28 |
| 2004 | H5N1 | Thaïlande | Poules | 17 | 12 |

* 79 patients avec conjonctivite, 10 maladies systémiques (*Influenza*)

chez ces animaux et des abattages de masse, dans le but de stopper cette épidémie. Au Vietnam et en Thaïlande, 56 personnes ont été atteintes par cette grippe aviaire, dont 40 (71%) sont décédées [1]. Cette épidémie de grippe chez les volailles en Asie du Sud-Est est actuellement surtout considérée comme une catastrophe économique. Les rares cas d'êtres humains décédés de la grippe aviaire annoncés dans la presse dans cette région éloignée – que nous considérons d'ailleurs comme «sous-développée» – nous touchent probablement peu et se fondent dans le brouhaha de l'*infotainment* général. L'interdiction d'importation de volailles asiatiques peut, il est vrai, faire mal au porte-monnaie, mais est volontiers acceptée comme rassurante car ces virus dangereux sont ainsi maintenus à bonne distance de nous.

D'où viennent ces nouveaux virus potentiellement pathogènes pour l'être humain?

Les études génétiques et écologiques des souches de virus indiquent que ce sont des canards qui ont été à l'origine de l'épidémie chez les volailles au sud de la Chine en 2004 [2]. Il s'agit d'un génotype Z de virus *Influenza* H5N1, qui date probablement de 2002 et qui s'est très rapidement répandu chez les poules dans d'autres parties de l'Asie du Sud-Est. C'est ce même génotype qui est également responsable des cas humains de grippe aviaire. L'hémagglutinine et les gènes de la neuraminidase viraux proviennent d'un virus H5N1 d'oies de Guangdong (Chine) qui avait déjà provoqué les premières maladies et les premiers décès chez l'être humain à Hongkong en 1996. Comparativement à la souche isolée en 1996, ce nouveau type de virus contient 6 gènes d'autres provenances, intégrées par *réarrangement* génétique. Le mécanisme de la dissémination de ce nouveau type de virus n'est pas clair. D'autres auteurs postulent une dissémination par oiseaux migrateurs.

Certains micro-organismes, dont de très nombreux virus, peuvent passer la barrière dite d'espèce. Cela se produit généralement lorsque des êtres humains entrent en contact avec des micro-

organismes déjà «capables» de provoquer une infection chez l'humain. Mais il peut également se produire des modifications génétiques de ces pathogènes, ce qui fait qu'une infection d'un nouvel hôte est possible. L'importance épidémiologique de la transmission de micro-organismes de l'animal à l'homme dépend de plusieurs facteurs, dont le nombre et la densité des animaux hôtes, la fréquence à laquelle des humains susceptibles sont en contact avec ce réservoir animal et la biologie de ces micro-organismes, y compris leur mode de transmission. Les conditions d'une pandémie chez l'être humain seraient alors réalisées si les micro-organismes zoonotiques antigénétiquement nouveaux pouvaient se transmettre efficacement d'homme à homme [3].

Y a-t-il maintenant des indices que les virus de la grippe aviaire aient le potentiel d'être virulents chez l'être humain et de se transmettre d'homme à homme?

Des examens de laboratoire montrent que les virus H5N1 aviaires auraient pu développer une virulence plus marquée pour les mammifères ces dernières années: entre 1999 et 2002, des virus ont été isolés chez des canards sains, avec lesquels il a été possible expérimentalement, en laboratoire, d'infecter des canards et des souris. Ces études ont montré que les virus isolés pendant plusieurs années sont devenus pathogènes pour les souris et, dans une moindre mesure, pour les poules [4]. D'autres expérimentations animales ont montré que des chats domestiques ont développé une infection symptomatique après inoculation intratrachéale de virus *Influenza* A H5N1 aviaires, dont certains sont morts. Ces animaux ont excrété des virus après 3 jours et contaminé d'autres chats avec lesquels ils ont été en contact au laboratoire. Ces derniers ont également développé une infection symptomatique. Des chats ont également pu être infectés par de la viande de volailles contaminée par le virus H5N1 et sont tombés malades. A l'histologie, ils présentaient des lésions alvéolaires diffuses, semblables à celles trouvées chez les êtres humains décédés [5]. Ces découvertes impliquent que les chats peuvent être contaminés dans la nature par des poules ou des oiseaux infectés. En Thaïlande, 2 tigres et 2 léopards sont effectivement morts d'une grippe à H5N1 [6]. Nul ne peut dire si les chats jouent un rôle de réservoir animal ou sont impliqués dans la transmission de virus entre poules, oiseaux et êtres humains. L'expérimentation montre en outre que les virus *Influenza* aviaires adaptent leur cycle de vie aux mammifères dans le chat, ce qui pourrait accroître le risque de pandémie chez l'être humain.

En résumé, un génotype H5N1 de virus *Influenza*

A s'est installé chez les volailles en Asie du Sud-Est. Ce virus a le potentiel d'infecter l'être humain et de provoquer une maladie grave et souvent mortelle. Jusqu'à maintenant, ce virus n'a pas été transmis d'homme à homme, ou tout au plus dans de très rares cas. Les canards semblent jouer un rôle important en tant que réservoir de ce virus, dans lequel l'évolution virale a éventuellement donné lieu à une virulence potentiellement plus marquée pour les mammifères et les êtres humains au cours de ces dernières années. Des mammifères peuvent en outre probablement être infectés, comme les chats, chez lesquels un

génotype dont le cycle de vie s'adapte aux mammifères peut éventuellement évoluer. Il est donc possible qu'un nouveau type d'*Influenza* ayant le potentiel de se transmettre d'homme à homme risque de se développer. Un vaccin également efficace contre la grippe aviaire est en développement mais la recherche s'annonce difficile en raison des modifications génétiques perpétuelles et imprévues des virus *Influenza* pathogènes pour l'être humain ainsi que des virus aviaires connus jusqu'ici.

Traduction Dr G.-A. Berger

Références

- 1 Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, et al. World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-88.
- 2 Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJ, Xu KM, Duan L, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209-13.
- 3 Klempner MS, Shapiro DS. Crossing the species barrier - one small step to man, one giant leap to mankind. *N Engl J Med* 2004;350:1171-2.
- 4 Chen H, Deng G, Li Z, Tian G, Li Y, Jiao P, et al. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10452-7.
- 5 Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004;306:241.
- 6 Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] 2004 (in press).

Correspondance:
Prof. Dr Rainer Weber
Abteilung Infektionskrankheiten
und Spitalhygiene
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
infweb@usz.unizh.ch